

MALADIE DE CROHN

Maladie de Crohn et syndrome SAPHO, au cours d'un traitement à l'infliximab : cas clinique et revue de la littérature

CAS
CLINIQUE

Marc VAN DEN EYNDE (1), Katrien LECLUYSE (1), Cristiano CHIOCCIOLI (1), Marie BROUCKAERT (2),
Emmanuelle CAUSSIN (3), Pierre LAMMENS (1)

(1) Service de Gastroentérologie ; (2) Service de Dermatologie ; (3) Service de Rhumatologie, Clinique Saint-Jean, Bruxelles.

RÉSUMÉ

Le cas d'une malade turque de 40 ans est rapporté pour illustrer une association de maladie de Crohn iléale sévère avec une pustulose palmoplantaire et une spondylite aseptique, dans le cadre d'un syndrome SAPHO.

La particularité du cas est le déclenchement du syndrome trois mois après instauration d'un traitement à l'infliximab (Remicade®), plutôt préconisé comme traitement du syndrome SAPHO.

La relation mal précisée entre maladie de Crohn, syndrome SAPHO et infliximab est discutée.

SUMMARY

Crohn's disease and the SAPHO syndrome during treatment with infliximab: a case report and review of literature

Marc VAN DEN EYNDE, Katrien LECLUYSE, Cristiano CHIOCCIOLI,
Marie BROUCKAERT, Emmanuelle CAUSSIN, Pierre LAMMENS

(Gastroenterol Clin Biol 2007;31:607-610)

We report the case of a 40 year-old Turkish woman with severe ileal Crohn's disease associated with palmoplantar pustulosis and aseptic spondylitis, also known as the SAPHO syndrome.

However, in the present case, the syndrome developed three months after starting infliximab (Remicade®) therapy, which is generally used to treat the SAPHO syndrome.

This case-report discusses the unclear relationship between Crohn's disease, the appearance of a SAPHO syndrome and treatment with infliximab.

Introduction

La maladie de Crohn a des manifestations articulaires et cutanées bien connues (spondylarthropathie, érythème noueux, pyoderma gangrenosum, syndrome de Sweet, etc.).

L'association à une pustulose palmoplantaire et à une ostéite aseptique, dans le cadre d'un syndrome de SAPHO, est plus rare mais décrite.

Si quelques cas d'apparition ou d'aggravation de lésions cutanées après traitement par anti-TNF-alpha ont été décrits, l'apparition d'un syndrome SAPHO complet et typique, trois mois après l'instauration d'un traitement par infliximab, n'a apparemment jamais été évoquée.

Observation

Une femme, d'origine turque, non fumeuse, âgée de 40 ans, présente en 1993, en cours de grossesse, un syndrome péritonéal aigu, obligeant à une résection iléocolique droite en urgence pour maladie de Crohn perforée (granulomes retrouvés dans la pièce opératoire). Elle développe ensuite une récurrence postopératoire iléale objectivée par coloscopie. Un traitement par mésalazine 1 g 3 fois/j en continu et corticoïdes à doses dégressives est mis en place. En novembre 1995, une nouvelle récurrence d'iléite sévère fait instaurer un traitement par azathioprine à la dose

de 100 mg/j avec poursuite de la mésalazine et administration intermittente de corticoïdes oraux ou de budésonide par cures courtes. En juin 2003, elle développe un syndrome occlusif iléal qui aboutira en avril 2004 à un plastron inflammatoire avec sténose serrée. La sténose iléale serrée contre-indique la prescription d'infliximab à ce moment. Malgré une antibiothérapie, la persistance des symptômes oblige, après hyperalimentation parentérale, à une réintervention chirurgicale le 23 août 2004, avec résection de l'iléon pathologique et de trajets fistuleux vers l'estomac et le duodénum. Vu les récurrences antérieures et la résistance à l'azathioprine, un traitement par infliximab (5 mg/kg) est instauré dans le postopératoire, toujours sous couverture d'azathioprine à 100 mg. La première dose est donnée le 21 septembre 2004 sans complication et la deuxième dose le 29 novembre 2004. Le 3 janvier 2005, la malade est hospitalisée pour abcès amygdalien qui évoluera favorablement sous une antibiothérapie par amoxicilline-clavulanate. Elle développera, ensuite, lors de cette même hospitalisation, une éruption palmoplantaire évoluant vers une pustulose, avec extension au niveau des jambes (figures 1 et 2). Elle présente parallèlement des douleurs osseuses migratrices des hanches, des cuisses et du dos. Biologiquement, il existe un syndrome inflammatoire progressif avec CRP atteignant 12,3 mg/dL (normal < 0,5 mg/dL), le reste des paramètres biologiques étant normaux.

Le CT-Scan de la colonne n'objective qu'une discrète discopathie L4-L5, d'ailleurs déjà connue antérieurement. La scintigraphie osseuse montre un foyer d'hyperfixation modérée de la partie gauche du plateau vertébral supérieur de L5. L'IRM dorsolombaire montre des lésions de spondylite pluriétagée dorsolombaire (figures 3a et 3b). Les hémocultures prélevées malgré l'absence de syndrome fébrile demeurent négatives. Le facteur antinucléaire (FAN) s'est positivé sous infliximab à 1/160. L'HLA-B27 est négatif. La recherche d'anticorps anti-infliximab n'a pu être faite. L'évolution digestive de la malade est excellente. Une iléocoloscopie ne montre aucune lésion évolutive de maladie de Crohn.

Sur l'aspect cutané de pustulose palmoplantaire et sur le tableau d'ostéite vertébrale aseptique, le diagnostic de syndrome SAPHO est retenu.

L'absence de réponse aux antibiotiques (céfotaxime 2 g 3 fois/j) et de bactériologie positive excluait un syndrome infectieux.

Tirés à part : P. LAMMENS, Service de Gastroentérologie,
Clinique Saint-Jean, boulevard du Jardin Botanique 32, 1000 Bruxelles.
E-mail : gaen@clstjean.be



Fig. 1 – Pustulose palmaire.
Palmar pustulosis.



Fig. 2 – Pustulose plantaire.
Plantar pustulosis.

Discussion

Ce cas complète la série de cas cliniques précédemment décrits associant MICI (maladie inflammatoire chronique de l'intestin) et syndrome SAPHO (acronyme de synovite, acné, pustulose palmoplantaire, hyperostose et ostéite) [1-5]. Ce diagnostic a été évoqué d'après les critères de Kahn et al. [6], codifié depuis

1994 (tableau I). La présentation clinique et paraclinique de cette maladie rapportait, en effet, les deux critères diagnostiques cardinaux de ce syndrome, à savoir une ostéite (spondylite) aseptique multiétagée comme démontrée à l'IRM du rachis, ainsi qu'une pustulose palmoplantaire.

Il s'agit d'une maladie peu fréquente, touchant surtout l'enfant et le jeune adulte (30 à 50 ans) [2, 4, 6, 7]. La présentation clinique doit évoquer ce syndrome devant l'association de douleur

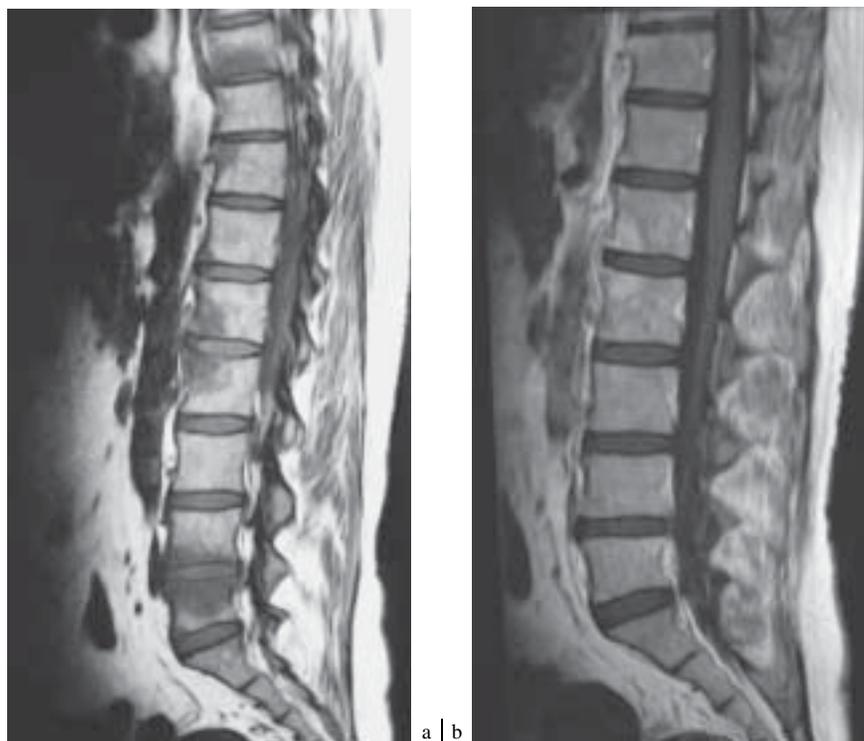


Fig. 3 – a) IRM séquence en pondération T1 : lésions inflammatoires, hypointenses, des corps vertébraux de D9, D11, L1, L2, L4 et L5 ; b) IRM pondération T1 : rehaussement après injection de gadolinium, de la lésion situé en L1 et L2.

a) MRI/T1 weighted image: inflammatory lesions, with low signal of the vertebral corpus of T9, T11, L1, L2, L4 and L5; b) MRI/T1 weighted image: high signal with contrast uptake of the lesion of L1 and L2.

Tableau I. – Critères proposés pour l'inclusion dans le syndrome SAPHO [6].
Proposed criteria for inclusion in the SAPHO syndrome [6].

Ostéite chronique multifocale
– sans lésion cutanée
– atteignant le thorax, la colonne vertébrale, le bassin
– stérile
Atteinte articulaire aiguë ou chronique associée à :
– une pustulose palmo-plantaire
– un psoriasis pustuleux palmoplantaire
– une acné sévère
– une hydrosadénite (Verneuil)
Ostéite mono ou polyostéotique stérile associée à :
– une pustulose palmoplantaire
– un psoriasis pustuleux palmoplantaire
– un psoriasis vulgaire
– une acné sévère
– une hydrosadénite (Verneuil)

ostéoarticulaire de type inflammatoire ainsi qu'une atteinte cutanée (acné ou pustulose le plus fréquemment). Les examens paracliniques démontrent très souvent un syndrome inflammatoire biologique modéré, une condensation osseuse, une hyperostose ou une atteinte érosive des amphiarthroses à la radiologie standard ou au scanner, ainsi qu'une hyperfixation à la scintigraphie osseuse. L'IRM permet de mieux objectiver les remaniements inflammatoires et d'éliminer une hypothèse infectieuse ou tumorale. En cas de doute, la biopsie osseuse à visée anatomopathologique ou bactériologique est proposée [1-4, 6, 8].

Dans notre observation, une image de condensation osseuse n'a pas été retrouvée. L'IRM du rachis évoquait plutôt une spondylite inflammatoire pluriétagée. Les critères de diagnostic du syndrome SAPHO sont repris dans le tableau I. Vu l'évidence clinique, une biopsie osseuse est apparue inutile.

La pathogénie du syndrome reste inconnue. On incrimine un facteur génétique matérialisé notamment par l'antigène HLA B27 présent dans 15 à 30 % des cas, donc moins souvent qu'au cours des spondylarthropathies mais bien plus fréquemment que dans la population générale [1, 2, 4-7]. Dans le cas rapporté, cette recherche est négative. Le rôle du *Propionibacterium acnes* est également incriminé (lésions cutanées) [6, 7]. L'évolution est très variable et peut être chronique (durée d'évolution jusqu'à 20 ans) ou évoluer par poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues [3, 6].

L'association MICI (« IBD »)-syndrome SAPHO est décrite et représenterait 5 à 10 % de l'ensemble des syndromes SAPHO, ce qui rend cette association probablement significative compte tenu de la faible prévalence des deux affections dans la population générale. Cette association reste néanmoins très peu décrite [1-5]. Elle serait plus fréquente dans la maladie de Crohn que dans la rectocolite ulcéro-hémorragique (avec un rapport de 2 à 4 sur 1 en fonction des observations) [1-3]. L'évolution serait indépendante, un SAPHO pouvant précéder ou suivre de plusieurs années le diagnostic de MICI. La physiopathologie rejoint celle des spondylarthropathies entéropathiques (axe synovio-amphiarthrose et muqueuse intestinale) [1, 3].

La possible relation de causalité entre la prescription d'un traitement par infliximab et l'apparition d'un syndrome SAPHO n'a jamais été décrite. Les quelques articles relatant la prescription d'anti-TNF-alpha dans le syndrome SAPHO démontrent plutôt des résultats encourageants dans son traitement [9, 10]. Il existe, par contre, plusieurs observations (plus d'une dizaine) relatant la survenue ou l'exacerbation de lésions cutanées pustuleuses (entre autre palmoplantaires) et de type psoriasiforme au décours d'un traitement par infliximab [11-14]. Il s'agissait, dans la plupart des cas rapportés, de MICI ou d'arthrites rhumatoïdes. Actuellement, la pathogénie n'est pas comprise car il

semble aujourd'hui bien reconnu que l'utilisation d'anti-TNF-alpha semble particulièrement efficace dans le traitement des lésions de psoriasis. L'hypothèse est une variation du taux de TNF-alpha au sein de ces lésions cutanées modulée par une sensibilité différente des lymphocytes T à l'infliximab. Le rôle éventuel d'auto-anticorps (anti-TNF-alpha chimérique) précipitant ces lésions n'est pas exclu. Dans le cas de notre malade, un rapprochement avec ces observations peut être fait, si on considère que le syndrome SAPHO représente une entité nosologique très proche du psoriasis (spondylarthropathies séronégatives).

Une autre relation, la survenue du syndrome SAPHO dans le décours d'un abcès amygdalien, peut être également discutée. Comme pour l'utilisation d'infliximab, la survenue d'un syndrome SAPHO dans le décours d'une infection bactérienne n'a jamais été décrite. Par contre, il est également décrit la survenue de lésions cutanées de type psoriasis dans le décours d'infections bactériennes et plus particulièrement après des infections streptococciques de la sphère ORL (via la production d'un superantigène activant les lymphocytes T) [15, 16]. Dans notre observation, l'origine streptococcique de cet abcès n'est pas prouvée, bien qu'elle soit hautement probable. Comme facteurs déclenchants hypothétiques chez notre malade, on pourrait retenir une immunodépression dans le décours du traitement par infliximab, ayant pu conduire à la survenue d'un abcès bactérien (peut-être streptococcique), qui dans un contexte de maladie de Crohn aurait finalement abouti à déclencher le syndrome SAPHO.

Le traitement du syndrome SAPHO n'est pas bien codifié à l'heure actuelle et repose sur la prescription d'AINS, formellement contre-indiqués dans les MICI, ou de sulfasalazine à visée symptomatique. Les corticoïdes semblent également avoir une place et permettent de prendre en charge simultanément les atteintes digestives et rhumatismales [5, 6, 8]. Quelques essais menés avec différents immunomodulateurs sont concluants. Dans la plupart des cas, un traitement par méthotrexate est instauré et semble efficace [3-5]. Des essais ont été menés avec les anti-TNF-alpha qui semblent prometteurs [9, 10]. Un traitement à visée ostéotrope est également nécessaire (biphosphonates et/ou plus rarement calcitonine) [17]. Le bénéfice possible de l'azithromycine a également été décrit probablement pour ses propriétés immunomodulatrices [18].

Dans l'observation rapportée, l'évolution clinique est modérément favorable, avec régression lente et imparfaite des douleurs et de l'éruption cutanée ainsi que du syndrome inflammatoire biologique (CRP revenue à 2,7 mg/dL), après administration de 60 mg de pamidronate, courte cure de clarithromycine (500 mg 2 fois/j) et prise continue de sulfasalazine (3 g/j), de méthyl-prednisolone (8 mg/j) et méthotrexate oral (7,5 puis 10 et 12,5 mg par semaine avec prise le lendemain de 10 mg d'acide folique). L'évolution à moyen terme reste satisfaisante en juin 2006. Les corticoïdes ont pu être progressivement diminués et seront arrêtés. La maladie de Crohn iléale semble quiescente. Les lésions cutanées palmoplantaires sont cicatricielles et l'atteinte rhumatismale est supportable avec stabilité des lésions à l'IRM de contrôle.

En cas d'évolution défavorable, l'administration itérative de hautes doses de corticoïdes pourrait être réalisée. La réadministration d'infliximab est la dernière alternative. Elle n'apparaît justifiée qu'en cas de récurrence sévère et mal contrôlée de la maladie de Crohn digestive et avec une extrême prudence en raison des doutes étiologiques sur la relation SAPHO-infliximab soulevée par la chronologie des faits.

RÉFÉRENCES

1. Kahn MF, Bouchon JP, Chamot AM, Palazzo E. Entérocolopathies chroniques et syndrome SAPHO ; 8 observations. Rev Rhum Mal Osteoartic 1992;59:91-4.

2. Dharancy S, Talbodec N, Asselah T, Hachulla E, Delaporte E, Cortot A, et al. Le syndrome SAPHO, une manifestation extra-digestive rare de la maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:240-3.
3. Schilling F, Marker-Hermann E. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in association with chronic inflammatory bowel disease: enteropathic CRMO. *Z Rheumatol* 2003;62:527-38.
4. Schilling F, Kessler S. SAPHO syndrome: clinico-rheumatologic and radiologic differentiation and classification of a patient sample of 86 cases. *Z Rheumatol* 2000;59:1-28.
5. Hayem G, Bouchaud-Chabod A, Benali K, Roux S, Palazzo E, Silberman-Hoffman O, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:159-71.
6. Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome. *Baillières Clin Rheumatol* 1994;8:333-62.
7. Chamot AM, Benhamou C, Kahn MF, Beraneck L, Prost A. Le syndrome acné putulose hyperostose ostéite (SAPHO). Résultats d'une enquête nationale : 85 observations. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987;54:187-96.
8. Kahn MF. Actualité du syndrome SAPHO. *Presse Med* 1995;24:338-40.
9. Wagner AD, Andresen J, Jendro MC, Hulsemann JL, Zeidler H. Sustained response to tumor necrosis factor alpha-blocking agents in two patients with SAPHO syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:1965-8.
10. Massara A, Cavazzini PL, Trotta F. In SAPHO syndrome anti-TNF-alpha therapy may induce persistent amelioration of osteoarticular complaints, but may exacerbate cutaneous manifestations. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:730-3.
11. Dereure O, Guillot B, Jorgensen C, Cohen JD, Combes B, Guilhou JJ. Psoriatic lesions induced by antitumour necrosis factor alpha treatment : two cases. *Br J Dermatol* 2004;151: 506-7.
12. Starmans-Kool M, Peeters H, Houben L. Pustular skin lesions in patients treated with infliximab: report of two cases. *Rheumatol Int* 2005;25: 550-2
13. Kary S, Worm M, Audring H, Huscher D, Renelt M, Sörensen H, et al. New onset or exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with definite rheumatoid arthritis receiving tumour necrosis factor alpha antagonists. *Ann Rheum Dis* 2006;65:405-7.
14. Adams DR, Buckel T, Sceppa JA. Infliximab associated new-onset psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2006;5:178-9.
15. Leung DY, Travers JB, Giorno R, Norris DA, Skinner R, Aelion J, et al. Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis. *J Clin Invest* 1995;96:2106-12.
16. Owen CM, Chalmers RJ, O'Sullivan T, Griffiths CE. Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001976.
17. Amital H, Applbaum YH, Amar S, Daniel N, Rubinow A. SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:658-61.
18. Schilling F, Wagner AD. Azithromycin: The antiinflammatory and local immunomodulatory effects in chronic recurrent multifocal osteomyelitis – a preliminary communication. *Z Rheumatol* 2000; 59:352-3.