



**HAL**  
open science

# Étude de la relation entre la nature du traitement et la réponse thérapeutique selon la forme clinique du syndrome SAPHO de l'adulte à partir d'une cohorte multicentrique normande analysée rétrospectivement

Pauline Brevet

## ► To cite this version:

Pauline Brevet. Étude de la relation entre la nature du traitement et la réponse thérapeutique selon la forme clinique du syndrome SAPHO de l'adulte à partir d'une cohorte multicentrique normande analysée rétrospectivement. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03428487

**HAL Id: dumas-03428487**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03428487v1>**

Submitted on 15 Nov 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

Année 2021

N°

**THESE  
POUR LE DOCTORAT  
EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

PAR

Pauline BREVET

Née le 29/04/1987 à Rouen

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 octobre 2021 à Rouen

**Étude de la relation entre la nature du traitement et la réponse thérapeutique selon la forme clinique du syndrome SAPHO de l'adulte à partir d'une cohorte multicentrique normande analysée rétrospectivement**

**Président du Jury :**

Monsieur le Professeur Thierry LEQUERRE

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Professeur VITTECOQ

**Membres du Jury :**

Monsieur le Docteur Didier ALCAIX

Monsieur le Docteur Paul MICHELIN

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie

Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie

Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>surnombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney <b>GILARD</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire

M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

#### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

#### **ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS**

Mme Justine <b>SAULNIER</b>	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

## II - PHARMACIE

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie

Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEUIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b> santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Chervin <b>HASSEL</b>	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline <b>LECOINTRE</b>	Physiologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie



M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBÉ</b>	Parasitologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie

### **PAU-PH**

M. Mikaël **DAOUPHARS**

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde **GUERIN** Anglais

### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie
M. Henri <b>GONDÉ</b>	Pharmacie

### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Soukaina <b>GUAOUA-ELJADDI</b>	Informatique
Mme Clémence <b>MEAUSSONE</b>	Toxicologie

### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT**

Mme Ramla **SALHI** Pharmacognosie

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie <b>PEZZINO</b>	Orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*



## Table des matières

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>13</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>18</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>19</b>
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>20</b>
<b>II. MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>21</b>
1. <i>Patients</i> .....	21
2. <i>Données radiologiques</i> .....	22
3. <i>Les données cliniques rhumatologiques</i> .....	25
4. <i>Traitements</i> .....	25
5. <i>Aspect éthique</i> .....	26
6. <i>Analyses statistiques</i> .....	26
<b>III. RESULTATS .....</b>	<b>26</b>
1. <i>Données démographiques et radio-cliniques de la cohorte des 34 patients adultes atteints de SAPHO en considérant la population totale et les 2 groupes d'intérêt</i> .....	26
a) Inclusion des patients dans l'étude et classement dans les groupes définis par une atteinte osseuse ou articulaire/mixte.....	26
b) Données démographiques et manifestations clinico-radiologiques globales.....	27
c) Répartition des atteintes ostéo-articulaires.....	29
(1) Distribution des atteintes osseuses.....	29
(2) Distributions des atteintes articulaires axiales .....	30
(3) Distributions des atteintes articulaires périphériques.....	30
2. <i>Analyse des thérapeutiques utilisées dans le SAPHO</i> .....	31
a) Analyse des habitudes de prescription .....	31
(1) Traitements reçus avant introduction de BPs ou de DMARDs .....	31
(2) Choix thérapeutiques des prescripteurs en fonction de l'atteinte ostéo-articulaire dominant le tableau clinique.....	32
(3) Face à une même maladie, l'attitude des prescripteurs diffère-elle d'un centre à un autre ? .....	33
b) Analyse d'efficacité .....	34
(1) Efficacité des traitements selon les atteintes rhumatologiques prédominantes présentées par le patient (articulaire/mixte <i>versus</i> osseuse).....	34
(2) Recherche de facteurs influençant la survenue de la rémission .....	36
(3) Rémission du SAPHO en fonction de l'atteinte ostéo-articulaire et du nombre de lignes de traitements utilisés .....	36
<b>IV. DISCUSSION.....</b>	<b>37</b>
<b>V. CONCLUSION .....</b>	<b>42</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>43</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>46</b>

## Liste des abréviations

### A

**AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien  
**anti-TNF- $\alpha$**  : anti-Tumor Necrosis Factor  
 $\alpha$   
**anti-IL** : anti-interleukine

### B

**BP** : Bisphosphonate

### D

**DIRA** : Déficience de l'Antagoniste du Récepteur de l'Interleukine-1-RA  
**DMARD** : *Disease modifying anti-rheumatic drug*  
**b-DMARD** : *biologic-DMARD*  
**cs-DMARD** : *conventional synthetic-DMARD*  
**ts-DMARD** : *targeted synthetic DMARD*

### G

**GTP** : Guanosine Triphosphate

### H

**HLA** : *Human leukocyte antigen*

### I

**IMC** : Indice de Masse Corporelle  
**IPP** : Inter-Phalangiennne Proximale  
**IPD** : Inter-Phalangiennne Distale  
**IRM** : imageries par résonance magnétique

### J

**JAK/STAT**: *Janus kinase/signal transducers and activators of transcription*

### M

**MICI** : Maladies Inflammatoires de l'Intestin  
**MCP** : Métacarpo-Phalangiennne

### P

**PPP** : Pustulose palmo-plantaire

### R

**RIC** : Rhumatismes Inflammatoires Chroniques

### S

**SAPHO** : Synovite, Acné, Pustulose palmoplantaire, Hyperostose et Ostéite  
**sCTX** : *serum crosslaps*

### T

**TEP-scanner** : Tomographie par Emission de Positons couplé à un scanner

## I. Introduction

Le syndrome SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose palmoplantaire, Hyperostose et Ostéite) est une entité radio-clinique associant des atteintes articulaires, osseuses et cutanées inflammatoires [1]. C'est une maladie rare dont la prévalence annuelle varie entre 1/10 000 et 1/100 000 selon les études avec une nette prédominance féminine (2 femmes pour un homme) [2]. La présentation clinique de cette maladie est très hétérogène rendant le diagnostic difficile [3]. Les signes ostéo-articulaires comportent des douleurs d'horaires inflammatoires associées dans certains cas à une inflammation locale. La topographie des douleurs est caractéristique et concerne principalement la paroi thoracique antérieure (65 à 90% des cas), le rachis thoracique (30% des cas), les articulations sacro-iliaques (13 à 52% des cas), et, à un moindre degré les os longs et la mandibule (5 à 10% des cas) chez l'adulte [4]. Les signes cutanés regroupent les dermatoses neutrophiliques dont la pustulose palmo-plantaire (PPP) (50 à 75% des cas), le psoriasis pustuleux (30% des cas), l'acné conglobata ou fulminans et l'hydradénite suppurative. Ils précèdent l'atteinte ostéo-articulaire dans près de la moitié des cas. Dans moins d'1/3 des cas, il existe un synchronisme dans la survenue des symptômes dermatologiques et rhumatologiques. Dans 30% des cas, l'atteinte ostéo-articulaire précède l'atteinte cutanée [4]. Cette dernière donnée est très importante car l'absence de signe cutané ne permet pas d'exclure le diagnostic. On peut distinguer 2 principales pathologies qui sont actuellement regroupées sous l'acronyme SAPHO mais qui ont longtemps été considérées comme des entités à part entière, à savoir l'ostéomyélite multifocale chronique récidivante observée surtout chez l'enfant et l'adolescent ainsi qu'une forme de l'adulte, apparentée aux spondyloarthrites avec toutefois certaines singularités (atteinte thoracique antérieure au premier plan, absence de forme familiale...)[5][6]. Appuyant ce propos, il existe une association non fortuite avec les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) retrouvées dans 10% des cas. Néanmoins, l'association avec certains antigènes HLA (*Human leukocyte antigen*) (A26, B27, B39 ou B61) semble plus controversée[2][7][8]. Certaines formes de l'enfant évoluent vers une forme de l'adulte [9]. La stratégie thérapeutique dans le syndrome SAPHO est mal définie. Le traitement de première intention reste les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) à la demande qui s'avèrent efficaces pour traiter les poussées douloureuses mais deviennent rapidement insuffisants chez 60% des patients au cours de l'évolution de la maladie [10]. Les atteintes thoraciques antérieures répondent peu aux



infiltrations locales de corticostéroïdes [11]. Dans l'hypothèse physiopathologique impliquant des germes à croissance lente dans la genèse de la maladie, des antibiotiques (les tétracyclines et les macrolides essentiellement) ont été à l'essai avec une efficacité discordante selon les études [12][13]. Il en est de même des immunosuppresseurs conventionnels (cs-DMARD). Les anti-TNF $\alpha$  sont réservés aux formes réfractaires et leur efficacité est incertaine[14]. Les bisphosphonates (BPs) semblent prometteurs dans une maladie où le remodelage osseux est important [15] [16]. La question se pose de savoir si l'hétérogénéité des formes cliniques rhumatologiques influence la réponse thérapeutique ? En d'autres termes, faut-il privilégier une classe thérapeutique (immunosuppresseurs ou BPs) pour une forme clinique donnée (à prédominance osseuse, à prédominance articulaire, mixte) de SAPHO après échec des traitements conventionnels (AINS notamment) ?

## II. Matériels et méthodes

### 1. Patients

Il s'agit d'une étude multicentrique, rétrospective portant sur les cas répertoriés de SAPHO au sein des centres hospitalo-universitaires de Rouen (grâce à l'entrepôt des données de santé) et de Caen, des centres hospitaliers de Le Havre/Lillebonne et de Dieppe sur la période s'étendant de 2010 à 2020.

Les patients répondant aux critères de Benhamou (Tableau 1) [17] ont été inclus. Ils devaient être âgés d'au moins 18 ans et avoir été traités par au moins un DMARD (conventionnel et/ou biologique) ou un BP. Pour chaque patient inclus, ont été recueillies les données suivantes : l'âge des premiers symptômes de la maladie, la durée d'évolution avant le diagnostic, la durée de suivi, la présence de symptômes cutanés (psoriasis vulgaire ou pustuleux ; PPP ; acné sévère ou acné conglobata; hydradénite suppurative), la présence d'une MICI et/ou d'une uvéite, et d'une intoxication tabagique. Le port ou non du gène HLA B27 a également été recueilli lorsqu'il a été noté dans les dossiers.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Acné sévère associée à une atteinte ostéo-articulaire	Ostéomyélite infectieuse
PPP associée à une atteinte ostéo-articulaire	Arthrite infectieuse de la paroi thoracique
Hyperostose avec ou sans atteinte cutanée	PPP d'origine infectieuse
OCRM avec une atteinte du squelette axial ou périphérique avec ou sans atteinte cutanée	Kératodermie palmoplantaire
	Hyperostose squelettique idiopathique diffuse
	Manifestations ostéo-articulaires liées à un traitement par des rétinoïdes

La présence d'un seul critère d'inclusion suffit pour porter le diagnostic. PPP : pustulose palmoplantaire ; OCRM : ostéite chronique récurrente multifocale.

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome SAPHO (selon Benhamou et al[17]), tableau extrait de la revue de médecine interne.

## 2. Données radiologiques

Les données des radiographies standards, scanners, IRM (imageries par résonance magnétique) ainsi que des imageries corps entiers (TEP-scanners ou scintigraphies au technecium 99m) ont été relues par un radiologue spécialisé en ostéo-articulaire en aveugle des données cliniques et des traitements reçus par le patient.

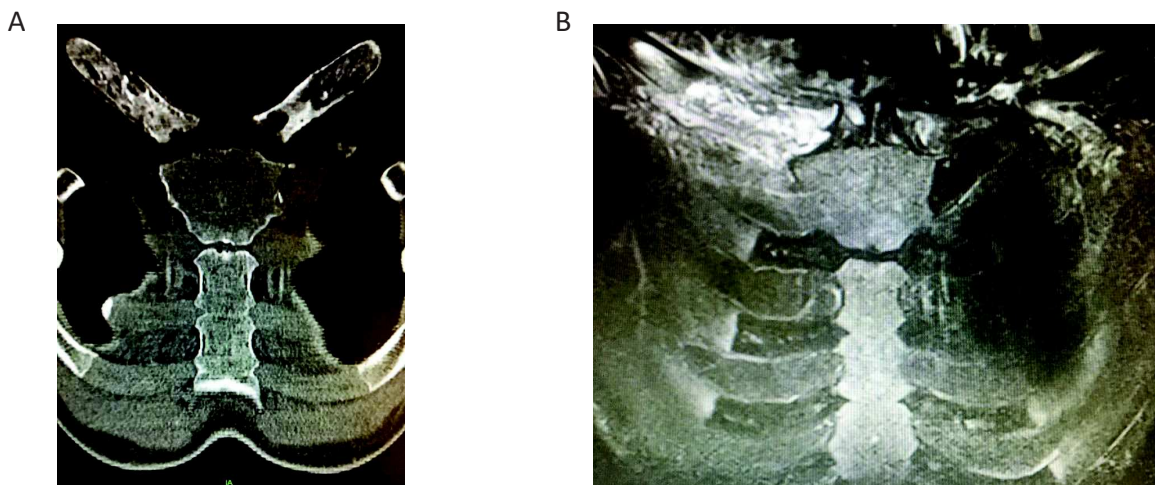
Une atteinte osseuse était retenue lorsqu'il existait au moins une des 2 lésions élémentaires suivantes : une ostéite et/ou une hyperostose. L'ostéite était définie par la présence d'une ostécondensation (fibrillaire importante, homogène avec épaissement des travées osseuses) au scanner et/ou d'un œdème osseux à l'IRM de caractère extensif >20mm (cut-off utilisé dans les autres études portant sur le SAPHO[12]). L'œdème osseux est un hypersignal T2 sans limite nette et sans destruction de l'os minéralisé sous-jacent. L'hyperostose était définie par une hypertrophie des pièces osseuses et/ou par la mise en évidence d'ossifications ligamentaires.

Une atteinte articulaire d'origine inflammatoire était retenue à l'imagerie devant un pincement global de l'articulation, associé à la présence d'érosions +/- hyperostotantes atteignant les 2 versants et centrées sur l'articulation. Ces lésions pouvaient être accompagnées par la présence de liquide articulaire si la modalité de l'imagerie permettait ces analyses [18]. A partir de ces définitions, nous avons classé les différentes atteintes observées en imagerie de la façon suivante :

- Atteinte osseuse thoracique : atteinte de la clavicule, du manubrium sternal, du sternum et ankylose sterno-costale (atteinte chondro-sternale..)
- Atteinte osseuse extra-thoracique axiale : spondylite, atteinte spondylodiscale et atteinte iliaque et/ou sacrée
- Atteinte osseuse extra-thoracique périphérique : atteinte intéressant les autres localisations osseuses (os longs....)
- Atteinte articulaire thoracique antérieure : atteinte des articulations sterno-claviculaires et manubrio-sternale
- Atteinte articulaire extra-thoracique axiale : atteinte des articulations costo-vertébrales, des articulations inter-apophysaires postérieures, des articulations sacro-iliaques, des articulations occipito-atloïdienne (C0-C1) et atloïdo-axoïdienne (C1-C2) et des articulations coxo-fémorales

L'atteinte de l'articulation acromio-claviculaire n'a pas été considérée. Elle n'est habituellement pas touchée dans cette pathologie et est souvent le siège de remaniements dégénératifs d'interprétation difficile. Nous n'avons pas rapporté d'atteinte de la synchondrose ischio-pubienne qui peut également être rencontrée dans le SAPHO.

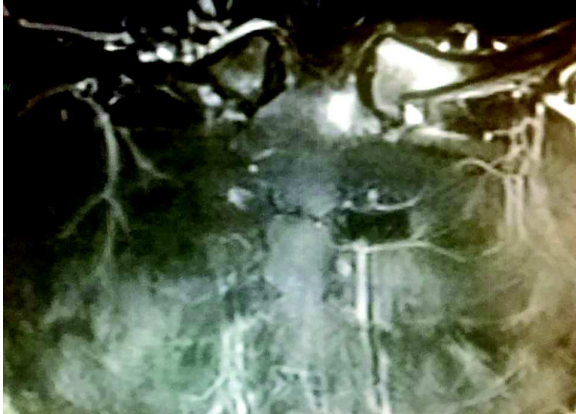
Selon les données de l'imagerie ostéo-articulaire, nous avons classé les patients selon deux groupes. Le premier groupe était constitué de tous les patients présentant une atteinte osseuse prédominante. Le second regroupait les patients présentant une atteinte articulaire prédominante ou mixte lorsqu'il n'était pas possible de déterminer laquelle des atteintes (osseuse ou articulaire) dominait le tableau radiologique. Voici 3 exemples de patients classés selon la méthode présentée ci-dessus (Images 1 et 2).



*Image 1 : Scanner thoracique (1A) et IRM thoracique (1B) d'un patient classé dans le groupe avec atteinte osseuse. Notez l'hyperostose claviculaire bilatérale (augmentation de taille des pièces osseuses), disparition de la différenciation cortico-médullaire, minéralisation hétérogène associant des plages d'hyperdensité et d'ostéolyse, érosions des extrémités médiales*

claviculaires sans atteinte du versant sternal de l'articulation. Oedème osseux extensif de la partie interne de la clavicule droite accompagnée d'une inflammation des parties molles en regard à l'IRM (1B). Absence d'arthropathie sur les 2 modalités d'examens.

A



B



Image 2 : **IRM thoracique d'une patiente classée dans le groupe atteinte articulaire (2A)** présentant une arthropathie sternoclaviculaire avec œdème osseux extensif centré sur l'articulation et présence de liquide articulaire. **Scanner thoracique d'un patient classé dans les atteintes mixtes (2B)** présentant à la fois des signes d'arthropathies sternoclaviculaire et manubriosternale (pincement articulaire global, érosions...), ainsi que des signes osseux (ankylose, hyperostose et ostéite claviculaire et manubriale).



Image 3 : **Scanner thoracique d'une patiente classée dans le groupe atteinte osseuse.** Ankylose globale du thorax antérieur.

Lorsqu'aucune donnée radiologique n'était disponible pour la relecture, le classement du patient a été réalisé sur la base de la description de l'imagerie disponible dans le compte rendu radiologique (4 patients).

### 3. Les données cliniques rhumatologiques

Chaque patient du groupe « atteinte osseuse » a fait l'objet d'une seconde analyse selon les données cliniques disponibles dans leur dossier. La présence d'une atteinte articulaire périphérique clinique associée à l'atteinte osseuse reclassait le patient dans le groupe articulaire/mixte. Était considérée comme une atteinte périphérique, les arthrites et synovites cliniques des articulations du carpe, des MCPs (métacarpo-phalangiennes), IPPs (inter-phalangiennes proximales, IPDs (inter-phalangiennes distales), des coudes, des épaules, des genoux, des chevilles et des articulations des pieds.

### 4. Traitements

Tous les traitements *per os* pris par le patient et la durée de leur maintien ont été recueillis. Pour réaliser une analyse statistique pertinente avec des effectifs suffisants, il a été décidé de regrouper l'ensemble des immunosuppresseurs et de constituer 2 groupes de traitements spécifiques basés soit sur les DMARDs (*Disease modifying anti-rheumatic drugs*), soit sur les bisphosphonates. Les DMARDs regroupent à la fois les DMARDs conventionnels, les cs-DMARDs (méthotrexate, hydroxychloroquine, léflunomide, sulfasalazine), les biomédicaments, les b-DMARDs (anti-TNF $\alpha$ , Anti-IL-12/23, Anti-IL-17, Anti-IL-1, anti-IL6R) ainsi que les DMARDs ciblés synthétiques, les ts-DMARDs (inhibiteurs de JAK/STAT *Janus kinase/signal transducers and activators of transcription*).

La réponse à chacun des traitements a été définie de façon qualitative selon 2 modalités : efficacité ou échec. Un traitement a été considéré comme efficace s'il apportait une amélioration des symptômes ostéo-articulaires d'au moins 50% (cut-off admis dans la littérature [8]), avec une maintenance thérapeutique sans échappement tout au long du suivi. A été considéré comme échec, la survenue d'un effet indésirable, une inefficacité ou un échappement après une efficacité initiale observée. L'amélioration des symptômes cutanés n'a pas été prise en compte dans l'évaluation de l'efficacité.

## 5. Aspect éthique

L'étude a reçu l'approbation du Comité d'Ethique local pour la recherche non interventionnelle sur données existantes et/ou hors loi Jardé (Protocole E2021-40).

## 6. Analyses statistiques

Les données qualitatives ont été exprimées en effectif (n) et en pourcentages. Toutes les variables quantitatives sont exprimées en médiane avec leur deuxième et troisième quartile après avoir vérifié par un test de Shapiro-Wilk que ces données ne suivaient pas une loi normale. Nous avons comparé les données démographiques, cliniques et thérapeutiques dans les deux groupes définis par l'atteinte osseuse ou l'atteinte articulaire/mixte. Ont été utilisés un test du  $\chi^2$  pour les données qualitatives, et un test non paramétrique de Mann-Withney pour les données quantitatives. Afin d'identifier un éventuel effet centre, nous avons comparé les attitudes thérapeutiques dans chaque centre, en utilisant un test du  $X^2$ . Un test exact de Fisher a été utilisé lorsque les conditions du  $\chi^2$  n'étaient pas respectées (effectif inférieur à 5). Dans chaque groupe, pour rechercher une influence de certains facteurs sur la survenue d'une rémission (exposition tabagique, durée entre les premiers symptômes de la maladie et le diagnostic, présence d'une atteinte cutanée, première ligne de traitement spécifique utilisée DMARD ou BP...), nous avons utilisé un test d'indépendance du  $\chi^2$  pour les variables qualitatives, et un test de Mann-Withney pour les variables quantitatives.

Pour l'ensemble des tests, nous avons retenu un seuil de significativité à 5%. Le logiciel de statistique utilisé était SPSS d'IBM version 23.

## III. Résultats

### 1. Données démographiques et radio-cliniques de la cohorte des 34 patients adultes atteints de SAPHO en considérant la population totale et les 2 groupes d'intérêt

*a) Inclusion des patients dans l'étude et classement dans les groupes définis par une atteinte osseuse ou articulaire/mixte*

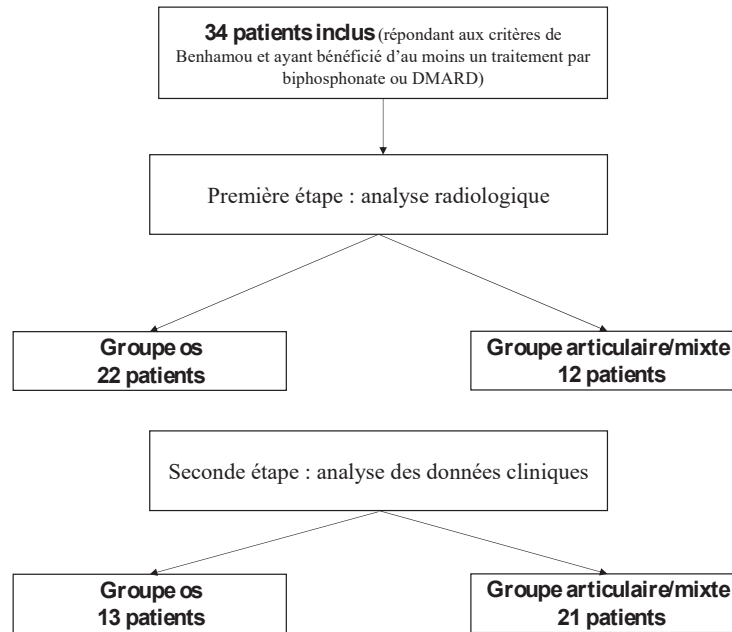


Figure 1: *Flow chart; DMARD Disease modifying anti-rheumatic drug*

Le flow chart de l'étude est présenté dans la figure 1. Trente-quatre patients répondant aux critères de Benhamou et ayant bénéficié d'au moins un BP ou d'un DMARD ont été inclus dans l'étude. Après lecture des imageries disponibles, 22 patients constituaient le groupe « atteinte osseuse » et 12 patients le groupe « atteinte articulaire/mixte ». La lecture des données cliniques a permis de reclasser 9 patients du groupe « atteinte osseuse » dans le groupe « atteinte articulaire/mixte » du fait de la présence de manifestations articulaires périphériques. Ainsi, après l'analyse clinique, 13 patients (9 femmes et 4 hommes) constituaient le groupe os et 21 patients (19 femmes et 2 hommes) constituaient le groupe articulaire/mixte.

*b) Données démographiques et manifestations clinico-radiologiques globales*

	Groupe articulaire/mixte n=21	Groupe os n=13	P value
<b>Sexe</b>	19F/2H	9F/4M	0,114
<b>Age médian des premiers symptômes de la maladie</b> [interquartile]	41 [27,5 - 54]	34 [12 - 41]	0,043*
<b>Durée médiane de suivi</b> (mois) [interquartile]	96 [52,5-180]	60 [41 - 144]	0,248
<b>Délai médian entre les premiers symptômes et le diagnostic</b> (mois) [interquartile]	5 [1 - 24]	70,7 [6 - 93]	0,071
<b>Présence d'une atteinte thoracique antérieure</b> -Nb de patients (%)	17 (81)	11(85)	0,789
<b>Symptômes cutanés</b> -Nb de patients (%)	14 (67)	7 (54)	0,455
• PPP isolée	10	3	
• PV isolé	1	1	
• AS/conglobate isolée	2	1	
• PPP+PV	1	1	
• PPP+AS/conglobata	0	1	
Absence de symptôme cutané	7 (33)	6 (46)	
<b>Présence d'une MICI</b> -Nb de patients (%)	1 (5)	1 (8)	0,197
<b>Présence d'une uvéite</b> -Nb de patients (%)	1 (5)	2 (15)	0,289
<b>Exposition tabagique</b> -Nb de patients (%)	8 (38)	5 (38)	0,930
<b>Biopsie</b> -Nb de patients (%)	6 (29)	7 (54)	0,141
<b>Positivité de la culture</b>	1	1	

Les données démographiques et radio-cliniques sont répertoriées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : **Données démographiques et manifestations radio-cliniques globales.** Les groupes articulaire/mixte (n=21) et os (n=13) ont été comparés en utilisant un test de  $\chi^2$  pour les variables qualitatives et un test de Mann-Withney pour les variables quantitatives ; \*p value <0,05 ; PPP pustulose palmoplantaire ; PV psoriasis vulgaire ; AS acné sévère ; MICI maladie inflammatoire chronique de l'intestin

L'âge médian d'apparition des premiers symptômes différait significativement entre les 2 groupes. Il était de 41 ans pour le groupe articulaire/mixte *versus* 34 ans pour le groupe « atteinte osseuse » (p=0,043). Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic de SAPHO était de 5 mois pour le groupe articulaire/mixte avec une médiane de suivi de 96 mois (52,5-180 mois). Ce délai était beaucoup plus important dans le groupe « atteinte osseuse », à savoir de 71 mois (6-93 mois) avec une médiane de suivi à 60 mois (41-144 mois).

Dix patients présentaient une atteinte monostotique alors que 24 patients avaient une atteinte poly-ostototique. Le résultat du typage HLA a été retrouvé chez 17 patients sur 34. La positivité du gène HLA B27 a été notée à 3 reprises.

Treize patients ont eu une biopsie osseuse ; seules 2 cultures des échantillons osseux sont revenues positives à un germe qui était, dans les 2 cas, un staphylocoque à coagulase négative.

#### *Données dermatologiques*

Quatorze patients du groupe articulaire/mixte (67%) et 7 patients du groupe « atteinte osseuse » (54%) présentaient une atteinte cutanée (p=0,455). L'atteinte la plus fréquemment



observée dans les 2 groupes étaient la PPP. Un patient présentait un *pyoderma gangrenosum* associé à une PPP. Aucun patient de la cohorte ne présentait d'hydradénite suppurative.

### *MICI et uvéites.*

Un patient dans chaque groupe présentait une MICI ; 1 patient du groupe « atteinte articulaire/mixte » et 2 patients du groupe « atteinte osseuse » ont présenté une uvéite au cours de leur suivi.

### *Exposition au tabac*

Huit patients du groupe articulaire/mixte et 5 patients du groupe « atteinte osseuse » présentaient une intoxication tabagique.

## *c) Répartition des atteintes ostéo-articulaires*

### *(1) Distribution des atteintes osseuses*

La répartition des atteintes osseuses dans chacun des groupes est présentée dans le Tableau 3.

	Groupe articulaire/mixte n=21	Groupe os n=13	P value
<b>Ostéite ou hyperostose</b> -Nb de patients (%)	<b>21</b> (100)	<b>13</b> (100)	0,618
• Axiale	17	8	
• Périphérique	0	1	
• Axiale et périphérique	4	4	
<b>Ostéite ou hyperostose du thorax antérieur</b> -Nb de patients (%)	<b>14</b> (67)	<b>11</b> (85)	0,229
• Sternale	2	1	
• Clavicule	2	5	
• Ankyose costo-sternale	5	1	
• Atteintes associées	5	4	
<b>Spondylite ou atteinte spondylo-discale rachidienne</b> -Nb de patients (%)	<b>9</b> (43)	<b>6</b> (46)	0,398
• Cervicale	2	1	
• Thoracique	6	4	
• Lombaire	5	4	
<b>Ostéite ou hyperostose du bassin</b>	<b>1</b> (5)	<b>2</b> (15)	
<b>Ostéite ou hyperostose périphérique</b> -Nb de patients (%)	<b>4</b> (19)	<b>5</b> (39)	0,262
• Côte	2	2	
• Mandibule	0	1	
• Os frontal	1	0	
• Fémur	1	0	
• Calcaneus	0	2	
• Tibia	0	1	

Tableau 3 : *Distribution des lésions élémentaires osseuses radiologiques entre le groupe articulaire/mixte (n=21) et le groupe atteinte osseuse (n=13). Les groupes ont été comparés par un test de  $\chi^2$  ; \*p value <0,05*

Tous les patients présentaient au moins une lésion élémentaire osseuse, même si celle-ci ne prédominait pas le tableau radio-clinique et qu'elle pouvait être asymptomatique.

Tous les patients présentaient une atteinte osseuse axiale. Le site préférentiellement touché était le thorax antérieur avec 14/21 patients et 11/13 patients pour les groupes articulaire/mixte et « atteinte osseuse » respectivement. Le rachis était la région extra-thoracique la plus atteinte (en particulier le segment thoraco-lombaire) avec 9 et 6 patients dans les groupes articulaire/mixte et « atteinte osseuse » respectivement.

## (2) Distributions des atteintes articulaires axiales

La répartition des atteintes articulaires axiales dans chacun des groupes est présentée dans le Tableau 4.

	Groupe articulaire/mixte n=21	Groupe os n=13	P value
<b>Atteinte articulaire axiale</b> -Nb de patients (%)	<b>15 (71)</b>	<b>5 (39)</b>	0,024*
<b>Atteinte articulaire du thorax antérieur</b> -Nb de patients (%)	<b>11 (52)</b>	<b>3 (23)</b>	0,091
• Sterno-claviculaire	6	3	
• Manubrio-sternale	1	0	
• Sterno-claviculaire+Manubrio-sternale	4	0	
<b>Atteinte articulaire axiale extra-thoracique</b> -Nb de patients (%)	<b>9 (43)</b>	<b>2 (15)</b>	
• Costo-vertébrale	1	0	
• Sacro-iliaque	6	2	
• Coxo-fémorale	1	0	
• Costo-vertébrale+sacro-iliaque	1	0	

Tableau 4 : Distribution des atteintes articulaires axiales dans le groupe « articulaire/mixte » n=21 et le groupe « atteinte osseuse » n=13. Les groupes ont été comparés en utilisant un test de  $\chi^2$  ; \*p value <0,05

L'articulation axiale la plus touchée était l'articulation sternoclaviculaire (10 et 3 patients dans le groupe articulaire/mixte et os respectivement). L'articulation axiale extra-thoracique antérieure la plus touchée était l'articulation sacro-iliaque (7 et 2 patients dans le groupe articulaire mixte et os respectivement). Il y avait significativement plus de patients avec une atteinte articulaire axiale dans le groupe articulaire/mixte que dans le groupe os (p=0,024).

## (3) Distributions des atteintes articulaires périphériques

Les sites des atteintes articulaires périphériques et leur fréquence dans le groupe articulaire/mixte sont présentés Tableau 5.

	Groupe articulaire/mixte n=21
<b>Atteintes articulaires périphériques</b> -Nb de patients (%)	<b>16 (76)</b>
• Mono-arthrite	0 (0)
• Oligo-arthrite <4 articulations	4 (25)
• Poly-arthrite > ou= 4 articulations	12 (75)
<b>Localisation</b> -Nb de patients	
Carpe	10
MCP	2
IPP	2
IPD	0
Coude	1
Épaule	6
Genou	1
Cheville	3
MTP	3

Tableau 5 : *Distributions des arthrites périphériques cliniques dans le groupe articulaire/mixte (n=21)*. MCP métacarpo-phalangienne ; IPP inter-phalangienne proximale ; IPD inter-phalangienne distale ; MTP métatarso- phalangienne

Seize patients présentaient des atteintes articulaires périphériques, soit 76 % du groupe articulaire/mixte ou 47% si l'on considère l'ensemble de la cohorte des 34 patients. La présentation la plus fréquente était une polyarthrite (12 patients/16).

Le carpe était la localisation la plus fréquemment touchée (10 patients/16).

## 2. Analyse des thérapeutiques utilisées dans le SAPHO

### a) Analyse des habitudes de prescription

#### (1) Traitements reçus avant introduction de BPs ou de DMARDs

	Groupe articulaire/mixte n=21	Groupe os n=13	P value
<b>AINS avant DMARDs ou BPs</b>			
• Nb de patients	19	12	NR
• Durée médiane (mois) [interquartile]	7 [0,5 - 25,5]	4 [1 - 72,25]	0,993
<b>Antibiothérapie avant DMARDs ou BPs</b>			
• Nbre de patients	3	1	NR
• Durée médiane (mois) [interquartile]	3 [1 - 4,5]	132	

Tableau 6 : *Analyse des premières lignes de traitements avant introduction d'un bisphosphonate ou d'un DMARD* ; Les groupes ont été comparé par un test de Mann-Whitney. NR Non réalisable ; AINS Anti-inflammatoire non stéroïdien ; DMARD Disease modifying anti-rheumatic drug ; BP Bisphosphonate ;

Le nombre de patients ayant reçu des AINS et/ou des antibiotiques ainsi que leur durée de maintien avant l'introduction d'un DMARD ou d'un bisphosphonate sont présentés dans le Tableau 6. La plupart des patients de la cohorte (31/34) ont bénéficié d'un traitement par AINS dans les premières lignes de traitements avant introduction d'un immunosuppresseur ou

d'un BP. La durée médiane de maintien dans le groupe « atteinte osseuse » et articulaire/mixte n'était pas significativement différente (de l'ordre de quelques mois) ( $p=0,993$ ). Quatre patients de la cohorte ont reçu des antibiotiques que ce soit avant les AINS ou en relais. Tous ont échappé au traitement. Parmi les antibiotiques utilisés, 2 patients ont reçu un macrolide, 2 autres ont reçu des tétracyclines. Seuls 3 patients n'ont pas reçu d'AINS en première intention car (i) un patient présentait une maladie de Crohn précédant les symptômes rhumatologiques, (ii) un autre présentait un *pyoderma gangrenosum* traité par corticothérapie *per os* puis par anti-TNF $\alpha$  avant de développer l'atteinte ostéo-articulaire, et (iii) le dernier a reçu plusieurs mois de corticothérapie puis du méthotrexate et du tocilizumab pour une pseudopolyarthrite rhizomélique corticodépendante avant que le diagnostic de SAPHO ne soit redressé.

(2) Choix thérapeutiques des prescripteurs en fonction de l'atteinte ostéo-articulaire dominant le tableau clinique

La classe thérapeutique du premier traitement spécifique introduit parmi les BPs et les DMARDs a été analysée dans les groupes articulaire/mixte et os (Tableau 7).

	Traitement	Groupe articulaire/mixte n=21	Groupe os n=13	P value
<b>Première ligne de traitement spécifique</b> - Nb de patients (%) n=34	BP	2 (10)	5 (38)	0,043*
	DMARD	19 (90)	8 (62)	
<b>Traitement reçu durant le suivi spécifique</b> -Nb de patients (%)	BP	6 (29)	7 (54)	0,193
	DMARD	20 (95)	9 (69)	0,029*

Tableau 7 : Attitude thérapeutique des prescripteurs selon la ligne de traitement en fonction de la forme clinique de SAPHO de l'adulte. Les groupes articulaire/mixte (n=21) et os (n=13) ont été comparés en utilisant un test de  $\chi^2$  et un test exact de Fisher pour les effectifs <5 ; \*p value <0,05 ; DMARD Disease modifying anti-rheumatic drug ; BP Bisphosphonate

Concernant les BPs, tous les patients ont bénéficié d'une administration par la voie IV (intra-veineuse). Le pamidronate a été introduit chez 11 patients et l'acide zolédronique chez 2 patients. Lorsqu'ils ont été retrouvés dans les dossiers, les dosages utilisés étaient du 60 mg par perfusion pour le pamidronate le plus souvent et du 4 mg pour l'acide zolédronique. Les schémas d'administration étaient très variables : 3 patients avec un schéma d'administration d'une perfusion unique, 1 patient avec 2 perfusions à un mois d'intervalle, 1 patient avec une perfusion par mois pendant 6 mois, 5 patients avec un schéma thérapeutique d'une perfusion

par mois pendant 3 mois. Trois patients ont bénéficié d'une perfusion trimestrielle pendant 2 à 3 ans.

Concernant les DMARDs, 16/34 patients de la cohorte soit 47% ont reçu au moins un cs-DMARD : 1 patient du léflunomide, 2 patients de la salazopyrine, 13 patients du méthotrexate. 28/34 patients soit (82%) ont suivi un traitement par b-DMARD. Pour 24 d'entre eux, la séquence thérapeutique comportait au moins un anti-TNF $\alpha$ . Quatre patients ont reçu un traitement par anti-IL-17 (secukinumab). Celui-ci a été instauré à 4 reprises en relais d'un échec de traitement par anti-TNF $\alpha$ . Quatre patients ont été traités par un traitement par anti-IL-12/IL-23 (ustékinumab), à 3 reprises en relais d'anti-TNF $\alpha$ , une fois en relais du méthotrexate. Un patient a reçu un anti-IL6R (tocilizumab) en relais du méthotrexate. Un anti-IL1RA (anakinra) a été instauré à une reprise. Enfin, un patient a bénéficié d'un inhibiteur JAK/STAT (tofacitinib).

La prescription de BPs en première ligne est significativement plus fréquente dans le groupe « atteinte osseuse » que dans le groupe articulaire/mixte (5/13 et 2/21 patients respectivement). A l'inverse, la prescription de DMARDs en première intention est plus fréquente dans le groupe articulaire/mixte (19/21 patients) ( $p=0,043$ ).

Le nombre de patients ayant reçu des BPs et des DMARDs au cours de leur suivi dans chacun des groupes a ensuite été étudié. Un nombre plus important de patients dans le groupe « atteinte osseuse » a bénéficié d'un traitement par BPs comparativement au groupe articulaire/mixte (7 et 6 patients respectivement). Cette différence n'est cependant pas significative ( $p=0,193$ ). A l'inverse, les patients du groupe articulaire/mixte ont reçu plus fréquemment et de façon significative des DMARDs que ceux du groupe « atteinte osseuse » ( $p=0,029$ ).

Ainsi, l'atteinte ostéo-articulaire influence l'attitude des prescripteurs qui sont plus enclins à mettre un BP en première intention lorsque le patient présente une atteinte osseuse prédominante et un DMARD lorsque l'atteinte est articulaire ou mixte.

La question se pose maintenant de savoir s'il existe un effet centre concernant les prescriptions de BPs et de DMARDs.

(3) Face à une même maladie, l'attitude des prescripteurs diffère-elle d'un centre à un autre ?

	CHU de Rouen n=18	CHU de Caen n=9	CH Le Havre/Lillebonne n=6	P value
<b>Première ligne de traitement</b> (n=33) Nb de patients (%)				
• BP	4 (22)	1 (11)	1 (17)	0,775
• DMARD	14 (78)	8 (90)	5 (83)	
<b>Traitement reçu</b> Nb de patients (%)				
• BP	7 (39)	3 (33)	2 (33)	0,947
• DMARD	15 (83)	8 (89)	6 (100)	0,293

Tableau 8 : Comparaison des prescriptions de DMARDs et de bisphosphonates dans les 3 plus grands centres de la région selon la ligne de traitement. Les groupes de Rouen (n=18), Caen (n=9) et LeHavre Lillebonne (n=6) ont été comparés en utilisant un test du  $\chi^2$  et un test exact de Fisher pour les effectifs étaient  $<5$  ; \*p value  $<0,05$  DMARD Disease modifying anti-rheumatic drug ;BP Bisphosphonate

Les prescriptions de DMARDs et de BPs indépendamment des atteintes ostéo-articulaires présentées par le patient, ont été comparées entre les 3 principaux centres de la région (CHU de Rouen, CHU de Caen, CH Le Havre/Lillebonne) et figurent dans le Tableau 8.

Il n'y a pas de différence significative de prescription de la première ligne de traitement entre les différents centres (p=0,218). Il n'y a pas non plus de différence significative sur le nombre de patients dans chacun des centres ayant reçu au moins un BP ou un DMARD pendant leur suivi (p= 0,621 et p=0,117 respectivement). Face à un patient atteint de SAPHO, quelle que soit l'atteinte ostéo-articulaire qui prédomine, il ne semble pas y avoir d'effet centre sur le volume de prescription de BPs ou de DMARDs ainsi que sur leur répartition selon la ligne de traitement (1<sup>ère</sup> ligne et au-delà de la 1<sup>ère</sup> ligne). Il n'a cependant pas été possible de réaliser une sous analyse par centre selon le type d'atteinte compte tenu des faibles effectifs.

## b) Analyse d'efficacité

(1) Efficacité des traitements selon les atteintes rhumatologiques prédominantes présentées par le patient (articulaire/mixte *versus* osseuse)

	Groupe articulaire/mixte n=21	Groupe os n=13	P value
<b>Nb de patients entrant en rémission à la fin du suivi avec un traitement spécifique</b> -Nb de patients (%)			
• DMARD ou BP	17 (81)	10 (77)	0,778
• DMARD	16 (94)	4 (40)	0,002**
• BP	1 (6)	6 (60)	
<b>Nb de lignes spécifiques de traitement utilisées pour obtenir la rémission</b> médiane [interquartile]	2 [1 - 3,5]	1 [1 -2]	0,036*

Tableau 9 : Efficacité des traitements selon les atteintes rhumatologiques prédominantes présentées par le patient (articulaire/mixte n=21 versus osseuse n=13). Les groupes ont été comparés en utilisant un test de  $\chi^2$  pour les variables qualitatives, et un test Mann-Whitney pour les variables quantitatives ; \*p value <0,05 ; \*\*p value<0,001; DMARD Disease modifying anti-rheumatic drug ;BP Bisphosphonate

Concernant l'efficacité des traitements, 10/13 patients du groupe « atteinte osseuse » ont bénéficié d'un traitement efficace avec maintien thérapeutique sans nouvelle ligne de traitement instaurée au cours de leur suivi. Ce qui n'était pas significativement différent du groupe articulaire/mixte (17/21). Dans le premier groupe, 2 patients sont actuellement en échec thérapeutique et un patient est entré spontanément en rémission. Dans le second groupe, 2 patients sont en échec thérapeutique et 2 autres sont entrés spontanément en rémission.

Les BP ont permis d'obtenir une efficacité sans échappement dans un nombre de cas significativement plus élevé dans le groupe « atteinte osseuse » alors qu'il s'agissait des IS dans le groupe articulaire ou mixte (p= 0,002).

Le nombre de lignes de traitements spécifiques (DMARD vs BP) selon l'atteinte ostéo-articulaire prédominante a fait l'objet d'une analyse présentée également dans le Tableau 9. Le groupe « atteinte osseuse » a eu recours à un nombre de lignes de traitements spécifiques (DMARD ou BP) significativement plus faible que dans le groupe articulaire/mixte (1 ligne spécifique 1 [1 -2]vs au moins 2 [1 - 3,5] respectivement) (p =0,036). Ainsi, l'atteinte osseuse semble plus facile à gérer que l'atteinte articulaire ou mixte dans le syndrome SAPHO de l'adulte.

Nous nous sommes intéressés ensuite à la recherche de facteurs pouvant influencer la réponse d'un patient à un traitement comme cela a été mis en évidence pour les autres rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC).

(2) Recherche de facteurs influençant la survenue de la rémission

	Groupe articulaire		Groupe os	
	Coefficient de contingence	P value	Coefficient de contingence	P value
Exposition tabagique	0,057	0,798	0,303	0,252
Durée entre les premiers symptômes et le diagnostic		0,109		0,273
Première ligne de traitement spécifique utilisée (DMARD / Bisphosphonate)	0,155	0,471	0,397	0,118
Présence d'une atteinte cutanée	0,169	0,432	0,139	0,612
Utilisation de bisphosphonate	0,038	0,861	0,220	0,416
Utilisation de DMARD	0,108	0,618	0,343	0,188

Tableau 10: *Identification de facteurs influençant la réponse thérapeutique.* Un test d'indépendance du  $\chi^2$  pour les variables qualitatives et un test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives ont été utilisés. DMARD Disease modifying anti-rheumatic drug ;BP Bisphosphonate

Dans cette analyse, l'exposition au tabac, la durée d'évolution entre les premiers symptômes et le diagnostic, la présence d'une atteinte cutanée, le traitement spécifique utilisé en première ligne, l'utilisation des BPs et celle des DMARDs au cours du suivi ont été pris en compte (Tableau 10). L'IMC (Indice de Masse Corporelle) qui a été mis en évidence comme un facteur pouvant influencer la réponse thérapeutique dans les RIC n'a pas pu être analysé du fait d'un manque de données disponibles. Aucun facteur susceptible d'influencer la réponse thérapeutique n'a été mis en évidence entre les 2 groupes.

(3) Rémission du SAPHO en fonction de l'atteinte ostéo-articulaire et du nombre de lignes de traitements utilisés



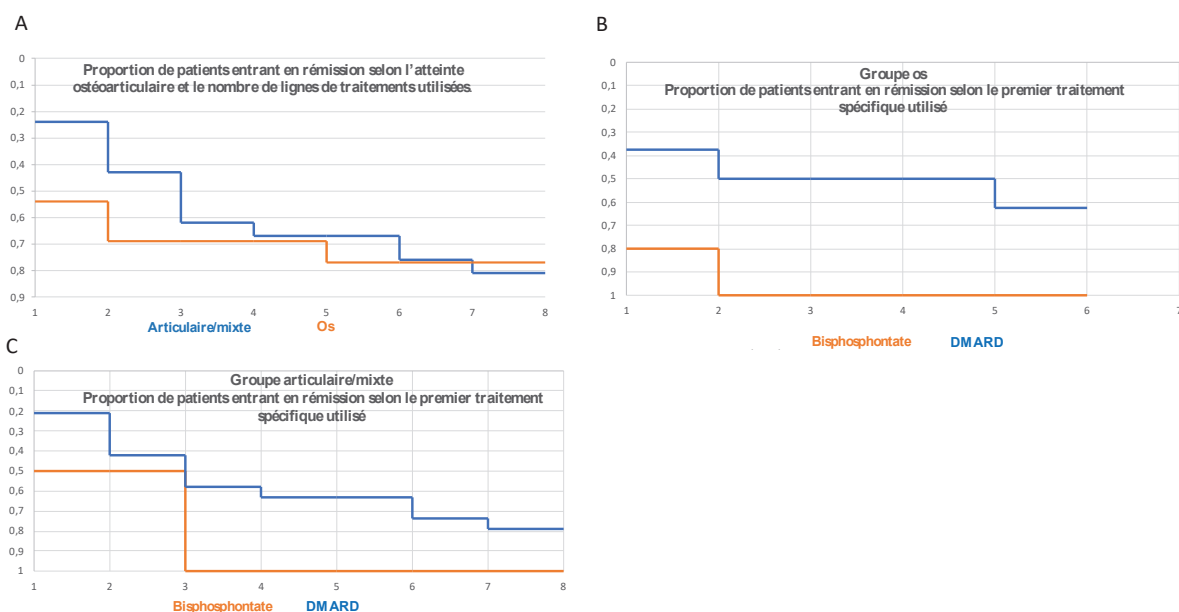


Figure 2 : Proportion de patients entrant en rémission dans le groupe os et articulaire/mixte en fonction du nombre de lignes de traitements utilisés (2A). Proportion de patients entrant en rémission dans les groupes os (2B) et articulaire/mixte (2C) selon le premier traitement spécifique (biphosphonate ou DMARD introduit). DMARD Disease modifying anti-rheumatic drug

A été représentée graphiquement, la proportion de patients entrant en rémission en fonction du nombre de lignes de traitements reçues dans chacun des groupes « atteinte osseuse » et « articulaire/mixte » (Figure 2A).

La rémission a tendance à être obtenue avec un nombre de lignes thérapeutiques plus restreint dans le groupe os que dans le second groupe.

La proportion de patients entrant en rémission en fonction du premier traitement reçu a été représentée dans le groupe « atteinte osseuse » (Figure 2B) et articulaire/mixte (Figure 2C).

Quel que soit le groupe concerné, l'utilisation des BP en première intention semble permettre au cours du suivi, un contrôle plus rapide de la maladie avec moins de lignes de traitements reçues.

#### IV. Discussion

La population sélectionnée pour cette étude centrée sur la thérapeutique du syndrome SAPHO de l'adulte paraît comparable aux données disponibles dans la littérature à la fois en terme d'effectif (> 20 patients) mais également sur les caractéristiques démographiques

(prédominance féminine, âge du début dans la 3<sup>e</sup> décennie, durée de suivi, atteinte osseuse initiale localisée au thorax antérieure, présentation dermatologique, autres atteintes d'organes (MICI) habituellement associées aux spondyloarthrites [4]. Lors de la constitution des 2 groupes, les patients du groupe « atteinte osseuse » entraient dans la maladie à un âge significativement plus jeune que ceux du groupe articulaire/mixte. Ce groupe réunissait la plus part des ostéomyélites uni/multifocales chroniques récidivantes qui débutent généralement dans l'enfance ou l'adolescence [19]. Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic était également plus élevé dans ce groupe bien que non statistiquement significatif du fait des faibles effectifs de l'étude. En effet, il n'est pas rare que le symptôme initial soit une atteinte osseuse inflammatoire isolée fréquemment confondue avec un processus infectieux ou malin, ce qui a pour conséquence un retard diagnostique de 2 ans en moyenne [20].

La grande difficulté de ce travail a été de répertorier l'ensemble des imageries dont a bénéficié chaque patient et de réaliser le classement selon les données radiologiques disponibles. En effet, il n'existe pas de critères radiologiques spécifiques permettant d'une part d'affirmer le diagnostic de SAPHO avec certitude, et d'autre part de déterminer de façon quantitative et objective quelle est l'atteinte, osseuse ou articulaire prédominante.

Le signe radiologique le plus caractéristique de la maladie est l'hyperostose [18]. Celle-ci est habituellement associée à l'ostéite. Lorsque l'hyperostose se situe dans la région sterno-costoclaviculaire, elle évoque d'autant plus la maladie. Ce signe n'est pas toujours présent. Il est aussi moins bien appréhendé par certaines modalités d'imagerie (comme l'IRM). Dans l'étude, les modalités d'évaluation par imagerie pouvaient différer entre les patients rendant plus difficile l'analyse et le classement *a posteriori* fait par le radiologue.

Certains patients présentaient des atteintes articulaires de contiguïté secondaires à l'extension d'une ostéite complexifiant leur classement dans chacun des deux groupes. Les 2 régions les plus concernées étaient la région médiale de la clavicule où l'extension de l'ostéite provoque fréquemment une arthrite sternoclaviculaire de voisinage et la région iliaque où l'ostéite atteint généralement l'articulation sacro-iliaque [21] [22].

Malgré les difficultés évoquées précédemment, les attitudes de prescriptions en fonction de l'atteinte radio-clinique rhumatologique, ont été évaluées pour la première fois dans cette pathologie. Le choix thérapeutique semble guidé par l'atteinte dominante présentée par le patient. Face à une atteinte osseuse symptomatique, un BP est prescrit plus fréquemment en relai des anti-inflammatoires ou des antibiotiques. Lorsque le patient présente une atteinte articulaire prédominante, un DMARD est plus fréquemment introduit

(Tableau 7). Il n'était pas possible de vérifier si cette attitude thérapeutique guidée par l'atteinte radio-clinique était consensuelle dans chacun des centres de la région compte tenu du faible nombre de patients. Cependant, il n'y a pas d'effet centre lorsqu'on analyse les volumes de prescriptions de BP et DMARD dans les 3 hôpitaux les plus importants de la région (Rouen, Caen, Le Havre) indépendamment de l'atteinte ostéo-articulaire présentée (Tableau 8).

Les BPs semblent plus efficaces pour contrôler la maladie dans le groupe « atteinte osseuse » alors que ce sont les immunosuppresseurs dans le groupe articulaire/mixte (Tableau 9). L'atteinte articulaire/mixte semble plus difficile à manager avec un nombre plus important de lignes thérapeutiques utilisées (Tableau 9). Cependant, lorsqu'un BP est prescrit dans ce groupe, le patient bénéficie d'un nombre plus limité de lignes de traitement pour atteindre la rémission (Figure 2C). Ce résultat semble aller dans le même sens que ceux rapportés dans l'étude de Zwaenepoel *et al.* Ce travail avait analysé, sur une cohorte de 21 patients, le degré de rémission des symptômes rhumatologiques selon les différents traitements introduits. Les BPs apparaissaient comme une option thérapeutique remarquable, à la fois en terme de nombre de patients entrant en rémission à la fin du suivi (67%) mais également sur le nombre de lignes de traitements introduites (3 lignes versus 4 ou 5 pour les autres traitements) [23].

Les BPs sont efficaces dans les pathologies à remodelage osseux important comme la dysplasie fibreuse [24] ou la maladie de Paget [25]. Il apparaît légitime de les utiliser dans le syndrome SAPHO où l'atteinte primitive est l'os [9]. Solau-Gervais *et al.* avaient mesuré les marqueurs de remodelage osseux dans le sérum de patients atteints de SAPHO. Le sCTX (serum crosslaps), marqueur de la résorption osseuse, était augmenté chez 7 des 13 patients de la cohorte. Les répondeurs aux BPs avaient un taux avant la perfusion plus élevé que les non-répondeurs. Plus récemment, l'équipe de Li *et al.* a montré une réduction significative des sCTX chez des patients atteints de SAPHO après traitement par BP mais également de l'ostéocalcine (marqueur de formation osseuse) soulignant l'importance du remodelage osseux dans cette pathologie [26].

Toutefois, même lorsque les BP sont introduits dans le groupe articulaire/mixte, les symptômes semblent évoluer favorablement avec moins de lignes de traitements utilisées. Ceci pourrait s'expliquer par l'action anti-inflammatoires des BP sur l'ostéite. Le SAPHO est classé par certains auteurs dans les maladies osseuses auto-inflammatoires. Son appartenance à ce groupe est justifiée par le fait que le SAPHO présente des similitudes cliniques avec des pathologies où sont retrouvées des mutations dans les voies d'activation de l'inflammasome s'associant à une élévation marquée d'IL-1 $\beta$  (Syndrome de Majeed, DIRA Déficience de

l'Antagoniste du Récepteur de l'Interleukine-1)[27][28]. Se produit alors une activation incontrôlée du système immunitaire inné en réponse à un *trigger* restant inconnu jusqu'à lors et conduisant à un processus inflammatoire osseux chronique. Certains auteurs évoquent la persistance de *Propionobacterium acnes* dans les cellules mésenchymateuses et osseuses qui relargueraient en réponse plus IL-1 $\beta$  [29]. Lorsqu'une biopsie osseuse de l'ostéite est réalisée, l'analyse de l'échantillon note de façon constante des cellules de l'immunité innée, des polynucléaires neutrophiles et des monocytes sécréteurs d'IL-1 $\beta$ . À des stades tardifs d'ostéite, les biopsies retrouvent également des lymphocytes et plasmocytes [30]. Il a également été mis en évidence une expression accrue du TNF $\alpha$  dans les prélèvements osseux [31]. Les BPs auraient également une action anti-inflammatoire, découlant de l'inhibition de l'enzyme *farnesyl diphosphate synthetase* bloquant la voie du mévalonate nécessaire à la prénylation des protéines de liaison au GTP (guanosine triphosphate). Cela perturberait en outre l'activité ostéoclastique, mais aussi la voie Ras impliquée dans la transduction des messages cytokiniques de la surface cellulaire vers le noyau des monocytes et macrophages [32]. Les BPs joueraient également un rôle sur la vascularisation en perturbant l'angiogénèse indispensable pour véhiculer les médiateurs de l'inflammation (blocage de la prénylation et perturbation de la voie ras) [33]. Cette composante anti-inflammatoire des BPs dépendrait de la voie d'administration (la voie *per os* ne permettrait pas une biodisponibilité suffisante du médicament pour obtenir cet effet), de la dose et du type de BP (amino *versus* non amino bisphosphonate [34]). L'effet anti-inflammatoire des BPs serait plus marqué sur les sites de renouvellement osseux élevé qui bénéficieraient d'une concentration du médicament plus importante [15]. Par conséquent, les patients souffrant de RIC où l'ostéite est une composante essentielle comme le SAPHO sont plus susceptibles de répondre à un traitement par BP que les patients atteints par d'autres types de RIC [36].

Étant donné l'implication des cytokines pro-inflammatoires dans la physiopathologie de l'ostéite et du SAPHO, de nombreux immunosuppresseurs ont été testés en utilisant ce rationnel. Dans cette étude, les immunosuppresseurs apparaissent plus efficaces dans le groupe articulaire/mixte pour contrôler la maladie que dans le groupe osseux (Tableau 9). Leur action semble cependant aléatoire dans la littérature. Certains auteurs rapportent la grande efficacité des anti-TNF $\alpha$  dans certaines formes réfractaires aux AINS [37]. D'autres travaux moins fréquents (biais de publication ?) rapportent au contraire des sous-groupes de patients atteints de SAPHO réfractaires à ce traitement [26]. L'IL-1 qui joue un rôle central dans la physiopathologie de l'ostéite est finalement peu ciblé dans l'arsenal thérapeutique

utilisé par les praticiens (seulement un patient dans notre étude avec une excellente efficacité sur les symptômes articulaires). Le blocage de l'IL-1b semble pourtant avoir une action prometteuse [39] [40]. Il paraît également logique de cibler la voie de l'IL-23/l'IL-17 dans cette affection compte tenu de l'implication des Th17 à la fois dans la génèse du psoriasis [41] mais également dans le remodelage osseux [42]. Dans la série de cas de Wendling *et al.* (6 patients), bien que les anti-IL23 et anti-IL17 aient contribué à améliorer les symptômes cutanés, aucune amélioration n'a été notée sur les symptômes rhumatologiques [43]. L'utilisation des JAK/STAT inhibiteurs restent pour l'instant anecdotique dans la littérature [44]. Dans notre étude, ils avaient été introduits chez un patient et n'ont pas permis d'améliorer les symptômes rhumatologiques.

Bien que ce travail soit multicentrique et original dans la question posée (en distinguant 2 sous-groupes d'atteintes rhumatologiques dans le SAPHO, ce qui à notre connaissance n'a jamais été réalisé), il possède de nombreux biais inhérents à un travail rétrospectif sur une maladie rare : données cliniques et radiologiques manquantes, classement des patients dans les 2 groupes selon des modalités d'imageries différentes, faibles effectifs dans chacun des 2 groupes limitant la puissance de l'étude. Il n'a pas également été possible du fait des faibles effectifs, de réaliser une analyse en sous-groupes de l'efficacité des immunosuppresseurs selon la classe pharmacologique (c-DMARDs *versus* b-DMARDs) ou selon les différentes modalités de ciblage cytokinique. Concernant les BPs, les protocoles thérapeutiques n'étaient pas standardisés. La molécule utilisée était principalement le pamidronate. La voie IV était systématiquement privilégiée. En revanche, la rythmicité d'administration était très variable d'un centre à l'autre, en général 3 perfusions à un mois d'intervalle. Cela pouvait aller de la perfusion unique à un traitement d'entretien tous les 2 mois sur plusieurs années rendant l'analyse d'efficacité délicate.

Il n'y a d'ailleurs pas de critère de jugement consensuel objectif pour définir l'efficacité ou l'inefficacité d'un traitement dans le SAPHO. Nous avons choisi une définition de l'inefficacité large en incluant les effets indésirables afin d'être le plus exhaustif possible sur le nombre de lignes de traitements reçu par le patient. Cela nous a permis d'identifier une forme ostéo-articulaire difficile à traiter : les SAPHO avec atteintes mixtes à la fois osseuses et articulaires associées ou non à des arthrites périphériques (Tableau 9 et Figure 2).

## V. Conclusion

En conclusion, les attitudes de prescription semblent guidées par l'atteinte rhumatologique radio-clinique dominante. En effet, les BPs sont introduits plus fréquemment en première intention devant une atteinte osseuse et les immunosuppresseurs devant une atteinte articulaire ou mixte. Concernant l'efficacité, les BPs apparaissent comme une thérapeutique plus efficace dans le SAPHO avec atteinte osseuse prédominante. Cette forme radio-clinique semble plus facile à traiter comparativement aux formes articulaires ou mixtes de SAPHO avec un recours à un nombre de lignes de traitements moindre pour obtenir la rémission. Un travail sur une cohorte nationale multicentrique avec des effectifs plus importants est nécessaire pour valider ces résultats.

## VI. Bibliographie

- [1] Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beranek L, Kaplan G, Prost A. [Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987;54:187–96.
- [2] Rukavina I. SAPHO syndrome: a review. *J Child Orthop* 2015;9:19–27. <https://doi.org/10.1007/s11832-014-0627-7>.
- [3] Cianci F, Zoli A, Gremese E, Ferraccioli G. Clinical heterogeneity of SAPHO syndrome: challenging diagnose and treatment. *Clin Rheumatol* 2017;36:2151–8. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3751-1>.
- [4] Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. The SAPHO Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:254–65. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.05.006>.
- [5] Borzutzky A, Stern S, Reiff A, Zurakowski D, Steinberg EA, Dedeoglu F, et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics* 2012;130:e1190-1197. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3788>.
- [6] Kahn MF, Chamot AM. SAPHO syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:225–46.
- [7] Brandsen RE, Dekel S, Yaron M, Caspi D, Ophir J, Brenner S. SAPHO syndrome. *Dermatology* 1993;186:176–80. <https://doi.org/10.1159/000247340>.
- [8] Aljuhani F, Tournadre A, Tatar Z, Couderc M, Mathieu S, Malochet-Guinamand S, et al. The SAPHO Syndrome: A Single-center Study of 41 Adult Patients. *J Rheumatol* 2015;42:329–34. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140342>.
- [9] Vittecoq O, Said LA, Michot C, Mejjad O, Thomine JM, Mitrofanoff P, et al. Evolution of chronic recurrent multifocal osteitis toward spondylarthropathy over the long term. *Arthritis Rheum* 2000;43:109–19. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200001\)43:1<109::AID-ANR14>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200001)43:1<109::AID-ANR14>3.0.CO;2-3).
- [10] Girschick HJ, Huppertz HI, Harmsen D, Krauspe R, Müller-Hermelink HK, Papadopoulos T. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: diagnostic value of histopathology and microbial testing. *Hum Pathol* 1999;30:59–65. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(99\)90301-5](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(99)90301-5).
- [11] Jung J, Molinger M, Kohn D, Schreiber M, Pfreundschuh M, Assmann G. Intra-Articular Glucocorticosteroid Injection into Sternocostoclavicular Joints in Patients with SAPHO Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:266–70. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.03.012>.
- [12] Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, Roux S, Palazzo E, Silbermann-Hoffman O, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:159–71. [https://doi.org/10.1016/s0049-0172\(99\)80027-4](https://doi.org/10.1016/s0049-0172(99)80027-4).
- [13] Assmann G, Kueck O, Kirchhoff T, Rosenthal H, Voswinkel J, Pfreundschuh M, et al. Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: an interventional study. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R140. <https://doi.org/10.1186/ar2812>.
- [14] Daoussis D, Konstantopoulou G, Kraniotis P, Sakkas L, Liosis S-N. Biologics in SAPHO syndrome: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:618–25. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.04.003>.
- [15] Zhang S, Li C, Zhang S, Li L, Zhang W, Dong Z, et al. Serum levels of proinflammatory, anti-inflammatory cytokines, and RANKL/OPG in synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome. *Mod Rheumatol* 2019;29:523–30. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1469580>.
- [16] Wu N, Zhao Y, Tao W, Wu Z, Li C, Li L. A single cohort, open-label study of the

- efficacy of pamidronate for palmoplantar pustulosis in synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO) syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38:1263–4.
- [17] Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondyloarthropathies? *Clin Exp Rheumatol* 1988;6:109–12.
- [18] Cotten A, Flipo RM, Mentre A, Delaporte E, Duquesnoy B, Chastanet P. SAPHO syndrome. *Radiographics* 1995;15:1147–54. <https://doi.org/10.1148/radiographics.15.5.7501856>.
- [19] Zhao DY, McCann L, Hahn G, Hedrich CM. Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *J Transl Autoimm* 2021;4:100095. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100095>.
- [20] Oliver M, Lee TC, Halpern-Felsher B, Murray E, Schwartz R, Zhao Y, et al. Disease burden and social impact of pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis from the patient and family perspective. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018;16:78. <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0294-1>.
- [21] Colina M, Trotta F. Clinical and radiological characteristics of SAPHO syndrome. *Curr Rheumatol Rev* 2013;9:22–7. <https://doi.org/10.2174/1573397111309010007>.
- [22] Earwaker JWS, Cotten A. SAPHO: syndrome or concept? Imaging findings. *Skeletal Radiol* 2003;32:311–27. <https://doi.org/10.1007/s00256-003-0629-x>.
- [23] Zwaenepoel T, Vlam K de. SAPHO: Treatment options including bisphosphonates. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:168–73. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.04.004>.
- [24] Chapurlat R, Legrand MA. Bisphosphonates for the treatment of fibrous dysplasia of bone. *Bone* 2021;143:115784. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115784>.
- [25] Ralston SH. Bisphosphonates in the management of Paget's disease. *Bone* 2020;138:115465. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115465>.
- [26] Li C, Zhao Y, Zuo Y, Zhou Y, Zhang F, Liu S, et al. Efficacy of bisphosphonates in patients with synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a prospective open study. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37:663–9.
- [27] Stern SM, Ferguson PJ. Autoinflammatory bone diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39:735–49. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2013.05.002>.
- [28] Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick HJ, Morbach H, Pablik J, Ferguson PJ, et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15:542–54. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0405-9>.
- [29] Berthelot J-M, Corvec S, Hayem G. SAPHO, autophagy, IL-1, FoxO1, and *Propionibacterium (Cutibacterium) acnes*. *Joint Bone Spine* 2018;85:171–6. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.04.010>.
- [30] Brandt D, Sohr E, Pablik J, Schnabel A, Kapplusch F, Mäbert K, et al. CD14+ monocytes contribute to inflammation in chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) through increased NLRP3 inflammasome expression. *Clin Immunol* 2018;196:77–84. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.04.011>.
- [31] Wagner AD, Andresen J, Jendro MC, Hülsemann JL, Zeidler H. Sustained response to tumor necrosis factor  $\alpha$ -blocking agents in two patients with SAPHO syndrome: Concise Communication. *Arthritis Rheum* 2002;46:1965–8. <https://doi.org/10.1002/art.10539>.
- [32] Toussirot É, Wendling D. Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:340–5. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328133f57b>.
- [33] Stresing V, Daubiné F, Benzaid I, Mönkkönen H, Clézardin P. Bisphosphonates in cancer therapy. *Cancer Letters* 2007;257:16–35. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2007.07.007>.
- [34] Benford HL, Frith JC, Auriola S, Mönkkönen J, Rogers MJ. Farnesol and



- geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. *Mol Pharmacol* 1999;56:131–40. <https://doi.org/10.1124/mol.56.1.131>.
- [35] Maksymowych WP. Bisphosphonates for arthritis--a confusing rationale. *J Rheumatol* 2003;30:430–4.
- [36] Le Goff B, Berthelot J-M, Maugars Y, Romas E. Alternative use of bisphosphonate therapy for rheumatic disease. *Curr Pharm Des* 2010;16:3045–52. <https://doi.org/10.2174/138161210793563626>.
- [37] Zhang L, Gao Z. Etanercept in the treatment of refractory SAPHO syndrome. *Am J Clin Exp Immunol* 2016;5:62–6.
- [38] Henriques CC, Sousa M, Panarra A, Riso N. The dark side of SAPHO syndrome. *BMJ Case Rep* 2011;2011:bcr1120115197. <https://doi.org/10.1136/bcr.11.2011.5197>.
- [39] Dinarello CA, van der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin Immunol* 2013;25:469–84. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.10.008>.
- [40] Colina M, Pizzirani C, Khodeir M, Falzoni S, Bruschi M, Trotta F, et al. Dysregulation of P2X7 receptor-inflammasome axis in SAPHO syndrome: successful treatment with anakinra. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1416–8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq074>.
- [41] Firinu D, Barca MP, Lorrain MM, Perra S, Cabras S, Muggianu E, et al. TH17 cells are increased in the peripheral blood of patients with SAPHO syndrome. *Autoimmunity* 2014;47:389–94. <https://doi.org/10.3109/08916934.2014.906582>.
- [42] Rossini M, Viapiana O, Adami S, Idolazzi L, Fracassi E, Gatti D. Focal bone involvement in inflammatory arthritis: the role of IL17. *Rheumatol Int* 2016;36:469–82. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3387-x>.
- [43] Wendling D, Aubin F, Verhoeven F, Prati C. IL-23/Th17 targeted therapies in SAPHO syndrome. A case series. *Joint Bone Spine* 2017;84:733–5. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.05.016>.
- [44] Yang Q, Zhao Y, Li C, Luo Y, Hao W, Zhang W. Case report: successful treatment of refractory SAPHO syndrome with the JAK inhibitor tofacitinib. *Medicine* 2018;97:e11149. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011149>.

## Résumé

### Introduction :

Le syndrome SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose palmoplantaire, Hyperostose et Ostéite) est une entité radio-clinique associant des atteintes articulaires, osseuses et cutanées inflammatoires. La présentation clinique de cette maladie est très hétérogène rendant le diagnostic difficile. La stratégie thérapeutique dans le syndrome SAPHO est mal définie. Le traitement de première intention reste les AINS à la demande qui s'avèrent efficaces pour traiter les poussées douloureuses mais deviennent rapidement insuffisants chez 60% des cas au cours de l'évolution de la maladie. Les anti-TNF- $\alpha$  sont réservés aux formes réfractaires et leur efficacité est incertaine. Les bisphosphonates BP semblent avoir un intérêt potentiel. L'objectif principal de ce travail était d'étudier la réponse à un traitement par BP et/ou immunosuppresseurs (DMARD *Disease modifying anti-rheumatic drug*) DMARDs conventionnels ou biomédicaments (b-DMARDs) selon la forme clinique rhumatologique de SAPHO (à prédominance osseuse versus à prédominance articulaire ou mixte).

### Patients et Méthodes :

Ont été inclus dans les centres de Rouen (grâce à l'entrepôt de données de santé), Caen, Le Havre/Lillebonne et Dieppe, tous les patients âgés de 18 ans ou plus, atteints d'un syndrome SAPHO répondant aux critères de Benhamou dont les données cliniques, biologiques et radiologiques étaient disponibles dans les dossiers et qui ont bénéficié d'au moins un traitement DMARD ou BP pour leur maladie. Chaque examen d'imagerie a été relu en aveugle des traitements par un radiologue ayant une expertise en ostéo-articulaire. Les patients étaient classés en 2 groupes (osseux versus articulaire/mixte) selon les données d'imagerie et l'histoire clinique. La réponse au traitement était considérée positive si les symptômes étaient améliorés d'au moins 50% (cut-off retenu dans la littérature). Un test du  $\chi^2$  a été utilisé pour les variables qualitatives, et un test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives à l'aide du logiciel SPSS.

### Résultats

34 patients atteints de SAPHO et ayant bénéficié d'un traitement DMARD ou BP ont été inclus et répartis de la façon suivante : 13 dans le groupe osseux et 21 dans le groupe articulaire ou mixte. Les 2 groupes étaient comparables sur les données démographiques, la durée de suivi, l'atteinte thoracique antérieure, l'existence d'une atteinte dermatologique ou d'une maladie inflammatoire de l'intestin associée, l'exposition au tabac, la durée d'exposition à un anti-inflammatoire préalable ou à un antibiotique. Seul l'âge des premiers symptômes différait dans les 2 groupes avec une entrée dans la maladie plus jeune dans le groupe osseux ( $p=0,043$ ). L'attitude thérapeutique des prescripteurs différait significativement entre les 2 groupes ( $p=0,043$ ) avec une prescription plus importante de BPs en première ligne dans le groupe osseux (5/13 patients) et un DMARD dans le groupe articulaire/mixte (19/21). Concernant l'efficacité des traitements, 10/13 patients ont bénéficié d'un traitement efficace sans échappement au cours de leur suivi dans le groupe osseux, ce qui n'était pas significativement différent du groupe articulaire ou mixte (17/21). Les BPs ont permis d'obtenir une efficacité sans échappement dans un nombre de cas significativement plus élevé dans le groupe osseux alors qu'il s'agissait des DMARDs dans le groupe articulaire ou mixte ( $p=0,002$ ). Le groupe osseux a eu recours à un nombre de lignes de traitements spécifiques (DMARD ou BP) significativement plus faible que dans le groupe articulaire/mixte (1 ligne spécifique vs au moins 2) ( $p=0,046$ ).

### Conclusion :

Les BPs semblent plus efficaces dans le SAPHO avec atteinte osseuse prédominante. Celle-ci semble plus facile à traiter comparativement aux formes articulaires ou mixtes de SAPHO.

**Mots clés :** SAPHO ; Bisphosphonates ; Immunosuppresseurs ; Traitements