

MAY Y. CHOI

M.D., MPH, FRCPC



La D^{re} May Choi est rhumatologue et clinicienne scientifique. Elle est devenue professeure adjointe à la Cumming School of Medicine de l'Université de Calgary en 2020 et est membre de l'Institut McCaig pour la santé des os et des articulations. En tant que chercheuse en début de carrière, ses recherches portent sur la découverte et la validation de biomarqueurs pour la prédiction des résultats cliniques dans les maladies rhumatismales auto-immunes, et sur la prévention de maladies auto-immunes et des complications liées à la maladie.

Elle dirige un laboratoire de recherche et une biobanque pour des collaborateurs locaux, nationaux et internationaux. Son parcours et sa formation comprennent une maîtrise en santé publique en épidémiologie à l'université Harvard et une bourse de recherche sur le lupus au Brigham and Women's Hospital (Boston, MA) sous la supervision de la D^{re} Karen Costenbader (épidémiologiste, spécialiste du lupus et professeur de médecine à l'École de médecine de Harvard). La D^{re} Choi est également directrice adjointe du laboratoire MitogenDx pour les nouveaux tests d'autoanticorps et de biomarqueurs pour les maladies autoimmunes et directrice adjointe de la recherche pour le Centre d'excellence sur le lupus de l'Université de Calgary, qui complètent ses recherches.

Affiliations :

École de médecine Cumming, Université de Calgary

DIANNE MOSHER

M.D., FRCPC



La D^{re} Mosher est doyenne associée du service de santé autochtone, locale et mondiale et professeure de médecine à la Cumming School of Medicine de l'Université de Calgary. Elle est l'ancienne présidente de la Société canadienne de rhumatologie et de l'Alliance de l'arthrite du Canada.

Elle a plus de 30 ans d'expérience clinique en rhumatologie, avec une expertise en spondylarthrite et en santé autochtone. Son domaine de recherche porte sur les résultats cliniques, les modèles de soins et les changements systémiques.

Affiliations :

École de médecine Cumming, Université de Calgary

Approche de la prise en charge de l'arthrite associée à une maladie inflammatoire intestinale

Introduction

La manifestation extraintestinale la plus courante de la maladie intestinale inflammatoire (MII) est l'arthropathie. Ces pathologies ont été signalées chez près de 50 % des patients atteints de MII et sont plus fréquentes dans le cas de la maladie de Crohn (MC), en particulier de la maladie colique, et chez les femmes¹⁻⁶.

L'arthrite associée aux MII est classée comme un type de spondylarthrite (SpA). Le traitement dépend du type d'atteinte de la SpA, qui peut être subdivisée en atteinte périphérique ou axiale^{7,8}. L'approche thérapeutique consiste en une combinaison de thérapies non pharmacologiques et pharmacologiques gérées par une équipe multidisciplinaire et repose sur des décisions concertées entre les services de gastro-entérologie et de rhumatologie. Compte tenu de l'expansion rapide de l'arsenal thérapeutique pour l'arthrite associée aux MII et l'arthrite à médiation immunitaire, cet article présente une approche du traitement de l'arthrite associée aux MII, en tenant compte des recommandations formulées dans des lignes directrices récentes^{1,9-11} et des nouveaux traitements.

Enquêtes

Arthropathies périphériques

Les atteintes périphériques liées aux MII comprennent les arthrites périphériques de type 1 et 2, les arthralgies, les dactylites et les enthésites. Les critères de classification de la SpA périphérique basés sur l'Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) comprennent l'arthrite ou l'enthésite ou la dactylite, plus (A) un ou plusieurs des critères suivants : psoriasis, maladie inflammatoire de l'intestin, infection précédente, antigène leucocytaire humain B27, uvéite, sacro-iliite détectée par imagerie, ou (B) deux autres critères ou plus : arthrite,

enthésite, dactylite, douleurs dorsales inflammatoires dans le passé, antécédents familiaux de SpA⁸. Il suffit que la MII soit associée à une arthropathie périphérique pour que la SpA périphérique soit classée comme telle.

Deux types d'arthrite périphérique dans le cadre de la SpA ont été identifiés en fonction de l'atteinte articulaire et de l'évolution naturelle de la maladie¹². L'arthrite de type 1 (pauciarticulaire) se caractérise par l'atteinte de moins de cinq articulations, principalement les grosses articulations portantes des membres inférieurs. Ces arthrites sont généralement aiguës et spontanément résolutive (moins de dix semaines), sans lésions articulaires permanentes et tendent à être corrélées à l'activité de la MII. Le type 2 (polyarticulaire) affecte plus de cinq articulations, principalement les articulations des membres supérieurs, avec une distribution généralement symétrique. Elles durent généralement des mois ou des années et sont indépendantes des poussées de MII. Le diagnostic de l'arthrite périphérique repose sur l'examen clinique et peut être complété par des examens d'imagerie et des analyses sanguines (par exemple, dosage des marqueurs inflammatoires) afin d'exclure d'autres formes d'arthrite telles que l'arthrite psoriasique (AP), la polyarthrite rhumatoïde (PR), l'arthrose, ainsi que d'autres maladies du tissu conjonctif et causes d'arthralgies. Contrairement à l'AP et à la PR, par exemple, l'arthrite périphérique des patients atteints de MII n'est généralement pas érosive; l'imagerie peut alors s'avérer utile.

L'enthésite décrit une inflammation au niveau de l'insertion d'un tendon sur l'os, qui peut entraîner des érosions et une prolifération osseuse (formation d'une épine). Les symptômes comprennent la douleur, la sensibilité et l'enflure de la zone touchée. La prévalence de l'enthésite varie de 7 à 50 % dans le

cadre des MII²⁻⁶. Elle est souvent sous-diagnostiquée à l'examen physique. L'échographie est un outil de diagnostic plus sensible pour l'enthésite¹³.

La dactylite est une inflammation de l'ensemble du doigt comprenant un épaississement des tissus mous, un œdème des tissus mous, une ténosynovite du tendon fléchisseur et une synovite de l'articulation. Parallèlement à l'examen clinique, elle peut être détectée lors d'une IRM et d'une échographie. Sa prévalence est de 2 à 4 % chez les personnes atteintes de MII^{4,12}.

Arthropathies axiales

Des cas de sacro-iliite révélés par des radiographies simples ont été signalés chez 2 % à 68 % des patients atteints de MII¹⁴. Cependant, à elles seules, elles ne permettent pas de diagnostiquer une spondylarthrite axiale. Selon les critères de classification 2009 de l'ASAS pour la SpA axiale, chez les patients âgés de < 45 ans et souffrant de douleurs dorsales depuis au moins trois mois, la sacro-iliite observée à l'imagerie doit être associée à au moins une autre caractéristique de la SpA : douleurs dorsales inflammatoires, arthrite, enthésite, uvéite, dactylite, psoriasis, MII; réponse favorable aux AINS, antécédents familiaux de SpA; HLA-B27; et élévation de la CRP⁷. Les patients atteints de sacro-iliite non radiographique (sans preuve radiologique, mais détectable à l'imagerie par résonance magnétique [IRM]) peuvent également être classés dans la catégorie des SpA axiales s'ils sont positifs à l'antigène leucocytaire humain [HLA] - B27 et présentent au moins deux autres caractéristiques de SpA. Il est recommandé d'effectuer une IRM avec des séquences écho de spin pondérées en T1 [TISE], en inversion-récupération à T1 court [STIR] et en T2 avec saturation de la graisse. Selon la ligne directrice de la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in IBD, il est recommandé de procéder à une imagerie chez les patients souffrant de douleurs dorsales inflammatoires, en excluant les patients qui testent positif à l'HLA-B27¹. Seuls 25 à 75 % des patients atteints de spondylarthrite axiale associée aux MII sont positifs au HLA-B27^{2,4,15} contre 90 % des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (SA) idiopathique. Chez les patients atteints de SA, des MII cliniquement évidentes ont été observées dans 6 à 14 %^{16,17} des patients; une inflammation asymptomatique de l'intestin grêle est observée chez près de 60 % des patients atteints de SA^{18,19}.

Traitement des spondylarthropathies périphériques

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM) conventionnels non biologiques

Un traitement efficace de la MII sous-jacente est souvent suffisant pour maîtriser l'arthrite périphérique sans traitement supplémentaire. L'arthrite associée aux MII n'étant généralement pas érosive, l'objectif du traitement est la maîtrise des symptômes. Le choix du traitement doit être fait en collaboration avec le rhumatologue et le gastro-entérologue.

Après avoir optimisé le traitement des MII évolutives, il est recommandé, en présence de symptômes articulaires persistants, d'administrer un traitement de courte durée par AINS. Bien que l'on pense généralement que les AINS sont contre-indiqués chez les patients atteints de MII en raison de leurs effets néfastes potentiels sur l'activité de la maladie²⁰, de récentes études cliniques²¹, dont une revue systématique et une méta-analyse de 18 études, n'ont pas trouvé de corrélation entre la prise d'AINS et le risque d'exacerbation de la MC et de la colite ulcéreuse (CU)²². Dans une vaste étude de cohorte, les patients recevant de faibles doses d'AINS (aspirine 325 mg/jour; ibuprofène 200 mg/jour; naproxène < 220 mg/jour; ou d'AINS sur ordonnance utilisés moins d'une fois par jour) n'ont pas vu d'augmentation de l'activité de la maladie. À l'inverse, une forte dose d'AINS a entraîné une augmentation de l'activité de la maladie chez les patients atteints de MC présentant une maladie colique²³. Cependant, il est important de noter que les études cliniques examinées dans la méta-analyse étaient observationnelles. Par conséquent, il est raisonnable de recourir avec prudence à des traitements courts par AINS tout en surveillant attentivement l'activité des MII²³. En présence de symptômes nouveaux ou aggravés d'une maladie intestinale évolutive après l'instauration d'un AINS, ce dernier doit être interrompu.

Chez les patients qui ne tolèrent pas les AINS ou qui y sont résistants, un essai d'administration d'ARMM peut être initié. Le méthotrexate est généralement utilisé sous forme orale ou sous-cutanée et sa dose maximale est de 25 mg par semaine pour le traitement de l'arthrite périphérique. Le méthotrexate est souvent utilisé à faible dose avec un agent anti-TNF (facteur de nécrose tumorale) pour réduire la résistance aux médicaments. Un essai d'administration de sulfasalazine peut également être entrepris en cas d'arthrite périphérique.

Agents biologiques ou ARMM synthétiques ciblés

Chez les patients résistants aux AINS et aux ARMM non biologiques, un traitement par inhibiteur du TNF-alpha doit être instauré (**figure 1**). L'infliximab, l'adalimumab, le golimumab ou le certolizumab pegol peuvent être utilisés. L'étanercept est moins souvent utilisé, car il est inefficace dans le traitement des maladies intestinales. La décision d'instaurer ou de modifier un traitement biologique doit être prise en collaboration par le rhumatologue et le gastro-entérologue.

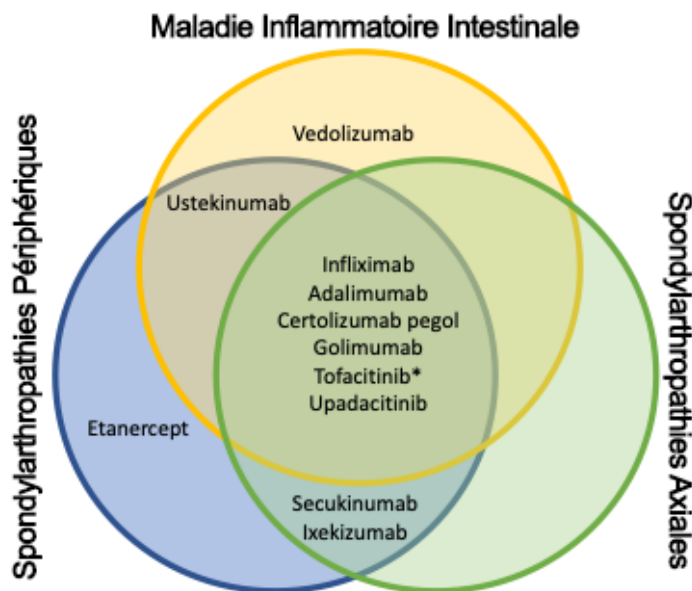


Figure 1. Agents biologiques et ARMM synthétiques ciblés utilisés dans le traitement de la MII et des SpA.*Le tofacitinib n'est pas efficace pour la maladie de Crohn.

Les solutions de remplacement pour les patients qui ont essayé plusieurs anti-TNF sont les inhibiteurs de l'interleukine (IL) 12/23 (ustekinumab) et les inhibiteurs de la Janus kinase (JAK) (tofacitinib et upadacitinib). Bien qu'aucun des essais cliniques portant sur ces traitements des MII n'ait directement évalué leur effet sur l'AP associée aux MII, il s'agit d'options thérapeutiques viables puisqu'elles se sont avérées efficaces pour d'autres SpA. L'ustekinumab est actuellement indiqué à la fois pour la MC et l'AP. Le tofacitinib et l'upadacitinib sont des traitements efficaces à la fois pour les MII et pour la SpA, y compris la SA, l'AP et la PR. À l'inverse, dans une analyse post hoc des essais sur le vedolizumab chez des patients atteints de MII, certains patients présentent une amélioration de l'arthralgie/arthrite, peut-être liée à une meilleure maîtrise de l'inflammation intestinale²⁴.

De courts traitements aux corticostéroïdes par voie générale peuvent être utilisés comme traitement de transition pour les patients qui ont besoin d'un

soulagement rapide jusqu'à ce que l'ARMM fasse effet. Des injections locales de stéroïdes dans les articulations peuvent également être utilisées si un petit nombre d'articulations sont touchées.

Enthésite et dactylite

Le traitement de l'enthésite et de la dactylite est semblable à celui de l'arthrite axiale dans le cadre de la SpA. Les AINS sont l'agent thérapeutique initial recommandé. Les ARMM non biologiques classiques sont inefficaces. Les injections locales péri-tendineuses de glucocorticoïdes peuvent être bénéfiques, bien qu'elles soient associées à un risque accru de rupture du tendon d'Achille, du tendon rotulien et du quadriceps; par conséquent, ces localisations doivent être évitées. Les recommandations 2015 du GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) indiquent que des injections locales de glucocorticoïdes peuvent être envisagées en cas de dactylite¹¹. Depuis la publication de ces lignes directrices, d'autres traitements ont vu le jour et les injections ne doivent être envisagées que si les autres traitements ont échoué ou sont contre-indiqués.

Pour les patients qui ne répondent pas aux AINS ou aux injections de corticostéroïdes, les ARMM biologiques sont efficaces. Sur la base de données limitées²⁵, un anti-TNF tel que l'infliximab, le golimumab ou le certolizumab peut être instauré. Des études cliniques sur l'AP ont démontré que l'enthésite peut être traitée avec d'autres traitements qui sont également efficaces dans le cadre des MII. Il s'agit, du tofacitinib et de l'upadacitinib. L'infliximab, le certolizumab, l'ustekinumab, le tofacitinib et l'upadacitinib se sont avérés bénéfiques pour la dactylite chez les patients atteints d'AP²⁶.

Traitement des spondylarthropathies axiales

Le traitement de la SpA axiale dans les MII est semblable à celui des formes idiopathiques de SpA axiale. Des lignes directrices récentes ont été publiées sur le traitement de la SA et de la SpA axiale non radiographique. Il s'agit notamment de l'édition 2019 de l'American College of Rheumatology (ACR)/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN)⁹ et la mise à jour 2016 des recommandations de prise en charge de la SpA axiale de l'Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) — European League Against Rheumatism (EULAR)¹⁰. Des lignes directrices canadiennes devraient être publiées prochainement.

Traitements non pharmacologiques

Les exercices pour le dos sont la pierre angulaire du traitement de la SA pour améliorer ou maintenir la souplesse et la posture de la colonne vertébrale et du thorax. Une récente analyse Cochrane de 14 essais contrôlés à répartition aléatoire portant sur 1 579 participants atteints de SA a démontré que les programmes d'exercice améliorent légèrement la fonction, réduisent la douleur et diminuent l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient, par rapport à l'absence d'intervention²⁷. Plus précisément, les lignes directrices 2019 de l'ACR recommandent des interventions de kinésithérapie en milieu terrestre plutôt qu'aquatique⁹.

ARMM non biologiques

Pour les patients atteints de MII et de SpA axiale avec une MII maîtrisée et une maladie axiale légère, un essai d'AINS peut être envisagé. Les lignes directrices 2019 de l'ACR ne recommandent aucun AINS en particulier pour diminuer les symptômes des MII⁹. Pour les patients atteints d'une maladie axiale qui sont intolérants ou résistants aux AINS, il n'y a pas de données probantes en faveur de l'utilisation de la sulfasalazine (SSZ) ou de tout autre ARMM conventionnel non biologique tel que le méthotrexate, en tant que traitement de deuxième intention. Si les patients ne présentent pas d'arthrite périphérique importante, ces médicaments ne sont pas efficaces pour maîtriser l'inflammation axiale. L'utilisation de corticostéroïdes par voie générale est également fortement déconseillée.

Agents biologiques ou ARMM ciblés

Les anti-TNF (par exemple, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol et golimumab) (**figure 1**) sont les agents biologiques standard de première intention, car ils permettent de maîtriser la maladie axiale, les MII et d'autres manifestations extra-intestinales des MII. Le choix du traitement doit faire l'objet d'une collaboration entre le rhumatologue et le gastro-entérologue, car de nombreux facteurs doivent être pris en considération. Les lignes directrices 2019 de l'ACR recommandent de manière conditionnelle le traitement de la SpA axiale radiographique ou non radiographique par un anti-TNF par rapport à un traitement par d'autres produits biologiques⁹. Soulignons à nouveau que dans ce contexte, l'exception est l'étanercept, car bien qu'il puisse servir à traiter la maladie axiale, il ne s'agit pas d'un traitement efficace pour les MII. En outre, si les traitements par anticorps monoclonaux anti-interleukine (IL) 17A, secukinumab et ixékizumab sont recommandés dans la SA idiopathique, ils sont non seulement inefficaces dans les MII, mais ont été associés à des poussées de MII nouvelles ou

préexistantes après l'instauration du traitement. Chez les patients résistants aux anti-TNF ou incapables de les prendre, le tofacitinib et l'upadacitinib^{28, 29} peuvent être utilisés, car ce sont des traitements efficaces à la fois pour la CU et la SA. L'upadacitinib est efficace pour la MC. L'ustekinumab et les inhibiteurs de l'IL 23 ne sont pas recommandés en raison de leur manque d'efficacité dans la SpA axiale, comme l'ont démontré trois essais cliniques contrôlés par placebo³⁰.

Combinaison de médicaments biologiques

L'utilisation de traitements combinés pour les MII peut être envisagée dans les cas difficiles à maîtriser ou en présence de caractéristiques extra-articulaires, principalement observées dans l'arthrite. Il n'existe pas d'essais portant sur l'efficacité ou l'innocuité des traitements combinés, mais seulement des séries de cas et des rapports de cas. Le traitement combiné le plus fréquemment utilisé pour les MII et la SpA est le vedolizumab ou l'ustekinumab avec un agent anti-TNF. Aucun problème d'innocuité sérieux n'a été signalé dans les rapports d'études de cas à ce jour³¹. Il y a peu de données probantes à l'appui de l'utilisation du tofacitinib et de l'upadacitinib en association avec d'autres médicaments biologiques. Bien que des plans cliniques aient démontré l'efficacité du tofacitinib dans la SpA axiale, il n'est pas approuvé pour cette indication au Canada.

Conclusion

La prise en charge de l'arthrite associée aux MII s'est améliorée depuis vingt ans avec l'introduction d'ARMM biologiques et synthétiques ciblés. Les recherches futures visant à améliorer la compréhension par les praticiens de la pathogenèse de l'arthrite associée aux MII mèneront à un choix plus large de thérapies pour l'arthrite à médiation immunitaire et les MII, et d'aboutir à une guérison.

Correspondance :

D^{re} May Choi

Courriel : may.choi@ucalgary.ca

Divulgence de renseignements financiers :

MC : **Honoraires des consultants :** AstraZeneca, GSK, Mallinckrodt Pharmaceuticals, MitogenDx, Werfen International, Organon; directeur associé de MitogenDx.

DM : Aucun

Références

- Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):239-54.
- de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol*. 2000;27(12):2860-5.
- Lanna CC, Ferrari Mde L, Rocha SL, Nascimento E, de Carvalho MA, da Cunha AS. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clin Rheumatol*. 2008;27(4):503-9.
- Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol*. 2002;29(3):511-5.
- Salvarani C, Vlachonikolis IG, van der Heijde DM, Fornaciari G, Macchioni P, Beltrami M, et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(12):1307-13.
- Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, Aydinoglu OT, Cetinkaya H, Duzgun N, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int*. 2006;26(7):663-8.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe 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*. 2009;68(6):777-83.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe 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. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):25-31.
- Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1599-613.
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-91.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1060-71.
- Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42(3):387-91.
- Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: Enthesitis: New Insights Into Pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(2):312-22.
- Evans J, Sapsford M, McDonald S, Poole K, Raine T, Jadon DR. Prevalence of axial spondyloarthritis in patients with inflammatory bowel disease using cross-sectional imaging: a systematic literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X21996973.
- Steer S, Jones H, Hibbert J, Kondeatis E, Vaughan R, Sanderson J, et al. Low back pain, sacroiliitis, and the relationship with HLA-B27 in Crohn's disease. *J Rheumatol*. 2003;30(3):518-22.
- Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):65-73.
- Stolwijk C, Essers I, van Tubergen A, Boonen A, Bazelier MT, De Bruin ML, et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1373-8.
- Cypers H, Varkas G, Beekman S, Debusschere K, Vogl T, Roth J, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1357-62.
- Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, Carron P, Jans L, Colman R, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):414-7.
- Cipolla G, Crema F, Sacco S, Moro E, de Ponti F, Frigo G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease: current perspectives. *Pharmacol Res*. 2002;46(1):1-6.
- Cohen-Mekelburg S, Van T, Wallace B, Berinstein J, Yu X, Lewis J, et al. The Association Between Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Inflammatory Bowel Disease Exacerbations: A True Association or Residual Bias? *Am J Gastroenterol*. 2022;117(11):1851-7.
- Moninuola OO, Milligan W, Lochhead P, Khalili H. Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(11):1428-39.
- Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SR. A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(6):751-7.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Colombel JF, Byrne SO, Khalid JM, Kempf C, Geransar P, Bhayat F, Rubin DT. Incidence of Arthritis/Arthralgia in Inflammatory Bowel Disease with Long-term Vedolizumab Treatment: Post Hoc Analyses of the GEMINI Trials. *J Crohns Colitis*. 2019 Jan 1;13(1):50-57. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy125. PMID: 30203005; PMCID: PMC6302953.
- Dougados M, Combe B, Braun J, Landewe R, Sibilia J, Cantagrel A, et al. A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1430-5.
- Mourad A, Gniadecki R. Treatment of Dactylitis and Enthesitis in Psoriatic Arthritis with Biologic Agents: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2020;47(1):59-65.
- Regnaud JP, Davergne T, Palazzo C, Roren A, Rannou F, Boutron I, et al. Exercise programmes for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10(10):CD011321.
- van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10214):2108-17.
- Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubnyy D, Maksymowych WP, van der Heijde D, Kim TH, et al. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10349):369-79.
- Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wang Y, et al. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(2):258-70.
- Gold SL, Steinlauf AF. Efficacy and Safety of Dual Biologic Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2021;17(9):406-14.