



HAL
open science

L'utilisation des biothérapies dans le syndrome SAPHO

Sophie Przybylowski

► **To cite this version:**

Sophie Przybylowski. L'utilisation des biothérapies dans le syndrome SAPHO. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03526375

HAL Id: dumas-03526375

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03526375>

Submitted on 14 Jan 2022

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.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Sophie PRZYBYLOWSKI

Née à Ivry-Sur-Seine le 21 décembre 1993

**L'utilisation des
biothérapies dans le
syndrome S.A.P.H.O.**

Thèse soutenue à Rennes

Le 8 mars 2021 devant le jury composé de:

Aleth PERDRIGER

Médecin, chef du service de rhumatologie de
l'Hôpital Sud, Rennes et professeure à l'Université
de Rennes 1

Directrice de thèse

Jacques RENAULT

Pharmacien et maître de conférences, Université de
Rennes 1

Président du jury

Vincent LAGENTE

Pharmacien et professeur, Université de Rennes 1
Membre du jury

ANNEE 2020-2021

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

PROFESSEURS		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
BOUSTIE	Joël	X	HDR		
DONNIO	Pierre Yves	X	HDR	X	
FAIL	Ahmad		HDR		X
FARDEL	Olivier	X	HDR	X	
FELDEN	Brice	X	HDR		X
GAMBAROTA	Giulio		HDR		
GOUGEON	Anne	X	HDR		
LAGENTE	Vincent	X	HDR		X
LE CORRE	Pascal	X	HDR	X	X
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth		HDR		
MOREL	Isabelle	X	HDR	X	
PORÉE	François-Hugues	X	HDR		X
SERGENT	Odile	X	HDR		X
SPARFEL-BERLIVET	Lydie	X	HDR		
TOMASI	Sophie	X	HDR		X
VERNHET	Laurent	X	HDR		

PROFESSEURS ASSOCIES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
BUREAU	Loïc	X			
DAVOUST	Noëlle	X			X

PROFESSEURS EMERITES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
GUILLOUZO	André		HDR		
URIAC	Philippe	X	HDR		X

MAITRES DE CONFERENCES					
		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence				
ANINAT	Caroline	X	HDR		
AUGAGNEUR	Yoann		HDR		
BACLE	Astrid	X		X	X
BEGRICHE	Karima				
BOUSARGHIN	Latifa		HDR		
BRANDHONNEUR	Nolwenn				X
BRUYERE	Arnaud	X			X
BUNETEL	Laurence	X			
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X			
COLLIN	Xavier	X			X
DELALANDE	Olivier				X
DELMAIL	David		HDR		
DION	Sarah	X			
DOLLO	Gilles	X	HDR	X	X
GADAIS	Charlène				
GICQUEL	Thomas	X	HDR	X	
GILOT	David		HDR		
GOUAULT	Nicolas		HDR		X
HITTI	Eric				X
JEAN	Mickaël	X			X
JOANNES	Audrey				
LECURIEUR	Valérie		HDR		
LE FERREC	Eric	X	HDR		
LE GALL-DAVID	Sandrine				
LE PABIC	Hélène				X
LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice				
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	HDR		
MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR		
NOURY	Fanny				
PINEL-MARIE	Marie-Laure				
PODECHARD	Normand				X
POTIN	Sophie	X		X	
RENAULT	Jacques	X	HDR		X
ROUILLON	Astrid		HDR		X

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)					
		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
AUTIER	Brice	X		X	X
LE DARÉ	Brendan	X		X	X
MENARD	Guillaume	X		X	X

ATER					
		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
KOWOUVI	Koffi	X			

LRU					
		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
AFONSO	Damien				
BELLAMRI	Nessrine	X			
FONTANEL	Didier	X			

SERMENT DE GALIEN

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES.....	14
TABLE DES TABLEAUX.....	16
TABLE DES ABREVIATIONS.....	17
INTRODUCTION : problématique et objectifs de la thèse.....	19
CHAPITRE 1 : LE SYNDROME S.A.P.H.O.....	20
1.1 Généralités sur le S.A.P.H.O.....	20
1.1.1 Histoire.....	20
1.1.2 Epidémiologie.....	20
1.1.2.1 Prévalence.....	20
1.1.2.2 Sexe ratio.....	20
1.1.2.3 Facteur ethnique.....	20
1.1.2.4 Age.....	20
1.2 Les signes de la maladie.....	21
1.2.1 Manifestations ostéoarticulaires.....	21
1.2.1.1 Ostéites (non infectieuses).....	22
1.2.1.1.1 Les différents stades de l'ostéite.....	22
1.2.1.1.1.1 Le stade précoce.....	22
1.2.1.1.1.2 Le stade intermédiaire.....	22
1.2.1.1.1.3 Le stade avancé.....	22
1.2.1.2 Hyperostoses.....	23
1.2.1.2.1 Physiopathologie de l'hyperostose.....	23
1.2.1.2.2 Particularités de l'hyperostose du S.A.P.H.O.....	23
1.2.1.1 Synovites.....	24
1.2.1.1.1 Physiopathologie de la synovite.....	24
1.2.1.1.2 Particularité de la synovite du S.A.P.H.O.....	25
1.2.2 Manifestations dermatologiques.....	25
1.2.2.1 Pustulose palmoplantaire ou psoriasis pustuleux palmoplantaire.....	25
1.2.2.2 Acné.....	27
1.2.2.2.1 Acné vulgaris.....	27
1.2.2.2.2 Acné conglobata.....	29
1.2.2.2.3 Acné fulminans.....	30

1.2.2.3	Autres manifestations.....	31
1.2.3	Le S.A.P.H.O. pédiatrique ou OMCR	32
1.2.4	Evolution	32
1.2.5	Qualité de vie des patients	32
1.2.6	Comorbidités.....	34
1.3	Diagnostic	34
1.3.1	Critères de diagnostic.....	34
1.3.1.1	Les critères de Kahn et al.....	34
1.3.1.2	Les critères de Benhamou et al.....	35
1.3.2	Diagnostics différentiels	36
1.3.3	Méthodes de diagnostic	36
1.3.3.1	Localisation des lésions	36
1.3.3.2	Tests génétiques.....	36
1.3.3.3	Imagerie médicale.....	37
1.3.3.3.1	Echographies	37
1.3.3.3.2	Radiographies.....	37
1.3.3.3.3	Scintigraphie osseuse du corps entier avec biphosphonate marqué au Technétium 99.....	37
1.3.3.3.4	IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)	39
1.3.3.3.5	Tomodensitométrie (scanner, computed tomography)	39
1.3.3.3.6	PET scan au désoxy-glucose marqué au ¹⁸ Fluor	40
1.3.3.4	Biopsies	41
1.3.3.4.1	Biopsies osseuses avec culture.....	41
1.3.3.4.2	Biopsies cutanées avec culture	42
1.3.3.5	CRP et VS.....	42
1.3.3.5.1	La CRP	42
1.3.3.5.2	La VS (Vitesse de Sédimentation).....	42
1.4	Etiologie	42
1.4.1	Composante génétique	43
1.4.1.1	Formes familiales	43
1.4.1.2	Le gène du HLA-B27.....	43
1.4.2	Composante bactériologique.....	43
1.4.2.1	Arguments en faveur de l'implication de <i>P. acnes</i>	44
1.4.2.2	Arguments allant à l'encontre de l'implication de <i>P. acnes</i>	44

1.4.3	Résultats sanguins	45
1.4.3.1	Leucocytes.....	45
1.4.3.2	Expression des cytokines pro-inflammatoires.....	45
1.4.3.2.1	Le TNF α	45
1.4.3.2.2	L'IL-1 β	45
1.4.3.2.3	L'IL-1RA.....	46
1.4.3.2.4	L'IL-6.....	46
1.4.3.2.5	L'IL-8.....	46
1.4.3.2.6	L'IL-17A.....	46
1.4.3.2.7	L'IL-18.....	46
1.4.3.2.8	L'IL-23.....	46
1.4.3.2.9	RANKL.....	46
1.4.3.3	Facteurs de croissance	47
1.4.3.4	Expression des Immunoglobulines.....	47
1.4.3.4.1	Anticorps spécifiques.....	47
CHAPITRE 2 : LES TRAITEMENTS « CLASSIQUES ».....		48
2.1	Stratégies thérapeutiques.....	48
2.2	Les indices d'efficacité	48
2.3	Traitements actuels.....	48
2.3.1	A.I.N.S.....	48
2.3.1.1	Généralités.....	48
2.3.1.2	Utilisation dans le syndrome S.A.P.H.O.	49
2.3.1.2.1	Molécules et posologies utilisées.....	49
2.3.1.2.2	Efficacité.....	50
2.3.2	Les rétinoïdes.....	50
2.3.2.1	Généralités.....	50
2.3.2.2	Utilisation dans le syndrome S.A.P.H.O.	51
2.3.2.2.1	Molécules et posologies utilisées.....	51
2.3.2.2.2	Efficacité.....	51
2.3.3	Corticoïdes.....	51
2.3.3.1	Généralités.....	51
2.3.3.2	Utilisation dans le syndrome S.A.P.H.O.	52
2.3.3.2.1	Injections intra-articulaires	52

2.3.3.2.2	Administration <i>per os</i>	52
2.3.3.2.3	Application topique	52
2.3.4	Antibiotiques	52
2.3.4.1	Généralités	52
2.3.4.2	Utilisation dans le syndrome S.A.P.H.O	53
2.3.4.2.1	Molécules et posologies utilisées	53
2.3.4.2.2	Efficacité	54
2.4	Les traitements anciens, quasiment plus utilisés	54
2.4.1	Biphosphonates	54
2.4.1.1	Généralités	54
2.4.1.2	Utilisation dans le syndrome S.A.P.H.O.	55
2.4.1.2.1	Molécules et posologies utilisées	55
2.4.1.2.2	Efficacité	55
2.4.2	Traitements de fond antirhumatismaux	56
2.4.2.1	Généralités	56
2.4.2.2	Utilisation dans le syndrome S.A.P.H.O	56
2.4.2.2.1	Molécules et posologies utilisées	56
2.4.2.2.2	Efficacité	57
2.4.3	Colchicine	58
2.4.3.1	Généralités	58
2.4.3.2	Utilisation dans le syndrome S.A.P.H.O	58
2.4.3.2.1	Posologies utilisées	58
2.4.3.2.2	Efficacité	58
2.5	Chirurgie	58
2.6	Méthodes alternatives	59
CHAPITRE 3 : LES BIOTHERAPIES UTILISEES DANS LE S.A.P.H.O.....		60
3.1	Définition	60
3.2	Historique	61
3.3	Les biomédicaments abordés dans cette thèse	61
3.4	Indications	61
3.5	Contexte de prescription	62
3.6	Objectifs thérapeutiques	63

3.7	Prescription	63
3.8	Présentations galéniques	63
3.9	Conservation	63
3.10	Pharmacodynamie	63
3.11	Pharmacocinétique.....	63
3.12	Les biosimilaires.....	64
3.13	Contre-indications	65
3.14	Effets indésirables.....	66
3.15	Observance.....	67
3.16	Interactions	67
3.17	Bilan pré-thérapeutique	68
3.18	Suivi clinique	70
3.19	Suivi biologique	70
3.20	Coût économique	70
3.20.1	Infliximab.....	70
3.20.2	Adalimumab	71
3.20.3	Etanercept.....	71
3.20.4	Certolizumab pegol	71
3.20.5	Tocilizumab.....	71
3.20.6	Anakinra.....	71
3.20.7	Ustékinumab	71
3.20.8	Sécukinumab	71
3.20.9	Golimumab.....	71
3.20.10	Conclusion sur le coût.....	72
3.21	Disponibilité.....	72
3.22	Mécanismes d'action.....	72
3.22.1	Les anti-TNF α	72
3.22.1.1	Rôles physiologiques du TNF α	72
3.22.1.2	Infliximab.....	73
3.22.1.3	Etanercept.....	74
3.22.1.4	Adalimumab	74
3.22.1.5	Golimumab.....	75

3.22.1.6	Certolizumab Pegol.....	75
3.22.2	Les anti-IL1	76
3.22.2.1	Rôles physiologiques de L'IL-1.....	76
3.22.2.2	Anakinra.....	77
3.22.3	Anti-IL-6	77
3.22.3.1	Rôles physiologiques de L'IL-6.....	77
3.22.3.2	Tocilizumab.....	78
3.22.4	Anti-IL-12 et IL-23	78
3.22.4.1	Rôles physiologiques de l'IL-12.....	78
3.22.4.2	Rôles physiologiques de l'IL-23.....	78
3.22.4.3	Ustékinumab	79
3.22.5	Anti-IL-17A.....	79
3.22.5.1	Rôles physiologiques de l'IL-17A	79
3.22.5.2	Sécukinumab	80
CHAPITRE 4 :	REVUE DE LA LITTERATURE	81
4.1	Méthodologie.....	81
4.2	Infliximab.....	81
4.2.1	Posologie	87
4.2.2	Tolérance	87
4.2.3	Efficacité	87
4.3	Adalimumab	88
4.3.1	Posologie	90
4.3.2	Tolérance	90
4.3.3	Efficacité	90
4.4	Etanercept.....	90
4.4.1	Posologie	93
4.4.2	Tolérance	93
4.4.3	Efficacité	94
4.5	Golimumab.....	94
4.6	Certolizumab pegol	94
4.7	Tocilizumab	94
4.8	Anakinra.....	95
4.8.1	Posologie	96

4.8.2	Tolérance	96
4.8.3	Efficacité	96
4.9	Ustékinumab	97
4.10	Sékukinumab	97
4.11	Récapitulatif de l'efficacité	98
4.12	Chronologie des biothérapies	99
4.13	Conclusion	99
BIBLIOGRAPHIE.....		101

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : « The SAPHO umbrella »	21
Figure 2 : Schéma de la structure d'un os lamellaire	23
Figure 3 : structure de la diaphyse d'un os long.....	24
Figure 4 : syndrome S.A.P.H.O. avec synovite de l'articulation sterno-claviculaire.	25
Figure 5 : Pustulose palmoplantaire, pustules avec prurit situés au niveau de la paume des mains	26
Figure 6 : Pustulose palmoplantaire, pustules stériles situés sur la plante des pieds accompagnés d'une réaction inflammatoire moyenne	27
Figure 7 : Adolescent transgenre FTM avec acné vulgaris liée à un traitement par testostérone	28
Figure 8 : Acné conglobata dorsale étendue avec papules, pustules et croutes hémorragiques	29
Figure 9 : Cicatrices en pont caractéristiques de l'acné conglobata.....	30
Figure 10: Adolescent de 14 ans ayant développé tous les symptômes de l'acné fulminans en 30 jours	31
Figure 11 : Acné fulminans chronique évoluant depuis 3,5 ans chez un homme de 19 ans..	31
Figure 12 : Questionnaire SF-36 réalisé sur une cohorte S.A.P.H.O. et un groupe témoin ...	33
Figure 13 : Radiographie conventionnelle montrant une hyperostose et ostéite de la clavicule	37
Figure 15 : Scintigraphie osseuse du corps entier avec une concentration du traceur eu niveau sterno-claviculaire, révélant le "bull's head sign", ainsi qu'au niveau de la colonne vertébrales, des genoux, l'épaule gauche et la région mandibulaire/maxillaire droite	38
Figure 14 : Scintigraphie osseuse du corps entier normale	38
Figure 16 : IRM de la clavicule avec hyposignal en T1 chez un patient S.A.P.H.O.	39
Figure 17 : Scanner montrant A : une hyperostose au niveau de région sterno-claviculaire avec érosion subchondrale, B : épaissement des tissus mous et calcification autour de la tête de la clavicule, C : hyperostose et lésions périostiques grotesques D : Ostéite massive avec zones ostéolytiques diffuses	40
Figure 18 : PET scan avec traceur au Fluor 18 concentré à certains endroits désignés par des flèches blanches, a : articulation sterno-claviculaire droite, b : première vertèbre lombaire, c : articulations sacro-iliaques, d : tonsille gauche.....	41
Figure 20 : Exemples de types d'anticorps produits par biothechnologie	61
Figure 21 : Schéma du mécanisme d'action d'Infliximab.....	73
Figure 22 : Schéma du mécanisme d'action d'Etanercept	74
Figure 23 : Schéma du mécanisme d'action d'Adalimumab	74

Figure 24 : Schéma du mécanisme d'action du Golimumab	75
Figure 25 : Schéma du mécanisme d'action du Certolizumab Pegol	76
Figure 26 : Schéma du mécanisme d'action d'Anakinra.....	77
Figure 27 : Schéma du mécanisme d'action du Tocilizumab	78
Figure 28 : Schéma du mécanisme d'action d'Ustékinumab	79
Figure 29 : Schéma du mécanisme d'action du Sécukinumab	80

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Liste des AINS utilisés dans le S.A.P.H.O. et leurs posologies	49
Tableau 2 : Liste des rétinoïdes utilisés dans le S.A.P.H.O. et leurs posologies	51
Tableau 3 : Antibiotiques utilisés dans le S.A.P.H.O. et leurs posologies	53
Tableau 4 : Liste des biphosphonates utilisés dans le S.A.P.H.O. et leurs posologies.....	55
Tableau 5 : Liste des antirhumatismaux utilisés dans le S.A.P.H.O. et leurs posologies.....	56
Tableau 6 : indications des biothérapies.....	62
Tableau 7 : pharmacocinétique des biothérapies.....	63
Tableau 8 : contre-indications des biothérapies.....	65
Tableau 9 : interactions avec les biothérapies	67
Tableau 10 : Récapitulatif de l'efficacité des biothérapies.....	98
Tableau 11: Récapitulatif de la chronologie des biothérapies	99

TABLE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien	IL-1 : Interleukine 1
ARNm : Acide RiboNucléique messenger	IL-6 : Interleukine 6
BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive	IL-12 : Interleukine 12
COX : CycloOXYgenase	IL-17 : Interleukine 17
CRMO : Chronique Recurrent Multifocal Osteomyelitis (=OMCR)	IL-23 : Interleukine 23
CRP : C-Reactive Protéin	IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
DMARD : Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug	IV : IntraVeineuse
EGF : Epiderma Growth Factor	LPS : Lipopolysaccharides
EI : Effets Indesirables	MC : Maladie de Crohn
EMA : European Medicines Agency	MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
EVA : Echelle Visuelle Analogique	NFS : Numération Formule Sanguine
FDA : Food and Drug Administration	NK : Natural Killer
FTM : Female To Male	NYHA : New-York Heart Association
HS : Hydrosadénite Suppurée	OMCR : Ostéomyélite Multofocale Chronique Recidivante
IFN : Interferon	OPG : OstéoProtéGérine
Ig : ImmunoGlobuline	PAR : PolyArthrite Rhumatoïde

PCR : Polymerase Chain Reaction

PG : Pyoderma Gangrenosum

PNN : PolyNucléaire Neutrophiles

PPP : Pustuose Palmo-Plantaire

PsA : Psoriatic Arthritis (Arthrite psoriasique ou rhumatisme psoriasique)

PSO : PSoriasis

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCH : RectoColite Hémorragique

RF : Rhumatoid factor

SC : Sous Cutané

SEP : Sclérose En Plaque

SF-36 : The 36-items Short Form health survey (traduit en : questionnaire court d'étude de la santé)

SPA : SPondylArthrite anquylosante

SpA : SPondylArthropathie

Th1 : lymphocyte T helper 1

Th17 : lymphocyte T helper 17

Tmax : temps pour atteindre la concentration maximale

TNF : Tumor Necrosis Factor

VEGF : Vascular Endothélial Growth Factor

VS : Vitesse de Sédimentation

INTRODUCTION : problématique et objectifs de la thèse

Le syndrome S.A.P.H.O., acronyme de Synovite Acné Pustulose Hyperostose Ostéite est un syndrome d'origine inconnue mais généralement considéré comme une maladie auto-inflammatoire, c'est-à-dire, dû à une dérégulation de l'immunité innée, par opposition aux maladies auto-immunes dans lesquelles c'est le système d'immunité acquise/adaptative qui est dérèglé.

La fréquence de cette pathologie est très faible, c'est pourquoi les études la concernant sont rares, les essais randomisés contrôlés sur le sujet sont totalement inexistant. C'est entre autres pourquoi la physiopathologie et l'efficacité des différents traitements sont mal connues. Cela est problématique notamment pour l'élaboration de recommandations concernant le diagnostic et les stratégies thérapeutiques. Il n'y a d'ailleurs aucune recommandation officielle.

Cette thèse tentera dans un premier chapitre d'expliquer au mieux la pathologie avec les connaissances actuelles limitées. Seront présentés les symptômes et la physiopathologie, seront expliquées les façons dont peut être fait le diagnostic, et enfin nous aborderons les hypothèses étiologiques et les données biologiques/physiopathologiques qui peuvent les appuyer.

Le chapitre 2 fera un récapitulatif des traitements utilisés dans le S.A.P.H.O. retrouvés dans la littérature ainsi que des posologies rapportées pour chacune des molécules. Certains traitements ont parfois été utilisés à une certaine période, puis abandonnés pour cause d'inefficacité.

Le chapitre 3 présentera les caractéristiques générales et individuelles des 9 biomédicaments ayant été utilisées dans le S.A.P.H.O. concernant leur méthode de fabrication, leur pharmacologie, leur utilisation clinique, leur réglementation, leur cout financier.

Le chapitre 4 fera la synthèse des publications relatant des biomédicaments utilisés dans le traitement du S.A.P.H.O. de manière exhaustive. À ce jour 9 biothérapies sont citées dans des publications, il s'agit de l'infliximab, de l'Adalimumab, de l'Etanercept, du Golimumab, du Certolizumab Pegol, du Tocilizumab, de l'Anakinra, de l'Ustékinumab et du Sécukinumab. Cette synthèse aura pour objectif d'évaluer pour chaque biomédicament, le recul, le nombre de cas traités, l'efficacité apparente et l'impact des effets indésirables sur la poursuite du traitement.

CHAPITRE 1 : LE SYNDROME S.A.P.H.O.

1.1 Généralités sur le S.A.P.H.O.

1.1.1 Histoire

L'association entre des lésions de la peau et des lésions musculo-squelettiques a été décrite pour la première fois en 1961 par Windom et al. qui décrivent une acné conglobata associée à une arthrite [1]. C'est ensuite Sasaki en 1967 qui décrit des lésions sternoclaviculaires associées à une pustulose palmoplantaire [2]. En 1981, Sonozaki propose le concept d'« arthro-ostéite pustuleuse » abrégé « PAO » en anglais. Cette publication portait sur 53 cas [3]. Le terme « syndrome S.A.P.H.O. » a pour la première fois été utilisé par Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF et al. en 1987 à l'occasion d'une étude portant sur 85 patients présentant des symptômes rhumatologiques et dermatologiques [4], Il a d'abord signifié Syndrome Acné-Pustulose-Hyperostose-Ostéite pour être transformé par la suite en Synovite-Acné-Pustulose-Hyperostose-Ostéite par Kahn MF et Kahn MA. Cet acronyme tente de synthétiser les différents et nombreux noms qui ont été attribués à la pathologie au cours des 50 années précédentes, tout en essayant de décrire au mieux la pathologie [5].

1.1.2 Epidémiologie

1.1.2.1 Prévalence

Le diagnostic du syndrome S.A.P.H.O. est difficile, la prévalence est mal connue et probablement sous-estimée. On estime que le syndrome atteint 1 personne sur 10.000 dans la population caucasienne globale [6]. En France elle est estimée à 1 personne sur 50.000 [7].

1.1.2.2 Sexe ratio

La grande majorité des études ciblant la population S.A.P.H.O. présente une prépondérance féminine, quel que soit l'âge.

1.1.2.3 Facteur ethnique

Le syndrome semble plus présent dans la population caucasienne, bien que certaines études portent sur d'autres populations, notamment japonaise et nord-africaine.

1.1.2.4 Age

Le syndrome S.A.P.H.O. peut être diagnostiqué à tout âge, il apparaît néanmoins le plus souvent chez les jeunes adultes et adultes d'âge moyen [8]. L'âge d'apparition des premiers symptômes se situe en moyenne entre 35,8 ans et 38,5 ans, Ils n'apparaissent presque jamais après 60 ans et le diagnostic se fait en moyenne vers 45,5 ans [9], [10], [11].

1.2 Les signes de la maladie

Le syndrome S.A.P.H.O. se caractérise par l'association de manifestations dermatologiques et ostéoarticulaires. Il peut s'écouler cependant jusqu'à 40 ans entre l'apparition des manifestations rhumatologiques et dermatologiques [12].

Ci-dessous se trouve un schéma représentant différentes formes sous lesquelles le S.A.P.H.O peut se présenter.



Image provenant de la publication suivante : R. Depasquale et al., « SAPHO: What radiologists should know », Clin. Radiol., vol. 67, n° 3, p. 195-206, mars 2012

Figure 1 : « The SAPHO umbrella »

1.2.1 Manifestations ostéoarticulaires

Les symptômes ostéoarticulaires du syndrome S.A.P.H.O. principalement de 3 types, les synovites, les ostéites et les hyperostoses. Ces 3 types peuvent coexister.

Les atteintes sont situées au niveau de la paroi antérieure de la cage thoracique (le plus souvent de manière bilatérale) dans 65 à 90% des cas, du rachis (colonne vertébrale, articulations sacro-iliaques) dans 30 à 33% des cas, du pelvis dans 13 à 52% des cas, des os longs dans 5 à 30% des cas et des os plats dans 1 à 10% des cas [14].

Les douleurs rapportées par les patients sont donc évidemment situés au niveau de ces mêmes localisations. Ces douleurs sont le plus souvent d'apparitions progressives, pouvant débuter par un simple inconfort. Elle sont parfois diffuses, tendent à s'intensifier la nuit et sont exacerbées par les mouvements [12] [15].

Les atteintes osseuses sont souvent accompagnées d'une tuméfaction des tissus mous environnants [16].

1.2.1.1 Ostéites (non infectieuses)

L'ostéite est très spécifique du syndrome S.A.P.H.O. et constitue le noyau central de la pathologie. On note qu'il n'y a jamais d'ostéite dans les PAR ou SPA ou rhumatisme psoriasique. Elle n'est cependant pas pathognomonique.

Une ostéite non infectieuse est une inflammation chronique et aseptique de l'os. Elle est caractérisée par un haut niveau de remodelage osseux et une hyperostéoclastose [16].

Les ostéites sont principalement situées sur les os du squelette appendiculaire en particulier au niveau des métaphyses des os longs. Elles peuvent impliquer à la fois l'os compact et l'os spongieux [5].

L'ostéite peut provoquer des atteintes ostéo-articulaires diverses par extension de son processus inflammatoire ou lorsqu'elle débute directement dans l'articulation [16], [5]. Parmi ses autres conséquences on trouve l'ostéosclérose (hyperossification de l'endoste) et l'hyperostose périostale résultant en une formation d'os nouveau. Les douleurs liées à l'ostéite sont généralement permanentes [17].

1.2.1.1.1 Les différents stades de l'ostéite

1.2.1.1.1.1 Le stade précoce

Dans le stade précoce de la maladie on observe une inflammation aiguë avec infiltrats de polynucléaires, une forte activité de résorption osseuse, qui se traduit par des lésions de type lytique. On observe souvent une réaction périostale importante, ce qui formera des lésions de type hyperostose.

1.2.1.1.1.2 Le stade intermédiaire

Au stade intermédiaire l'infiltrat est principalement composé de monocytes, lymphocytes B, macrophages, lymphocytes T CD8+ mémoire et quelques polynucléaires. À ce stade la lésion est dite « mixte », à la fois lytique et sclérotique [8].

1.2.1.1.1.3 Le stade avancé

Au stade avancé on observe des trabécules osseuses élargies et sclérotiques (dans le cas de l'os spongieux), c'est-à-dire avec une élévation du nombre d'ostéocytes, on parle également de condensation. Il n'y a plus de lésions lytiques [5], [8].

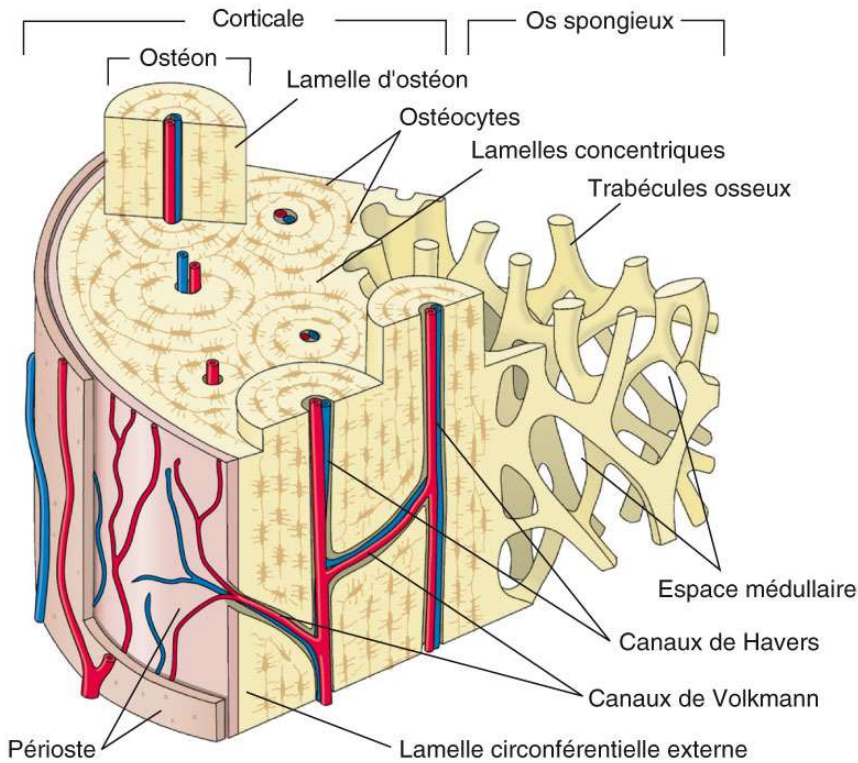


Figure 2 : Schéma de la structure d'un os lamellaire

Image extrait du livre suivant : « Anatomie et physiopathologie en soins infirmiers | Elsevier Masson ».

<https://www.elsevier-masson.fr/anatomie-et-physiopathologie-en-soins-infirmiers-9782294752209.html>.

1.2.1.2 Hyperostoses

1.2.1.2.1 Physiopathologie de l'hyperostose

Le processus de l'hyper ossification se fait par l'intermédiaire de l'*endosteum* (fine couche de tissu conjonctif recouvrant la cavité médullaire des os longs) et/ou du périoste (fine couche de tissu conjonctif recouvrant l'extérieur des os). Ces deux couches sont constituées de cellules mésenchymateuses capables de devenir des cellules ostéogéniques qui elles-mêmes donneront des ostéoblastes qui deviendront ostéocytes une fois emmurés dans leur matrice calcifiée. Les lésions hyperostotiques sont caractérisées par une forte densité osseuse [11]. Ce même processus s'observe lors de fractures, toutefois, dans l'hyperostose du S.A.P.H.O. ce processus est spontané et pathologique.

1.2.1.2.2 Particularités de l'hyperostose du S.A.P.H.O.

Dans le S.A.P.H.O. l'hyperostose est principalement située au niveau du squelette axial, notamment le rachis et la cage thoracique et la mandibule.

Lorsque l'hyperostose est localisée au niveau de la diaphyse d'un os long cela entraîne un épaississement de l'os cortical et parallèlement le canal médullaire rétréci.

Au niveau des os courts on observe une condensation intra corporelle.

Au niveau articulaire l'hyperostose entraîne une fusion articulaire par une ossification en regard des enthèses. La fusion provoque l'arrêt de la progression de l'hyperostose.

Lorsque l'hyperostose est localisée au niveau du rachis les lésions peuvent présenter une apparente similitude avec celles de la spondylarthrite ankylosante. Cependant, dans la spondylarthrite l'ossification se fait à partir des enthèses, alors que dans l'hyperostose ce sont les structures telles que les tendons et les ligaments qui s'ossifient. L'épaississement progressif aboutit en général à une fusion des vertèbres adjacentes par bloc de deux ou trois vertèbres, on appelle cela un syndesmophyte [10], [13].

Lorsque l'hyperostose est localisée au niveau de la cage thoracique antérieure elle peut entraîner un syndrome de la traversée thoracobrachiale, à une compression des veines axillaires, jugulaires et iliaques [12]. Une dizaine de cas de thromboses veineuses chez des patients S.A.P.H.O. ont été rapportées. La thrombose se situe le plus souvent dans la région sterno-claviculaire. La cause est la compression, causée généralement par une hyperostose mais peut aussi être la conséquence du gonflement des tissus mous [19], [20].

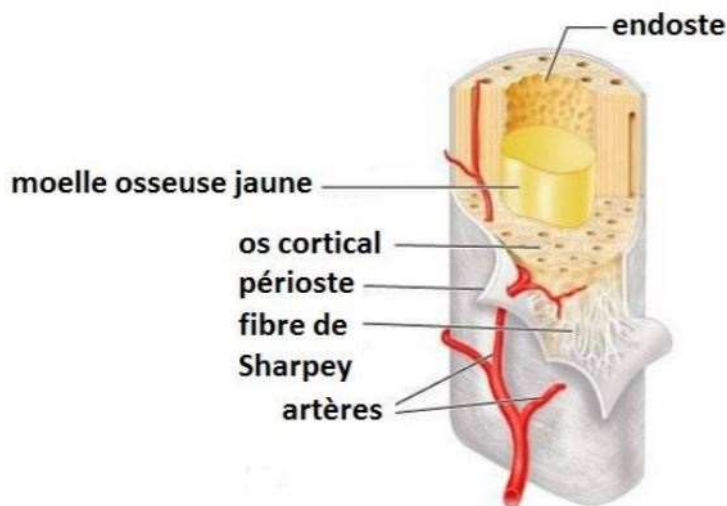


Image extrait de la thèse suivante : J. Guerrero, « Devenir des cellules souches mésenchymateuses humaines dans un environnement tridimensionnel : application à l'ingénierie du tissu osseux », p. 208, 2014.

Figure 3 : structure de la diaphyse d'un os long

1.2.1.1 Synovites

1.2.1.1.1 Physiopathologie de la synovite

La synovite correspond à l'inflammation de la membrane synoviale, membrane qui tapisse l'intérieur de la cavité articulaire, cette inflammation entraîne une multiplication des cellules synoviales et donc un épaississement de cette membrane. Cette hyperplasie provoque à son tour une hypersécrétion de liquide synoviale dans l'articulation. Ces phénomènes s'accompagnent de douleurs.

1.2.1.1.2 Particularité de la synovite du S.A.P.H.O.

Dans le S.A.P.H.O. la synovite atteint typiquement l'articulation sterno-claviculaire, les articulations manubrio-sternal et costo-sternales. Elle se manifeste comme une oligo-arthrite non érosive[5]. Comme toute synovite elle est identifiable à la palpation. Dans les cas les plus extrêmes elle peut se repérer visuellement tel que sur la photographie ci-dessous :



Figure 4 : syndrome S.A.P.H.O. avec synovite de l'articulation sterno-claviculaire.

Image provenant de la publication suivante : W. Chen et al., « Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis: Acne-associated syndromes », *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, vol. 25, n° 6, p. 637-646, juin 2011 [21].

1.2.2 Manifestations dermatologiques

Elles sont très polymorphes mais sont principalement représentées par la pustulose palmoplantaire retrouvée dans plus de 50% des cas [13].

Elles peuvent apparaître jusqu'à 40 ans après les premiers symptômes ostéoarticulaires. Les hommes ont tendance à avoir des atteintes dermatologiques plus sévères [22].

1.2.2.1 Pustulose palmoplantaire ou psoriasis pustuleux palmoplantaire

La PPP est l'atteinte dermatologique la plus courante dans le S.A.P.H.O., elle concerne environ 60% des patients [23]. Cette manifestation clinique est cependant plus souvent retrouvée chez les femmes que chez les hommes qui eux développent préférentiellement une acné sévère [5].

Il s'agit d'une éruption inflammatoire, chronique et stérile de pustules localisée au niveau de la plante des pieds et/ou de la paume des mains, ces pustules se présentent sur

un fond érythémateux et squameux sur lequel des fissures peuvent éventuellement apparaître [22]. Histologiquement semblable au psoriasis et ayant une prévalence significativement plus importante chez les patients déjà atteints de psoriasis ou ayant des antécédents familiaux de psoriasis, cette pathologie n'est néanmoins pas liée au gène PSORS1 habituellement retrouvé chez les patients atteints de psoriasis [24].

Une accumulation de neutrophiles serait à l'origine des lésions. Ces neutrophiles seraient attirés par des molécules chimiotactiques libérées par l'action de l'IL-17 [25]. On observe également un taux d'IL-8 supérieur à la normale dans les exsudats.

En plus d'être douloureuses ces atteintes provoquent souvent un prurit et des sensations de brûlures [24]. Malgré la faible surface de peau atteinte les conséquences sur la qualité de vie sont très importantes étant donnée la localisation des lésions et les patients souffrent également d'une stigmatisation sociale [26].



Figure 5 : Pustulose palmoplantaire, pustules avec prurit situés au niveau de la paume des mains

*Image provenant de
la publication
suivante : C.-T. Hung
et B.-Y. Wu,
« Palmoplantar
Pustulosis
Presenting With
Chest Pain—Quiz
Case », JAMA
Dermatol., vol. 149,
n° 4, p. 475-480, avr.
2013 [27].*



Figure 6 : Pustulose palmoplantaire, pustules stériles situés sur la plante des pieds accompagnés d'une réaction inflammatoire moyenne

Image provenant de la publication suivante : J. W. S. Earwaker et A. Cotten, « SAPHO: syndrome or concept? Imaging findings », *Skeletal Radiol.*, vol. 32, n° 6, p. 311-327, juin 2003 [14].

1.2.2.2 Acné

L'acné atteint 25% des patients [23].

1.2.2.2.1 Acné vulgaris

L'acné est une maladie de la peau due à une inflammation des glandes sébacées, c'est une pathologie très courante, environ 85% des 12-25 ans en souffrent. Elle est liée aux changements hormonaux (notamment augmentation des taux d'androgènes) et peut persister à l'âge adulte, plus souvent chez les femmes que chez les hommes.

Classiquement elle est décrite de la manière suivante :

Le premier stade correspond au stade hyperséborrhée, autrement dit stade de la peau grasse. Le sébum est constitué de triglycérides, cires, squalènes, cholestérol et débris de cellules sébacées. On a également un début de colonisation bactérienne notamment par *P. acnes* qui se nourrit de triglycérides que cette bactérie transforme en acide gras libre irritant qui cause l'inflammation.

Le deuxième stade correspond au stade d'hyperkératinisation du follicule pileux, donc une accumulation de kératinocytes, ce qui entraîne une rétention de sébum. Aussi appelé stade des lésions rétentionnelles. Cette hyperkératinisation est en relation avec, une anomalie du métabolisme des androgènes, une modification du sébum (diminution de la concentration en acide linoléique), l'oxydation des squalènes, et une augmentation in situ de cytokines pro inflammatoires.

Le troisième stade correspond au stade des lésions inflammatoires avec papules, pustules et nodules à risques cicatriciels, où on a une colonisation, de l'intérieur du follicule pileux obstrué, par des levures et des bactéries anaérobies lipophiles, notamment *P. acnes*, qui hydrolysent par des lipases les triglycérides du sébum en acides gras libres irritants et pro inflammatoires.



*Image provenant de la publication suivante : L. Campos-Muñoz, D. L.-D. Lara, M. L. Rodríguez-Rojo, A. Conde-Taboada, et E. López-Bran, « Transgender adolescents and acne: A cases series », *Pediatr. Dermatol.*, vol. 35, n° 3, p. e155-e158, 2018 [28].*

Figure 7 : Adolescent transgenre FTM avec acné vulgaris liée à un traitement par testostérone

1.2.2.2 Acné conglobata

Il s'agit d'une forme rare et sévère d'acné où des abcès volumineux, profonds, très inflammatoires et purulents qui finissent par s'anastomoser [29], [30]. Ils apparaissent souvent par groupes de trois, c'est d'ailleurs cette multiplicité qui permet de la différencier de l'acné fulminans. Les lésions sont molles et en forme de dôme. La localisation est le plus souvent au niveau du dos et des épaules mais aussi parfois du torse, du haut du bras, fessier, des cuisses et du visage.

La « guérison » des abcès passe par la formation d'une croûte puis laisse place à une cicatrice souvent disgracieuse et pouvant aller jusqu'à déformer la partie du corps où elle se forme. Ces cicatrices sont dites « en pont », vestige des « galeries » reliant les différents abcès.

Cette forme d'acné est plus courante chez les hommes que chez les femmes, que ce soit chez les patients S.A.P.H.O. ou non.



Figure 8 : Acné conglobata dorsale étendue avec papules, pustules et croûtes hémorragiques

Image provenant de la publication suivante : J. W. S. Earwaker et A. Cotten, « SAPHO: syndrome or concept? Imaging findings », Skeletal Radiol., vol. 32, n° 6, p. 311-327, juin 2003 [14].



Figure 9 : Cicatrices en pont caractéristiques de l'acné conglobata

Image provenant du site suivant : <http://www.guideacne.com/les-differents-symptomes-de-lacne> [31].

1.2.2.2.3 Acné fulminans

Cette acné est caractérisée par des papules nécrotiques, ulcérés, hémorragiques et douloureux accompagné de signes systémiques tels que de la fièvre, des polyarthralgies (généralement genou, hanche, et pelvis), des myalgies et des céphalées [32].

Il s'agit d'une pathologie d'apparition soudaine, souvent déclenchée par un traitement à base d'isotrétinoïne ou d'antibiotiques *per os*, son étiologie pourrait également être liée au taux de testostérone et à la présence de *P. acnes* (elle-même liée à la testostérone). Elle est habituellement réfractaire aux traitements antibiotiques [33].



Figure 10: Adolescent de 14 ans ayant développé tous les symptômes de l'acné fulminans en 30 jours

Image provenant de la publication suivante : N.

G. Proença, « Acne fulminans », An. Bras. Dermatol., vol. 92, n° 5 Suppl 1, p. 8-10, 2017 [34].



Figure 11 : Acné fulminans chronique évoluant depuis 3,5 ans chez un homme de 19 ans

Image provenant de la publication suivante : S.

Duchatelet et al., « Remission of chronic acne fulminans and severe hidradenitis suppurativa with targeted antibiotherapy », JAAD Case Rep., vol. 5, n° 6, p. 525-528, juin 2019 [35].

1.2.2.3 Autres manifestations

D'autres manifestations cutanées plus rares ont été décrites dans la littérature, on peut notamment citer :

- Pyoderma gangrenosum
- Hidrosadenite suppurée ou maladie de Verneuil
- Pustulose gingivale mandibulaire
- Psoriasis pustuleux généralisé et psoriasis vulgaris

- Cellulite disséquante du cuir chevelu
- Erythème noueux
- Dermatose pustuleuse sous cornée
- Syndrome de Sweet
- Kyste pilonidal

1.2.3 Le S.A.P.H.O. pédiatrique ou OMCR

L'OMCR (Ostéomyélite Multifocale Chronique Récurrente) est souvent considérée comme la version pédiatrique du syndrome S.A.P.H.O, elle a été décrite pour la première fois en 1972 par Giedion *et al.* c'est-à-dire 15 ans avant le syndrome S.A.P.H.O. [36]. Il s'agit d'une ostéite stérile avec la particularité de se situer essentiellement sur les métaphyses des os longs des membres inférieurs de manière unilatérale [5]. Elle est en générale dénuée de manifestations cutanées (seulement 25% des cas d'OMCR pédiatriques présentent des atteintes dermatologiques [37]), et les poussées paraissent moins fréquentes [38] [39]. Sa prévalence serait de 1 à 2 sur 1 000 000 [16].

1.2.4 Evolution

La maladie évolue par poussée [16], au fil des années le nombre d'articulations et d'os atteints augmente progressivement [10]. Les manifestations cutanées et rhumatologiques évoluent indépendamment l'une de l'autre sauf dans quelques rares cas exceptionnels.

Le questionnaire BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), initialement créé pour évaluer l'activité de la SPA, est parfois utilisé dans le S.A.P.H.O. dans le même objectif.

Le pronostic est généralement considéré comme bon et elle finit éventuellement par guérir spontanément dans la plupart des cas, après de nombreuses années d'évolution et avec parfois des séquelles irréversibles. On note néanmoins que les complications handicapantes sont rares [17].

1.2.5 Qualité de vie des patients

L'intervalle entre les premiers symptômes et le diagnostic est de plusieurs années, cela laisse le patient sans diagnostic et donc sans prise en charge adaptée un temps considérable, avec l'impression pour le patient de ne pas être écouté. Au cours de cette errance diagnostique, le niveau de stress du patient est accru comparé à un patient diagnostiqué.

Une étude allemande a mesuré la douleur ressentie par les patients ainsi que leurs limitations dans les activités du quotidien à l'aide de l'Echelle Visuelle Analogique allant de 0

à 100 avec 0 correspondant à aucune douleur/limitation, et 100 correspondant à une douleur/limitation maximale. En ce qui concerne la douleur la moyenne était 45,4 avec un écart type de 25,9. En ce qui concerne les limitations la moyenne était 62,3 avec un écart type de 27,3.

Le questionnaire de qualité de vie SF-36 (questionnaires court d'étude de la santé ou Short Form Health Survey en anglais) a été remplis chez 64 malades de cette étude. Il a été comparé à une population en bonne santé. Les résultats ont été présentés sous forme de toile d'araignée [9]. On peut noter que les plus grandes différences entre la cohorte S.A.P.H.O. et celle en bonne santé sont les limitations liées à la santé mentale et les limitations liée à la santé physique.

748

M. Witt et al. / *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 43 (2014) 745–750

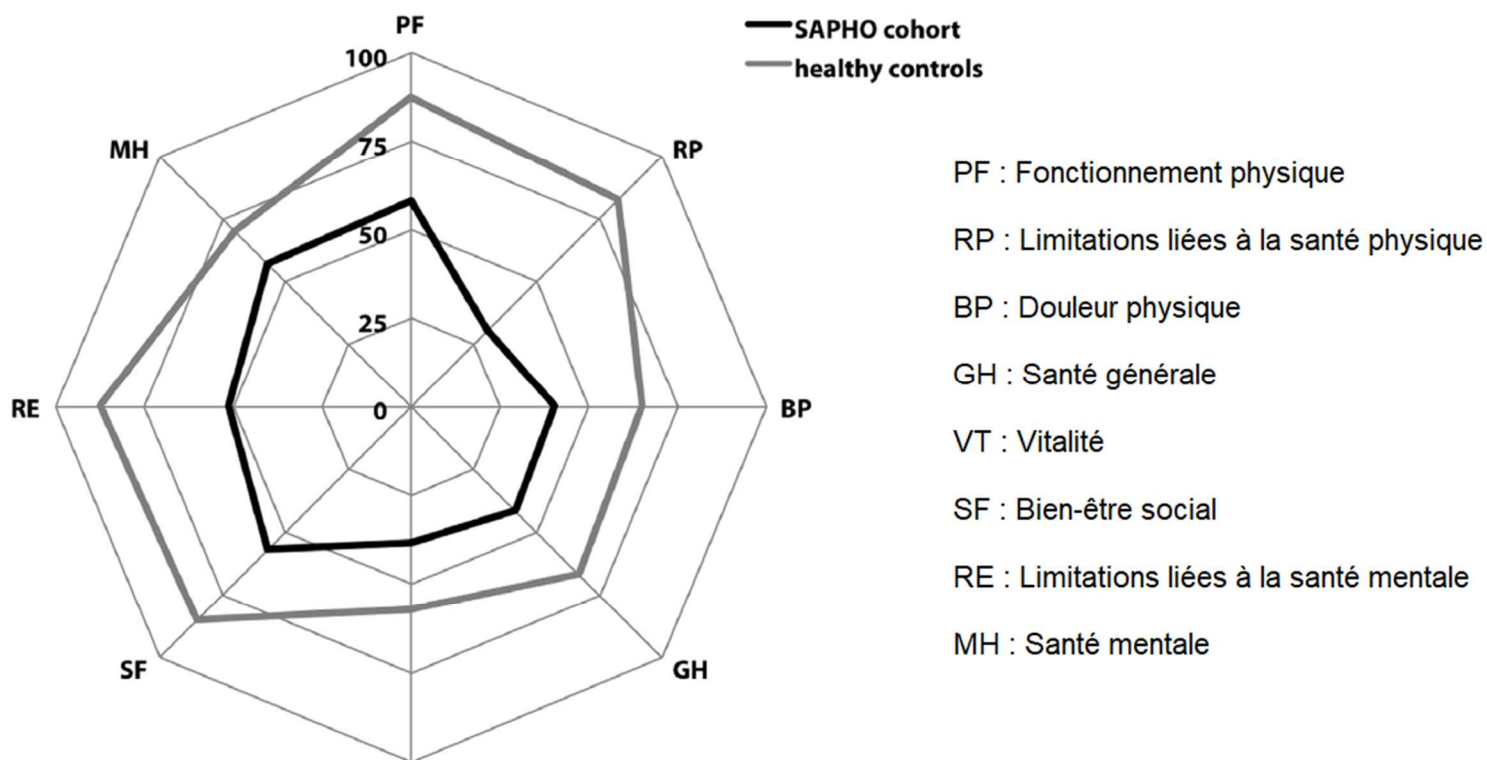


Figure 12 : Questionnaire SF-36 réalisé sur une cohorte S.A.P.H.O. et un groupe témoin

Image provenant de la publication suivante : M. Witt, J. Meier, A. Hammitzsch, F. Proft, H. Schulze-Koops, et M. Grunke, « Disease burden, disease manifestations and current treatment regimen of the SAPHO syndrome in Germany: Results from a nationwide patient survey », *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 43, n° 6, p. 745-750, juin 2014 [9].

Une étude chinoise s'est intéressée à la prévalence de la dépression au sein des patients S.A.P.H.O., elle s'est révélée être de 7,9% alors que la population chinoise adulte

présente une prévalence de 0,64% [40]. Impossible cependant de savoir si la maladie provoque la dépression ou si la dépression est un facteur de risque au S.A.P.H.O.

1.2.6 Comorbidités

8 à 10% des patients S.A.P.H.O. ont ou vont développer une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (toutes origines confondues), contre 0,8% dans la population européenne par exemple, l'Europe étant le continent le plus touché par les MICI [41]–[43]. On peut donc supposer une causalité commune ou bien un lien de causalité direct (moins probable) entre la S.A.P.H.O. et les MICI.

Plusieurs études rapportent une prévalence augmentée de cas de psoriasis chez les patients au premier degré des patients S.A.P.H.O., cette prévalence est de 11% contre 1,63% dans la population générale [44].

1.3 Diagnostic

Le diagnostic du syndrome S.A.P.H.O. doit être évoqué dès lors qu'une atteinte cutanée, notamment la PPP et les différentes formes d'acnés, est associée à des symptômes ostéoarticulaires notamment situés au niveau sterno-claviculaire.

Ce diagnostic peut se révéler très difficile car tous les symptômes ne sont pas présents et/ou visibles en même temps, de plus certains symptômes peuvent être subtils [5]. L'intervalle moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic est situé entre 3,8 et 9,1 ans [9], [10], [41]. Un diagnostic précoce permettrait de trouver un traitement adéquat rapidement et donc d'éviter des interventions chirurgicales dangereuses. Malheureusement le diagnostic est le plus souvent tardif.

Il n'existe pas de signe pathognomonique ou d'examen fiable à 100% pour diagnostiquer un S.A.P.H.O., c'est pourquoi il s'agit principalement de procéder à ce que l'on appelle un diagnostic par exclusion ou d'élimination. Ce type d'approche vise à considérer tous diagnostics différentiels possibles et de les éliminer un à un.

Les diagnostics sont majoritairement réalisés par des rhumatologues. Ils pourraient l'être davantage par d'autres spécialités, notamment les dermatologues, malheureusement le syndrome S.A.P.H.O. est un syndrome rare et peu connu même parmi les médecins.

1.3.1 Critères de diagnostic

Bien qu'aucun critère de diagnostic ne soit officiellement validé, les critères définis par Kahn et Al en 1994 et ceux de Benhamou et *al.* sont communément utilisés [45].

1.3.1.1 Les critères de Kahn et al.

«1. Ostéomyélite chronique multifocale (OMCR) :

- Sans lésion cutanée
- Atteignant thorax, colonne, bassin
- Stérile

2. Atteinte articulaire aigue ou chronique associée à :

- Une pustulose palmoplantaire
- Un psoriasis pustuleux
- Une acné sévère
- Une hydrosadénite suppurative

3. Ostéite mono ou polyostotique stérile ou avec isolement de *P.acnes* associé à :

- Une pustulose palmoplantaire
- Un psoriasis pustuleux palmoplantaire
- Une acné sévère
- Une hydrosadénite suppurative

La présence d'un seul des trois critères rhumatologiques associé à un des critères dermatologiques suffit à faire le diagnostic. »

1.3.1.2 Les critères de Benhamou et al.

« Les critères de diagnostic :

- Manifestations ostéoarticulaires avec acné conglobata ou acné fulminans ou hydrosadénite
- Manifestations ostéoarticulaires avec pustulose palmoplantaire
- Hyperostose (de la paroi thoracique antérieure, des membres ou de la colonne vertébrale)
- OMCR (Ostéomyélite multifocale chronique récurrente) impliquant le squelette axial ou périphérique avec ou sans dermatose

Parfois observé :

- Association avec un psoriasis vulgaris possible
- Association avec une MICI possible
- Caractéristiques de la SPA
- Présence d'infections bactériennes à faibles virulence

Critères d'exclusion :

- Ostéomyélite infectieuse
- Arthrite infectieuse de la paroi thoracique
- Pustulose palmoplantaire infectieuse
- Kératodermie palmoplantaire

- La maladie de Forestier ou DISH (Diffuse Idiopathic skeletal hyperostosis) sauf en cas d'association fortuite
- Manifestations ostéoarticulaires dû à un traitement par rétinoïdes

La présence d'un seul des 4 critères de diagnostic sans critère d'exclusion suffit au diagnostic ».

1.3.2 Diagnostics différentiels

La variété des manifestations cliniques impose au médecin de pratiquer un diagnostic différentiel poussé. Les diagnostics différentiels sont avant tout les pathologies infectieuses et tumorales liées à l'os, celles-ci présentant des résultats radiographiques similaires. Parmi ces maladies à exclure pour le diagnostic on peut citer l'ostéomyélite infectieuse, les tumeurs osseuses (sarcome d'Edwing, métastases osseuses...). Ensuite il faut exclure les maladies auto-inflammatoires héréditaires monogéniques telles que le syndrome DIRA, le syndrome MAJEED, le syndrome PAPA, les fièvres récurrentes, et le syndrome de Blau notamment qui présentent une symptomatologie semble à celle d'un S.A.P.H.O. Enfin on peut exclure d'autres maladies qui ne sont ni des cancers, ni des maladies infectieuses ni des maladies héréditaires. On peut citer l'histiocytose langerhansienne, la maladie de Paget, syndrome PASS [16], [46], [47]. On peut aussi penser à exclure les arthrites relevant des effets indésirables de l'isotrétinoïne et de la minocycline, qui sont certes anecdotiques mais tout de même possibles [12].

1.3.3 Méthodes de diagnostic

L'association entre des symptômes ostéoarticulaires et cutanés doit orienter le médecin vers l'éventualité d'un S.A.P.H.O.

1.3.3.1 Localisation des lésions

La localisation des lésions ostéoarticulaires est très importante dans l'orientation du diagnostic. En effet, celle-ci est très particulière car elle touche principalement la partie antérieure de la cage thoracique et notamment la région sterno-claviculaire. Les autres localisations telles que le rachis, le pelvis et les os longs sont premièrement moins fréquentes et deuxièmement moins spécifiques. Dans ce cas, des symptômes ostéoarticulaires sans manifestation cutanée associée suffit à évoquer un S.A.P.H.O.

1.3.3.2 Tests génétiques

On réalise des tests génétiques pour éliminer les pathologies auto-inflammatoires héréditaires monogéniques citées dans « diagnostics différentiels ».

1.3.3.3 Imagerie médicale

L'imagerie médicale est destinée principalement à repérer les atteintes ostéoarticulaires. Les résultats qui orientent vers un S.A.P.H.O. vont être les signes d'ostéite avec ou sans tuméfaction périphérique, d'hyperostose et de synovite [48].

« Les lésions osseuses précoces sont souvent de type ostéolytique, suite à quoi elles deviennent sclérotiques avec la progression de la maladie » [12]. Le terme ostéolytique est habituellement réservé aux tumeurs malignes, mais ici on parle bien de lésions lytiques non cancéreuses. On peut ensuite observer une périostite et des hyperostoses.

Les techniques les plus utilisées sont la scintigraphie osseuse et l'IRM [49].

1.3.3.3.1 Echographies

Les échographies ont été utilisées dans le diagnostic du S.A.P.H.O. afin de détecter les synovites même légères [9]. Elles ont l'avantage d'être très peu onéreuses.

1.3.3.3.2 Radiographies

Les radiographies permettent de repérer ostéolyse, sclérose et hyperostose, mais seulement si elles sont assez étendues [12]. Leur coût est assez faible.



Figure 13 : Radiographie conventionnelle montrant une hyperostose et ostéite de la clavicule

Image provenant de la publication suivante : R. Depasquale et al., « SAPHO : What radiologists should know », Clin. Radiol., vol. 67, n° 3, p. 195-206, mars 2012[50].

1.3.3.3.3 Scintigraphie osseuse du corps entier avec biphosphonate marqué au Technétium 99

Les biphosphonates marqués prennent la place du pyrophosphate endogène présent dans les cristaux d'hydroxyapatites [51]. L'intensité du signal est proportionnelle à l'activité ostéoclastique, ostéoblastique et au débit sanguin de la zone (qui est liée à l'inflammation), il reflète donc l'intensité de la résorption osseuse, qu'elle soit de type ostéolytique ou ostéoproliférative [52]. « Deux types d'anomalies peuvent être observées : les hyperfixations et les hypofixations. Dans l'immense majorité des cas, les anomalies retrouvées sont des

hyperfixations » [53]. On peut noter que l'on observe la présence de zones d'hyperfixations physiologiques : articulations, ailes iliaques, cartilages de croissance chez l'enfant [53].

La scintigraphie est réalisée sur le corps entier, cela permet notamment d'identifier le « bull's head sign » présent chez 23 à 33% des patients. Ce signe est dû à la symétrie bilatérale des atteintes et est caractérisé par une concentration du traceur au niveau de du manubrium et de l'articulation sterno-claviculaire. Il est très caractéristique de la maladie et ne se retrouve presque nulle part ailleurs mais n'est malheureusement pas pathognomonique [54], [55].

Cette technique est très sensible car elle met en évidence des anomalies métaboliques et non anatomiques, donc permet de détecter des lésions millimétriques. Cependant elle est peu spécifique, elle ne permet donc pas de connaître la cause de cette hyperactivité ostéoblastique (qui peut être cancéreuse, infectieuse, inflammatoire) [56].

La scintigraphie est considérée comme indispensable au diagnostic du S.A.P.H.O., où on s'attend à ne trouver comme anomalies que des zones hyperfixantes. La scintigraphie a l'avantage de soumettre le patient à une faible irradiation [52]. En fonction des résultats de cette scintigraphie, une IRM pourra être proposée.



Figure 14 : Scintigraphie osseuse du corps entier avec une concentration du traceur au niveau sterno-claviculaire, révélant le "bull's head sign", ainsi qu'au niveau de la colonne vertébrale, des genoux, l'épaule gauche et la région mandibulaire/maxillaire droite

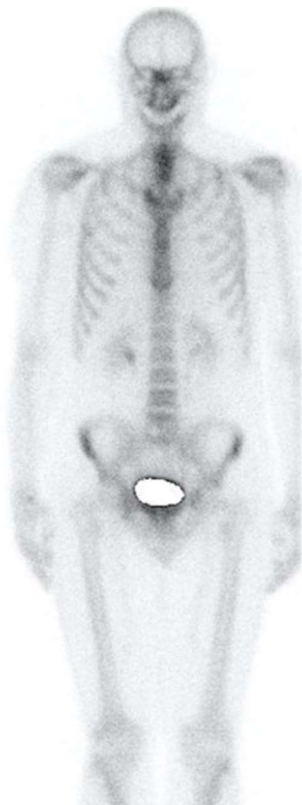


Figure 15 : Scintigraphie osseuse du corps entier normale

Image de gauche provenant du site suivant : <https://www.the-rheumatologist.org/article/case-report-a-patient-presents-with-rare-fulminant-sapho-syndrome> [57].

Image de droite provenant du site suivant : <http://www.scinti13.com/scintigraphie-osseuse> [58].

1.3.3.3.4 IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)

L'IRM est considérée comme l'outil le plus sensible pour détecter des lésions osseuses, elle est très utilisée pour mettre en évidence des lésions tumorales de l'os.

L'IRM offre une bonne visualisation d'un grand nombre d'anomalies comme l'œdème de la moelle osseuse, l'érosion de l'os, la synovite, l'inflammation des tissus mous et permet de repérer leur localisation précise. Il peut révéler des atteintes vertébrales, notamment des érosions du coin du corps vertébral et des ossifications paravertébrales [56], [59].

Il permet également de suivre l'évolution des lésions grâce à un score permettant d'évaluer l'intensité des lésions d'ostéites [44].

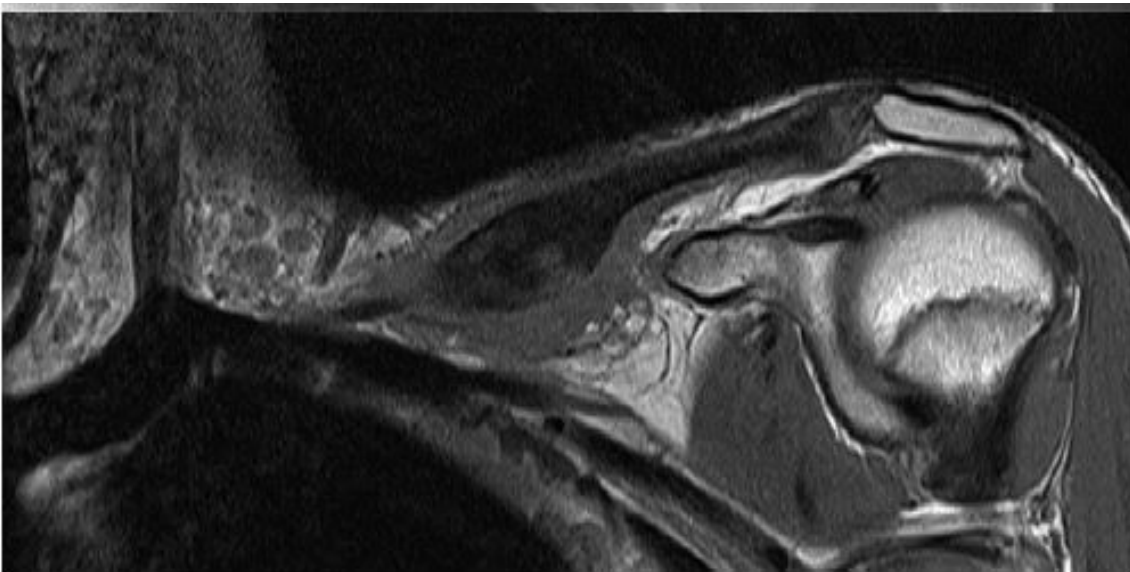


Figure 16 : IRM de la clavicule avec hyposignal en T1 chez un patient S.A.P.H.O.

Image provenant de la publication suivante : R. Depasquale et al., « SAPHO: What radiologists should know », *Clin. Radiol.*, vol. 67, n° 3, p. 195-206, mars 2012 [50]

1.3.3.3.5 Tomodensitométrie (scanner, computed tomography)

La tomodensitométrie permet de mettre en évidence les signes d'ostéite (lésions lytiques non tumorales et lésions hyperdenses) et d'hyperostoses et offre une excellente visualisation de ces lésions [59], [12]. Elle permet aussi de repérer des éventuelles tuméfactions du tissu conjonctif, une érosion corticale de l'os, un rétrécissement de l'espace articulaire, une ossification des ligaments, une formation d'os à partir du périoste et une sclérose, ceci ne pourrait pas être visible avec une radiographie conventionnelle.

Un scanner ne présente pas vraiment d'intérêt par rapport à une IRM, excepté le prix, de plus, il soumet le patient à une forte irradiation.

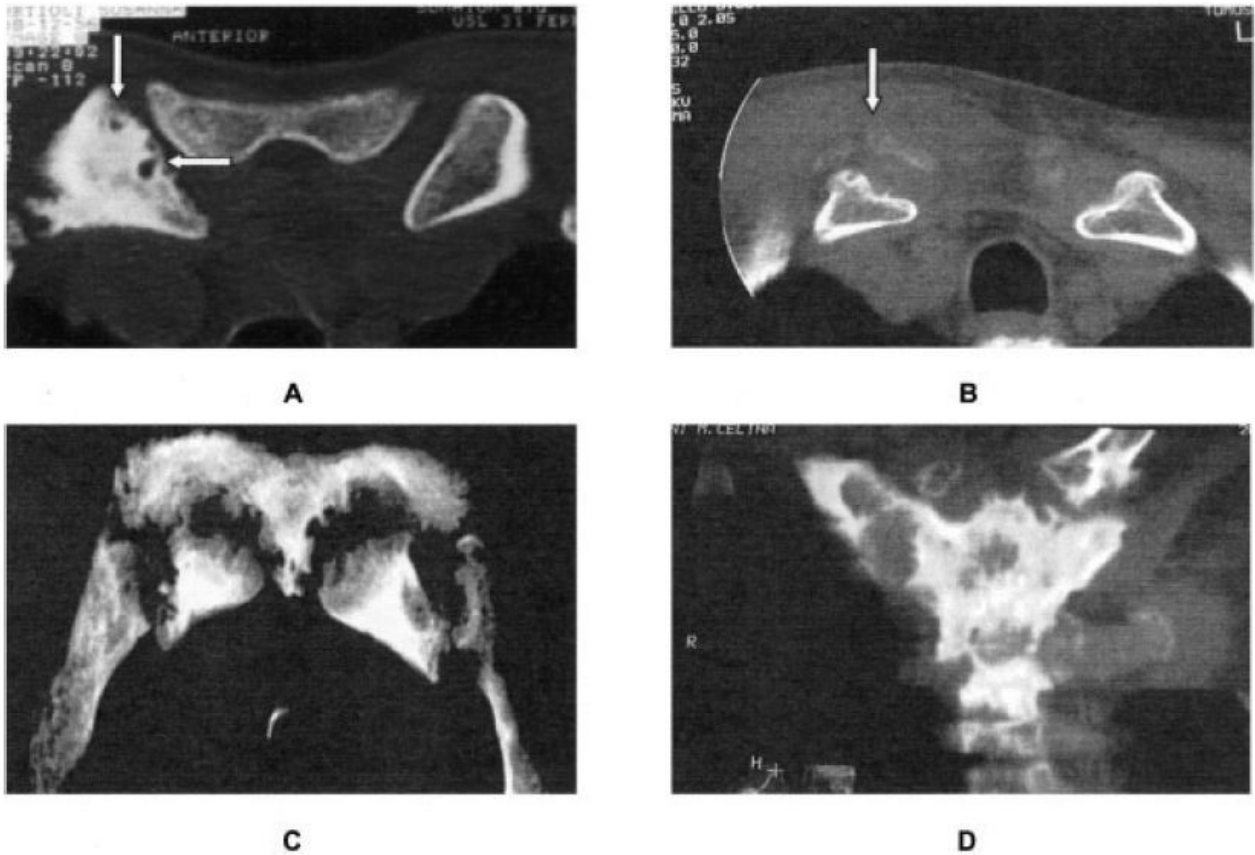


Figure 17 : Scanner montrant A : une hyperostose au niveau de région sterno-claviculaire avec érosion subchondrale, B : épaissement des tissus mous et calcification autour de la tête de la clavicle, C : hyperostose et lésions périostiques grotesques D : Ostéite massive avec zones ostéolytiques diffuses

Images provenant de la publication suivante : M. Colina, M. Govoni, C. Orzincolo, et F. Trotta, « Clinical and radiologic evolution of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: A single center study of a cohort of 71 subjects », *Arthritis Rheum.*, vol. 61, n° 6, p. 813-821, juin 2009 [10].

1.3.3.3.6 PET scan au désoxy-glucose marqué au ¹⁸Fluor

Ce PET scan permet de différencier clairement les tumeurs osseuses des ostéomyélites infectieuses et des ostéites aseptiques. Néanmoins, lorsque les lésions se révèlent non cancéreuses « la corrélation entre l'intensité du marquage et l'intensité des symptômes est faible » [49].

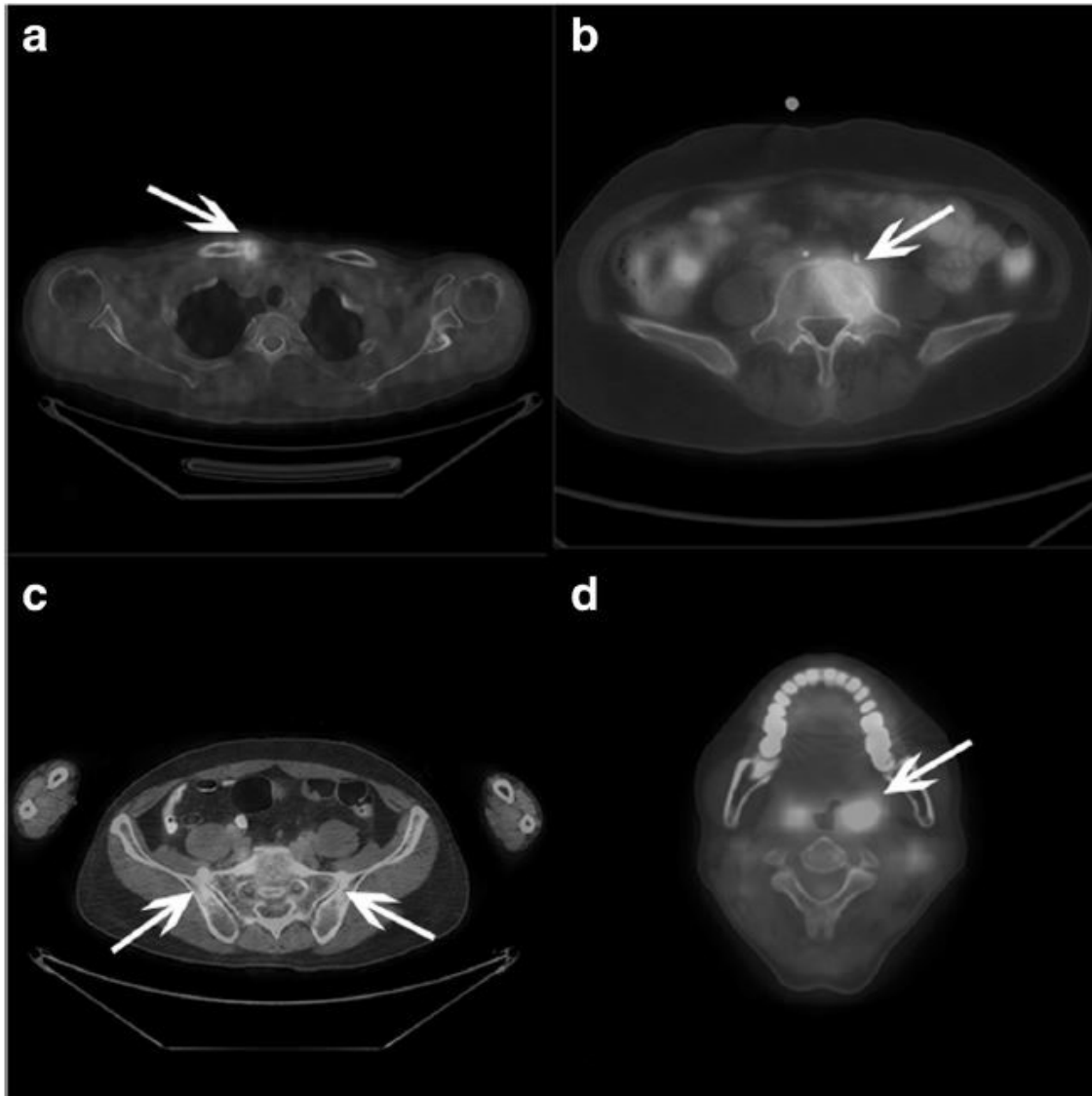


Figure 18 : PET scan avec traceur au Fluor 18 concentré à certains endroits désignés par des flèches blanches, a : articulation sterno-claviculaire droite, b : première vertèbre lombaire, c : articulations sacro-iliaques, d : tonsille gauche

Image provenant de la publication suivante : X. Sun et al., « F-18 FDG PET/CT in 26 patients with SAPHO syndrome: a new vision of clinical and bone scintigraphy correlation », *J. Orthop. Surg.*, vol. 13, mai 2018 [49].

1.3.3.4 Biopsies

1.3.3.4.1 Biopsies osseuses avec culture

Les biopsies osseuses peuvent être réalisées « à ciel ouvert » ou guidées par scanner [59].

Les biopsies sont utiles chez les patients avec des présentations atypiques telles que l'absence d'affection cutanée et l'absence d'atteinte dans la région sterno-claviculaire. Certains auteurs considèrent que les biopsies des os inflammatoires devraient être

systématiques dès lors que les tissus mous environnants sont également enflammés, car cela pourrait suggérer une pathologie infectieuse ou néoplasique [46], [56].

1.3.3.4.2 Biopsies cutanées avec culture

Les biopsies cutanées se font rarement mais peuvent être utiles pour éliminer les causes infectieuses notamment de type infection à staphylocoque. Si la biopsie révèle la présence de *P.acnes* au niveau des lésions cutanées, le médecin prescrira préférentiellement des antibiotiques utilisés classiquement dans l'acné.

1.3.3.5 CRP et VS

Les analyses biologiques montrent souvent un syndrome inflammatoire modéré, une légère hyperleucocytose et une élévation des phosphatases alcalines. Lors d'un épisode douloureux, des analyses incluant la VS, la CRP, le nombre de globules total, la PA, la CK, sont généralement réalisées pour évaluer l'étendue de l'inflammation et les atteintes des tissus [15] [17] [16].

1.3.3.5.1 La CRP

En 1999, Hayem et al. ont constaté des CRP élevées chez environ 57% des cas, et normale chez environ 44% des cas [41]. Puis, en 2014 et 2015, les CRP moyenne chez un patient S.A.P.H.O. ont été calculées par deux équipes, les résultats sont 4,04 mg/L et 4,2mg/L, qui sont considérées comme des valeurs dite « normales » [60], [61].

1.3.3.5.2 La VS (Vitesse de Sédimentation)

L'étude de Hayem et al. de 1999 porté sur 120 cas de S.A.P.H.O. constate une VS élevée dans 65% des cas et normale dans 35% des cas [41].

La VS moyenne chez un patient S.A.P.H.O. a été calculé par Przepiera et al. en 2015 sur 22 patients, elle se situe autour de 16 mm/h, ce qui est une valeur dite « normale ». D'après cette même équipe, des valeurs similaires sont retrouvées dans des pathologies auto-immunes [60].

1.4 Etiologie

La physiopathologie du syndrome S.A.P.H.O. n'est pas totalement élucidée, cependant certains éléments permettent d'avoir une idée de l'origine et des mécanismes physiopathologiques et de ce fait permettent également d'orienter les traitements.

Ces informations ont permis aux scientifiques d'émettre une multitude d'hypothèses, celles-ci pouvant coexister et se compléter, sans pour l'instant trouver de consensus. Parmi les plus fréquemment retrouvées dans la littérature on peut citer les hypothèses suivantes :

- Une inflammation chronique entretenue par *Propionibacterium acnes*

- Un désordre immunitaire déclenché par *Propionibacterium acnes*
- Une maladie auto-immune
- Une maladie auto-inflammatoire
- Syndrome avec symptôme indépendants les uns des autres et ayant leur propre physiopathologie
- Une origine génétique liée au HLA-B27 ou à un autre gène

1.4.1 Composante génétique

1.4.1.1 Formes familiales

Des formes familiales ont été décrites dans la littérature, elles concernent une paire de jumeaux monozygotes, des frères et sœurs et un duo mère-fille [62]. On peut donc supposer l'existence d'une prédisposition génétique à ce syndrome. De plus, 40% des patients ont des antécédents familiaux de maladies auto-immunes [62].

1.4.1.2 Le gène du HLA-B27

Le test du HLA-B27 est souvent réalisé chez les patients S.A.P.H.O, ce gène étant habituellement associé aux spondylarthropathies. Il est retrouvé dans 0 à 30% des cas de S.A.P.H.O. européens selon les études, contre entre 2 et 9% dans la population européenne générale. Il y a donc une possible, corrélation entre le gène du HLA-B27 et le syndrome S.A.P.H.O. [9], [10], [41], [45], [56], [63]. En supposant un taux de 30%, on est bien loin des 85% de prévalence chez les patients SPA. La grande majorité des études concluent cependant à une absence de corrélation entre S.A.P.H.O. et le gène HLA-B27.

1.4.2 Composante bactériologique

Plusieurs bactéries ont pu être isolées à partir de biopsies osseuses, on peut notamment citer *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Actinomyces*, *Treponema palladium* et *Propionibacterium acnes* (désormais nommée *Cutibacterium acnes*) mais c'est cette dernière qui est retrouvée le plus fréquemment. Les études se sont donc concentrées sur *P. acnes* avec des résultats contradictoires concernant son rôle dans la physiopathologie du S.A.P.H.O. [47].

L'hypothèse étiologique de *Propionibacterium acnes* veut que dans certaines circonstances, cette bactérie commensale de la peau qui est lipophile, anaérobique, gram positive et de faible virulence pourrait déclencher une ostéomyélite immunologique entraînant une réaction sclérosante et hyperostosante et entretiendrait également les affections dermatologiques du syndrome S.A.P.H.O. [17].

1.4.2.1 Arguments en faveur de l'implication de *P. acnes*

Dans les deux études suivantes : Edlund et *al.* en 1988 et Assmann et *al.* en 2009, *P. acnes* a été isolée respectivement dans 46,7% et 67% des biopsies osseuses des patients pour qui un diagnostic de syndrome S.A.P.H.O. a été confirmé [66], [44]. D'après certains auteurs, ces chiffres sont très certainement sous-estimés, car les temps d'incubation utilisés pour réaliser les cultures étaient trop courts et car les techniques de détection de l'époque n'étaient pas aussi sensibles qu'aujourd'hui [47].

Hurtado-Nedelec et *al.* ont réalisé une étude dans laquelle ils ont mesuré *in vitro* la production d'IL-8 et de TNF- α par les PNN mis en contact avec *P. acnes* des patients S.A.P.H.O., PAR, SPA et groupe contrôle. Le groupe S.A.P.H.O. a montré une plus faible production que les autres groupes, suggérant une désensibilisation de ce groupe. Cette hypo-réactivité a également été mise en évidence chez des patients avec péritonite et sepsis, ce qui pourrait être dû à l'exposition chronique à des agents pathogènes [67].

Il a d'ailleurs été montré que *P. acnes* a le pouvoir de provoquer une sécrétion d'interleukines telles que l'IL-1 β , l'IL-8, l'IL-18 ainsi que le TNF- α par une multitude de cellules que sont les monocytes, kératinocytes, sébocytes et cellules dendritiques. Or ces interleukines sont présentes en plus grande quantité chez les patients S.A.P.H.O. que chez les autres [68].

En 1987, une équipe américaine a réalisé des injections intra-articulaires de *P. acnes* inactivée sur des rats, on a observé des lésions érosives articulaires [69]. Il a également été montré que *P. acnes* activerait le système immunitaire inné et acquis, par l'activation du complément et l'augmentation des cytokines telles que le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-8 [23].

Enfin, on observe une certaine des traitements antibiotiques sur des patients avec biopsies positives.

1.4.2.2 Arguments allant à l'encontre de l'implication de *P. acnes*

Les résultats des études avec biopsies positives sont controversés car [16] :

- Premièrement ils peuvent être mis en doute par le fait que la grande majorité des autres études n'ont obtenu que des biopsies négatives à *P. acnes*,
- Deuxièmement, ils peuvent s'expliquer par le fait que *P. acnes* contamine très souvent les échantillons obtenus par voie transcutanée,
- Troisièmement, l'efficacité des antibiotiques à long terme est inconstante
- Quatrièmement, on observe une non-aggravation des symptômes après infiltration de corticoïdes.

1.4.3 Résultats sanguins

Une multitude de marqueurs biologiques a été dosée chez des patients S.A.P.H.O., les résultats ont ensuite été comparés aux valeurs normales et parfois aux résultats obtenus chez des patients avec des PAR et PsA. Ces résultats sont présentés ci-dessous.

1.4.3.1 Leucocytes

Les taux de leucocytes sanguins observés sont légèrement élevés. Ils se trouvent au nombre de $10,14 \cdot 10^9/\text{mL}$ donc dans la tranche haute des valeurs dites « normales ».

La réactivité des PNN (production d'IL-8, IL-18 et TNF- α) après stimulation par du LPS et l'interferon γ , est la même chez les patients S.A.P.H.O., PAR, PsA et sujets sains. [67]. Aucune trace de lymphocyte T autoréactif n'a été détectée.

1.4.3.2 Expression des cytokines pro-inflammatoires

1.4.3.2.1 Le TNF α

Le TNF- α est détecté chez 6% des patients S.A.P.H.O. avec une moyenne de 20 pg/mL, chez 27% des patients PAR avec une moyenne de 62 pg/mL, chez 14% des patients PsA avec une moyenne de 57 pg/mL et indétectable dans le groupe témoins [67].

Cependant, il n'y a pas de corrélation entre les taux de TNF α et le niveau d'activité de la pathologie [70].

Certaines études (réalisées chez des patients CRMO) montrent des taux sériques de TNF- α plus élevé que la normale et d'autres études relèvent des taux normaux. Concernant les biopsies osseuses, elles révèlent clairement un taux élevé, ce qui suggère une surproduction de TNF- α locale uniquement [12].

1.4.3.2.2 L'IL-1 β

L'IL-1 β est corrélé à des pathologies auto-inflammatoires partageant des caractéristiques semblables à celles d'un S.A.P.H.O. mais qui pour la plupart ont une origine génétique précise. L'explication serait que l'IL-1 β provoquerait très rapidement une différenciation de cellules souches mésenchymateuses, situées autour du périoste, en ostéoblaste et une minéralisation. Il a aussi été récemment mis en évidence que l'IL-1- β joue un rôle clé dans la physiopathologie d'un grand nombre de maladies auto-inflammatoires, qu'elles soient proches du S.A.P.H.O. ou non [47], [71], [72]. Masters et al. ont établi une classification des maladies auto-inflammatoires basée sur leurs expressions moléculaires, S.A.P.H.O. semblerait être défini par un dysfonctionnement de l'expression de l'IL-1 β [73]. Cependant, aucune corrélation entre les taux d'IL-1 β et le niveau d'activité de la pathologie n'a été observé [70].

1.4.3.2.3 L'IL-1RA

Une étude portant sur des mutations du gène codant pour l'IL-1RA (InterLeukine-1 Receptor Antagonist) fait état de 9 patients ayant des symptômes semblables à un S.A.P.H.O. Ils ont appelé ce syndrome DIRA (Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist). Un traitement empirique par anakinra (antagoniste de l'IL-1) leur a été administré, ce qui a donné de très bons résultats. Dans cette maladie, le taux d'IL-1 ne serait pas forcément plus élevé mais l'absence d'antagoniste naturel favoriserait son activité. « L'IL-17 pouvant induire la production d'IL-1, l'absence d'IL-1RA entraîne une boucle inflammatoire » sans rétrocontrôle [74]. Cette étude suggère que l'IL-1 aurait un rôle clé dans la physiopathologie d'autres maladies auto-inflammatoires tel que le SAPHO. [75].

1.4.3.2.4 L'IL-6

Les taux d'IL-6 ont montré une corrélation nette avec le niveau d'activité de la pathologie [60], [70].

1.4.3.2.5 L'IL-8

Les taux d'IL-8 chez les patients S.A.P.H.O. ont été mesurés, on observe une moyenne de 11,9 pg/mL, ce qui ne constitue pas une différence significative avec les patients PAR et PsA. On remarque aussi que les taux d'IL-8 étaient plus élevés chez les patients ayant des lésions de la cage thoracique antérieure [67]. De plus, les taux d'IL-8 ont montré une corrélation nette avec le niveau d'activité de la pathologie [70].

1.4.3.2.6 L'IL-17A

Les taux d'IL-17A ont montré une corrélation nette avec le niveau d'activité de la pathologie [70].

1.4.3.2.7 L'IL-18

Les taux d'IL-18 chez les patients S.A.P.H.O. ont été mesurés avec une moyenne de 202 pg/mL, ce qui ne constitue pas une différence significative avec les patients PAR et PsA, de plus, il n'y a pas de corrélation entre les taux d'IL-18 et le niveau d'activité de la pathologie [63], [67].

1.4.3.2.8 L'IL-23

Il n'y a pas de corrélation entre les taux d'IL-23 et le niveau d'activité de la pathologie [60].

1.4.3.2.9 RANKL

Les niveaux sériques de RANKL (cytokine responsable de la différenciation des ostéoclastes) ont été mesurés par 2 équipes, la première [67] n'a pas trouvé de différence significative entre le groupe S.A.P.H.O., le groupe PAR, le groupe PsA et le groupe témoin.

Néanmoins, une différence significative a été observée entre les patients avec atteinte de l'articulation pelvienne, ayant des taux plus élevés, et les autres patients (toutes pathologies confondues). La deuxième étude [70] a trouvé des taux significativement plus élevés de RANKL chez les patients S.A.P.H.O. en phase active que chez les patients stables.

1.4.3.3 Facteurs de croissance

Il n'y a pas de surexpression d'EGV et VEGF par rapport à la population générale selon l'étude de Przepiera et al., leurs taux ne sont pas non plus corrélés à l'intensité des symptômes ni au taux de CRP contrairement au rhumatisme psoriasique [63].

1.4.3.4 Expression des Immunoglobulines

Hurtado-Nedelec et al. ont réalisé des mesures quantitatives d'Ig en les comparant avec les taux observés chez des patients atteints de PAR, de PsA, ainsi qu'à un groupe témoin. Les résultats sont les suivants [67] :

Dans le groupe S.A.P.H.O. les taux d'IgM se sont révélés normaux ainsi que dans le groupe PAR et PsA.

Dans le groupe S.A.P.H.O. les taux d'IgG se sont révélés normaux ainsi que dans le groupe PAR et PsA.

Les taux d'IgA mesurés chez les sujets S.A.P.H.O., PAR et PsA sont significativement plus élevés que dans le groupe témoin. Il n'y a cependant pas de différence significative entre les trois pathologies (on note que dans une autre étude, Jansson et al., les taux d'IgA se sont révélés normaux [62]).

Une augmentation d'IgA seule pourrait entre autres être interprétée comme étant liée à une maladie infectieuse chronique ou une maladie auto-immune [76]. Cependant, aucune trace d'auto-antigène connu n'a été décelé (excepté pour un patient sur les 29 patients de l'étude). L'étude des Ig laisserait donc penser que le S.A.P.H.O. est entretenu par un pathogène.

1.4.3.4.1 Anticorps spécifiques

Concernant les auto-anticorps suivants : le facteur rhumatoïde (RF), l'anti-CCP (Peptides Cycliques Citrullinés), les ANA (Anti-Nuclear Antibodies), les anticorps anti-ENA (Extractable Nuclear Antigen) et les anticorps anti-thyroïdes, les taux se sont révélés identiques au groupe témoin ou un peu plus élevé (uniquement pour l'anti-thyroïde), sans que la nature exacte du lien ne soit connu [67], [77].

Dans un autre étude, un taux élevé d'ANA a été relevé chez 39% des patients S.A.P.H.O. [62].

CHAPITRE 2 : LES TRAITEMENTS « CLASSIQUES »

Aucun traitement ne permet de « guérir » de la maladie, cependant depuis la découverte du syndrome S.A.P.H.O. de nombreux traitements ont été essayés, avec plus ou moins de succès.

Dans ce chapitre seront présentées les molécules les plus utilisées et certaines molécules d'utilisation plus anecdotique afin d'avoir un aperçu global de ce qui est fait et de ce qui a été fait en application clinique. Les listes des molécules utilisées ne sont pas exhaustives.

2.1 Stratégies thérapeutiques

Les stratégies thérapeutiques dans le S.A.P.H.O. sont basées sur les résultats d'essais non contrôlés réalisés sur des groupes à faibles effectifs. Les traitements prescrits actuellement sont donc surtout empiriques et principalement axés sur les symptômes. De plus, ces stratégies ne font pas l'objet d'un consensus au sein de la profession médicale.

L'ignorance de la pathogenèse précise du S.A.P.H.O., impose de se contenter en général de traiter les manifestations cliniques indépendamment les unes des autres. Les traitements sont donc basés sur les stratégies thérapeutiques habituellement utilisées lorsque ses symptômes sont retrouvés seuls ou sur des résultats biologiques ou bactériologiques pouvant laisser imaginer la possible efficacité d'un traitement.

2.2 Les indices d'efficacité

Dans ce chapitre, le terme « indices d'efficacité fait référence aux indices déterminés par l'équipe d'Hayem et al en 1999, pour ce faire, chaque patient recevant le traitement évalué a noté lui-même l'amélioration de ses symptômes sur une échelle de 0% à 100%, en dessous de 30% Hayem attribue un indice 0, de 30% à 60% Hayem attribue un indice 0,5 et au-dessus de 60% Hayem attribue un indice 1. Il fait ensuite la moyenne de ses indices pour obtenir ce qu'il appelle l'indice d'efficacité de la molécule [41].

2.3 Traitements actuels

2.3.1 A.I.N.S.

2.3.1.1 Généralités

Le premier anti-inflammatoire à avoir été synthétisé est l'acide acétylsalicylique en 1897. Les AINS font partie des médicaments les plus communément utilisés car ils possèdent des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires.

Les AINS sont des inhibiteurs de cyclo-oxygénases 1 et/ou 2 qui catalysent la réaction de transformation de l'acide arachidonique en prostaglandine impliquées dans le processus de l'inflammation et de la douleur.

Leur efficacité n'est plus à démontrer, malheureusement ils présentent des risques et effets indésirables non négligeables notamment sur le plan gastro-intestinal, rénal et vasculaire [78]. Ces effets sont très fréquents mais on ne constate que très peu d'évènements indésirables graves [41]. Leurs effets indésirables en utilisation chronique sont le principal frein à leur utilisation.

2.3.1.2 Utilisation dans le syndrome S.A.P.H.O.

C'est grâce à leur propriété anti-inflammatoire que leur utilisation a été envisagée dans le S.A.P.H.O., ils ne semblent agir uniquement sur les symptômes ostéoarticulaires.

Ils constituent généralement le traitement de première intention, c'est le traitement symptomatique de référence, malheureusement chez plus de la moitié des patients ils ne permettent pas d'obtenir un soulagement suffisant de la douleur ni une prévention des exacerbations de la maladie [8]. C'est pourquoi ils sont rarement utilisés seuls. Leurs effets indésirables ou leur perte d'efficacité possible conduisent parfois à un arrêt du traitement [15]. De plus, aucun élément ne permet de dire qu'ils ont un effet à long terme sur l'évolution de la maladie, on réserve donc leur utilisation au traitement symptomatique des poussées [16]. Entre 94 et 100% des patients y ont déjà eu recours et on estime que 77% des patients y auraient actuellement recours [9], [41].

2.3.1.2.1 Molécules et posologies utilisées

Le dosage est à adapter selon chaque patient en tenant compte des effets secondaires, ceux-ci limitent notamment leur prescription dans la durée [17]. Aucun anti-inflammatoire ne s'est révélé plus efficace qu'un autre [45].

Ci-dessous, quelques molécules et posologies utilisées : [79], [80]

Tableau 1 : Liste des AINS utilisés dans le S.A.P.H.O. et leurs posologies

Molécules	Posologies
Diclofénac	50 mg à 75 mg 2 fois par jour
Aspirine	2 à 6g par jour en 4 prises
Naproxène	25 mg / kg / jour ou 1000 à 1500 mg par jour [44]

Kétoprofène	100 mg 2 fois par jour
Ibuprofène	800 à 1600 mg par jour [44]
Piroxicam	10 à 20 mg 2 fois par jour
Celecoxib	200 mg par jour [44]
Acide méfénamique	250 mg 4 fois par jour
Loxoprofen (non commercialisé en France)	180 mg par jour

2.3.1.2.2 Efficacité

Ils sont jugés efficaces de manière globale par plus de 80% des patients [9]. L'indice d'efficacité de Hayem est 0,67 [41]. Cependant, lorsqu'ils sont utilisés seuls ils se révèlent souvent insuffisants [81]. D'après Eyrich et *al.*, utilisés seuls, ils permettent une rémission complète dans 10 à 11% des cas, une rémission partielle dans 10 à 67% des cas et aucun résultat dans 22 à 80% des cas [82].

2.3.2 Les rétinoïdes

2.3.2.1 Généralités

Mi sur le marché en 1986, l'isotrétinoïne est un antiacnéique apparenté à la famille de la vitamine A. Il s'agit en général du traitement de dernière intention de l'acné sévère. Elle agit en diminuant la taille des glandes sébacées, ce qui diminue la production de sébum qui est un substrat essentiel à la prolifération de *P. acnes*. Elle détient également des propriétés anti-inflammatoires par diminution du chimiotactisme permettant l'agrégation des leucocytes [83]. Elle diminue la kératinisation en favorisant la dédifférenciation des kératinocytes. Ce médicament est extrêmement tératogène, il est donc contre-indiqué chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace [84].

L'isotrétinoïne est connue pour provoquer des arthralgies, il faut donc être prudent sur l'interprétation de ces arthralgies et veiller à ne pas confondre un réel syndrome S.A.P.H.O. avec une simple acné sévère traitée par isotrétinoïne. Cependant un cas a été rapporté sur un homme ayant développé des symptômes arthralgiques caractéristiques d'un S.A.P.H.O. (le bull's head sign notamment) suite à un traitement par isotrétinoïne, il est supposé que le syndrome S.A.P.H.O. ai été déclenché par le traitement [85].

2.3.2.2 Utilisation dans le syndrome S.A.P.H.O

L'isotrétinoïne est utilisée dans le S.A.P.H.O. pour son efficacité reconnue dans le traitement de l'acné et des affections semblables à celle-ci.

Il y a peu de données sur l'efficacité mais on observe que l'isotrétinoïne semble n'avoir d'effet que sur les manifestations dermatologiques. Lorsque l'on considère son utilisation il faut donc penser à l'associer à un autre traitement pour les symptômes d'ordre rhumatologiques [86]. Cependant, Libow et al. ont observé une quiescence de l'arthralgie de leur patient après un traitement par isotrétinoïne ayant duré 9 mois, c'est également la seule fois où l'isotrétinoïne a été utilisée en monothérapie pour un S.A.P.H.O. [87].

2.3.2.2.1 Molécules et posologies utilisées

Tableau 2 : Liste des rétinoïdes utilisés dans le S.A.P.H.O. et leurs posologies

Molécules	Posologies
Isotrétinoïne	20 à 30 mg / jour, entre 0,5 et 1mg / kg / jour
Acitretine	30 mg / jour

[79]

2.3.2.2.2 Efficacité

Les rétinoïdes par voie topique ont montrés une réponse favorable la plupart du temps [17].

L'acitretine n'a été évaluée qu'une seule fois dans le syndrome S.A.P.H.O. à la posologie de 30mg par jour pendant 2 mois sans obtenir aucune efficacité [79].

2.3.3 Corticoïdes

2.3.3.1 Généralités

Les corticoïdes sont des analogues structuraux de la dihydrocortisone, ils se comportent comme des agonistes aux glucocorticoïdes. Ces composés pénètrent dans le cytoplasme où ils se lient aux récepteurs aux corticoïdes puis migrent dans le noyau où il y aura modulation de la transcription. Cela va induire la production de lipocortine qui va inhiber la phospholipase A2 responsable de la transformation des phospholipides membranaires en acide arachidonique lui-même transformé en prostaglandine et en leucotriène, deux molécules impliquées dans le processus inflammatoire. Il en résulte des effets anti-inflammatoires, anti-allergiques et immunosuppresseurs [88].

2.3.3.2 Utilisation dans le syndrome S.A.P.H.O

Les corticoïdes sont largement utilisés dans le S.A.P.H.O. pour leur propriété anti-inflammatoire puissante et leur potentiel immunosuppresseur, ce syndrome inflammatoire étant vraisemblablement lié à une dysrégulation de l'immunité.

Les corticoïdes en injections intra-articulaires et *per os* offrent un soulagement efficace chez la plupart des patients, cependant cet effet transitoire. De plus, un effet rebond est observé à l'arrêt du traitement, on observe une prise de poids au long terme, un diabète, de l'hypertension artérielle, de l'ostéoporose, un risque infectieux augmenté, des ecchymoses, et une fonte musculaire. C'est la raison pour laquelle « les corticoïdes ne doivent être prescrits que très rarement et ne sont indiqués qu'en cas d'urgence et pendant une durée très limitée » [17]. Ils sont néanmoins jugés efficaces par environ 65% de patients et 23% des patients y auraient actuellement recours [9]. Aussi, ils constituent la seule option thérapeutique en cas de grossesse [16].

2.3.3.2.1 Injections intra-articulaires

Les corticoïdes sous forme d'injections intra-articulaires ont des effets locaux uniquement [89]. Leur indice d'efficacité de Hayem est 0,77 [41].

2.3.3.2.2 Administration *per os*

Sous forme d'administration *per os* ils ont un effet à la fois sur les symptômes ostéoarticulaires et cutanés. 5 à 60 mg/jour d'équivalent prednisone sont généralement utilisés [10], [79], [90]. L'indice d'efficacité de Hayem est 0,67 [41].

2.3.3.2.3 Application topique

De la pommade au clobétasol 0,05% utilisée sur des pustules a montré une légère efficacité [91].

2.3.4 Antibiotiques

2.3.4.1 Généralités

La doxycycline est une tétracycline utilisée dans l'acné inflammatoire, elle empêche la synthèse des protéines bactériennes en se fixant sur la sous-unité 30S du ribosome bactérien. On obtient plutôt une action bactériostatique. Contre-indication chez l'enfant de moins de 8 ans. Elle peut provoquer des myasthénies.

L'azithromycine et l'érythromycine sont des macrolides, ils inhibent la synthèse protéique bactérienne en se fixant sur la partie 50S du ribosome bactérien et inhibent ainsi la translocation de la chaîne naissante du site A vers le site P. Ils sont actifs notamment sur les bactéries intra-cellulaires. Les macrolides sont connus pour avoir également des propriétés

anti-inflammatoires relevant de mécanismes indépendants de leur mécanisme antibactérien [44].

Le sulfaméthoxazole/triméthoprime ou cotrimoxazole est l'association d'un sulfamide et d'une diaminopyrimidine en proportion 5/1. Ces deux molécules agissent en synergie par blocage simultané d'enzymes impliquées dans la synthèse de l'acide folinique indispensable à la survie de certains micro-organismes. On obtient un effet bactériostatique [92]. Le cotrimoxazole aurait un effet immunomodulateur [93]. Le risque le plus fréquent est l'hypersensibilité (20%).

La clindamycine est une lincosamide (groupe apparenté aux macrolides), elle va agir en se liant à la sous-unité 50S du ribosome bactérien ce qui va inhiber la synthèse protéique. Il s'agit d'un effet bactériostatique sauf à forte dose où on peut obtenir un effet bactéricide lent [94].

2.3.4.2 Utilisation dans le syndrome S.A.P.H.O

Un traitement antibiotique est souvent proposé dans les cas de biopsies osseuses ou cutanées positives à *P. acnes* ou autre germe. Il est le plus souvent réservé à des cas présentant des manifestations dermatologiques mais a semblé montrer dans certains cas une efficacité sur les manifestations ostéo-articulaires [79].

Les traitements antibiotiques sont généralement « prescrits au long cours, sous forme de cures, de 6 semaines à 3 mois, avec des arrêts thérapeutiques allant de 1 à 2 mois afin d'éviter l'émergence de résistances » [41], [44].

Ces traitements se révèlent efficaces chez les patients positifs à *P. acnes*, mais inutiles dans les cas d'inflammation aseptiques [5].

5% des patients y auraient actuellement recours [9].

2.3.4.2.1 Molécules et posologies utilisées

Tableau 3 : Antibiotiques utilisés dans le S.A.P.H.O. et leurs posologies

Molécules	Posologies
Doxycycline	100mg 1 à 2 fois par jour [10]
Erythromycine	800mg par jour [80]
Azithromycine	500mg tous les 3 jours pendant au moins 5 mois [95] Ou

	500mg par jour pendant 6 jour en dose de charge puis 500mg deux fois par jour
Clindamycine	300mg par jour

2.3.4.2.2 Efficacité

L'indice d'efficacité de Hayem de la doxycycline est 0,26 [41]. Lors de cette étude elle a été jugée efficace dans 4 cas sur 20 c'est-à-dire 20% des cas.

Le cotrimoxazole a été utilisé par Rozin et al. sur un unique patient, ce traitement s'est révélé efficace [93].

Quelques cas, ont été traité efficacement avec de la clindamycine [44], [48], [96], respectivement 1 patient, 1 patient et 5 patients.

Il est supposé que l'azithromycine a un effet anti-inflammatoire voire immunomodulateur en plus de son effet antibiotique [17], [95].

2.4 Les traitements anciens, quasiment plus utilisés

Ces traitements ont été utilisés à différentes époques mais ont été rapidement abandonnés.

2.4.1 Biphosphonates

2.4.1.1 Généralités

« Les bisphosphonates sont des ralentisseurs du remodelage osseux, ils agissent principalement par inhibition de l'activité ostéoclastique » [99]. Ils inhibent le recrutement et l'activité des ostéoclastes sur le front de résorption osseuse et diminuent leur durée de vie. Aussi, ils augmenteraient l'autophagocytose ce qui permettrait d'éliminer *P.acnes* au sein même des cellules du patient [100].

Le pamidronate est un biphosphonate de 2^{ème} génération, donc en plus d'empêcher la résorption et le renouvellement osseux, il a un effet anti IL-1, anti-IL-6 et anti TNF α , c'est par ces effets qu'il agirait sur la composante inflammatoire et le haut niveau de résorption osseuse présent dans le syndrome S.A.P.H.O. [101].

L'acide zoledronique serait de manière générale, 2 à 3 fois plus efficace que l'acide pamidronique avec également une toxicité rénale plus faible [102].

2.4.1.2 Utilisation dans le syndrome S.A.P.H.O.

L'action des biphosphonates dans le S.A.P.H.O. et notamment sur les ostéites et hyperostoses serait liée à leur capacité d'inhibition du remodelage osseux. Ils auraient également des effets positifs sur les symptômes cutanés par un effet anti *P. acnes*.

Les biphosphonates ont la plupart du temps un effet positif à la fois sur les symptômes rhumatologiques et dermatologiques [61], [86]. Le soulagement de la douleur est dit « rapide et prolongé », 11% des patients y auraient actuellement recours [9].

2.4.1.2.1 Molécules et posologies utilisées

Tableau 4 : Liste des biphosphonates utilisés dans le S.A.P.H.O. et leurs posologies

Molécules	Posologies
Acide pamidronique	60 à 90 mg par mois en IV
Acide zoledronique	4 mg par mois en IV
Acide alendronique	5 mg par jour ou 70 mg 1 fois par semaine <i>per os</i>
Acide clodronique	100 mg par semaine <i>per os</i> [103]
Acide ibandronique	150 mg par mois [104]

2.4.1.2.2 Efficacité

Leur effet sur les symptômes est considéré globalement plus rapide que les autres traitements. Quelques études ont cependant montré une durée d'efficacité très courte (4 semaines) [105].

Ils sont jugés efficaces par moins de 30% des patients [9]. L'efficacité a également été mesurée dans L'OMCR avec un pourcentage d'efficacité de 75% [106].

Une augmentation du marqueur de résorption osseuse (cross laps) sérique pré-traitement pourrait signifier un pronostic de réponse favorable aux biphosphonates [107].

Le biphosphonate le plus étudié dans le syndrome S.A.P.H.O. est l'acide pamidronique. Selon les études, il offre une rémission totale dans 43% à 60% des cas, une rémission partielle dans 12% à 30% des cas et aucun résultat dans 10 à 43% des cas [101], [108].

L'acide alendronique à 5mg/jour a permis une rémission ainsi que l'arrêt progressif des AINS et des corticoïdes per os dans 1 cas [80].

L'acide alendronique à 70 mg une fois par semaine dans l'OMCR, les résultats sont favorables [17].

2.4.2 Traitements de fond antirhumatismaux

2.4.2.1 Généralités

Le léflunomide inhibe l'activité de l'enzyme mitochondriale appelée DHODH qui joue un rôle clé dans la synthèse de la pyrimidine ce qui lui procure un effet immunomodulateur. Il préviendrait l'hyperostose et l'ostéite [79], [109]. Il inhiberait l'activité ostéoblastique [110].

Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique et donc inhibe la prolifération cellulaire en inhibant la synthèse d'ADN et d'ARN préférentiellement dans les tissus à prolifération intense [111]. Il inhiberait l'activité ostéoblastique [110].

La sulfasalazine diminue la production d'IL-2, Immunoglobulines inhibe l'activation du facteur nucléaire kappa B (NFκB) [112].

L'hydroxychloroquine est un antipaludéen de synthèse à qui on a découvert des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques notamment dans la sphère articulaire, d'où son utilisation dans le lupus et la polyarthrite rhumatoïde [113].

La ciclosporine est un immunomodulateur, immunosuppresseur et anti-inflammatoire (notamment en inhibant les réactions à médiation cellulaire liées à l'inflammation). Elle inhibe l'IL-2 et le facteur de croissance des lymphocytes T, elle promeut également la libération de cytokines anti-inflammatoires [114].

2.4.2.2 Utilisation dans le syndrome S.A.P.H.O

Ils sont utilisés dans le S.A.P.H.O. pour leurs effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires, de plus ils sont habituellement majoritairement utilisés dans des pathologies ostéoarticulaires.

Ils sont indiqués lorsque les symptômes durent plus de 4 semaines en dépit de l'utilisation d'AINS. Ce sont des traitements très largement utilisés dans le S.A.P.H.O., malgré des résultats variables. 27% des patients y auraient actuellement recours [9].

2.4.2.2.1 Molécules et posologies utilisées

Tableau 5 : Liste des antirhumatismaux utilisés dans le S.A.P.H.O. et leurs posologies

Molécules	Posologies
-----------	------------

Sulfasalazine	1 à 6 g par jour en 2 ou 3 prises [16], [115].
Methotrexate	7,5 à 20 mg par semaine [16], [111], [10]
Leflunomide	20 à 50 mg par jour [10]
Hydroxychloroquine	200 mg 2 fois par jour
Azathioprine	50 à 150 mg par jour
Ciclosporine	50 mg 2 fois par jour ; 3mg / kg / jour

2.4.2.2.2 Efficacité

L'indice d'efficacité de la sulfasalazine est 0,16 [41]. L'efficacité a également été mesuré dans L'OMCR avec un pourcentage d'efficacité de 41% [106].

L'indice d'efficacité du méthotrexate est 0,64 [41]. L'efficacité a également été mesuré dans L'OMCR avec un pourcentage d'efficacité de 37,5% [106]. Il semble être le DMARD le plus efficace notamment en cas de lésions articulaires périphériques [41].

Le traitement par léflunomide s'est révélé efficace dans deux cas rapportés en 2005 par scarpato S. et al. [116]. Mais il aurait également provoqué une dermatite granulomateuse interstitielle dans un cas rapporté par Cornillier H. et al. [117].

Un cas de S.A.P.H.O. a obtenu une rémission à long terme grâce à un traitement combinant methotrexate 15mg par semaine et léflunomide 20mg par jour. Ceci s'expliquerait par leur capacité à inhiber les ostéoblastes [110].

Quelques cas ont réussi à être stabilisés par un traitement à base de ciclosporine, en général associé à une ou plusieurs autres molécules [118], [119]. Dans d'autres cas le traitement a dû être stoppé pour cause d'absence d'efficacité ou de trop faible efficacité ou perte d'efficacité avec le temps [97], [98], [120], [121]

L'hydroxychloroquine a été utilisé dans quelques cas, cependant il n'y a pas de donnée disponible quant à son efficacité [9], [79], [122].

2.4.3 Colchicine

2.4.3.1 Généralités

La colchicine est un alcaloïde initialement extrait des graines de colchique (*Colchicum autumnale*) puis plus tard synthétisé, qui a été utilisé dès le XVIIIème siècle dans le traitement de la goutte.

Elle a également obtenue une AMM dans le traitement de la maladie de Behçet, la maladie périodique (ou fièvre méditerranéenne familiale) et la péricardite aiguë auto-immune qui sont toutes les trois des affections dysimmunitaires [123].

Dans l'indication de la crise de goutte ou de la prévention de la crise de goutte, la colchicine agit en diminuant l'afflux leucocytaire (effet anti-inflammatoire) par inhibition du chimiotactisme et en inhibant la phagocytose des microcristaux d'urate ce qui freine la production d'acide lactique et permet donc le maintien d'un pH normal. Il semblerait que pour les autres indications la diminution de l'afflux leucocytaire soit le seul mécanisme en jeu.

2.4.3.2 Utilisation dans le syndrome S.A.P.H.O

La colchicine (ainsi que les corticoïdes) constituait généralement la deuxième ligne thérapeutique ou en cas d'intolérance ou de contre-indication aux AINS.

2.4.3.2.1 Posologies utilisées

Les posologies utilisées dans la littérature sont 0,5mg deux fois par jour en continu [124] et 0,6 mg trois fois par jour, cependant cette dernière n'a pas permis l'amélioration des symptômes contrairement la première [98].

2.4.3.2.2 Efficacité

Elle est généralement jugée peu efficace [41]. L'indice d'efficacité est 0,36.

Dans une étude de 2015, aucun patient sur les 6 traités par colchicine n'a obtenu d'efficacité même partielle [56].

2.5 Chirurgie

La chirurgie constitue un traitement de dernière intention, elle n'est envisagée que lorsque toutes les thérapeutiques actuelles ont été essayées et que le patient présente des limitations fonctionnelles ou un important préjudice esthétique [8].

Les interventions consistent principalement à réaliser des résections d'os, souvent sur la partie médiale de la clavicule ou au niveau des articulations sterno-claviculaires [125]. Les atteintes mandibulaires peuvent également être traitées par la chirurgie, dans ces cas-là on réalise des curetages et des décortications voire même des extirpations chirurgicales de la

mandibule [126]. Dans certains cas, la pose de prothèses de hanche s'avère nécessaire [127].

Bien que les bénéfices à court terme soient très probants, les risques liés à l'anesthésie générale ainsi que le fort taux de rechute doivent être pris en compte [8].

2.6 Méthodes alternatives

Les méthodes alternatives sont le plus souvent utilisées comme méthodes adjuvantes à un traitement conventionnel. Elles peuvent comprendre la physiothérapie, l'acupuncture, l'ostéopathie, la psychothérapie et un changement de style de vie. Environ 78% des patients suivent ou ont suivi, une ou plusieurs de ces méthodes [9].

CHAPITRE 3 : LES BIOTHERAPIES UTILISEES DANS LE S.A.P.H.O.

3.1 Définition

Un biomédicament est une substance (souvent des glycoprotéines) produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci, contrairement aux médicaments synthétiques ou semi-synthétiques obtenus par synthèse chimique.

Selon l'article L-5121-1 du Code de la santé publique, « on entend par médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle » [128].

Héparines, insuline, certains vaccins, l'EPO, hormones de croissance, interférons, facteurs de croissance granulocytaire, anticorps monoclonaux, protéines de fusion sont les principaux biomédicaments présents sur le marché. Ici nous nous intéressons uniquement aux anticorps monoclonaux, à une protéine de fusion et une protéine recombinante.

Les anticorps monoclonaux sont reconnaissables par le suffixe « -mab » (en anglais : Monoclonal AntiBody).

Ils sont classés parmi plusieurs sous-catégories en fonction de leur origine biologique :

- Les anticorps monoclonaux humains, c'est-à-dire composés d'une fraction Fab et Fc d'origine humaine, sont enrichis du suffixe : « -umab ».
- Les anticorps monoclonaux humanisés, c'est-à-dire un anticorps humain avec un CDR (Complementarity Determining Region) non humain, le plus souvent murin : « -zumab ». Ils sont humains à 90%.
- Les anticorps monoclonaux chimériques, c'est-à-dire avec une partie constante humaine et une partie hypervariable non humaine, le plus souvent murin : « -ximab ». Ils sont humains à 60%.
- Les anticorps monoclonaux murins, c'est-à-dire issu à 100% de souris : « -omab ».

Les différents types d'anticorps

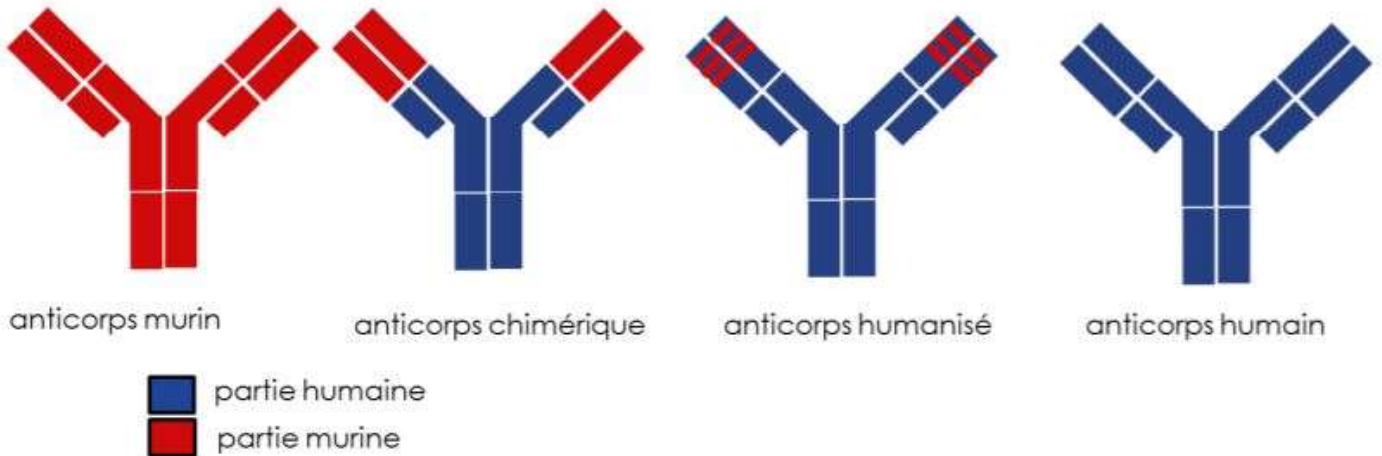


Figure 19 : Exemples de types d'anticorps produits par biotechnologie

Image provenant de la publication suivante : H. Kaplon et C. Carnoy, « Guide des anticorps monoclonaux et protéines de fusion à usage thérapeutique », p. 79. [129]

Les protéines de fusion ont différents suffixes qui sont les suivants : « -cept », le plus courant, « -ase », « -stim », « -tide » et « -cog ».

Les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion sont assez volumineux, « leur taille ne leur permet [...] pas de franchir la membrane plasmatique et de pénétrer dans le cytoplasme des cellules, ce que font de nombreux médicaments chimiques » [130].

3.2 Historique

Le premier biomédicament à avoir été autorisé est l'insuline humaine recombinée, commercialisée par le laboratoire Eli Lilly sous le nom d'Huminsulin®, elle a obtenu son AMM en 1982 [131].

3.3 Les biomédicaments abordés dans cette thèse

Les biomédicaments abordés dans ce chapitre se limitent à ceux ayant été étudiés dans le syndrome S.A.P.H.O. Il y a cinq anti-TNF- α que sont infliximab, adalimumab, golimumab, etanercept et certolizumab pegol, un anti-IL-1, anakinra, un anti-IL-6, tocilizumab un anti-IL-12 et anti-IL-23, ustékinumab et un anti-IL-17, sécukinumab.

3.4 Indications

Ces molécules sont utilisées pour diverses pathologies, en général auto-immunes/auto-inflammatoires. Malheureusement et notamment faute d'intérêt économique, les AMM actuelles n'incluent encore que peu de maladies rares dans lesquelles ces molécules sont utilisées avec *a priori* une certaine efficacité. Ces maladies incluent

évidemment le S.A.P.H.O., mais aussi d'autres pathologies telles que la maladie de Behçet, la fièvre méditerranéenne familiale et le syndrome DIRA par exemple.

Ci-après les indications contenues dans les AMM :

Tableau 6 : indications des biothérapies

Biomédicament	
Infliximab	PAR, MC, RCH, PsA, SPA, PSO en plaques
Adalimumab	PAR, arthrite juvénile idiopathique, spondylarthrite axiale, PsA, PS, HS, MC, RCH, Uvéite
Etanercept	PAR, PsA, Spondylarthrite axiale, PSO en plaques, arthrite juvénile idiopathique
Certolizumab Pegol	PAR, Spondylarthrite axiale, PsA, PSO en plaques
Golimumab	PAR, arthrite juvénile idiopathique, PsA, spondylarthrite axiale, RCH
Anakinra	PAR, syndrome périodique associé à la cryopyrine, Maladie de Still,
Tocilizumab	PAR, arthrite juvénile idiopathique, artérite à cellules géantes, syndrome de relargage de cytokine
Sécukinumab	PSO en plaques, PsA, Spondylarthrite axiale
Ustékinumab	MC, RCH

3.5 Contexte de prescription

Les biothérapies ne sont jamais prescrites en première intention étant donné leur coût financier. De manière générale, elles sont envisagées en cas de réponse insuffisante au traitement de fond, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements de fond, et en cas de maladie sévère ou très évolutive, le cas du S.A.P.H.O. ne fait pas exception.

3.6 Objectifs thérapeutiques

Le but du traitement est d'obtenir une rémission ou au moins une diminution de l'intensité des symptômes. L'objectif est également de diminuer voire d'arrêter les autres traitements.

3.7 Prescription

La prescription initiale est réservée aux spécialistes hospitaliers. Le renouvellement de la prescription peut être établi par un spécialiste de ville (sauf pour infliximab). La prescription peut être établie pour 1 an.

3.8 Présentations galéniques

Les biothérapies se présentent sous forme de perfusions, de flacons de solution injectable, de seringues préremplies ou de stylos injecteurs.

3.9 Conservation

Toutes les molécules et présentations sont à conserver entre 2 et 8°C. Certaines peuvent cependant être conservées à température ambiante pendant les 6 heures à 6 mois précédant l'administration. Après cette sortie du réfrigérateur elles ne peuvent plus y être re-entreposées.

3.10 Pharmacodynamie

L'effet maximal est attendu vers la 12^{ème} semaine de traitement dans les indications prévues par l'AMM. Généralement le traitement est reconsidéré si le patient ne constate aucune amélioration passé ce délai.

3.11 Pharmacocinétique

Les biothérapies n'ont pas encore été étudiées chez les personnes âgées, les insuffisants hépatiques et les insuffisants rénaux. Aucune adaptation de dose n'est donc recommandée dans ces populations. Seuls les enfants et adolescents nécessitent des posologies adaptées.

Tableau 7 : pharmacocinétique des biothérapies

Biomédicament	Tmax	Biodisponibilité	Demi-vie	Clairance
Infliximab	-	100% (voie IV)	8 à 9,5 jours	-
Adalimumab	5 jours	64%	2 semaines	La clairance augmente avec le poids corporel et diminue avec

				une administration concomitante de méthotrexate
Etanercept	48 heures	76%	70 heures	-
Certolizumab pegol	54 à 171 heures	80%	14 jours	La clairance augmente avec le poids corporel
Golimumab	2 à 6 jours	51%	12 jours	-
Anakinra	3 à 7 heures	95%	4 à 6 heures	La clairance augmente avec le poids corporel
Tocilizumab	2,8-4,5 jours SC	79-96% SC 100% IV	4,2-18,9 jours	-
Ustékinumab	8,5 jours	57,2% 100% IV	3 semaines	La clairance est modifiée par le poids corporel, le taux d'albumine sérique, le sexe et le statut d'anticorps anti-ustékinumab
Sécukinumab	2-14 jours	73%	27 jours	La clairance augmente avec le poids corporel

3.12 Les biosimilaires

Un biosimilaire est au biomédicament ce que le générique est au princeps et tout comme le générique, le biosimilaire est moins coûteux que l'original.

Le principe de biosimilarité est susceptible de s'appliquer à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public, classiquement il s'écoule 20 ans entre le dépôt du brevet et son extinction.

Le biosimilaire doit avoir des propriétés physico-chimiques et biologiques similaires et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence.

Selon la HAS : « Le développement clinique d'un médicament biosimilaire repose sur la démonstration de son équivalence au médicament biologique de référence en termes de

qualité, de sécurité et d'efficacité. Des études chez l'animal et chez l'homme démontrant notamment la bioéquivalence au plan pharmacocinétique et surtout son équivalence en termes d'efficacité clinique et de tolérance au médicament biologique de référence sont nécessaires pour obtenir une AMM. Les bénéfices et les risques sont donc équivalents à ceux du médicament biologique de référence. » [133].

La démonstration de la similarité nécessite donc de nouveaux essais précliniques et cliniques, cependant, en raison de la variabilité biologique de sources de production, certaines différences peuvent impacter l'activité clinique, c'est pourquoi le principe de substitution, valable pour les médicaments chimiques ne peut s'appliquer automatiquement aux médicaments biosimilaires.

La substitution pourrait être autorisée en cas d'initiation de traitement ou pour permettre la continuité d'un traitement déjà initié par un biosimilaire si le prescripteur n'a pas inscrit la mention non substituable. Il faudrait également informer le prescripteur et inscrire le nom du biosimilaire délivré sur l'ordonnance. Néanmoins, en raison de l'absence du décret d'application, la substitution par le pharmacien d'officine n'est pas encore possible [133].

3.13 Contre-indications

Tableau 8 : contre-indications des biothérapies

Biomédicaments	Contre-indications formelles
Infliximab	Tuberculose active ou autre infection sévère Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA II et IV)
Adalimumab	Tuberculose active ou autre infection sévère Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA II et IV)
Etanercept	Septicémie ou risque de septicémie et toute infection active
Certolizumab Pegol	Tuberculose évolutive ou autre infection sévère Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA II et IV)
Golimumab	Tuberculose évolutive ou autre infection sévère Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA II et IV)
Anakinra	Patients souffrant de neutropénie ($PNN < 1,5 \cdot 10^9/L$)

Tocilizumab	Infection sévère ou active
Ustékinumab	Infection active et cliniquement importante
Sécukinumab	Infection évolutive et cliniquement grave

3.14 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus courants sont les suivants :

- Infections (des voies respiratoires notamment)
- Allergies
- Intolérance hépatique ou rénale
- Troubles digestifs
- Fatigue
- Céphalées
- Lymphomes
- Cancers dermatologiques

Lorsqu'un traitement par biothérapie est envisagé les EI sont présentés au patient ainsi que les bénéfiques, de manière à obtenir son consentement éclairé, ces EI peuvent dans certains cas dissuader le patient d'accepter le traitement. Il s'agit principalement de la susceptibilité plus importante aux infections et du surrisque de cancers à long terme (à partir de 10 ans de traitement).

Après la mise en place du traitement certains EI peuvent compromettre la poursuite du traitement. Par exemple, une fièvre (température > 38°C) oblige le patient à consulter un médecin au plus vite, si cette fièvre est présente le jour prévu pour l'injection, celle-ci ne doit pas être réalisée. Autre exemple, le diagnostic d'un cancer doit faire stopper le traitement.

Certains symptômes, dit d'alerte, devront faire l'objet d'un avis médical immédiat, il s'agit des symptômes suivants :

- Signes d'infection
- Signes de réaction allergique
- Signes de toxicité hépatique (pour tocilizumab uniquement)

3.15 Observance

Certains facteurs peuvent jouer négativement sur l'observance. Premièrement la survenue d'effets indésirables peut amener à stopper temporairement ou définitivement le traitement, notamment les maladies infectieuses, néoplasiques et les allergies au traitement. Deuxièmement, le désir de grossesse peut être un obstacle à la poursuite du traitement, en effet les biothérapies sont toutes contre-indiquées en cas de grossesse. L'allaitement peut aussi poser un problème car il est également contre-indiqué. Troisièmement, les voyages à l'étranger notamment sur de longues périodes empêchent le patient d'avoir accès à la prise en charge de son traitement par la sécurité sociale française, en effet le transport et la conservation sont beaucoup plus compliqué que pour de simples comprimés, de plus le patient doit obtenir l'accord de l'assurance maladie pour une délivrance exceptionnelle d'une quantité de traitement équivalant à plusieurs mois de traitement.

3.16 Interactions

Sont uniquement présentées ici les interactions entre les biomédicaments entre eux et avec les traitements classiques utilisés dans le S.A.P.H.O. [134].

Tableau 9 : interactions avec les biothérapies

Biomédicaments	Autres traitements	Niveau d'interaction	Risques/conduite à tenir
Infliximab	Anakinra	Association déconseillée	Risque accru d'infections graves et de neutropénies
Etanercept	Sulfasalazine	Association déconseillée	Risque accru d'infections graves et de neutropénies
	Anakinra	Contre-indication	Infections graves
Adalimumab	Anakinra	Association déconseillée	Risque accru d'infections graves et de neutropénies
	Méthotrexate		Augmentation des concentrations sériques d'Adalimumab

Certolizumab Pegol	Anakinra	Association déconseillée	Risque accru d'infections graves et de neutropénies
Golimumab	Anakinra	Association déconseillée	Risque accru d'infections graves et de neutropénies
Anakinra	Tous les anti-TNF	Association déconseillée ou contre-indication	Risque accru d'infections graves et de neutropénies
Tocilizumab*	Méthotrexate	Association déconseillée	Additivité de la toxicité hépatique
	Médicaments métabolisés par les CYP450 1A2, 2C9, 2C19 et 3A4.		Diminution de l'efficacité des ces médicaments
Ustékinumab	Pas d'interaction rapportée		
Sécukinumab	Pas d'interaction rapportée		

*Le Tocilizumab induit les CYP450 par inhibition de l'IL-6 qui est un inhibiteur des CYP450.

3.17 Bilan pré-thérapeutique

Lors de l'instauration d'une biothérapie ou de quelconque immunosuppresseur on réalise ce qu'on appelle un « bilan pré-thérapeutique » afin d'écartier toute contre-indication au traitement. Les risques principaux étant la résurgence d'une pathologie infectieuse en latence et le développement néoplasique de certains tissus.

Les recommandations émanent de la publication scientifique de Goëb et al.[135], traduites et simplifiées par le CREGG (club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie) [136].

« À l'interrogatoire, vérifier l'absence :

- D'infection sévère, chronique ou récidivante : bactériennes (spécialement urinaire), fongiques, virales
- De tuberculose latente ou active :
 - On vérifie la date de la dernière vaccination

- On s'assure qu'il n'y a eu aucun contact avec des patients tuberculeux
- On se renseigne sur le pays d'origine du patient qui peut être un pays endémique pour la tuberculose
- On vérifie les antécédents de traitement de tuberculose latente ou active
- De séjour ou de voyage en zone tropicale ou dans des régions d'infections endémiques
- D'antécédent d'affection auto-immune systémique (lupus, hépatite, vascularite)
- D'une néoplasie récente (inférieure à 5 ans)
- De neuropathie démyélinisante
- D'insuffisance cardiaque congestive sévère stade III ou IV NYHA
- De pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère
- De grossesse évolutive ou un désir
- De vaccination récente avec un vaccin vivant (fièvre jaune et/ou BCG)

À l'examen physique :

Il ne faut pas ignorer des signes cliniques mineurs qui peuvent avoir des conséquences chez des patients immunodéprimés :

- On vérifie l'absence :
 - De signes locaux ou généraux d'infection
 - De foyer infectieux
 - D'adénopathies
 - De signes broncho-pulmonaires ou d'insuffisance cardiaque
 - De signes d'auto-immunité de type SEP par exemple
 - De signes orientant vers une hémopathie ou néoplasie

Les examens complémentaires :

Idéalement, il faut réaliser ce bilan dès le diagnostic de maladie inflammatoire pour connaître le statut immunitaire des patients et identifier les risques avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur :

- De façon systématique :
 - NFS, CRP, bilan hépatique, électrophorèse des protéines sériques
 - Créatinine et ionogramme sanguin
 - Sérologies EBV, CMV et VZV si absence de varicelle documentée
 - Béta-HCG, si femme
 - AC Anti nucléaires et anti-DNA natifs (risque de lupus systémique induit par anti-TNF par exemple)
 - Radio thorax (pour les anti-TNF)

- IDR à la tuberculine
- Cas particuliers :
 - Coproculture avec analyse parasitologique si risque d'infection parasitaire
 - Sérologie de la strongyloïdose si retour de zone endémique
 - ECBU si ATCD d'infection urinaire à répétition »

3.18 Suivi clinique

Le clinicien va évaluer régulièrement l'efficacité et les effets indésirables (notamment infectieux mais aussi oncologiques à long terme), l'apparition éventuelles de contre-indications et l'efficacité du traitement.

3.19 Suivi biologique

Sa fréquence est à déterminer selon les caractéristiques du patient, notamment l'âge, les comorbidités et la prise d'autres médicaments.

Le suivi comprend :

- NFS
- Transaminases
- VS
- CRP
- Créatinine
- Bilan lipidique (pour le tocilizumab uniquement)

3.20 Coût économique

Les exemples seront donnés pour des présentations correspondant à 1 mois de traitement en respectant la posologie d'entretien la plus couramment utilisée dans le S.A.P.H.O.

3.20.1 Infliximab

REMICADE® en poudre pour solution à diluer pour perfusion, dosée à 100 mg : 203,37€ le flacon, sachant que la posologie utilisée est en générale 5 mg/kg il faut entre 3 et 5 flacons par perfusion. Cette administration se réalise toutes des 8 semaines en dose d'entretien, on arrive donc à un coût situé entre 305€ et 508,40€ pour 4 semaines de traitement [137].

REMSIMA®, INFLECTRA® et FLIXABI®, ses biosimilaires, sont au même prix que le médicament de référence.

Cependant, ce médicament s'administre par perfusion uniquement en milieu hospitalier, ce qui constitue un cout supplémentaire, Il faut donc ajouter environ 340€ par perfusion [138]. On arrive donc à un coût total situé entre 475€ et 678,40€ pour 4 semaines de traitement.

3.20.2 Adalimumab

HUMIRA® en stylos injecteurs dosés à 40mg : 647,01€ la boîte de 2 [139].

AMGEVITA®, IMRALDI®, HYRIMOZ®, IDACIO® et HULIO® (biosimilaires) en stylo injecteur dosé à 40mg : 491,88€ la boîte de 2 [140].

3.20.3 Etanercept

ENBREL® en stylos injecteurs dosés à 25mg : 314,31€ la boîte de 4 [141].

BENEPALI® et ERELZI® (biosimilaires) respectivement en stylos injecteurs et seringues préremplies dosés à 25mg : 275,88€ la boîte de 4 [142].

3.20.4 Certolizumab pegol

CIMZIA® en stylos injecteurs dosés à 200mg : 665,59€ la boîte de 2 [143].

Il n'y a pas de biosimilaire disponible à ce jour.

3.20.5 Tocilizumab

ROACTEMRA® en stylos injecteurs dosés à 162 mg : 822,13€ la boîte de 4 [144].

Il n'y a pas de biosimilaire disponible à ce jour.

3.20.6 Anakinra

KINERET® en seringues préremplies dosées à 100 mg : 220,27€ le boîte de 7, donc 881,08€ toutes les 4 semaines [145].

Il n'y a pas de biosimilaire disponible à ce jour.

3.20.7 Ustékinumab

STELARA® en seringues préremplies dosées à 90 mg : 2310,71€ la boîte de 1 qui est administré toutes les 12 semaines en traitement d'entretien, on arrive donc à un cout de 770,24€ pour 4 semaines de traitement [146].

Il n'y a pas de biosimilaire à ce jour.

3.20.8 Sécukinumab

COSENTYX® en stylos injecteurs dosés à 150 mg : 522,97€ la boîte de 1 et 1014,08€ la boîte de 2 (pour les patients bénéficiant d'une dose de 300mg toutes les 4 semaines) [147].

Il n'y a pas de biosimilaire disponible à ce jour.

3.20.9 Golimumab

SIMPONI® en stylos injecteurs dosés à 50 mg ou 100 mg : 746,57€ la boîte de 1 [148].

Il n'y a pas de biosimilaire disponible à ce jour.

3.20.10 Conclusion sur le coût

Les options les plus économiques sont donc en première position les biosimilaires d'Enbrel® : Benepali® et Erelzi®, en deuxième position le princeps Embrel®, et en troisième position les biosimilaires d'Humira®.

3.21 Disponibilité

La grande majorité est disponible en ville. Toutes les molécules ont au moins une présentation disponible en ville, sauf infliximab qui est administrée à l'hôpital et fourni par la PUI de l'hôpital.

3.22 Mécanismes d'action

3.22.1 Les anti-TNF α

3.22.1.1 Rôles physiologiques du TNF α

Le TNF- α a été isolé pour la première fois en 1975 par Carswell et *al.* qui l'ont baptisé ainsi (Tumor Necrosis Factor) car il a permis la régression nécosante de tumeurs murines de type sarcome.

Le TNF- α est sécrété par diverses cellules du système immunitaire et principalement par les macrophages. Il est synthétisé en monomères transmembranaires qui s'assemblent en homotrimères transmembranaires qui sont ensuite clivés par des métalloprotéases pour former des homotrimères solubles [149].

Le TNF- α agit en se fixant sur deux récepteurs différents, le TNFR1 et le TNFR2. La fixation du TNF- α à ces récepteurs active des cascades de signalisation intra-cellulaires impliquant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, COX-2 et TNF- α) et l'apoptose par l'intermédiaire du TNFR1, et la prolifération cellulaire (réparation tissulaire et angiogenèse notamment) par l'intermédiaire du TNFR2 [150], [151].

Le TNF- α inhibe « la formation des ostéoblastes en augmentant le facteur DKK1 qui agit en inhibant la protéine Wnt qui est nécessaire à la différenciation de ce type cellulaire » [151]. Il peut favoriser la résorption de l'os et du cartilage par l'augmentation de l'expression de RANKL et du M-CSF (se fixent sur les ostéoclastes pour induire leur différenciation et donc augmenter leur activité de résorption) [151].

Le TNF- α module l'activité d'autres cytokines telles que l'IL-1 β , l'IL-6 et l'IL-8 [152].
« Puissant inducteur d'IL-1 et IL-6 » [151].

Chez les sujets sains les taux de TNF- α sont sous le seuil de détection. En cas d'infection, les taux sériques de TNF- α est corrélé à la sévérité de l'infection et en cas de maladie de Crohn par exemple, le taux est corrélé à l'activité de la maladie [151].

Alors que son rôle physiologique semble indispensable, sa surexpression est pathologique. En effet, une surexpression chronique aboutit le plus souvent à une destruction tissulaire, le TNF- α est d'ailleurs très présent localement au niveau des lésions tissulaires [153].

La neutralisation du TNF- α permet à la fois d'empêcher son action biologique et également de diminuer son taux sérique, le TNF- α étant une cytokine qui s'auto-induit.

3.22.1.2 Infliximab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique IgG1 formé d'une région constante humaine et d'une région variable murine. Il est capable de se fixer à la forme soluble du TNF- α et également à sa forme transmembranaire avec une forte affinité. Il ne forme pas de liaison avec le TNF- β , donc il s'agit d'une liaison spécifique [151].

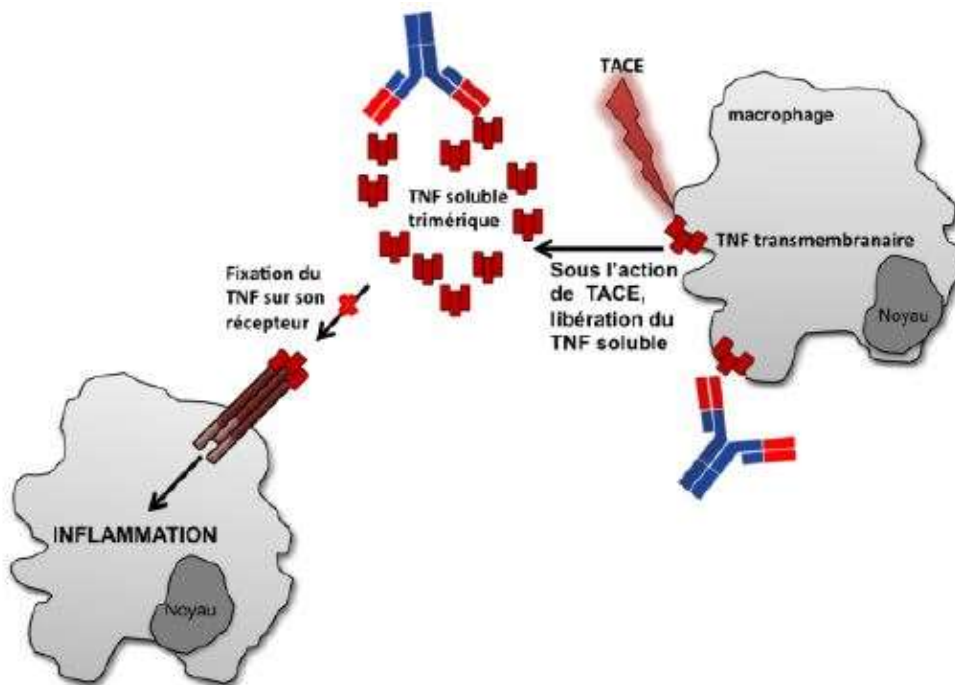


Image provenant de la publication suivante :

H. Kaplon et C. Carnoy, « Guide des anticorps monoclonaux et protéines de fusion à usage thérapeutique », p. 79. [129]

Figure 20 : Schéma du mécanisme d'action d'Infliximab

3.22.1.3 Etanercept

Il s'agit d'une protéine de fusion du récepteur P75 du TNF- α .

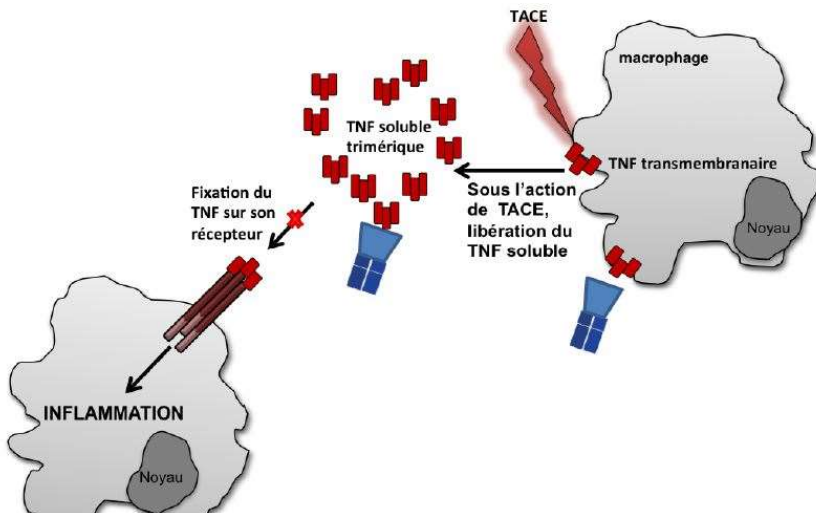


Figure 21 : Schéma du mécanisme d'action d'Etanercept

Image provenant de la publication suivante : H. Kaplon et C. Carnoy, « Guide des anticorps monoclonaux et protéines de fusion à usage thérapeutique », p. 79. [129]

3.22.1.4 Adalimumab

Anticorps monoclonal recombinant entièrement humain de type IgG1, il se fixe de manière spécifique sur le TNF- α et empêche ainsi l'interaction avec ses récepteurs p55 et p75 situé à la surface cellulaire [134], [139].

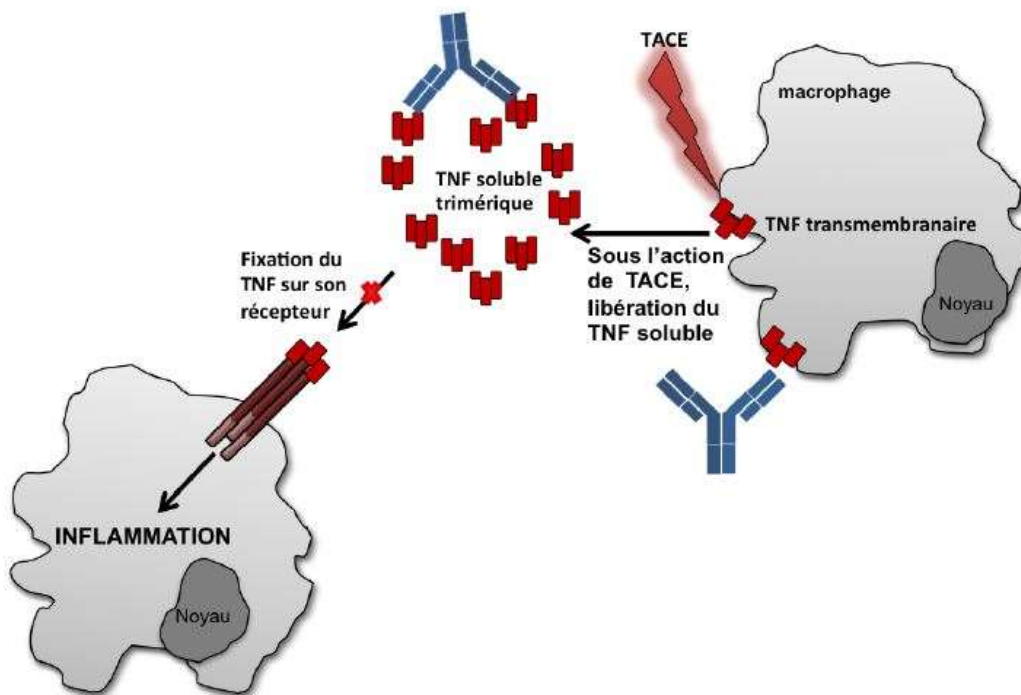


Figure 22 : Schéma du mécanisme d'action d'Adalimumab

Image provenant de la publication suivante : H. Kaplon et C. Carnoy, « Guide des anticorps monoclonaux et protéines de fusion à usage thérapeutique », p. 79. [129]

3.22.1.5 Golimumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG1 κ . Il se fixe directement sur la forme soluble et transmembranaire du TNF- α et empêche ainsi sa fixation à ses récepteurs. Il se fixe avec une plus grande affinité pour les deux formes qu'infliximab et adalimumab [150].

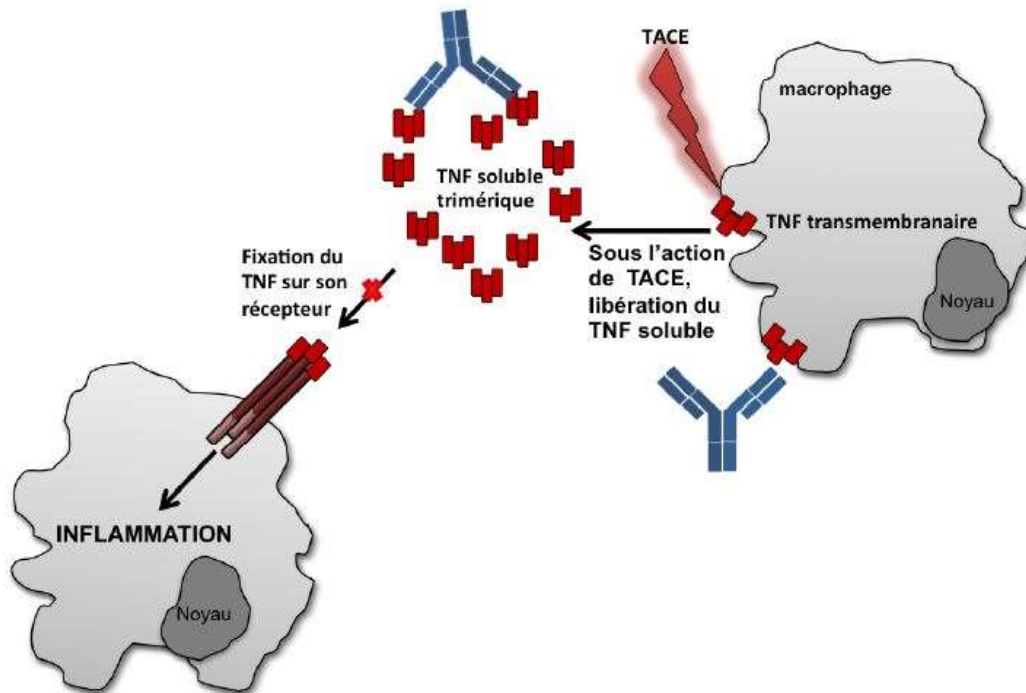


Image provenant de la publication suivante : H. Kaplon et C. Carnoy, « Guide des anticorps monoclonaux et protéines de fusion à usage thérapeutique », p. 79. [129]

Figure 23 : Schéma du mécanisme d'action du Golimumab

3.22.1.6 Certolizumab Pegol

Le certolizumab pegol est un fragment Fab' d'anticorps de type IgG1 humanisé recombinant conjugué à un propylène glycol qui remplace ici le fragment Fc de l'anticorps. L'absence du fragment Fc permet d'éviter l'activation du complément, d'éviter la cytotoxicité dépendante des anticorps à médiation cellulaire et permet également d'augmenter la demi-vie d'élimination de la molécule [154].

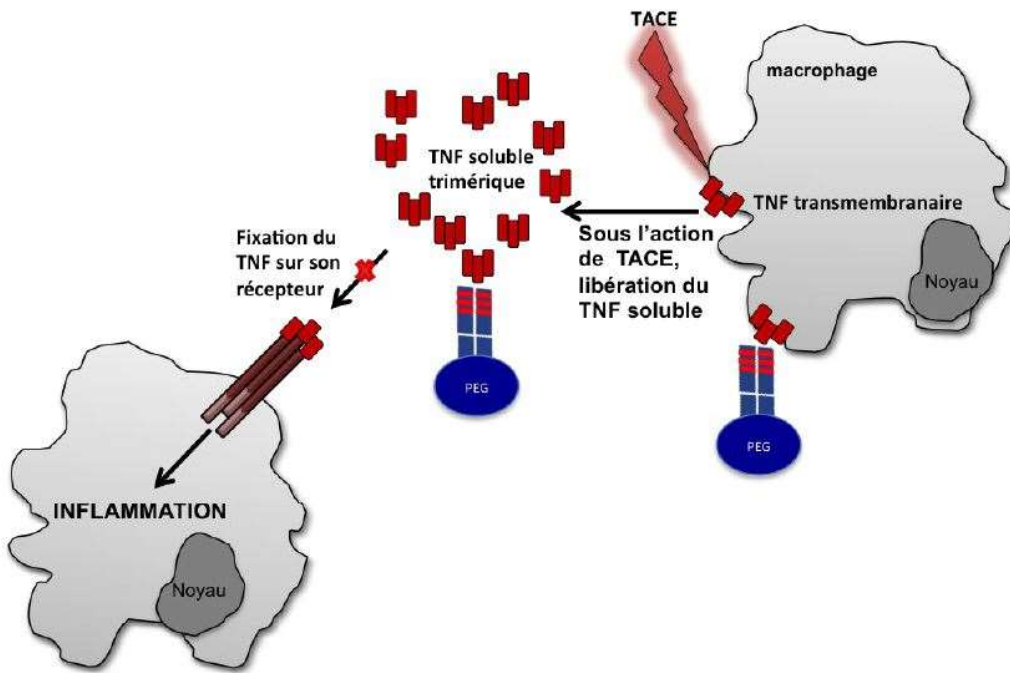


Image provenant de la publication suivante : H. Kaplon et C. Carnoy, « Guide des anticorps monoclonaux et protéines de fusion à usage thérapeutique », p. 79. [129]

Figure 24 : Schéma du mécanisme d'action du Certolizumab Pegol

3.22.2 Les anti-IL1

3.22.2.1 Rôles physiologiques de L'IL-1

Elle est sécrétée sous forme de précurseur par les monocytes, macrophages et neutrophiles, elle devient active après protéolyse par la caspase 1 lors de la formation d'un inflammasome. Elle est impliquée dans la prolifération cellulaire, la différenciation et l'apoptose [129], [156].

Il a récemment été mis en évidence que l'IL-1 joue un rôle clé dans la physiopathologie des maladies auto-inflammatoires [71], [72]. Notamment l'IL-1 β en favorisant la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en ostéoblaste et une minéralisation [47]. Selon une autre source, au contraire, l'IL-1 inhiberait les ostéoblastes [155].

3.22.2.2 Anakinra

Anakinra est une protéine recombinante qui agit comme un antagoniste compétitif de l'IL-1 α et de l'IL-1 β en se fixant sur les récepteurs de l'IL-1 [145]. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans [134].

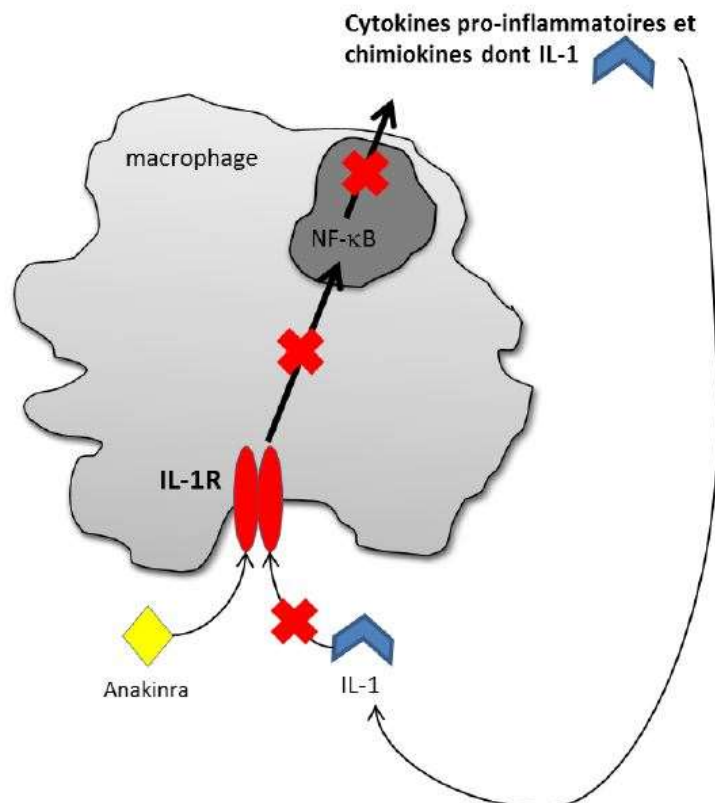


Image provenant de la publication suivante : H. Kaplan et C. Carnoy, « Guide des anticorps monoclonaux et protéines de fusion à usage thérapeutique », p. 79. [129]

Figure 25 : Schéma du mécanisme d'action d'Anakinra

3.22.3 Anti-IL-6

3.22.3.1 Rôles physiologiques de L'IL-6

L'IL-6 est une cytokine qui est sécrétée lors d'infections et de lésions tissulaires. Elle joue un rôle prépondérant dans l'immunité acquise, elle induit la différenciation et la prolifération des lymphocytes B et des lymphocytes T. Elle contribue à l'hématopoïèse et à la réaction inflammatoire dans la phase aiguë de la réponse immunitaire. Elle induit la production de diverses molécules par les hépatocytes telles que la CRP, le sérum amyloïde A, le fibrinogène et l'haptoglobine notamment [157].

L'IL-6 est produite entre autres par les cellules stromales de la moelle osseuse, et elle stimule la production de RANKL qui va activer la voie NF-κB qui est indispensable à la différenciation et l'activation des ostéoclastes ce qui aboutit à la résorption osseuse et ostéoporose [157].

L'IL-6 est en grande partie responsable de la fièvre et de l'augmentation de la CRP en cas d'infection, ce qui pose un problème si le patient contracte une infection opportuniste. En effet, en l'absence de fièvre en présence d'un CRP normale il est difficile de détecter l'infection. Le diagnostic se fera ainsi tardivement et le traitement du patient sera plus compliqué.

3.22.3.2 Tocilizumab

Le Tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé de type IgG1. Il se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 et inhibe la transduction du signal.

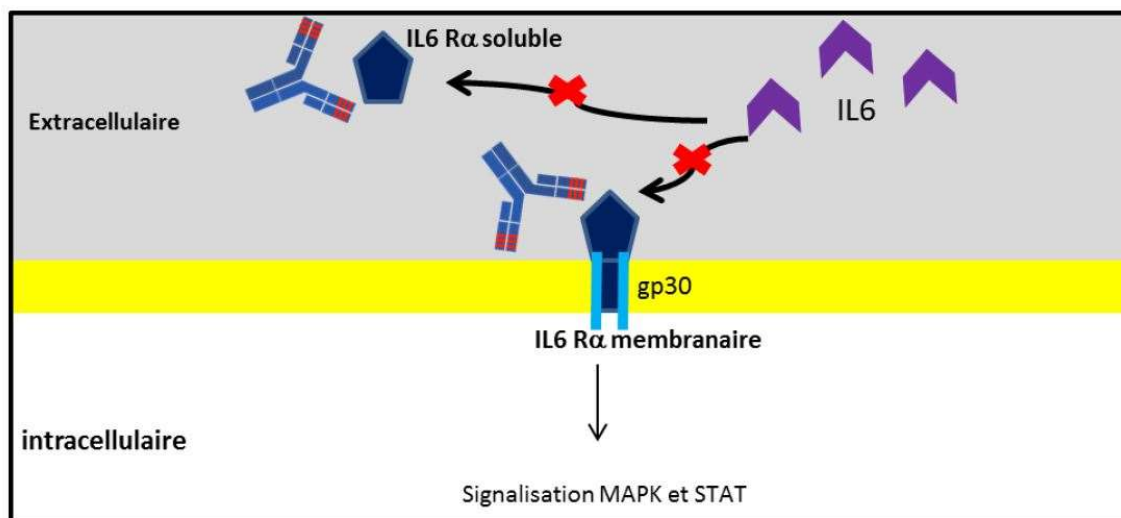


Figure 26 : Schéma du mécanisme d'action du Tocilizumab

Image provenant de la publication suivante : H. Kaplon et C. Carnoy, « Guide des anticorps monoclonaux et protéines de fusion à usage thérapeutique », p. 79. [129]

3.22.4 Anti-IL-12 et IL-23

3.22.4.1 Rôles physiologiques de l'IL-12

L'IL-12 stimule les cellules Natural Killer (NK), est impliqué dans l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et permet la différenciation des lymphocytes CD4+ en lymphocyte T helper 1 (Th1) qui vont produire du de l'INF- γ [146].

3.22.4.2 Rôles physiologiques de l'IL-23

L'IL-23 permet la différenciation des lymphocytes CD4+ en lymphocytes T helper 17 (Th17) qui vont sécréter l'IL-17, une cytokine pro-inflammatoire et en Th1 qui vont produire l'INF- γ . Cet axe IL-23/Th17 joue un rôle dans le système immunitaire acquis et inné et apparaît comme un élément central dans les maladies inflammatoires auto-immunes [158].

3.22.4.3 Ustékinumab

Ustékinumab est un anticorps monoclonal entièrement humain de type IgG1κ dirigé contre la sous-unité p40 de l'IL-12 et de l'IL-23 les empêchant d'interagir avec le récepteur IL-12β1R exprimé par la membrane des cellules immunitaires [146]. Son effet immunosuppresseur est principalement dû à sa capacité à inhiber l'IL-23 et dans une moindre mesure l'IL-12.

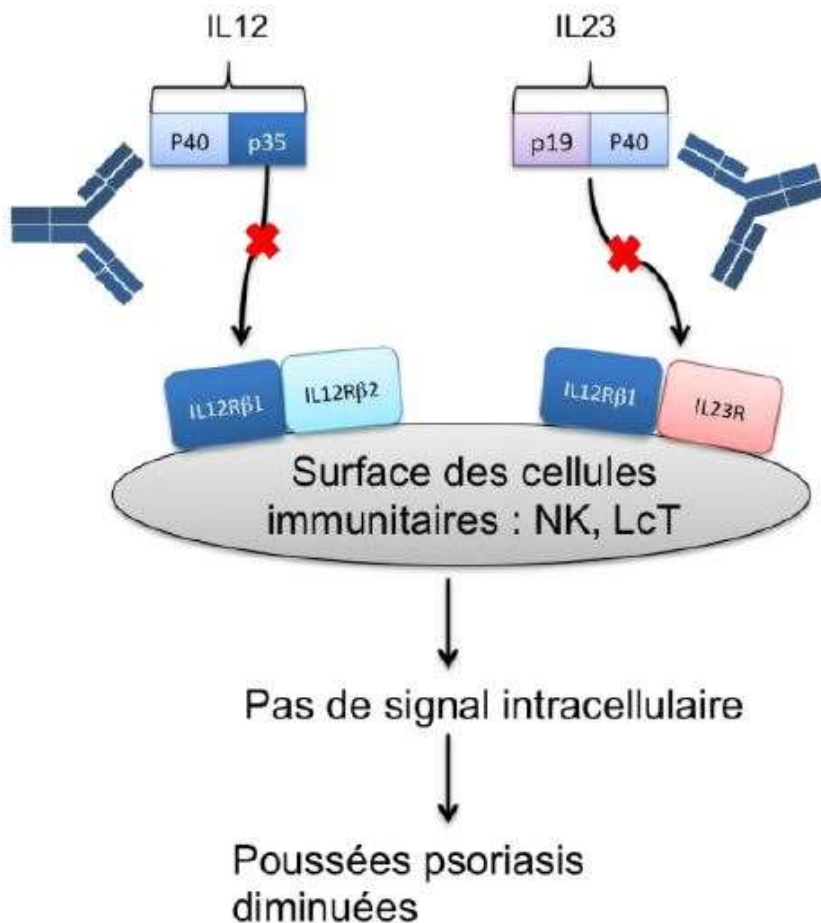


Image provenant de la publication suivante : H. Kaplan et C. Carnoy, « Guide des anticorps monoclonaux et protéines de fusion à usage thérapeutique », p. 79. [129]

Figure 27 : Schéma du mécanisme d'action d'Ustékinumab

3.22.5 Anti-IL-17A

3.22.5.1 Rôles physiologiques de l'IL-17A

L'IL-17A est une cytokine qui active des gènes pro-inflammatoires soit en induisant directement les gènes soit en stabilisant les ARNm des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires, elle active la voie NFκB par l'intermédiaire de RANKL, voie impliquée dans la destruction osseuse [159].

Majoritairement produite par les lymphocytes Th17, elle est connue pour jouer un rôle important dans les symptômes articulaires, cutanés et liés aux enthèses des spondyloarthrites [160].

Elle peut être présente sous forme d'homodimère ou d'hétérodimère elle forme avec IL-17F [160].

3.22.5.2 Sécukinumab

Sécukinumab est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain de type IgG1κ, il se lie de façon sélective à l'IL-17A et empêche ainsi l'interaction avec son récepteur qui est présent à la surface de nombreuses cellules et notamment les kératinocytes. Cette inhibition diminue la libération d'autres cytokines pro-inflammatoires, de chimiokines et de médiateurs de lésions tissulaires [147].

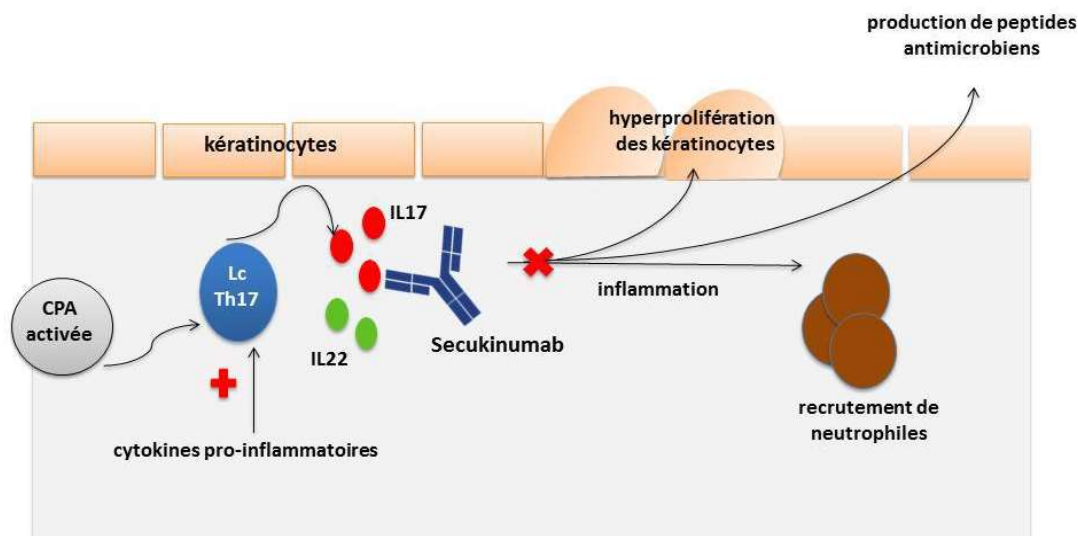


Figure 28 : Schéma du mécanisme d'action du Sécukinumab

Image provenant du site suivant : https://acthera.univ-lille.fr/co/Secukinumab_COSENTYXJ.html [132]

CHAPITRE 4 : REVUE DE LA LITTERATURE

4.1 Méthodologie

Cette thèse inclue 30 publications différentes, étudiant un total de 60 patients, certains patients ayant essayé plusieurs biothérapies, on se retrouve avec un total de 63 utilisations de biothérapies. N'ont été inclus que les patients adultes diagnostiqués S.A.P.H.O..

4.2 Infliximab

26 cas peuvent être retrouvés dans la littérature [91], [97], [98], [103], [105], [120], [121], [161]–[171]. L'âge moyen était 41,1 ans.

Sauf mention contraire, la posologie utilisée était 5 mg/kg avec une première administration à la semaine 0, une deuxième à la semaine 2, une troisième à la semaine 6 puis toutes les 8 semaines.

Le 1^{er} cas a été publié en 2002 par Wagner et al., il s'agit d'une patiente de 41 ans présentant une hyperostose inflammatoire sternale. Entre 1992 et 2002 elle a été traitée successivement par ciclosporine/prednisolone, puis méthotrexate, puis de nouveau par prednisolone puis par du pamidronate (arrêtés pour cause d'intolérance digestive). C'est après ce dernier échec qu'a été mis en place le traitement par infliximab à la dose de 3 mg/kg toutes les 4 semaines. Dès la première administration les marqueurs d'inflammation systémique sont devenus normaux et une amélioration clinique a pu être observée. La patiente a souffert de bronchospasmes dus au traitement par infliximab, pour cette raison le traitement par infliximab a été remplacé par etanercept.

Le 2^{ème} cas a été publié en 2002 par Olivieri et al., il s'agit d'un homme de 35 ans présentant une ostéite claviculaire et une acné sévère du visage et du dos. Il a d'abord été traité par AINS pendant 12 ans, ensuite par ciclosporine (arrêtée deux ans plus tard pour cause de perte d'efficacité), puis par azithromycine, ce qui n'a donné aucun résultat, le patient a donc été remis sous AINS, ce qui ne le soulageait pas totalement. Le traitement par infliximab a été mis en place à la dose de 5 mg/kg, les trois premières administrations ont été programmées à la semaine 0, 2 et 6. Lors de l'évaluation à J3 le patient a pu arrêter totalement les AINS. Lors de l'évaluation à J7 la sévérité de l'acné avait diminué fortement. Deux mois après la troisième administration la douleur et l'inflammation et l'acné ont réapparu, une quatrième administration a donc été programmée, elle a permis encore une fois une rémission complète. Deux mois et demi après la 4^{ème} administration, le patient est toujours en rémission. Aucun effet secondaire n'a été observé.

Le 3^{ème} cas a été publié en 2002 par Olivieri et al., il s'agit d'un homme de 52 ans présentant une PPP ainsi que des atteintes du sternum, des articulations sterno-claviculaires

et des deux premières côtes. Il a été traité par divers AINS pendant 10 ans puis successivement de la sulfasalazine, du méthotrexate et de la ciclosporine n'aboutissant à aucune amélioration. Avant de commencer le traitement par infliximab le patient était sous diclofénac 150 mg par jour, traitement jugé peu efficace pour ce patient. Ce traitement par AINS a pu être arrêté dès le lendemain de la première administration d'infliximab car les douleurs thoraciques ont complètement disparu. Après la troisième administration le patient est resté en rémission. Les symptômes ont ensuite réapparu et une quatrième administration a été réalisée, ce qui a permis une nouvelle rémission. Deux mois après cette quatrième administration le patient était toujours en rémission. Aucun effet secondaire n'a été observé.

Le 4^{ème} cas a été publié en 2004 par Gupta et Skinner, il s'agit d'une femme de 41 ans diagnostiquée avec un syndrome S.A.P.H.O.. Elle a précédemment été traitée par corticoïdes et biphosphonates. Une grande quantité de TNF- α a été retrouvée dans une biopsie osseuse, infliximab a donc été choisi et administré toutes les 4 semaines à la dose de 5mg/kg pour la première administration puis à la dose de 3 mg/kg. Dès la première administration une « amélioration des signes cliniques a été observée ».

Le 5^{ème} cas a été publié en 2004 par Gupta et Skinner, il s'agit d'un homme présentant une acné sévère et des ostéites douloureuses. Il a précédemment été traité par des AINS, de la ciclosporine et de l'azithromycine. Infliximab a été initié à la dose de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6. « Trois jours après la première administration le patient a pu arrêter les AINS et les douleurs ont disparu. Son acné s'est grandement améliorée au bout d'une semaine. 2 mois après la 3^{ème} administration tous les symptômes ont réapparu, on lui a alors administré une 4^{ème} fois de l'infliximab, trois jours après le patient était en rémission complète et durant les 2 mois et demi ayant suivi il n'y a pas eu de rechute ».

Le 6^{ème} cas a été publié en 2004 par Gupta et Skinner en 2004. Il s'agit d'un homme présentant les « symptômes ostéoarticulaires et cutanés ». Il a précédemment été traité par des AINS et des corticoïdes. Infliximab a été initié à la dose de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 puis à 3 mois et demi. « Le patient a répondu rapidement au traitement » et « deux mois après la dernière administration le patient était toujours en rémission ».

Le 7^{ème} cas a été publié en 2005 par Iqbal et al., il s'agit d'un homme de 23 ans présentant une ostéite claviculaire et vertébrale ainsi qu'une acné fulminans. Il a précédemment été traité par méthotrexate, greffe de peau, prednisone, isotrétinoïne et ciclosporine. L'infliximab a été initié à la dose de 5 mg/kg en association avec du méthotrexate 20 mg par semaine et prednisolone 60 mg/j. Les intraveineuses d'infliximab ont été programmées à semaine 0, semaine 2, semaine 6 puis toutes les 8 semaines. Les ulcérations causées par l'acné ont commencé à « nettement diminuer en taille un mois après la première injection ». Au bout de 10 mois sa dose de prednisone a pu être ramenée à 6,5

mg/jour et ses lésions acnéiques avaient diminué de 70% par rapport à J0. « Ses synovites et douleurs claviculaires et vertébrales ont complètement disparus ».

Le 8^{ème} cas a été publié en 2006 par Massara et al., il s'agit d'un homme de 47 ans présentant une ostéite sterno-claviculaire et une PPP. Il a précédemment été traité par AINS, méthotrexate, biphosphonates et corticoïdes topiques. Ces corticoïdes topiques ont été suffisants pour traiter la PPP. Lors de l'introduction d'infliximab le patient était sous méthotrexate 20 mg/s, AINS pleine dose et alendronate. L'infliximab a été administré à la dose de 5 mg/kg. Après la deuxième administration la douleur avait énormément diminué, le patient a pu arrêter totalement les AINS et le tramadol qu'il prenait à la dose de 150 mg/jour. Après la 3^{ème} administration sa PPP a réapparu, elle a été traitée par des corticoïdes topiques donnant peu de résultats. Malgré cela le traitement par infliximab a été maintenu compte tenu de l'efficacité sur les douleurs ostéoarticulaires. Cependant, 14 mois après le début du traitement le patient a développé une pneumonie, ce qui l'a obligé à arrêter le traitement. Après 6 mois d'arrêt les douleurs ostéoarticulaires étaient revenues et la PPP avait un peu régressé.

Le 9^{ème} cas a été publié en 2006 par Massara et al., il s'agit d'un homme de 43 ans présentant des ostéites vertébrales et de la paroi thoracique antérieure ainsi qu'une PPP. Le patient a précédemment été traité par des AINS et de la sulfasalazine. Infliximab a été initié à la dose de 5 mg/kg avec une première injection à la semaine 0 une 2^{ème} à la semaine 2, une 3^{ème} à la semaine 6 puis toutes les 6 semaines. Après la deuxième administration les douleurs thoraciques et vertébrales ont disparu et le patient a pu arrêter les AINS. A 6 mois de traitement la PPP a réapparu, elle a été traitée par des corticoïdes topiques avec succès pour réapparaître à nouveau 3 mois plus tard. 14 mois après le début du traitement le patient était toujours en rémission des symptômes ostéoarticulaires.

Le 10^{ème} cas a été publié par Massara et al. en 2006, il s'agit d'une femme de 67 ans présentant une hyperostose sur la partie proximale de la clavicule et une arthrite périphérique. Elle a précédemment été traitée par AINS et biphosphonates. Le traitement par infliximab a été initié à la dose de 5 mg/kg avec une 1^{ère} administration à la semaine 0, une deuxième à la semaine 2, une 3^{ème} à la semaine 6 puis toutes les 6 semaines. « Après la deuxième administration les douleurs et tuméfactions ont complètement disparu ce qui permit à la patiente d'arrêter les AINS », « 8 mois après le début du traitement, la patiente était toujours en rémission ».

Le 11^{ème} cas a été publié par Massara et al. en 2006, il s'agit d'une femme de 42 ans présentant des ostéites et hyperostoses au niveau thoracique et vertébrale ainsi qu'une PPP. Elle a précédemment été traitée par des AINS, de la prednisolone et des biphosphonates. Le traitement par infliximab a été initié à la dose de 5mg/kg avec une 1^{ère}

administration à la semaine 0, une deuxième à la semaine 2, une 3^{ème} à la semaine 6 puis toutes les 6 semaines. « Après la troisième administration ses douleurs thoraciques ont diminué notablement, on a observé une disparition complète de la tuméfaction sterno-claviculaire ainsi qu'une amélioration de ses douleurs lombaires. La cortisone et les AINS ont pu être diminués progressivement jusqu'à leur arrêt complet ». 8 mois après le début du traitement la patiente était toujours en rémission.

Le 12^{ème} cas a été publié par Sabugo et al. en 2007, il s'agit d'un patient de 39 ans présentant des polyarthralgies atteignant le coude droit, les cervicales, les articulations sterno-claviculaires et costo-claviculaire ainsi qu'une PPP. Il a précédemment été traité par des AINS et de la doxycycline. « Le traitement par infliximab a été initié à la dose de 3 mg/kg avec des administrations aux semaines 0, 2 et 6 ». « 4 jours après la première administration les arthrites ont disparu, ce qui a permis au patient d'arrêter les AINS, les pustules sur les mains et les pieds ont diminué lors de la première semaine qui a suivi le début du traitement. Le patient est resté asymptomatique durant au moins 18 mois. 4 ans plus tard le patient souffre uniquement de légères arthralgies ».

Le 13^{ème} cas a été publié par Moll et al. en 2008, il s'agit d'une femme de 45 ans présentant une ostéite iliaque, une hyperostose claviculaire et une PPP. Elle a précédemment été traitée par des AINS, du méthotrexate et des corticoïdes. Infliximab a été initié à la dose de 5 mg/kg à la semaine 0, 2, et 6 puis toutes les 6 semaines. Une forte amélioration des symptômes cliniques a été observée. Les médecins ont tenté d'espacer les administrations à 8 semaines ce qui a provoqué réapparition des symptômes. L'intervalle a de nouveau été réduit à 6 semaines. « 8 mois après le début du traitement la patiente était asymptomatique et ne nécessitait pas d'autre traitement qu'infliximab ».

Le 14^{ème} cas a été publié par Moll et al. en 2008, il s'agit d'une femme de 28 ans présentant une ostéite iliaque et des douleurs au niveau de la cage thoracique antérieur ainsi qu'une PPP. La patiente a précédemment été traitée par des AINS, de la levofloxacine, de la doxycycline, du pamidronate et des corticoïdes. Infliximab a été initié à la dose de 3 mg/kg, a été observé une « amélioration radicale des symptômes cliniques après la première administration ». 10 mois plus tard la patiente se plaint de « douleurs costo-sternales pour la première fois, le traitement par infliximab a donc été augmenté à 5 mg/kg et l'intervalle des administrations est passé de 6 à 5 semaines », ce qui a donné de très bons résultats. Cependant la patiente a exprimé un désir d'enfant ce qui l'a conduit à stopper l'infliximab. Elle a été mise sous sulfasalazine, à laquelle elle a développé une réaction allergique, puis sous cortisone pour une brève période. La patiente a finalement repris le traitement par infliximab à la dose de 5 mg/kg toutes les 6 semaines. « 15 mois après avoir recommencé infliximab la patiente ne souffre que de rares et légères éruptions palmo-plantaires. »

Le 15^{ème} cas a été publié par Fruehauf et al. en 2009, il s'agit d'une femme de 43 ans présentant un hydradenitis suppurativa, un pyoderma gangrenosum et une ostéoarthrite. Elle a précédemment été traitée par des AINS, de la dapsons, de la colchicine, de la prednisolone et de la cyclosporine. Infliximab a été initié à la dose de 5 mg/kg qui a été administrée à la semaine 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines. Ce traitement a apporté « une amélioration visible » sur les douleurs thoraciques, « suivi par la rémission du PG et une légère amélioration de l'HS ». « Après la 3^{ème} administration la patiente a pu arrêter les AINS car elle n'avait plus de douleurs, 10 mois après le début du traitement les douleurs étaient toujours absentes ».

Le 16^{ème} cas a été publié par Ben Abdelghani et al. en 2010, il s'agit d'une femme de 58 ans présentant des douleurs au niveau de la cage thoracique antérieure, un ostéosclérose vertébrale ainsi qu'une PPP. Elle a précédemment été traitée par des AINS et du pamidronate. Infliximab a été initié à la dose de 5 mg/kg avec des administrations aux semaines 0, 2, 6 puis toutes les 8 semaines. « L'amélioration des symptômes de la patiente s'est étalée sur les 7 premiers mois du traitement »

Le 17^{ème} cas a été publié en par Ben Abdelghani en 2010, il s'agit d'une femme de 36 ans présentant une ostéite et hyperostose de la cage thoracique antérieure, arthrite du genou et des cervicales ainsi qu'une PPP. Elle a précédemment été traité par des AINS et du méthotrexate. Infliximab a été initié à la dose de 5 mg/kg, administré aux semaines 0, 2, 6, puis toutes les 8 semaines. « Avant la 2^{ème} administration le BSDAI était passé de 4,7 à 2,6 et le BASFI de 2,0 à 1,1. Aussi, le dérouillage matinal a diminué. Cependant, à la 14^{ème} semaine la patiente a développé psoriasis paradoxal et une exacerbation de sa PPP ». La patiente a donc été mise sous etanercept (voir page 91).

Le 18^{ème} cas a été publié par Ben Abdelghani en 2010, il s'agit d'une femme de 45 ans présentant des ostéoscléroses au niveau du sternum, de la première cote droite et au niveau sacro-iliaque ainsi qu'une PPP. Elle a précédemment été traitée par des AINS, des antibiotiques et du pamidronate. « A la 2^{ème} semaine, juste avant la deuxième administration, le BSDAI est passé de 5 à 1 et le patient n'avait déjà plus de dérouillage matinal, les lésions cutanées avaient guéri et la patiente a pu arrêter les AINS. À la semaine 14 et juste avant la 4^{ème} administration les douleurs de la cage thoracique ont réapparu, le BASDAI est passé à 6,4 et les AINS ont dû être réintroduit. Lors de l'administration numéro 5 la patiente a fait une réaction allergique à l'infliximab, et a été mise sous adalimumab ».

Le 19^{ème} cas a été publié par Ben Abdelghani en 2010, il s'agit d'une femme de 29 ans présentant une spondylite inflammatoire, une ostéosclérose sterno-claviculaire et une PPP. Elle a précédemment été traité par des AINS et du pamidronate. Lors de la semaine 2, l'amélioration clinique a commencé à se faire ressentir avec notamment une disparition du

dérouillage matinal. Cependant, « 3 semaines après la 1^{ère} administration est apparu une éruption de type psoriasis ». Pour cette raison, la patiente a été mise sous etanercept a la place d'infliximab.

Le 20^{ème} cas a été publié par Arias-Santiago et al. en 2010, il s'agit d'une femme de 49 ans présentant une ostéite de la paroi antérieure de la cage thoracique et de l'épaule ainsi qu'une PPP. Elle a précédemment été traitée par des AINS, des corticoïdes intra-articulaires, des dermocorticoïdes, de la prednisone et du risédronate. Après un mois de traitement par infliximab les symptômes ostéoarticulaires de la patiente ont été améliorés mais ses lésions cutanées se sont aggravées. La patiente a refusé de continuer le traitement et ses symptômes ostéoarticulaires ont réapparu. Elle a ensuite été traité par de l'adalimumab.

Le 21^{ème} cas a été publié par De Souza et al. en 2011, il s'agit d'un homme de 22 ans présentant un hidradenitis suppurative, une acné vulgaris, des arthrites et des enthésopathies. Il a précédemment été traité par du méthotrexate, des antibiotiques. Infliximab a été introduit en association avec le méthotrexate. « Après la 4^{ème} administration le patient avait presque atteint la rémission complète de ses lésions inflammatoires cutanées et ses symptômes articulaires s'étaient grandement améliorés. Après la 5^{ème} administration des pustules et nodules ont réapparu, ils ont de nouveau disparu après un traitement par de la doxycycline 100 mg/jour pendant 1 mois ». Un an après le début du traitement par infliximab avec des doses d'entretien espacées d'un intervalle de 6 semaines tous les symptômes du patient étaient « bien contrôlés ».

Le 22^{ème} cas a été publié par Burgemeister et al. en 2012, il s'agit d'une femme de 25 ans présentant une hidradenitis suppurativa, une PPP et des arthrites. Elle a précédemment été traitée par des AINS, de la prednisolone et de l'azithromycine. Un traitement par infliximab a été initié à 5 mg/kg toutes les 8 semaines. « Les lésions cutanées et l'arthrite se sont rapidement améliorés ».

Le 23^{ème} cas a été publié par Burgemeister et al. en 2012, il s'agit d'une femme de 44 ans présentant une polyarthralgie et une PPP. Elle a précédemment été traité par des AINS, des corticoïdes, de l'alendronate et du pamidronate. Infliximab a été initié à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. « Quelques jours après la 1^{ère} administration les lésions cutanées ont disparu et son mal de dos s'est amélioré considérablement. Aussi, sa fatigue a diminué et ce traitement a fini par soulager presque tous ses symptômes ».

Le 24^{ème} cas a été publié par Burgemeister et al. en 2012, il s'agit d'une femme de 37 ans présentant une hidradenitis suppurativa, un psoriasis palmoplantaire ainsi que des ostéites. Elle n'a précédemment été traité que par des AINS. Infliximab a été initié à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. « À ce moment-là, la patiente n'avait pas de lésions

cutanées actives. Le traitement par infliximab a donné une bonne réponse cliniques, cependant la patiente a souhaité stopper le traitement, c'est alors que ses douleurs dorsales et pelviennes ont réapparu ainsi qu'une grande fatigue. Ceci l'a finalement convaincu de recommencer le traitement, ses symptômes ont alors de nouveau diminué ».

Le 25^{ème} cas a été publié par Hampton et al. en 2013, il s'agit d'une femme de 42 ans présentant des synovites et des ostéites. Elle a précédemment été traitée par des AINS, de la prednisolone, des corticoïdes intra-articulaires, de la physiothérapie, du diazépam, de l'amitryptiline, de la gabapentine, de la sulfasalazine, du méthotrexate, et du zoledronate. Infliximab a été initié à la dose de 5mg/kg avec des administrations prévues aux semaines 0, 2, 4 puis toutes les 8 semaines associé à du méthotrexate 10 mg/semaine et de la prednisolone. Ce traitement a « induit une rémission rapide des symptômes ostéoarticulaires ». « À la 6^{ème} semaine il y a eu une amélioration marquée des douleurs et raideurs vertébrales et articulaires, des douleurs thoraciques, de la mobilité et du bien-être général de la patiente [...] au bout de 6 mois la patiente a pu arrêter totalement la prednisolone tout en maintenant une rémission clinique ».

Le 26^{ème} cas a été publié par Anic et al. en 2014, il s'agit d'une femme de 48 ans présentant une PPP et des ostéites. Elle a précédemment été traitée par des AINS, de la sulfasalazine et de la méthylprednisolone. Le traitement par infliximab a permis la rémission des symptômes ostéoarticulaires de la patiente mais a aggravé ses symptômes cutanés.

4.2.1 Posologie

Les posologies utilisées sont principalement 5 mg/kg toutes les 6 ou 8 semaines.

4.2.2 Tolérance

Sur les 26 cas, 3 ont dû stopper le traitement car les effets indésirables n'étaient pas acceptables. Un patient a développé un psoriasis paradoxal, un second fait une réaction allergique et un dernier a contracté une pneumonie nécessitant un traitement par antibiotiques.

4.2.3 Efficacité

Concernant les symptômes dermatologiques :

- Le traitement a amélioré les symptômes dermatologiques de 16 patients sur 20 (80%).
- Le traitement a aggravé les symptômes dermatologiques de 3 patients sur 20 (15%).
- Le traitement n'a eu aucun effet sur les symptômes dermatologiques d'1 patient sur 20 (5%).

Concernant les symptômes rhumatologiques :

- Le traitement a amélioré les symptômes rhumatologiques de 26 patients sur 26 (100%).

4.3 Adalimumab

9 cas peuvent être retrouvés dans la littérature [91], [167], [172]–[177].

Le 1^{er} cas a été publié par Arias-Santiago et al. en 2010, il s'agit d'une femme de 49 ans présentant une ostéite de la paroi antérieure de la cage thoracique et de l'épaule ainsi qu'une PPP. Elle a précédemment été traitée par des AINS, des corticoïdes intra-articulaires, des dermocorticoïdes, de la prednisone, du risedronate et de l'infliximab. La patiente a dû arrêter l'infliximab car il a entraîné une aggravation de ses symptômes cutanés. Adalimumab a été initié à la dose de 80 mg par semaine pendant 2 semaines puis 40mg par semaine. « Avec adalimumab la patiente a obtenu une excellente réponse à la fois sur les symptômes cutanés et ostéoarticulaires ». « L'amélioration a commencé à se faire sentir autour de la 2^{ème} et 3^{ème} semaine de traitement et la patiente n'avait plus aucun symptôme à partir de la 5^{ème} semaine ». 10 mois après le début du traitement la patiente était toujours en rémission complète.

Le 2^{ème} cas a été publié par Ben Abdelghani et al. en 2010, il s'agit d'une femme de 45 ans présentant des ostéoscléroses au niveau du sternum, de la première cote droite et au niveau sacro-iliaque ainsi qu'une PPP. Elle a précédemment été traitée par des AINS, des antibiotiques, du pamidronate et de l'infliximab. La patiente a dû arrêter infliximab pour cause de réaction allergique. Adalimumab a permis une « amélioration partielle après un mois de traitement ».

Le 3^{ème} cas a été publié par Ben Abdelghani et al. en 2010, il s'agit d'une femme de 61 ans présentant une ostéite de la cage thoracique antérieure. Elle a précédemment été traitée par des AINS et du pamidronate. Adalimumab a été introduit à la dose de 40 mg toutes les deux semaines. « La rémission des signes cliniques a eu lieu après la 2^{ème} injection, au bout de 14 mois de traitement la patiente a pu arrêter complètement les AINS ». 2 ans après le début du traitement la patiente était toujours en rémission.

Le 4^{ème} cas a été publié par Castellvi et al. en 2010, il s'agit d'une femme de 28 ans présentant une PPP, une sacro-ilite avec érosion et une atteinte érosive de la paroi antérieure de la cage thoracique. Elle a précédemment été traitée par des AINS, de la sulfasalazine et de l'alendronate. Adalimumab a été initié à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines, « au bout de 4 semaines de traitement la PPP disparu totalement, cependant, les douleurs sternales persistaient ». Un an après le début du traitement la patiente n'avait plus aucune douleur lombaire et seulement quelques douleurs au niveau du sternum.

Le 5^{ème} cas a été publié par Henriques et al. en 2011, il s'agit d'un homme de 27 ans présentant une acné fulminans, des ostéites et hyperostoses. Il a précédemment été traité par de la doxycycline, de l'isotrétinoïne, de la cephalexine, de la rifampicine, de la mupirocine, du méthotrexate et du kétoprofène. Adalimumab a été introduit à la dose de 40mg toutes les deux semaines. Le traitement a conduit à une « légère amélioration des douleurs du patient mais a été constaté une persistance des marqueurs radiologiques des ostéites ».

Le 6^{ème} cas a été publié par Cotti et al. en 2015, il s'agit d'une femme de 44 ans présentant des érosions articulaires et des hyperostoses ainsi que des douleurs et un gonflement au niveau de la maxillaire supérieur. Elle a précédemment été traitée par des AINS. Adalimumab a été introduit à la dose de 40 mg toutes les 2 semaines en association avec du méthotrexate 10 mg par semaine. « En 3 mois, le traitement a permis [...] une diminution des douleurs ostéoarticulaires, une disparition des lésions cutanées et la disparition du gonflement mandibulaire ». « La patiente n'avait plus aucun symptôme ». Après 6 mois de traitement la patiente était toujours en rémission complète.

Le 7^{ème} cas a été publié par Liew et al. en 2017, il s'agit d'une femme de 29 ans présentant une PPP, des arthrites, des ostéites et hyperostoses. Elle a précédemment été traitée par du méthotrexate et des dermocorticoïdes. Le traitement de cette patiente par adalimumab a provoqué « l'apparition de nouvelles éruptions cutanées au niveau du cuir chevelu, des extrémités ainsi que l'aggravation des éruptions palmoplantaire ». La patiente a ensuite été traité par etanercept.

Le 8^{ème} cas a été publié par Crowley et al. en 2018, il s'agit d'un homme de 38 ans présentant une hidrosadenitis suppurativa, et des arthrites au niveau des mains, des poignets et des bras. Il a précédemment été traité par de la clindamycine en topique, du peroxyde de benzoyle, de la cloxacilline, des tétracyclines, de la cephalexine, de l'amoxicilline/acide clavulanique, des dermocorticoïdes et des corticoïdes en injection intra-lésionnelles. Adalimumab a été introduit à la dose de 80 mg la première semaine puis 40mg par semaine. Avec ce traitement a été obtenu une « bonne réponse » clinique avec « une amélioration significative de ses douleurs dorsales » et « son HS est resté assez stable ». Ses capacités de déambulation se sont améliorées, il a d'ailleurs pu abandonner son appareil d'aide à la marche. « Adalimumab a été bien toléré, excepté un épisode de candidose buccale ». Le patient a dû arrêter temporairement (moins d'un mois) le traitement pour subir une intervention chirurgicale mineure concernant un nodule inguinal persistant, lors de cet arrêt l'HS du patient a flambé, ses douleurs dorsales ont réapparu. Avec le temps adalimumab a perdu de son efficacité, le patient a alors reçu des injections hebdomadaires de méthotrexate et des injections intra-lésionnelles de corticoïdes pour son arthrite et ses

nodules. Deux ans après le début du traitement les symptômes du patient sont « bien contrôlés ».

Le 9^{ème} cas a été publié par Vekic et al. en 2018, il s'agit d'un homme de 26 ans présentant une hidrosadetinite suppurative, un pyoderma gangrenosum, des arthrites et des synovites. Il a précédemment été traité par des AINS, de la cortisone, des antibiotiques oraux et topiques ainsi que du méthotrexate. Adalimumab a été initié à la dose de 160mg pour la première injection, deux semaines plus tard 80 mg pour la deuxième injection puis 40mg toutes les deux semaines. « Après 5 semaines de traitement le patient avait obtenu une excellente réponse sur les symptômes cutanés ». Après 5 mois de traitement les lésions liées au PG avaient disparu ». « 14 mois après le début du traitement un scanner du corps entier a montré une absence d'enthésopathies et de synovite ».

4.3.1 Posologie

La posologie principalement utilisée est 40mg toutes les 2 semaines.

4.3.2 Tolérance

Il n'y a eu aucune intolérance au traitement rapportée.

4.3.3 Efficacité

Concernant les symptômes dermatologiques :

- Le traitement a amélioré les symptômes dermatologiques de 5 patients sur 6 (83%).
- Le traitement a aggravé les symptômes dermatologiques de 1 patient sur 6 (17%).

Concernant les symptômes rhumatologiques :

- Le traitement a amélioré les symptômes rhumatologiques de 6 patients sur 7 (86%).
- Le traitement n'a eu aucun effet sur les symptômes rhumatologiques d'un patient sur 7 (14%).

4.4 Etanercept

14 cas peuvent être retrouvés dans la littérature, répartis dans 10 études [120], [167], [172], [178]–[184]. L'âge moyen était de 37,9 ans.

Le 1^{er} cas a été publié par Wagner et al. en 2002, il s'agit d'une femme de 44 ans présentant une hyperostose de la mandibule, une ostéite de l'articulation mandibulaire et une PPP. Elle a précédemment été traitée par des AINS, de la clindamycine, de la cortisone, du méthotrexate, de l'azithromycine et des biphosphates. Etanercept a été initié à la dose de

25 mg deux fois par semaine. « Durant les 6 premières semaines le dosage de prednisolone a pu être diminué de moitié [passant de 20 à 10 mg N.D.L.R.] et lors des 9 mois suivant la dose de 7,5mg de prednisolone par jour était suffisante ». Une IRM a ensuite montré « une amélioration de la synovite au niveau de l'articulation temporo-mandibulaire ».

Le 2^{ème} cas a été publié par Wagner et al. en 2002, il s'agit d'une femme de 41 ans présentant une hyperostose inflammatoire sternale. Entre 1992 et 2002 elle a été traitée successivement par ciclosporine/prednisolone, puis méthotrexate, puis de nouveau par prednisolone puis par du pamidronate (arrêtés pour cause d'intolérance digestive) et par infliximab (arrêté en raison d'effets indésirables de type bronchospasmes). Etanercept a été initié à la dose de 25mg 2 fois par semaine.

Le 3^{ème} cas a été publié par Ben Abdelghani et al. en 2010, il s'agit d'une femme de 36 ans présentant une ostéite de la cage thoracique antérieure, une arthrite du genou et des cervicales ainsi qu'une PPP. Elle a précédemment été traitée par des AINS, du méthotrexate et de l'infliximab. Infliximab a dû être stoppé car la patiente a développé un psoriasis paradoxal. 3 mois après le début du traitement par etanercept la maladie était toujours « active ».

Le 4^{ème} cas a été publié par Ben Abdelghani et al. en 2010, il s'agit d'une femme de 53 ans présentant une ostéite de la cage thoracique antérieure. Elle a précédemment été traitée par des AINS, du méthotrexate et du pamidronate. 4 semaines après le début du traitement la patiente n'avait plus de douleurs et plus de raideur matinale.

Le 5^{ème} cas a été publié par Ben Abdelghani et al. en 2010, il s'agit d'une femme de 29 ans présentant une spondylite inflammatoire, une ostéosclérose sterno-claviculaire et une PPP. Elle a précédemment été traitée par des AINS, du pamidronate et de l'infliximab. Infliximab a dû être stoppé car la patiente a développé un psoriasis paradoxal. « Le changement de thérapie par etanercept a conduit à une disparition complète de la douleur et du syndrome inflammatoire ».

Le 6^{ème} cas a été publié par Vilar et al. en 2010, il s'agit d'un homme de 47 ans présentant une acné conglobata, une HS, et de l'arthrite axiale et périphérique. Il a précédemment été traité par des AINS, de la sulfasalazine, du pamidronate et des antibiotiques. Etanercept a été initié à la dose de 50 mg deux fois par semaine. Après 4 semaines de traitement les douleurs articulaires avaient diminué, les suppurations des lésions cutanées avaient également et la cicatrisation avait commencé. « Trois mois plus tard, le patient a subi une poussée avec des ulcérations cutanées et de fortes arthralgies ». Cette poussée a été traitée par de la ciprofloxacine en parallèle du traitement par etanercept

ce qui a permis une « amélioration progressive ». « 32 mois plus tard, le patient est toujours sous etanercept avec un bon contrôle de sa maladie ».

Le 7^{ème} cas a été publié par Zhang et al. en 2012, il s'agit d'une femme de 56 ans présentant une PPP et une ostéite sterno-claviculaire et vertébral. Elle a précédemment été traitée par des AINS, du pamidronate et de la sulfasalazine. Etanercept a été initié à la dose de 25 mg 2 fois par semaine pendant 1 mois puis 1 fois par semaine associé à du méloxicam 7,5 mg par jour, de l'alendronate 70 mg par semaine et de la sulfasalazine 500 mg 3 fois par jour. Au bout d'une semaine la patiente a présenté une « amélioration notable » de ses symptômes articulaires. « À la fin du premier mois de traitement les douleurs thoraciques et vertébrales ont diminué et la patiente a pu arrêter les AINS ». Cependant la PPP a persisté malgré le traitement, la sulfasalazine a donc été augmenté à 1g 3 fois par jour. 3 mois après ce changement de dosage l'état de la patiente s'est amélioré.

Le 8^{ème} cas a été publié par Su et Chang en 2013, il s'agit d'un homme de 42 ans présentant une acné conglobata et une polyarthralgie. Il a précédemment été traité par des AINS, de la sulfasalazine, de la minocycline, du méthotrexate et de la prednisone. Etanercept a été initié à 25 mg 2 fois par semaine puis 25 mg 1 fois par semaine associé à de l'isotrétinoïne 20 mg par jour. « Après 6 semaines de traitement, le patient n'avait plus aucune douleur ». Cependant, les poussées d'acné se produisaient encore mais peu fréquemment. La posologie initiale a été prolongée pour un total de 4 mois et demi puis etanercept a été diminué à 25 mg par semaine et isotrétinoïne à 10mg par jour. Avec cette nouvelle posologie le patient a subi des « poussées occasionnelles de son acné et de ses douleurs thoraciques ».

Le 9^{ème} cas a été publié par Abourazzac et al. en 2014, il s'agit d'un homme de 30 ans présentant une ostéite de la cage thoracique antérieure. Il a précédemment été traité par des AINS, de la prednisone, du méthotrexate, des infiltrations de corticoïdes et de l'acide zoledronique. Etanercept a été initié à la dose de 25 mg 2 fois par semaine associé à du méthotrexate. 1 mois après le début du traitement, a été constaté une « bonne amélioration » avec une « rapide diminution de la douleur et de la tuméfaction ». « 1 an après avoir commencé le traitement par etanercept le patient n'a plus aucun symptôme ».

Le 10^{ème} cas a été publié par Mari et al. en 2014, il s'agit d'une femme de 23 ans présentant une ostéite mandibulaire et une HS. Elle a précédemment été traitée par des AINS, des corticoïdes, de la roxithromycine, de l'amoxicilline/acide clavulanique et par chirurgie. Etanercept a été initié à la dose de 50mg par semaine. Au bout de 2 semaines la douleur disparut. Ce traitement a dû être suspendu temporairement pour permettre une chirurgie sur l'HS de la patiente. Lors de cet arrêt temporaire « la douleur mandibulaire

réapparu en quelques semaines, puis à la réintroduction du traitement elle disparut de nouveau ».

Le 11^{ème} cas a été publié par Saez-Martin et al. en 2015, il s'agit d'une femme de 39 ans présentant des arthrites sterno-claviculaires, une spondylarthropathie, des ostéites au niveau des phalanges et des pieds ainsi qu'une PPP. Elle a précédemment été traitée par des dermocorticoïdes, de l'acide salicylique, du calcipotriol, du tacalcitol, du tazarotène, du psoralène, des ultraviolets, du méthotrexate, de l'acitrétine, et du léflunomide. Etanercept a été initié à la dose de 50 mg 2 fois par semaine pendant 12 semaines puis 50mg par semaine. « Les lésions [cutanées ndlr] se sont améliorées de manière satisfaisante lors du premier mois de traitement et aucun effet secondaire n'a été rapporté », parallèlement les symptômes articulaires se sont également améliorés.

Le 12^{ème} cas a été publié par Zhang et al. en 2016, il s'agit d'une femme de 33 ans présentant une arthrite sterno-claviculaire et sacro-iliaque ainsi qu'une PPP. Elle a précédemment été traitée par des AINS et des biphosphonates. Etanercept a été initié à la dose de 25 mg 2 fois par semaine. Après 3 semaines, les symptômes avaient nettement été soulagés, les éruptions au niveau des mains se sont améliorées et les raideurs matinales ont disparu ».

Le 13^{ème} cas a été publié par Zhang et al. en 2016, il s'agit d'une femme de 29 ans présentant une arthrite sterno-claviculaire et sacro-iliaque, une discopathie et une PPP. Elle a précédemment été traitée par des AINS, de l'alendronate et du leflunomide. Etanercept a été initié à la dose de 25 mg 2 fois par semaine, « 2 semaines plus tard, son traitement antalgique a été arrêté car ses douleurs lombaires et sacro-iliaques avaient disparu ». « Ses éruptions cutanées se sont améliorées considérablement ».

Le 14^{ème} cas a été publié par Liew et al. en 2017, il s'agit d'une femme de 29 ans présentant de l'arthrite, des ostéites et des hyperostoses ainsi qu'une PPP. Elle a précédemment été traitée par des dermocorticoïdes, du méthotrexate et de l'adalimumab. La patiente avait dû arrêter le traitement par adalimumab car celui-ci a provoqué l'apparition de nouvelles lésions cutanées. « 1 mois après l'introduction d'etanercept ses arthralgies se sont aggravées et de nouvelles éruptions cutanées sont apparues ».

4.4.1 Posologie

La posologie principalement utilisée est 25 mg deux fois par semaine.

4.4.2 Tolérance

Il n'y a eu aucune mauvaise tolérance rapportée.

4.4.3 Efficacité

Concernant les symptômes dermatologiques :

- Le traitement a amélioré les symptômes dermatologiques de 6 patients sur 8 (75%).
- Le traitement a aggravé les symptômes dermatologiques d'un patient sur 8 (12,5%).
- Le traitement n'a eu aucun effet sur les symptômes dermatologiques d'un patient sur 8 (12,5%).

Concernant les symptômes rhumatologiques :

- Le traitement a amélioré les symptômes rhumatologiques de 10 patients sur 12 (83%).
- Le traitement a aggravé les symptômes rhumatologiques d'un patient sur 12 (8%).
- Le traitement n'a eu aucun effet sur les symptômes rhumatologiques d'un patient sur 12 (8%).

4.5 Golimumab

Une seule utilisation peut être retrouvée dans la littérature, il s'agit d'une équipe espagnole en 2016. Le traitement du cas de S.A.P.H.O. présentant un PPP et des « douleurs musculosquelettiques de la cage thoracique antérieure » a été qualifié de « réussi » [185].

4.6 Certolizumab pegol

Une seule utilisation peut être retrouvée dans la littérature, il s'agit d'une équipe américaine en 2017 [172].

La patiente est une femme de 29 ans, négative au HLA-B27, présentant PPP, arthrite, hyperostose et ostéite. Elle a été traitée précédemment par du methotrexate, des corticoïdes topiques, de l'etanercept et de l'adalimumab, sans succès.

Ses résultats avec le certolizumab pegol ont été jugés « très bons » mais la rémission complète n'a pas été atteinte.

L'effet définitif a été atteint en 180 jours (6 mois).

4.7 Tocilizumab

Seul 2 cas peuvent être retrouvés dans la littérature, dans une étude chinoise de 2018 [186]. La posologie utilisée était 8 mg/kg.

Le 1^{er} cas est une femme de 53 ans présentant PPP et ostéite. Elle a précédemment été traitée par 4 traitements différents. Le traitement par tocilizumab a aggravé ses symptômes dermatologiques et rhumatologiques.

Le 2^{ème} cas est une femme de 29 présentant uniquement une ostéite. Seul des ains avaient été utilisés précédemment. Le traitement a permis dans un premier temps d'observer une très bonne efficacité, malheureusement, 1 mois après le début du traitement, celui-ci a cessé d'être efficace et la patiente a rechuté.

4.8 Anakinra

7 cas peuvent être retrouvés dans la littérature. 1 cas dans une étude italienne de 2010 [187] et 6 cas dans une étude française de 2012 [188]. L'âge moyen était de 44 ans.

Le 1^{er} cas a été publié par Colina et al. en 2010, il s'agit d'une femme de 47 ans présentant une PPP et une ostéite de la cage thoracique antérieure ainsi qu'un antécédent d'acné conglobata and l'adolescence. Elle a précédemment été traité par de la sulfasalazine. Le traitement par anakinra a été initié à la dose de 100 mg par jour. Après 3 mois de traitement les symptômes ostéoarticulaires et cutanés avaient disparu ». « Le dosage d'anakinra a été réduit progressivement à 100 mg tous les 2 jours ». 2 ans après le début du traitement la patiente est toujours en rémission.

Le 2^{ème} cas a été publié par Wendling et al. en 2012, il s'agit d'une femme de 54 ans présentant une PPP et des synovites. Elle a précédemment été traité par des AINS, de la prednisone, du méthotrexate et du leflunomide. Anakinra a été initié à la dose de 100mg par jour. Le traitement s'est révélé efficace après une semaine avec une efficacité de 100% sur les lésions cutanées et 80% sur les synovites. La patiente a fait une réaction au site d'injection.

Le 3^{ème} cas a été publié par Wendling et al. en 2012, il s'agit d'un homme de 41 ans présentant une PPP, des ostéites vertébrales et des synovites. Il a précédemment été traité par des AINS, de la prednisone, de la colchicine, de la sulfasalazine et des rétinoïdes. Anakinra a été initié à la dose de 100 mg par jour. Après 10 jours de traitement la douleur avait diminué de 80% et les doses d'AINS ont pu être diminuées de moitié.

Le 4^{ème} cas a été publié par Wendling et al. en 2012, il s'agit d'une femme de 49 ans présentant une HS et des synovites. Elle a précédemment été traitée par des AINS, du méthotrexate, de l'infliximab et des rétinoïdes. Anakinra a été initié à 100 mg par jour. Après 15 jours de traitement on a pu observer une amélioration de la douleur et des synovites. Le patient a pu arrêter les opioïdes.

Le 5^{ème} cas a été publié par Wendling et al. en 2012, il s'agit d'une femme de 53 ans présentant une PPP, une furonculose et une ostéite pelvienne. Elle a précédemment été traitée par des AINS, de la prednisone, du méthotrexate, de la colchicine, de l'infliximab, de l'etanercept et de l'adalimumab. En un mois de traitement la douleur a diminué de 70% et les antalgiques ont pu être réduits.

Le 6^{ème} cas a été publié par Wendling et al. en 2012, il s'agit d'une femme de 25 ans présentant une PPP, des ostéites, hyperostoses et synovites. Elle a précédemment été traitée par des AINS et du pamidronate. Après 15 jours de traitement la douleur est passée de « 6,5 » à « 2 » et les doses d'AINS ont pu être réduites.

Le 7^{ème} cas a été publié par Wendling et al. en 2012, Il s'agit d'un homme de 37 ans, présentant une PPP, des ostéites et des hyperostoses sterno-costo-claviculaires. Il a précédemment été traité par des AINS, du pamidronate, de l'adalimumab et de l'etanercept. Anakinra a été initié à la dose de 100 mg par jour. Après 2 mois de traitement l'état du patient n'avait pas évolué excepté ses transaminases qui avaient augmenté significativement.

4.8.1 Posologie

La posologie utilisée était 100 mg par jour.

4.8.2 Tolérance

La tolérance a été très bonne pour 4 patients (67%) et mauvaise pour 2 patients (33%).

4.8.3 Efficacité

Les auteurs des deux études concernées n'ont pas précisé si l'efficacité était dermatologie et /ou rhumatologique.

- L'efficacité a été atteinte en moyenne en 15,4 jours (5).
- Le traitement a permis la rémission complète de tous les symptômes pour un seul patient (14%). Il s'agit d'un patient de 47 ans, n'ayant été précédemment traité que par de la sulfasalazine.
- Le traitement a offert une certaine efficacité mais sans rémission pour 5 patients sur 7 (71%).
- Le traitement n'a obtenu aucune efficacité pour un patient (14%).
- Le traitement a donc permis l'amélioration voire la disparition de 6 patients sur 7, le pourcentage d'efficacité s'élève à 86%.

4.9 Ustékinumab

3 cas peuvent être retrouvés dans la littérature, ces 3 cas ont été étudiés par une équipe française en 2017 [189].

Le 1^{er} cas est une femme de 37 ans présentant PPP, atteinte osseuse axiale, périphérique et de la cage thoracique antérieure. Elle avait précédemment été traitée par 4 autres thérapies dont 2 biothérapies (adalimumab et infliximab). Elle a reçu des injections sous-cutanées dosées à 90 mg d'ustékinumab. Aucun effet positif n'a été constaté, cependant cela a déclenché un psoriasis paradoxal.

Le 2^{ème} cas est une femme de 32 ans présentant PPP, acné, SPA, atteintes axiales et de la cage thoracique antérieure. Elle avait précédemment été traitée par 3 autres thérapies dont une biothérapie (adalimumab). Elle a reçu des injections sous-cutanées d'ustékinumab dosées à 90 mg. Aucun effet n'a été observé. La tolérance était bonne.

Le 3^{ème} cas est une femme de 61 ans présentant PPP, et arthrite. Elle a précédemment été traitée par 3 autres thérapies dont aucune biothérapie. Elle a reçu des injections sous-cutanées dosées à 90 mg d'ustékinumab. Elle a atteint une rémission complète de sa PPP et obtenue une très bonne réponse de son arthrite.

4.10 Sékukinumab

3 cas peuvent être retrouvés dans la littérature, ces 3 cas ont été étudiés par une équipe française en 2017 [189]. La tolérance était bonne pour les 3 patients.

Le 1^{er} cas est une femme de 37 ans présentant PPP, atteinte osseuse axiale, périphérique et de la cage thoracique antérieure. Elle avait précédemment été traitée par du pamidronate, du méthotrexate ainsi que 3 biothérapies, adalimumab, infliximab et ustékinumab. Elle a reçu des injections sous-cutanées dosées à 150mg de sécukinumab. Une amélioration moyenne de sa PPP a été observée mais aucune amélioration concernant ses atteintes rhumatologiques.

Le 2^{ème} cas est un homme de 64 ans présentant PPP, arthrite, atteintes périphériques, axiales et de la cage thoracique antérieure. Il avait précédemment été traité par du méthotrexate et de la sulfasalazine ainsi que 2 biothérapies infliximab et adalimumab. Il a reçu des injections sous-cutanées dosées à 300mg de sécukinumab. Une rémission complète de la PPP a été atteinte, cependant aucune amélioration concernant les symptômes rhumatologiques.

Le 3^{ème} cas est une femme de 46 ans présentant PPP, arthrite, SPA, et atteintes de la cage thoracique antérieure. Elle avait précédemment été traitée par du méthotrexate et de la

sulfasalazine ainsi que 2 autres biothérapies infliximab et anakinra. Elle a reçu des injections sous-cutanées dosées à 150mg de sécukinumab. Aucun effet n'a été constaté.

On note que l'efficacité du sécukinumab, un anti-IL-17, exclusivement sur les symptômes dermatologiques pourrait avoir une corrélation avec la présence d'IL-17 dans les exsudats des PPP.

4.11 Récapitulatif de l'efficacité

Tableau 10 : Récapitulatif de l'efficacité des biothérapies

Molécules	Nombre de cas avec améliorations dermatologiques	Nombre de cas avec améliorations rhumatologiques	Informations relatives aux cytokines cibles
Infliximab	16/20 (80%)	26/26 (100%)	Selon une étude, le TNF- α est détecté chez 6% des patients contre 0% pour le groupe témoin
Adalimumab	5/6 (83%)	6/7 (86%)	
Etanercept	6/8 (75%)	10/12 (86%)	
Certolizumab pegol	1/1 (100%)	1/1 (100%)	
Golimumab	1/1 (100%)		
Tocilizumab	0/1 (0%)	½ (50%)	Corrélation entre les concentrations sériques d'IL-6 et le niveau d'activité de la maladie
Anakinra	6/7 (86%)		Disfonctionnement de l'expression de l'IL-1 β
Ustékinumab	1/3 (33%)	1/3 (33%)	Pas d'information concernant IL-12 et IL-23

Sécukinumab	2/3 (67%)	0/3 (0%)	Corrélation entre les concentrations sériques d'IL-17-A et le niveau d'activité de la maladie Présence d'IL-17 dans les exsudats des PPP
-------------	-----------	----------	---

4.12 Chronologie des biothérapies

Tableau 11: Récapitulatif de la chronologie des biothérapies

	Nombre de cas S.A.P.H.O. traité par la biothérapie	Année de 1 ^{ère} utilisation dans le S.A.P.H.O.	Année d'obtention de l'AMM (EMA/FDA)
Infliximab	30	2002	1999/1998
Adalimumab	9	2010	2003/2002
Etanercept	14	2002	2002/1998
Certolizumab Pegol	1	2017	2009/2008
Golimumab	1	2016	2009/2009
Tocilizumab	2	2017	2009/2010
Anakinra	7	2010	2002/ -
Ustékinumab	3	2017	2009/2009
Sécukinumab	3	2017	2015/2015

4.13 Conclusion

Infliximab semble être la molécule avec le profil efficacité et recul le plus intéressant. En effet 100% des patients traités ont été complètement ou partiellement soulagés sur le plan rhumatologique sur un effectif de 26 patients et 80% sur le plan dermatologique sur un

effectif de 20 patients. De plus, infliximab bénéficie d'un recul de plus de 20 ans. Il y a cependant quelques bémols, 3 patients (11,5% du total) ont dû stopper le traitement pour cause d'effets indésirables majeurs et la méthode d'administration par voie IV est contraignante pour le patient.

Adalimumab et Etanercept sont de bonnes alternatives à infliximab. Adalimumab paraît plus efficace mais le recul et les données dans le S.A.P.H.O. sont plus limités. De plus, ils sont les moins onéreux.

Anakinra semble avoir une certaine efficacité, mais une tolérance médiocre (33% de mauvaise tolérance), de plus, aucune donnée d'utilisation n'est disponible depuis la dernière étude en 2012.

Ustékinumab, Sécukinumab, Tocilizumab, Certolizumab et Golimumab bénéficient d'une trop faible quantité de données qu'il est impossible de conclure. Les trois premiers ont cependant pour intérêt supplémentaire d'offrir des cibles autres que le TNF- α .

Les biothérapies sont une bonne alternative aux traitements plus classiques lorsque ceux-ci se montrent inefficaces ou que leurs effets indésirables sont trop importants. Bien sûr ils ne peuvent pas être considérés en première intention car leur coût est extrêmement élevé, en comparaison avec les autres traitements.

Les résultats obtenus avec les biothérapies puis ensuite publiés dans la littérature et analysés dans cette thèse font très certainement l'objet d'un biais de publication. En effet, les scientifiques vont être plus enclin à publier un résultats positif qu'un résultat négatif. Il faut donc

L'efficacité des biothérapies dans le S.A.P.H.O. soutient l'hypothèse étiologique du dérèglement immunitaire ou au moins de l'implication du système immunitaire dans la physiopathologie.

L'utilisation des biothérapies dans le syndrome S.A.P.H.O. demande à être plus approfondi, notamment en ce qui concerne les molécules les plus récentes. Premièrement parce que les données actuelles sont très peu nombreuses, deuxièmement parce que les données actuelles sont encourageantes et troisièmement parce que malheureusement les données physiopathologiques concernant les cytokines impliquées dans le S.A.P.H.O. ne semblent pas toujours prédire efficacité d'une biothérapie.

De nouvelles thérapies appelées « thérapies ciblées » font également l'objet d'un intérêt certain dans le S.A.P.H.O., il n'y a cependant à l'heure actuelle que 3 « case report », 2 concernent tofacitinib et un concernent apremilast.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] R. E. Windom, J. P. Sanford, et M. Ziff, « Acne conglobata and arthritis », *Arthritis Rheum.*, vol. 4, n° 6, p. 632-635, 1961, doi: 10.1002/art.1780040609.
- [2] T. SASAKI, « A case with osteomyelitis of the bilateral clavicles association with pustulosis palmaris et plantaris », *Rinsho Seikeigeka*, vol. 2, p. 333-337, 1967.
- [3] H. Sonozaki *et al.*, « Clinical features of 53 cases with pustulotic arthro-osteitis. », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 40, n° 6, p. 547-553, déc. 1981.
- [4] A. M. Chamot, C. L. Benhamou, M. F. Kahn, L. Beranek, G. Kaplan, et A. Prost, « [Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases] », *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.*, vol. 54, n° 3, p. 187-196, mars 1987.
- [5] I. Rukavina, « SAPHO syndrome: a review », *J. Child. Orthop.*, vol. 9, n° 1, p. 19-27, févr. 2015, doi: 10.1007/s11832-014-0627-7.
- [6] G. Hayem, « Le Syndrome Sapho », *Rev. Prat.*, n° 54, p. 1635-1636, 2004.
- [7] « Syndrôme SAPHO : un mal encore trop méconnu », *Airss Sapho*. <http://airss-sapho.org/> (consulté le mai 25, 2020).
- [8] M. T. Nguyen, A. Borchers, C. Selmi, S. M. Naguwa, G. Cheema, et M. E. Gershwin, « The SAPHO Syndrome », *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 42, n° 3, p. 254-265, déc. 2012, doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.05.006.
- [9] M. Witt, J. Meier, A. Hammitzsch, F. Proft, H. Schulze-Koops, et M. Grunke, « Disease burden, disease manifestations and current treatment regimen of the SAPHO syndrome in Germany: Results from a nationwide patient survey », *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 43, n° 6, p. 745-750, juin 2014, doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.010.
- [10] M. Colina, M. Govoni, C. Orzincolo, et F. Trotta, « Clinical and radiologic evolution of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: A single center study of a cohort of 71 subjects », *Arthritis Rheum.*, vol. 61, n° 6, p. 813-821, juin 2009, doi: 10.1002/art.24540.
- [11] G. Assmann et P. Simon, « The SAPHO syndrome – Are microbes involved? », *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, vol. 25, n° 3, p. 423-434, juin 2011, doi: 10.1016/j.berh.2011.01.017.
- [12] P. Zimmermann et N. Curtis, « Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome – A challenging diagnosis not to be missed », *J. Infect.*, vol. 72, p. S106-S114, juill. 2016, doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.030.
- [13] C. Parlier-Cuau et J. D. Laredo, « Atteintes vertébrales du SAPHO », *J. Radiol.*, vol. 91, n° 9, p. 1068-1078, sept. 2010, doi: 10.1016/S0221-0363(10)70151-7.
- [14] J. W. S. Earwaker et A. Cotten, « SAPHO: syndrome or concept? Imaging findings », *Skeletal Radiol.*, vol. 32, n° 6, p. 311-327, juin 2003, doi: 10.1007/s00256-003-0629-x.
- [15] S. Van Doornum, D. Barraclough, G. McColl, et I. Wicks, « SAPHO: Rare or just not recognized? », *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 30, n° 1, p. 70-77, août 2000, doi: 10.1053/sarh.2000.8371.
- [16] I. Gharsallah *et al.*, « Le syndrome SAPHO », *Rev. Médecine Interne*, vol. 35, n° 9, p. 595-600, sept. 2014, doi: 10.1016/j.revmed.2013.12.018.
- [17] F. Schilling, « Le syndrome SAPHO », *Orphanet J. Rare Dis.*, p. 10.
- [18] « Anatomie et physiopathologie en soins infirm... | Elsevier Masson ». <https://www.elsevier-masson.fr/anatomie-et-physiopathologie-en-soins-infirmiers-9782294752209.html> (consulté le août 09, 2020).
- [19] M. van Holsbeeck *et al.*, « Soft tissue involvement, mediastinal pseudotumor, and venous thrombosis in pustulotic arthro-osteitis: A study of eight new cases », *Skeletal Radiol.*, vol. 18, n° 1, p. 1-8, mars 1989, doi: 10.1007/BF00366761.
- [20] S. Sanges, V. Ducoulombier, B. Sivery, N. Delhayé, C. Haffner, et E. Houvenagel, « Thrombosis of the left subclavian vein complicating SAPHO syndrome: A case report », *Joint Bone Spine*, vol. 81, n° 5, p. 460-461, oct. 2014, doi: 10.1016/j.jbspin.2014.02.002.

- [21]W. Chen *et al.*, « Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis: Acne-associated syndromes », *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, vol. 25, n° 6, p. 637-646, juin 2011, doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03937.x.
- [22]A. Chou, J. M. Schulman, A. J. Gross, R. C. Jordan, et D. M. Ramos, « Gingival pustules and sterile diffuse sclerosing osteomyelitis as a feature of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome », *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, vol. 121, n° 5, p. e116-e122, mai 2016, doi: 10.1016/j.oooo.2015.09.011.
- [23]A. A. Gaspari, S. K. Tyring, et D. H. Kaplan, *Clinical and Basic Immunodermatology*. Springer, 2017.
- [24]M. Sevrain, « Traitement du psoriasis pustuleux palmo-plantaire hors-biothérapie: analyse systématique de la littérature », p. 45.
- [25]T. Yamamoto, « Clinical Characteristics of Japanese Patients with Palmoplantar Pustulosis », *Clin. Drug Investig.*, vol. 39, n° 3, p. 241-252, mars 2019, doi: 10.1007/s40261-018-00745-6.
- [26]B. J. King, A. P. Langeveld, M. D. P. Davis, et J. A. Martenson, « Skin-directed radiation therapy for palmoplantar pustulosis », *JAAD Case Rep.*, vol. 5, n° 6, p. 478-480, mai 2019, doi: 10.1016/j.jdcr.2019.01.010.
- [27]C.-T. Hung et B.-Y. Wu, « Palmoplantar Pustulosis Presenting With Chest Pain—Quiz Case », *JAMA Dermatol.*, vol. 149, n° 4, p. 475-480, avr. 2013, doi: 10.1001/jamadermatol.2013.1998a.
- [28]L. Campos-Muñoz, D. L.-D. Lara, M. L. Rodríguez-Rojo, A. Conde-Taboada, et E. López-Bran, « Transgender adolescents and acne: A cases series », *Pediatr. Dermatol.*, vol. 35, n° 3, p. e155-e158, 2018, doi: 10.1111/pde.13448.
- [29]J. Revuz et F. Poli, « L'acne conglobata existe-t-elle ? », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 146, n° 1, p. 1-3, janv. 2019, doi: 10.1016/j.annder.2018.10.018.
- [30]W. Hafsi et T. Badri, « Acne Conglobata », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019.
- [31]« Les différents symptômes de l'acné », *Guideacne.com*, sept. 09, 2015. <http://www.guideacne.com/les-differents-symptomes-de-lacne/> (consulté le mai 29, 2020).
- [32]B. Gualtieri, A. Tonini, S. Panduri, A. Chiricozzi, et M. Romanelli, « Acne fulminans associated with lymecycline intake: a case report », *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, vol. 11, p. 403-405, août 2018, doi: 10.2147/CCID.S158925.
- [33]P. M. Zito et T. Badri, « Acne Fulminans », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019.
- [34]N. G. Proença, « Acne fulminans », *An. Bras. Dermatol.*, vol. 92, n° 5 Suppl 1, p. 8-10, 2017, doi: 10.1590/abd1806-4841.20176546.
- [35]S. Duchatelet *et al.*, « Remission of chronic acne fulminans and severe hidradenitis suppurativa with targeted antibiotherapy », *JAAD Case Rep.*, vol. 5, n° 6, p. 525-528, juin 2019, doi: 10.1016/j.jdcr.2019.04.001.
- [36]A. Giedion, W. Holthusen, L. F. Masel, et D. Vischer, « [Subacute and chronic "symmetrical" osteomyelitis] », *Ann. Radiol. (Paris)*, vol. 15, n° 3, p. 329-342, avr. 1972.
- [37]H. J. Girschick, H.-I. Huppertz, D. Harmsen, R. Krauspe, H. K. Müller-Hermelink, et T. Papadopoulos, « Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: Diagnostic value of histopathology and microbial testing », *Hum. Pathol.*, vol. 30, n° 1, p. 59-65, janv. 1999, doi: 10.1016/S0046-8177(99)90301-5.
- [38]H. J. Girschick, C. Zimmer, G. Klaus, K. Darge, A. Dick, et H. Morbach, « Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated? », *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, vol. 3, n° 12, Art. n° 12, déc. 2007, doi: 10.1038/ncprheum0653.
- [39]M. Jelušić *et al.*, « Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO) and Synovitis Acne Pustulosis Hyperostosis Osteitis (SAPHO) Syndrome - Two Presentations of the Same Disease? », *Acta Dermatovenerol. Croat. ADC*, vol. 26, n° 3, p. 212-219, oct. 2018.

- [40] J. Lu *et al.*, « Depression in patients with SAPHO syndrome and its relationship with brain activity and connectivity », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 12, n° 1, p. 103, déc. 2017, doi: 10.1186/s13023-017-0658-5.
- [41] G. Hayem *et al.*, « SAPHO syndrome: A long-term follow-up study of 120 cases », *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 29, n° 3, p. 159-171, déc. 1999, doi: 10.1016/S0049-0172(99)80027-4.
- [42] N. A. Molodecky *et al.*, « Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review », *Gastroenterology*, vol. 142, n° 1, p. 46-54.e42; quiz e30, janv. 2012, doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
- [43] « Hépatogastro-entérologie - Chirurgie digestive. (.)1.https://api-elsfrance-inst.ipublishcentral.com// », .
- [44] G. Assmann *et al.*, « Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: an interventional study », *Arthritis Res. Ther.*, vol. 11, n° 5, p. R140, 2009, doi: 10.1186/ar2812.
- [45] M. F. Kahn et M. A. Kahn, Éd., *the sapho syndrome*. London: Bailliere Tindall, 1994.
- [46] M. Colina, « Diagnostic Challenges of SAPHO Syndrome », *J. Rheumatol.*, vol. 42, n° 12, p. 2514.2-2514, déc. 2015, doi: 10.3899/jrheum.150672.
- [47] J.-M. Berthelot, S. Corvec, et G. Hayem, « SAPHO, autophagy, IL-1, FoxO1, and Propionibacterium (Cutibacterium) acnes », *Joint Bone Spine*, vol. 85, n° 2, p. 171-176, mars 2018, doi: 10.1016/j.jbspin.2017.04.010.
- [48] C. Matzaroglou, D. Velissaris, A. Karageorgos, M. Marangos, E. Panagiotopoulos, et M. Karanikolas, « SAPHO Syndrome Diagnosis and Treatment: Report of Five Cases and Review of the Literature », *Open Orthop. J.*, vol. 3, n° 1, p. 100-106, nov. 2009, doi: 10.2174/1874325000903010100.
- [49] X. Sun *et al.*, « F-18 FDG PET/CT in 26 patients with SAPHO syndrome: a new vision of clinical and bone scintigraphy correlation », *J. Orthop. Surg.*, vol. 13, mai 2018, doi: 10.1186/s13018-018-0795-0.
- [50] R. Depasquale *et al.*, « SAPHO: What radiologists should know », *Clin. Radiol.*, vol. 67, n° 3, p. 195-206, mars 2012, doi: 10.1016/j.crad.2011.08.014.
- [51] D. Davila, A. Antoniou, et M. A. Chaudhry, « Evaluation of Osseous Metastasis in Bone Scintigraphy », *Semin. Nucl. Med.*, vol. 45, n° 1, p. 3-15, janv. 2015, doi: 10.1053/j.semnuclmed.2014.07.004.
- [52] « Guide pour la rédaction de protocole pour la scintigraphie osseuse », *Médecine Nucl.*, vol. 36, n° 11, p. 687-697, nov. 2012, doi: 10.1016/j.mednuc.2012.09.003.
- [53] K. Agossa, J. Santucci, S. Querellou, et S. Boisramé-Gastrin, « Intérêt de la scintigraphie au technétium 99 métastable (^{99m} Tc) pour la prise en charge des ostéonécroses liées aux bisphosphonates », *Médecine Buccale Chir. Buccale*, vol. 17, n° 3, p. 203-209, août 2011, doi: 10.1051/mbcb/2011115.
- [54] J. Tsugawa, S. Ouma, J. Fukae, et Y. Tsuboi, « Recurrent Unilateral Headache Associated with SAPHO Syndrome », *Intern. Med.*, vol. 53, n° 14, p. 1559-1562, 2014, doi: 10.2169/internalmedicine.53.2150.
- [55] Z. Fu, M. Liu, Z. Li, Y. Fan, X. Zhang, et Q. Li, « Is the bullhead sign on bone scintigraphy really common in the patient with SAPHO syndrome? A single-center study of a 16-year experience », *Nucl. Med. Commun.*, vol. 37, p. 1, nov. 2015, doi: 10.1097/MNM.0000000000000451.
- [56] F. Aljuhani *et al.*, « The SAPHO Syndrome: A Single-center Study of 41 Adult Patients », *J. Rheumatol.*, vol. 42, n° 2, p. 329-334, févr. 2015, doi: 10.3899/jrheum.140342.
- [57] « Case Report: A Patient Presents with Rare, Fulminant SAPHO Syndrome - Page 3 of 6 », *The Rheumatologist*. <https://www.the-rheumatologist.org/article/case-report-a-patient-presents-with-rare-fulminant-sapho-syndrome/> (consulté le juin 29, 2020).
- [58] « Scintigraphie osseuse Aubagne La Casamance », *Scintigraphie Casamance*. <http://www.scinti13.com/scintigraphie-osseuse/> (consulté le juin 29, 2020).
- [59] T. Kirchoff *et al.*, « Diagnostic management of patients with SAPHO syndrome: use of MR imaging to guide bone biopsy at CT for microbiological and histological work-up », *Eur. Radiol.*, vol. 13, n° 10, p. 2304-2308, oct. 2003, doi: 10.1007/s00330-003-1849-0.

- [60] H. Przepiera-Będzak, K. Fischer, et M. Brzosko, « Serum IL-6 and IL-23 Levels and Their Correlation with Angiogenic Cytokines and Disease Activity in Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and SAPHO Syndrome », *Mediators Inflamm.*, vol. 2015, p. 1-7, 2015, doi: 10.1155/2015/785705.
- [61] X. Song *et al.*, « Diagnosis and treatment of SAPHO syndrome: A case report », *Exp. Ther. Med.*, vol. 8, n° 2, p. 419-422, août 2014, doi: 10.3892/etm.2014.1758.
- [62] A. Jansson *et al.*, « Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients », *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 46, n° 1, p. 154-160, janv. 2007, doi: 10.1093/rheumatology/kel190.
- [63] H. Przepiera-Będzak, K. Fischer, et M. Brzosko, « Serum levels of angiogenic cytokines in psoriatic arthritis and SAPHO syndrome », *Pol. Arch. Intern. Med.*, vol. 123, n° 6, p. 297-302, mai 2013, doi: 10.20452/pamw.1772.
- [64] M. Hurtado-Nedelec, S. Chollet-Martin, D. Chapeton, J.-P. Hugot, G. Hayem, et B. Gérard, « Genetic Susceptibility Factors in a Cohort of 38 Patients with SAPHO Syndrome: A Study of *PSTPIP2*, *NOD2*, and *LPIN2* Genes », *J. Rheumatol.*, vol. 37, n° 2, p. 401-409, févr. 2010, doi: 10.3899/jrheum.090456.
- [65] G. Assmann *et al.*, « Single-nucleotide polymorphisms p53 G72C and Mdm2 T309G in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and SAPHO syndrome », *Rheumatol. Int.*, vol. 30, n° 10, p. 1273-1276, août 2010, doi: 10.1007/s00296-009-1136-8.
- [66] E. Edlund *et al.*, « Palmoplantar pustulosis and sternocostoclavicular arthro-osteitis. », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 47, n° 10, p. 809-815, oct. 1988.
- [67] M. Hurtado-Nedelec *et al.*, « Characterization of the immune response in the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome », *Rheumatology*, vol. 47, n° 8, p. 1160-1167, avr. 2008, doi: 10.1093/rheumatology/ken185.
- [68] M. Govoni, M. Colina, A. Massara, et F. Trotta, « "SAPHO syndrome and infections" », *Autoimmun. Rev.*, vol. 8, n° 3, p. 256-259, janv. 2009, doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.030.
- [69] B. S. Trimble, C. J. Evers, S. A. Ballaron, et J. M. Young, « Intraarticular injection of *Propionibacterium acnes* causes an erosive arthritis in rats », *Agents Actions*, vol. 21, n° 3, p. 281-283, août 1987, doi: 10.1007/BF01966491.
- [70] « Serum levels of proinflammatory, anti-inflammatory cytokines, and RANKL/OPG in synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome: Modern Rheumatology: Vol 29, No 3 ». <https://www.tandfonline-com.passerelle.univ-rennes1.fr/doi/abs/10.1080/14397595.2018.1469580?journalCode=imor20> (consulté le janv. 24, 2020).
- [71] A. A. Jesus et R. Goldbach-Mansky, « IL-1 Blockade in Autoinflammatory Syndromes », *Annu. Rev. Med.*, vol. 65, n° 1, p. 223-244, janv. 2014, doi: 10.1146/annurev-med-061512-150641.
- [72] C. A. Dinarello, « Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases », *Blood*, vol. 117, n° 14, p. 3720-3732, avr. 2011, doi: 10.1182/blood-2010-07-273417.
- [73] S. L. Masters, A. Simon, I. Aksentijevich, et D. L. Kastner, « Horror Autoinflammaticus: The Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Disease », *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 27, p. 621-668, 2009, doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627.
- [74] W. P. Arend, G. Palmer, et C. Gabay, « IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines », *Immunol. Rev.*, vol. 223, n° 1, p. 20-38, 2008, doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00624.x.
- [75] I. Aksentijevich *et al.*, « An Autoinflammatory Disease with Deficiency of the Interleukin-1–Receptor Antagonist », *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, n° 23, p. 2426-2437, juin 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0807865.
- [76] « IMMUNOGLOBULINE A | Biogroup LCD ». <https://www.biogroup-lcd.fr/patients/dictionnaire-des-analyses/immunoglobuline> (consulté le janv. 24, 2020).
- [77] C. Grosjean *et al.*, « Prevalence of Autoantibodies in SAPHO Syndrome: A Single-center Study of 90 Patients », *J. Rheumatol.*, vol. 37, n° 3, p. 639-643, mars 2010, doi: 10.3899/jrheum.090863.

- [78] « Patient's Knowledge and Use of Oral Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in a Rheumatology Clinic ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6884013/> (consulté le déc. 09, 2019).
- [79] Z. Zhao, Y. Li, Y. Li, H. Zhao, et H. Li, « Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO) syndrome with review of the relevant published work: SAPHO syndrome », *J. Dermatol.*, vol. 38, n° 2, p. 155-159, févr. 2011, doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00931.x.
- [80] J. Ichikawa, E. Sato, H. Haro, T. Ando, S. Maekawa, et Y. Hamada, « Successful treatment of SAPHO syndrome with an oral bisphosphonate », *Rheumatol. Int.*, vol. 29, n° 6, p. 713-715, avr. 2009, doi: 10.1007/s00296-008-0760-z.
- [81] D. Firinu, V. Garcia-Larsen, P. E. Manconi, et S. R. Del Giacco, « SAPHO Syndrome: Current Developments and Approaches to Clinical Treatment », *Curr. Rheumatol. Rep.*, vol. 18, n° 6, p. 35, juin 2016, doi: 10.1007/s11926-016-0583-y.
- [82] G. K. H. Eyrich, C. Harder, H. F. Sailer, T. Langenegger, E. Bruder, et B. A. Michel, « Primary chronic osteomyelitis associated with synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO syndrome) », *J. Oral Pathol. Med.*, vol. 28, n° 10, p. 456-464, 1999, doi: 10.1111/j.1600-0714.1999.tb02106.x.
- [83] J. Boer, « Oral Retinoids for Hidradenitis Suppurativa », in *Hidradenitis Suppurativa*, G. B. E. Jemec, J. Revuz, et J. J. Leyden, Éd. Springer Berlin Heidelberg, 2006, p. 128-135.
- [84] « CURACNE 10 mg caps molle - VIDAL eVIDAL ». https://evidal.vidal.fr/medicament/curacne_10_mg_caps_molle-19183-pharmacodynamie.html (consulté le déc. 12, 2019).
- [85] A. Karatas Toğral, M. Yıldızgören, Ö. Koryürek, et T. Ekiz, « Can Isotretinoin Induce Articular Symptoms in SAPHO Syndrome? », *West Indian Med. J.*, mars 2015, doi: 10.7727/wimj.2014.074.
- [86] H. Galadari, A. G. Bishop, S. S. Venna, E. Sultan, D. Do, et R. Zeltser, « Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome treated with a combination of isotretinoin and pamidronate », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 61, n° 1, p. 123-125, juill. 2009, doi: 10.1016/j.jaad.2008.10.046.
- [87] L. F. Libow et D. A. Friar, « Arthropathy associated with cystic acne, hidradenitis suppurativa, and perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens: treatment with isotretinoin », *Cutis*, vol. 64, n° 2, p. 87-90, août 1999.
- [88] « *Corticoides : Les points essentiels ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels> (consulté le déc. 13, 2019).
- [89] J. Jung, M. Molinger, D. Kohn, M. Schreiber, M. Pfreundschuh, et G. Assmann, « Intra-Articular Glucocorticosteroid Injection into Sternocostoclavicular Joints in Patients with SAPHO Syndrome », *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 42, n° 3, p. 266-270, déc. 2012, doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.03.012.
- [90] L. Wang, C. Li, M. Yu, Y. Cao, H. Jing, et J. Li, « Long-term remarkable remission of SAPHO syndrome in response to short-term systemic corticosteroids treatment in an immunoglobulin E elevated patient », *Medicine (Baltimore)*, vol. 98, n° 27, juill. 2019, doi: 10.1097/MD.00000000000016045.
- [91] S. Arias-Santiago, D. Sanchez-Cano, J. Callejas-Rubio, M. Fernández-Pugnaire, et N. Ortego-Centeno, « Adalimumab Treatment for SAPHO Syndrome », *Acta Derm. Venereol.*, vol. 90, n° 3, p. 301-302, 2010, doi: 10.2340/00015555-0822.
- [92] « Résumé des caractéristiques du produit - BACTRIM ADULTES, comprimé - Base de données publique des médicaments ». <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65181349&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques> (consulté le janv. 06, 2020).
- [93] A. P. Rozin et A. M. Nahir, « Is SAPHO syndrome a target for antibiotic therapy? », *Clin. Rheumatol.*, vol. 26, n° 5, p. 817-820, avr. 2007, doi: 10.1007/s10067-006-0274-6.
- [94] « Résumé des caractéristiques du produit - CLINDAMYCINE MYLAN 300 mg, gélule - Base de données publique des médicaments ». <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69886424&typedoc=R> (consulté le janv. 06, 2020).

- [95] F. Schilling et A. D. Wagner, « Azithromycin: Eine anti-inflammatorische Wirksamkeit im Einsatz bei der chronischen rekurrierenden multifokalen Osteomyelitis? Eine vorläufige Mitteilung », *Z. Für Rheumatol.*, vol. 59, n° 5, p. 352-353, oct. 2000, doi: 10.1007/s003930070059.
- [96] D. Hagemann, B. Pfaffenbach, G. Schmid, et R. J. Adamek, « [Vertebral destruction with sever pain in the SAPHO syndrome] », *Dtsch. Med. Wochenschr. 1946*, vol. 124, n° 5, p. 114-118, févr. 1999, doi: 10.1055/s-2007-1024251.
- [97] I. Olivieri, A. Padula, G. Ciancio, C. Salvarani, L. Niccoli, et F. Cantini, « Successful treatment of SAPHO syndrome with infliximab: report of two cases », p. 2.
- [98] J. Fruehauf, B. Cierny-Modrè, L. E.-S. Caelen, T. Schwarz, R. Weinke, et E. Aberer, « Response to infliximab in SAPHO syndrome », *BMJ Case Rep.*, vol. 2009, mai 2009, doi: 10.1136/bcr.10.2008.1145.
- [99] « Bisphosphonates ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/bisphosphonates> (consulté le juin 13, 2020).
- [100] F. Paycha, S. Maia, N. Ayachi, M. Grossin, et M.-C. de Vernejoul, « Quelle est la signification des anomalies observées en scintigraphie osseuse ? : Retour sur les mécanismes de fixation des bisphosphonates-(99mTc) », *Médecine Nucl.*, vol. 31, n° 7, p. 356-365, juill. 2007, doi: 10.1016/j.mednuc.2007.06.008.
- [101] H. Amital, « SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients », *Rheumatology*, vol. 43, n° 5, p. 658-661, janv. 2004, doi: 10.1093/rheumatology/keh149.
- [102] P. Kopterides, D. Pikazis, et C. Koufos, « Successful treatment of SAPHO syndrome with zoledronic acid », *Arthritis Rheum.*, vol. 50, n° 9, p. 2970-2973, 2004, doi: 10.1002/art.20464.
- [103] A. Massara, P. L. Cavazzini, et F. Trotta, « In SAPHO syndrome anti-TNF- α therapy may induce persistent amelioration of osteoarticular complaints, but may exacerbate cutaneous manifestations », *Rheumatology*, vol. 45, n° 6, p. 730-733, juin 2006, doi: 10.1093/rheumatology/kei221.
- [104] F. Gil, P. Mariano, S. Silva, J. Gil, et M. Eufémia Calmeiro, « SAPHO syndrome: the value of classic drugs in the era of biologics », *Dermatol. Online J.*, vol. 26, n° 5, 2020, Consulté le: sept. 22, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://escholarship.org/uc/item/28x3f2g6>.
- [105] S. L. Hampton et H. Youssef, « Successful treatment of resistant SAPHO syndrome with anti-TNF therapy », *Case Rep.*, vol. 2013, n° jan25 1, p. bcr2012007161-bcr2012007161, janv. 2013, doi: 10.1136/bcr-2012-007161.
- [106] J. Wipff *et al.*, « A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis », *Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ*, vol. 67, n° 4, p. 1128-1137, avr. 2015, doi: 10.1002/art.39013.
- [107] E. Solau-Gervais *et al.*, « The usefulness of bone remodelling markers in predicting the efficacy of pamidronate treatment in SAPHO syndrome », *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 45, n° 3, p. 339-342, mars 2006, doi: 10.1093/rheumatology/kei160.
- [108] T. Zwaenepoel et K. de Vlam, « SAPHO: Treatment options including bisphosphonates », *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 46, n° 2, p. 168-173, oct. 2016, doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.004.
- [109] C. Zhang et M. Chu, « Leflunomide: A promising drug with good antitumor potential », *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 496, n° 2, p. 726-730, févr. 2018, doi: 10.1016/j.bbrc.2018.01.107.
- [110] A. Malviya, J. H. Kuiper, N. Makwana, P. Laing, et B. Ashton, « The effect of newer anti-rheumatic drugs on osteogenic cell proliferation: an in-vitro study », *J. Orthop. Surg.*, vol. 4, p. 17, mai 2009, doi: 10.1186/1749-799X-4-17.
- [111] « IMETH 10 mg cp séc - VIDAL eVIDAL ». https://evidal.vidal.fr/medicament/imeth_10_mg_cp_sec-90763-posologie_et_mode_d_administration.html (consulté le oct. 03, 2019).
- [112] H. B. Romdhane *et al.*, « Sulfasalazine-induced Sweet's syndrome », *Therapies*, vol. 71, n° 3, p. 345-347, juin 2016, doi: 10.1016/j.therap.2015.11.006.

- [113] « VIDAL - PLAQUENIL 200 mg cp pellic - Pharmacodynamie ». <https://www.vidal.fr/Medicament/plaquenil-65584-pharmacodynamie.htm> (consulté le janv. 11, 2020).
- [114] « VIDAL - Ciclosporine ». <https://www.vidal.fr/substances/4024/ciclosporine/> (consulté le janv. 11, 2020).
- [115] « SALAZOPYRINE 500 mg cp enr gastrorésis - VIDAL eVIDAL ». https://evidal.vidal.fr/medicament/salazopyrine_500_mg_cp_enr_gastroresis-14702-posologie_et_mode_d_administration.html (consulté le oct. 03, 2019).
- [116] S. Scarpato et E. Tirri, « Successful treatment of SAPHO syndrome with leflunomide. Report of two cases », *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 23, n° 5, p. 731, oct. 2005.
- [117] H. Cornillier, T. Kervarrec, F. Tabareau-Delalande, S. Mammou, A.-P. Jonville Bera, et L. Machet, « Interstitial granulomatous dermatitis occurring in a patient with SAPHO syndrome one month after starting leflunomide, and subsequently disappearing with ustekinumab », *Eur. J. Dermatol. EJD*, vol. 26, n° 6, p. 614-615, déc. 2016, doi: 10.1684/ejd.2016.2854.
- [118] S. Shimizu, K. Yukawa, S. Kawaguchi, Y. Okubo, et M. Suzuki, « Fluctuating mixed-type hearing loss associated with synovitis–acne–pustulosis–hyperostosis–osteomyelitis (SAPHO) syndrome », *Auris. Nasus. Larynx*, vol. 37, n° 4, p. 508-510, août 2010, doi: 10.1016/j.anl.2009.09.008.
- [119] M. Hasegawa, A. Fukutomi, A. Jinno, K. Fujita, et M. Kamei, « Unusual Case of Vogt-Koyanagi-Harada Disease Associated with SAPHO Syndrome: A Case Report », *Case Rep. Ophthalmol.*, vol. 9, n° 1, p. 202-208, mars 2018, doi: 10.1159/000487226.
- [120] A. D. Wagner, J. Andresen, M. C. Jendro, J. L. Hülsemann, et H. Zeidler, « Sustained response to tumor necrosis factor α -blocking agents in two patients with SAPHO syndrome: Concise Communication », *Arthritis Rheum.*, vol. 46, n° 7, p. 1965-1968, juill. 2002, doi: 10.1002/art.10539.
- [121] M. Iqbal et M. S. Kolodney, « Acne fulminans with synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome treated with infliximab », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 52, n° 5, p. S118-S120, mai 2005, doi: 10.1016/j.jaad.2004.09.006.
- [122] Q. Yang, Y. Zhao, C. Li, Y. Luo, W. Hao, et W. Zhang, « Case report: successful treatment of refractory SAPHO syndrome with the JAK inhibitor tofacitinib », *Medicine (Baltimore)*, vol. 97, n° 25, p. e11149, juin 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000011149.
- [123] « COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg cp séc - VIDAL eVIDAL ». https://evidal.vidal.fr/medicament/colchicine_opocalcium_1_mg_cp_sec-20909-indications.html (consulté le déc. 10, 2019).
- [124] B. L. Divya et P. N. Rao, « SAPHO syndrome with acne fulminans and severe polyosteoitis involving axial skeleton », *Indian Dermatol. Online J.*, vol. 7, n° 5, p. 414-417, 2016, doi: 10.4103/2229-5178.190495.
- [125] M. B. Carroll, « Sternocostoclavicular hyperostosis: a review », *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, vol. 3, n° 2, p. 101-110, avr. 2011, doi: 10.1177/1759720X11398333.
- [126] K. Wannfors, « SAPHO (synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis): a multidisciplinary approach », *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, vol. 116, n° 6, p. 692-697, déc. 2013, doi: 10.1016/j.oooo.2013.08.004.
- [127] I. Yeo, H.-S. Cha, Y. C. Yoon, Y.-S. Park, et S.-J. Lim, « A case report of severely damaged hip joint caused by SAPHO syndrome treated with 2-stage total hip arthroplasty », *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, n° 27, p. e4168, juill. 2016, doi: 10.1097/MD.00000000000004168.
- [128] *Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.* .
- [129] H. Kaplon et C. Carnoy, « Guide des anticorps monoclonaux et protéines de fusion à usage thérapeutique », p. 79.
- [130] *Immunologie fondamentale et immunopathologie.* Elsevier Masson, 2018.
- [131] D. Romain, « ÉTAT DES LIEUX PASSÉ ET ACTUEL DE L'INSULINE (THÉRAPIES ET PROCÉDÉS) ET PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION », p. 87.

- [132] « Secukinumab (COSENTYX®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Aout 2020] ». https://acthera.univ-lille.fr/co/Secukinumab_COSENTYXJ_.html (consulté le sept. 22, 2020).
- [133] « Haute Autorité de Santé - Les médicaments biosimilaires ». https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires (consulté le mars 19, 2020).
- [134] A. N. D. E. D. P. Clinique *et al.*, *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Elsevier Health Sciences, 2018.
- [135] V. Goëb *et al.*, « Recommendations for using TNF α antagonists and French Clinical Practice Guidelines endorsed by the French National Authority for Health », *Joint Bone Spine*, vol. 80, n° 6, p. 574-581, déc. 2013, doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.001.
- [136] « Fiches de recommandations : Bilan à réaliser et situations particulières avant la mise en route d'une biothérapie ou d'un immunosuppresseur », CREGG. <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/bilan-a-realiser-avant-la-mise-en-route-d-un-traitement-immunosuppresseur/> (consulté le mars 22, 2020).
- [137] « REMICADE 100 mg pdre p sol diluer p perf - VIDAL eVIDAL ». https://evidal.vidal.fr/medicament/remicade_100_mg_pdre_p_sol_diluer_p_perf-14286-prescription_delivrance_prise_en_charge.html (consulté le mars 22, 2020).
- [138] « Arrêté du 1er mars 2011 fixant pour l'année 2011 les éléments tarifaires mentionnés aux I et IV de l'article L. 162-22-10 du code de la sécurité sociale et aux IV et V de l'article 33 modifié de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2004 - Légifrance ». <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000023651050/> (consulté le sept. 24, 2020).
- [139] « HUMIRA 40 mg/0,4 ml sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL ». https://evidal.vidal.fr/medicament/humira_40_mg_0_4_ml_sol_inj_en_stylo_prerempli-169160-prescription_delivrance_prise_en_charge.html (consulté le mars 19, 2020).
- [140] « AMGEVITA 40 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL ». https://evidal.vidal.fr/medicament/amgevita_40_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-180069-prescription_delivrance_prise_en_charge.html (consulté le mars 19, 2020).
- [141] « ENBREL 25 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL ». https://evidal.vidal.fr/medicament/enbrel_25_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-188151-prescription_delivrance_prise_en_charge.html (consulté le mars 19, 2020).
- [142] « BENEPAI 25 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL ». https://evidal.vidal.fr/medicament/benepali_25_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-182019.html (consulté le mars 19, 2020).
- [143] « CIMZIA 200 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL ». https://evidal.vidal.fr/medicament/cimzia_200_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-178996-prescription_delivrance_prise_en_charge.html (consulté le mars 21, 2020).
- [144] « ROACTEMRA 162 mg sol inj stylo prérempli - VIDAL eVIDAL ». https://evidal.vidal.fr/medicament/roactemra_162_mg_sol_inj_stylo_prerempli-191438-prescription_delivrance_prise_en_charge.html (consulté le mars 21, 2020).
- [145] « KINERET 100 mg/0,67 ml sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL ». https://evidal.vidal.fr/medicament/kineret_100_mg_0_67_ml_sol_inj_en_seringue_preremplie-136114-prescription_delivrance_prise_en_charge.html (consulté le mars 21, 2020).
- [146] « STELARA 90 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL ». https://evidal.vidal.fr/medicament/stelara_90_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-98535-prescription_delivrance_prise_en_charge.html (consulté le mars 21, 2020).
- [147] « COSENTYX 150 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL ». https://evidal.vidal.fr/medicament/cosentyx_150_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-151263-prescription_delivrance_prise_en_charge.html (consulté le mars 21, 2020).
- [148] « SIMPONI 50 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL ». https://evidal.vidal.fr/medicament/simponi_50_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-95939-prescription_delivrance_prise_en_charge.html (consulté le mars 21, 2020).
- [149] « TNF Signaling Inhibition in the CNS », *Medscape*. <http://www.medscape.com/viewarticle/583080> (consulté le avr. 08, 2020).

- [150] M. Flamant, S. Paul, et X. Roblin, « Golimumab for the treatment of ulcerative colitis », *Expert Opin. Biol. Ther.*, vol. 17, n° 7, p. 879-886, juill. 2017, doi: 10.1080/14712598.2017.1327576.
- [151] M. Rinaudo-Gaujous, « Etude de marqueurs biologiques prédictifs de la perte de réponse aux anti-TNF », p. 351.
- [152] D. Firinu *et al.*, « Biological treatments for SAPHO syndrome: an update », *Inflamm. Allergy Drug Targets*, vol. 13, n° 3, p. 199-205, 2014, doi: 10.2174/1871528113666140520100402.
- [153] L. Valette, « Les anti-TNF α : création et mise en place d'un entretien pharmaceutique à l'officine », p. 136.
- [154] J. Rosa, M. Sabelli, et E. R. Soriano, « Prefilled certolizumab pegol (Cimzia®) syringes for self-use in the treatment of rheumatoid arthritis », *Med. Devices Auckl. NZ*, vol. 3, p. 25-31, août 2010.
- [155] « FMPMC-PS - Histologie : les tissus - Niveau PAES ». <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.5.2.4.html> (consulté le janv. 21, 2020).
- [156] G. Schett, J.-M. Dayer, et B. Manger, « Interleukin-1 function and role in rheumatic disease », *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 12, n° 1, Art. n° 1, janv. 2016, doi: 10.1038/nrrheum.2016.166.
- [157] T. Tanaka, M. Narazaki, A. Ogata, et T. Kishimoto, « A new era for the treatment of inflammatory autoimmune diseases by interleukin-6 blockade strategy », *Semin. Immunol.*, vol. 26, n° 1, p. 88-96, févr. 2014, doi: 10.1016/j.smim.2014.01.009.
- [158] M. Larosa *et al.*, « IL-12 and IL-23/Th17 axis in systemic lupus erythematosus », *Exp. Biol. Med.*, vol. 244, n° 1, p. 42-51, janv. 2019, doi: 10.1177/1535370218824547.
- [159] N. Amatya, A. V. Garg, et S. L. Gaffen, « IL-17 Signaling: The Yin and the Yang », *Trends Immunol.*, vol. 38, n° 5, p. 310-322, mai 2017, doi: 10.1016/j.it.2017.01.006.
- [160] D. G. McGonagle, I. B. McInnes, B. W. Kirkham, J. Sherlock, et R. Moots, « The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 78, n° 9, p. 1167-1178, sept. 2019, doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215356.
- [161] A. Deutschmann, C. J. Mache, K. Bodo, D. Zebedin, et E. Ring, « Successful Treatment of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis With Tumor Necrosis Factor- α Blockage », *Pediatrics*, vol. 116, n° 5, p. 1231-1233, nov. 2005, doi: 10.1542/peds.2004-2206.
- [162] M. Widmer, D. Weishaupt, P. Brühlmann, B. A. Michel, et A. Forster, « Infliximab in the treatment of SAPHO syndrome: Clinical experience and MRI response (Abstract) », *Ann Rheum Dis*, vol. 62, p. 250-251, janv. 2003.
- [163] K. Asmussen, « Successful treatment of SAPHO syndrome with infliximab. A case report (Abstract). *Arthritis Rheum* 2003; 48(suppl):S621. »
- [164] N. Kyriazis, « Successful treatment of refractory SAPHO syndrome with infliximab (Abstract). *Ann Rheum Dis* 2004;63(suppl I):388-9. »
- [165] C. Moll *et al.*, « Ilium Osteitis as the Main Manifestation of the SAPHO Syndrome: Response to Infliximab Therapy and Review of the Literature », *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 37, n° 5, p. 299-306, avr. 2008, doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.08.004.
- [166] F. Sabugo, C. Liberman, J. P. Niedmann, L. Soto, et M. Cuchacovich, « Infliximab can induce a prolonged clinical remission and a decrease in thyroid hormonal requirements in a patient with SAPHO syndrome and hypothyroidism », *Clin. Rheumatol.*, vol. 27, n° 4, p. 533-535, avr. 2008, doi: 10.1007/s10067-007-0767-y.
- [167] K. Ben Abdelghani, D. G. Dran, J.-E. Gottenberg, J. Morel, J. Sibilia, et B. Combe, « Tumor Necrosis Factor- α Blockers in SAPHO Syndrome: Table 1. », *J. Rheumatol.*, vol. 37, n° 8, p. 1699-1704, août 2010, doi: 10.3899/jrheum.091086.
- [168] A. D. Souza, « SAPHO Syndrome Associated With Hidradenitis Suppurativa Successfully Treated with Infliximab and Methotrexate », p. 3.

- [169] L. T. Burgemeister, D. L. P. Baeten, et S. W. Tas, « Biologics for rare inflammatory diseases: TNF blockade in the SA PHO syndrome », *Neth. J. Med.*, vol. 70, n° 10, p. 444-449, déc. 2012.
- [170] « Clinical features of the SAPHO syndrome and their role in choosing the therapeutic approach: report of four patients and review of the literature. - PubMed - NCBI ». <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.passerelle.univ-rennes1.fr/pubmed/25230058> (consulté le mars 24, 2020).
- [171] A. K. Gupta et A. R. Skinner, « A Review of the Use of Infliximab to Manage Cutaneous Dermatoses », *J. Cutan. Med. Surg.*, vol. 8, n° 2, p. 77-89, mars 2004, doi: 10.1177/120347540400800202.
- [172] J. Liew, T. H. Xu, et C.-Q. Chu, « Synovitis acne pustulosis hyperostosis osteitis (SAPHO) – paradoxical reactions and different responses to tumour necrosis factor inhibitors », *Rheumatology*, vol. 56, n° 12, p. 2239-2241, déc. 2017, doi: 10.1093/rheumatology/kex309.
- [173] E. L. Crowley, A. O'Toole, et M. J. Gooderham, « Hidradenitis suppurativa with SAPHO syndrome maintained effectively with adalimumab, methotrexate, and intralesional corticosteroid injections », *SAGE Open Med. Case Rep.*, vol. 6, p. 2050313X1877872, janv. 2018, doi: 10.1177/2050313X18778723.
- [174] I. Castellví, M. Bonet, J. A. Narváez, et J. C. Molina-Hinojosa, « Successful treatment of SAPHO syndrome with adalimumab: a case report », *Clin. Rheumatol.*, vol. 29, n° 10, p. 1205-1207, oct. 2010, doi: 10.1007/s10067-010-1476-5.
- [175] C. C. Henriques, M. Sousa, A. Panarra, et N. Riso, « The dark side of SAPHO syndrome », *Case Rep.*, vol. 2011, n° dec21 1, p. bcr1120115197-bcr1120115197, déc. 2011, doi: 10.1136/bcr.11.2011.5197.
- [176] E. Cotti *et al.*, « A Case of SAPHO Syndrome with Endodontic Implications and Treatment with Biologic Drugs », *J. Endod.*, vol. 41, n° 9, p. 1565-1570, sept. 2015, doi: 10.1016/j.joen.2015.04.005.
- [177] D. A. Vekic, J. Woods, P. Lin, et G. D. Cains, « SAPHO syndrome associated with hidradenitis suppurativa and pyoderma gangrenosum successfully treated with adalimumab and methotrexate: a case report and review of the literature », *Int. J. Dermatol.*, vol. 57, n° 1, p. 10-18, 2018, doi: 10.1111/ijd.13740.
- [178] A. Marí, A. Morla, M. Melero, R. Schiavone, et J. Rodríguez, « Diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible in SAPHO syndrome: A novel approach with anti-TNF therapy. Systematic review », *J. Cranio-Maxillofac. Surg.*, vol. 42, n° 8, p. 1990-1996, déc. 2014, doi: 10.1016/j.jcms.2014.09.004.
- [179] J. Vilar-Alejo *et al.*, « SAPHO syndrome with unusual cutaneous manifestations treated successfully with etanercept », *Acta Derm. Venereol.*, vol. 90, n° 5, p. 531-532, sept. 2010, doi: 10.2340/00015555-0895.
- [180] F. E. Abourazzak, H. Hachimi, N. Kadi, K. Berrada, S. Tizniti, et T. Harzy, « Etanercept in the treatment of SAPHO syndrome: Which place? », *Eur. J. Rheumatol.*, vol. 1, n° 3, p. 125-128, sept. 2014, doi: 10.5152/eurjrheumatol.2014.037.
- [181] L.-C. Sáez-Martín, S. Gómez-Castro, C. Román-Curto, I. Palacios-Álvarez, et E. Fernández-López, « Etanercept in the treatment of SAPHO syndrome », *Int. J. Dermatol.*, vol. 54, n° 6, p. e206-e208, juin 2015, doi: 10.1111/ijd.12675.
- [182] L. L. Zhang, J. X. Zhao, et X. Y. Liu, « Successful treatment of SAPHO syndrome with severe spinal disorder using entercept: a case study », *Rheumatol. Int.*, vol. 32, n° 7, p. 1963-1965, juill. 2012, doi: 10.1007/s00296-011-1916-9.
- [183] L. Zhang et Z. Gao, « Etanercept in the treatment of refractory SAPHO syndrome », *Am. J. Clin. Exp. Immunol.*, vol. 5, n° 4, p. 62-66, nov. 2016.
- [184] Y.-S. Su et C.-H. Chang, « SAPHO syndrome associated with acne conglobata successfully treated with etanercept », *J. Formos. Med. Assoc.*, vol. 114, n° 6, p. 562-564, juin 2015, doi: 10.1016/j.jfma.2013.10.001.
- [185] F. Abadín López et E. Revuelta Evrard, « Síndrome SAPHO: a propósito de un paciente con dolor osteomuscular torácico anterior y pustulosis palmoplantar, tratado

- exitosamente con golimumab », *SEMERGEN - Med. Fam.*, vol. 43, n° 4, p. 344-346, mai 2017, doi: 10.1016/j.semerng.2016.07.004.
- [186] X.-C. Sun *et al.*, « Failure of tocilizumab in treating two patients with refractory SAPHO syndrome: a case report », *J. Int. Med. Res.*, vol. 46, n° 12, p. 5309-5315, déc. 2018, doi: 10.1177/0300060518806105.
- [187] M. Colina *et al.*, « Dysregulation of P2X7 receptor-inflammasome axis in SAPHO syndrome: successful treatment with anakinra », *Rheumatology*, vol. 49, n° 7, p. 1416-1418, juill. 2010, doi: 10.1093/rheumatology/keq074.
- [188] D. Wendling, C. Prati, et F. Aubin, « Anakinra treatment of SAPHO syndrome: short-term results of an open study », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 71, n° 6, p. 1098-1100, juin 2012, doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200743.
- [189] D. Wendling, F. Aubin, F. Verhoeven, et C. Prati, « IL-23/Th17 targeted therapies in SAPHO syndrome. A case series », *Joint Bone Spine*, vol. 84, n° 6, p. 733-735, déc. 2017, doi: 10.1016/j.jbspin.2017.05.016.

PRZYBYLOWSKI, Sophie - L'utilisation des biothérapies dans le syndrome S.A.P.H.O.

111 feuilles ; 29 illustrations ; 11 tableaux ; 30 cm.- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1 ; 2021 ; N° .

Résumé

Le syndrome S.A.P.H.O. est une pathologie auto-inflammatoire rare caractérisée principalement par la présence simultanée ou non de synovites, acné, pustulose, hyperostoses et ostéites qui constituent cet acronyme. Depuis sa « découverte », aucun traitement dit « classique » n'a pu donner une réponse satisfaisante aux patients. Les biothérapies dirigées contre certaines cytokines pro-inflammatoires constituent donc un espoir dans la prise en charge de ce syndrome. Cette thèse recense de manière exhaustive toutes les utilisations de biothérapies dans le traitement du syndrome S.A.P.H.O. publiés dans la littérature au niveau mondial. 9 molécules ont été utilisées, il s'agit de l'infliximab, de l'etanercept, de l'adalimumab, du certolizumab pegol, du golimumab, de l'anakinra, du tocilizumab, de l'ustékinumab et du sécukinumab.

Abstract

The S.A.P.H.O. syndrome is a rare auto-inflammatory disease characterized mainly by the simultaneous presence or not of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis wich contitute its acronyme. Since its « discovery », no so-called « classic » treatment has been able to releve patients in a satisfactory way. Biologics aiming pro-inflammatory cytokines now offer hope in the management of this syndrome. This thesis exhaustilely lists all the uses of biologics in the treatment of S.AP.H.O. syndrome published in the literature worldwide. 9 drugs were used : infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumb pegol, golimumab, anakinra, tocilizumab, ustekinumab and secukinumab.

Rubrique de classement : **RHUMATOLOGIE**

Mots-clés : S.A.P.H.O., synovite, acné, pustulose, hyperostose, ostéite, maladie auto-inflammatoire, maladie rare, biothérapies, infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab, anakinra, ustékinumab, sécukinumab

Mots-clés anglais MeSH : S.A.P.H.O., synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis, auto-inflammatory disease, rare disease, biologics, infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab, anakinra, ustekinumab, secukinumab

Président : Mr RENAULT Jacques

JURY :
Assesseurs : Mme PERDRIGER Aleth [directeur de thèse]
Mr LAGENTE Vincent