

CHAPITRE 1

Enthésite et rhumatisme psoriasique : de la physiopathologie au traitement

A. Frazier-Mironer, P. Richette

Résumé

Dans le rhumatisme psoriasique, le rôle de l'enthésite apparaît comme prépondérant dans l'initiation de l'inflammation articulaire et osseuse. Ce phénomène est notamment observé dans les atteintes articulaires des interphalangiennes distales, plus prépondérantes chez les patients atteints de psoriasis unguéal, reflétant la grande proximité entre l'enthèse distale du tendon extenseur et la matrice de l'ongle. La synovite articulaire est considérée comme secondaire à l'inflammation de l'enthèse, transmise par contiguïté via le « complexe synovio-enthésal ».

L'enthèse est un tissu aux propriétés particulières, à l'interface entre les tendons et les os. Elle constitue un micro-environnement immunitaire spécifique, sous l'influence de facteurs combinés incluant les contraintes mécaniques, la susceptibilité génétique, une activation de l'immunité (potentiellement d'origine microbienne). Ces éléments induisent des stimuli inflammatoires, en particulier par le biais de la prostaglandine E2 et de lymphocytes résidents répondant à l'interleukine 23 et produisant de l'interleukine 17 et du TNF α , conduisant à l'enthésite.

L'évaluation clinique des enthésites peut poser des difficultés, du fait de la fréquence des douleurs tendineuses mécaniques ou fibromyalgiques dont la symptomatologie peut être voisine. L'imagerie, notamment par échographie et IRM, peut permettre de mieux caractériser les enthésites et de chercher des signes spécifiques d'inflammation active des enthèses.

L'effet des diverses classes thérapeutiques utilisables dans le rhumatisme psoriasique (traitements de fond classiques, petites molécules, biothérapies) sur ces manifestations particulières est variable. Il est donc important de prendre en compte la présence d'enthésites dans les choix thérapeutiques pour la prise en charge du rhumatisme psoriasique.

Introduction

Les enthèses sont des structures de transition à constitution toute particulière, impliquées de manière prépondérante dans la pathogénie du rhumatisme psoriasique et des spondyloarthrites. Leur évaluation clinique peut être complexe, et l'apport de l'imagerie peut parfois être nécessaire, notamment pour en évaluer la nature inflammatoire. L'élargissement de l'arsenal thérapeutique pour le rhumatisme psoriasique au cours des dernières années permet de proposer de nombreuses options efficaces sur les enthésites.

Enthèses : définitions et structure

Les enthèses (terme dérivé du grec ancien, insertion) sont les sites d'insertion des tendons et ligaments à la surface des os. Leur situation d'interface et leur composition tissulaire leur confèrent un rôle actif dans la locomotion. Elles sont essentielles pour la transduction des forces mécaniques des muscles aux os du squelette via les tendons, ainsi que pour la stabilisation des articulations via les ligaments [1].

Les enthèses sont le plus souvent situées juste à proximité des articulations, bien qu'en dehors de la cavité articulaire; elles peuvent aussi se situer au sein d'une articulation (enthèses des ligaments croisés des genoux, sacro-iliaques...) ou à distance de toute articulation synoviale (insertion du tendon d'Achille, enthèses du rachis) [2].

La structure des enthèses est particulière, permettant à ce tissu d'interface entre os « dur » et tendons/ligaments « mous » de remplir ses fonctions non seulement de fixation et d'interface, mais également de transmission du mouvement et des forces mécaniques. Cela est rendu possible par les caractéristiques tissulaires des enthèses, qui sont constituées d'un tissu de transition progressive. De grands progrès ont été faits sur la microanatomie des enthèses au cours de la dernière décennie. L'enthèse est constituée d'un fibrocartilage, où des zones fibreuses sont entremêlées avec des zones cartilagineuses comprenant des chondrocytes et de la matrice extracellulaire. Le collagène de type I (présent dans l'os) est peu présent, tandis que le collagène de type II (présent dans le cartilage) et les protéoglycanes sont prédominants. Ce tissu de transition perd les orientations des fibres tendineuses dont il provient, et se minéralise à proximité de l'os vers lequel il transitionne. Cette nature fibrocartilagineuse confère à l'enthèse ses propriétés biomécaniques caractéristiques, alliant solidité et élasticité [3, 4].

Physiopathologie de l'enthésite

L'enthésite, ou inflammation de l'enthèse, est une caractéristique importante et hautement spécifique des spondyloarthrites en général, et tout particulièrement du rhumatisme psoriasique. En effet, l'hypothèse pathogénique prédominante est que l'enthèse soit le point de départ de l'inflammation ostéo-articulaire observée dans le rhumatisme psoriasique. Ainsi, les synovites seraient

consécutives aux enthésites, phénomène primitif qui diffuserait jusqu'aux structures de proximités par le biais du « complexe synovio-enthéséal », c'est-à-dire d'une transition entre l'enthèse et les structures synoviales [5]. Ce phénomène apparaît spécifique des spondyloarthrites, et pourrait constituer une différence majeure de pathogénie vis-à-vis de la polyarthrite rhumatoïde au cours de laquelle l'inflammation a pour origine principale le tissu synovial. Il pourrait aussi expliquer les caractéristiques spécifiques du rhumatisme psoriasique et des spondyloarthrites : atteintes axiales (enthèses rachidiennes), des sacro-iliaques et de la paroi thoracique antérieure (zones anatomiques particulièrement riches en enthèses), atteintes périphérique n'épargnant pas les interphalangiennes distales, avec la spécificité de la proximité entre enthèse distale des doigts et matrice unguéale, ayant pu faire dire que l'ongle pourrait être une enthèse, ou du moins sa partie visible.

Cependant, l'enthésite peut aussi être secondaire à des pathologies mécaniques, comme l'aponévrosite plantaire, le tennis-elbow par exemple. Dans ce cas, le rôle d'un excès de stress mécanique sur les zones touchées est prépondérant. Le caractère localisé et l'horaire mécanique de la douleur permettent le plus souvent de distinguer ces enthésites d'origine mécanique, habituellement dénommées tendinites ou tendinopathies, des enthésites d'origine inflammatoire entrant dans le cadre des spondyloarthrites.

Le rôle du stress mécanique semble toutefois tout aussi important dans les enthésites inflammatoires. À l'échelle microanatomique, rien ne laisse penser que les caractéristiques des enthésites mécaniques et inflammatoires sont différentes; il s'agirait plutôt d'une diminution du seuil de déclenchement de l'enthésite dans le contexte de spondyloarthrite. Certains auteurs sont allés jusqu'à décrire un « phénomène de Koebner » squelettique, locution utilisée pour décrire un phénomène de sensibilité accrue au stress mécanique des enthèses de patients psoriasiques par rapport à des personnes sans psoriasis [5]. L'origine de ce « dérèglement » reste spéculative; différents facteurs génétiques sont potentiellement en cause, comme les gènes du CMH de classe I [6], les polymorphismes du récepteur de l'IL-23, ou une rupture de la barrière épithéliale cutanée ou digestive qui pourrait impliquer un rôle du microbiote.

Du point de vue immunologique, le déclenchement de l'enthésite semble impliquer prioritairement l'immunité innée, sous l'influence du stress mécanique, sans que les mécanismes moléculaires impliqués dans cette réaction soient élucidés [1, 7]. La décharge des membres inférieurs chez la souris permet de réduire l'enthésite achilléenne, confirmant le rôle majeur du stress mécanique [8]. Les cellules mésenchymateuses résidentes de l'enthèse produisent de la cyclooxygénase 2, responsable d'une production locale de prostaglandine E2 (PGE2), qui joue un rôle important dans l'enthésite, comme le démontre l'effet remarquable des AINS sur les manifestations des spondyloarthrites. En réponse à la PGE2, se produisent une vasodilatation, un recrutement de neutrophiles de la moelle osseuse vers l'enthèse, conduisant à une réaction d'ostéite locale.

Le rôle de la voie IL-23-IL-17 apparaît majeur.

L'IL23 est une cytokine dérivant des macrophages et des cellules dendritiques. Sa surexpression *in vivo* induit des enthésites [9]. Il a été démontré qu'au sein des enthèses résident des cellules porteuses du récepteur à l'IL-23, répondant à la stimulation par cette cytokine [9]. Parmi elles, des cellules $T\gamma\delta$, connues pour être de grandes productrices d'IL-17 et de $TNF\alpha$, et pour jouer un rôle à l'interface entre les immunités innée et acquise [10]. D'autres cellules sensibles à l'IL-23 pourraient participer, notamment des cellules lymphoïdes innées de type 3 [11]. De plus, la PGE2 induit une production d'IL-17 [12].

L'IL-17 semble être la cytokine cruciale pour les manifestations inflammatoires locales, par le recrutement direct de neutrophiles et leur activation, et en jouant un rôle d'amplificateur de l'enthésite, via l'induction de la production de diverses cytokines, comme le GM-CSF, l'IL-6, l'IL-8. Les neutrophiles vont également jouer un rôle d'amplificateur, ainsi que les macrophages, pour le développement de l'enthésite.

L'enthésite s'accompagne de l'induction d'une formation osseuse caractéristique au site de l'enthèse en réponse à l'inflammation locale : les enthésophytes. Cette formation osseuse est considérée comme une réponse tissulaire à la suite du pic d'inflammation [1]. Elle est très probablement liée à une différenciation des cellules souches mésenchymateuses pluripotentes vers les voies chondroblastiques et ostéoblastiques, formant du cartilage et de l'os. Des phénomènes proches de ceux impliqués dans la réparation après une fracture ont pu être observés. On retrouve un rôle de médiateurs déjà identifiés à la phase précédente : l'IL-17 active les cellules souches mésenchymateuses, la PGE2 favorise une différenciation ostéoblastique. La production osseuse aux sites d'enthèses implique par ailleurs les médiateurs bien connus de l'ostéoblastogenèse, comme Hedgehog, PTHrp, les BMPs, Wnt et sa balance avec ses inhibiteurs Dkk1 et la sclerostine [1, 13].

Comment évaluer les enthésites ?

Clinique

L'évaluation clinique des enthésites est difficile et limitée par les caractéristiques anatomiques de ces structures et leur caractère ubiquitaire, puisque plus de 100 enthèses peuvent être dénombrées dans l'organisme [1]. Le rôle du stress mécanique dans la pathogénie de l'enthésite induit une fréquence accrue des manifestations aux membres inférieurs ou sur les zones les plus sollicitées mécaniquement par les activités quotidiennes, ce qui peut aussi rendre difficile la distinction avec une tendinopathie mécanique.

La définition clinique de l'enthésite est la douleur à la palpation de sites spécifiques d'insertion des tendons [13]. Cependant, il n'est pas certain que la douleur de l'enthèse soit corrélée à une inflammation, ni que l'absence de douleur permette d'écarter une inflammation locale. Les signes inflammatoires locaux tels que le gonflement des parties molles ou la rougeur locale sont le plus souvent absents, même dans d'authentiques enthésites inflammatoires.

Une déformation locale liée à la formation d'enthésophytes peut parfois être perceptible. Pour le clinicien, la difficulté reste de distinguer une douleur d'enthésite inflammatoire d'une sensibilité à la palpation non spécifique, ou de syndromes fibromyalgiques primitifs ou secondaires.

Différents scores cliniques d'évaluation des enthésites ont été développés, principalement à des fins d'essais cliniques (tableau 1.1). Bien que simples à réaliser, leur utilisation n'est pas habituelle en pratique courante, probablement du fait du caractère difficile à interpréter de ces manifestations aux enthèses. Toutefois, le score LEI est un composant du critère de réponse clinique composite MDA (*Minimal Disease Activity*), proposé comme objectif thérapeutique dans l'étude TICOPA ayant démontré l'intérêt d'une stratégie de *treat to target* dans le traitement du rhumatisme psoriasique [14].

TABLEAU 1.1. Scores cliniques proposés pour l'évaluation des enthésites.

Score	Nombre d'enthèses évaluées	Caractéristiques
SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)	16	Périphériques principalement (talons, genoux, trochanters, épaules, coudes)
LEI (Leeds Enthesitis Index)	6	Périphériques (Achille, épicondyle latéral, fémur distal médial)
MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score)	13	Axiales : costales, crêtes iliaques, Périphérique : Achille uniquement
MEI (Mander Enthesitis Index)	66	Rachis et périphériques, n'est plus utilisé en raison d'une faisabilité difficile

Imagerie

La difficulté à évaluer cliniquement les enthésites, et surtout à distinguer les douleurs d'enthèses d'origine mécanique et inflammatoire, a amené à proposer diverses méthodes d'imagerie des enthèses [15].

Lorsqu'il s'agit d'identifier la nature inflammatoire d'une enthésite, les modalités d'imagerie les plus adaptées sont celles permettant d'identifier cette inflammation : on se tournera donc plus volontiers vers l'IRM, l'échographie, voire l'imagerie nucléaire, même si cette dernière modalité est moins usitée.

L'IRM permet de détecter l'ostéite à proximité de l'enthèse, par un signal dit « œdémateux » (hypoT1, hyperT2) de la moelle osseuse adjacente à l'enthèse. L'extension de cet œdème osseux peut parfois permettre de distinguer les enthésites inflammatoires des enthésites mécaniques. Elle permet un accès plus facile aux enthésites « de profondeur », comme celles du rachis ou du bassin,

non accessibles à l'échographie. L'IRM corps entier peut également être intéressante pour une cartographie globale des enthésites [16].

L'échographie, quant à elle, est facile d'accès et idéale pour l'exploration des enthèses superficielles [17]. En mode B, on appréciera la structure de l'enthèse, les remaniements de l'os à proximité de celle-ci, la présence d'enthésophytes. En mode Doppler, la présence d'une hypervascularisation à l'interface os-enthèse est un signe d'enthésite inflammatoire. Les anomalies observées dans les enthésites mécaniques, elles, siègent habituellement plus à distance de l'insertion osseuse. Les études d'échographie chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique, ou même de psoriasis sans rhumatisme caractérisé cliniquement, mettent en évidence la présence d'enthésites infracliniques, ce qui n'apparaît pas chez des sujets sains ou atteints de PR [18, 19]. Cela conforte l'hypothèse d'un rôle de l'enthèse dans les premières phases de la maladie. Quelques études ont par ailleurs mis en évidence une diminution du signal Doppler aux enthèses en réponse aux AINS ou aux antiTNF.

L'imagerie par rayons X, radiographies standard ou scanner, permet de mieux distinguer les remaniements anatomiques en réponse tissulaire à l'enthésite, comme les formations osseuses, les érosions de proximité, et les remaniements de la trame osseuse en regard.

En radiographie, les anomalies observées incluent une ostéopénie péri-articulaire, des irrégularités de l'os cortical, et des érosions aux sites d'insertion, ainsi que des calcifications ou ossifications pathognomoniques de l'enthésite.

Des scores radiographiques ont été développés : le score SASSS quantifie les formations osseuses du rachis, et le score de Rathingen celles des enthèses périphériques.

Plus récemment, des travaux ont permis de monter l'intérêt du scanner à haute résolution (HR-pQCT) pour observer et quantifier la formation osseuse dans le rhumatisme psoriasique, ainsi que pour en suivre l'évolution [20]. Ces études confirment là encore le caractère très précoce de ces anomalies structurales dans l'histoire naturelle du rhumatisme psoriasique, et leur absence chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Enfin, le traitement antiTNF arrête l'évolution des érosions osseuses, mais ne stoppe pas la formation d'enthésophytes, dont le mécanisme de formation est probablement sous l'influence d'autres facteurs.

Parmi les innovations, le scanner double énergie avec injection d'iode permettrait d'obtenir une visibilité de la microstructure des enthèses et une évaluation de l'inflammation locale [15].

Épidémiologie des enthésites du rhumatisme psoriasique

En dépit des difficultés d'évaluation clinique et en imagerie des enthésites, des études épidémiologiques ont été conduites pour évaluer la place des enthésites dans le rhumatisme psoriasique.