mt 2018 ; 24 (6) : 448-51

Manifestations ostéoarticulaires du syndrome de Sjögren

Amina Mounir, Nessrine Akasbi, Siham Driouach, Taoufik Harzy

Service de rhumatologie CHU Hassan II Fès, Faculté de médecine et de Pharmacie de Fes, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah-Fes
<aminafmpf@gmail.com>

Les manifestations ostéoarticulaires du syndrome de Sjögren (SS) sont fréquentes et constituent souvent le premier signe d'appel. Il s'agit d'arthralgies inflammatoires avec ou sans arthrite, de myalgies, de tendinopathies ou d'un syndrome algique diffus. Immunologiquement, on retrouve fréquemment un facteur rhumatoïde positif, des anticorps anti-SSA et anti-SSB, et parfois des anti-peptides cycliques citrullinés (CCP). Le traitement de l'atteinte articulaire fait appel en général aux antipaludéens de synthèse et au méthotrexate. L'avènement des biothérapies promet des progrès thérapeutiques, notamment les traitements ciblant le lymphocyte B (rituximab, anti-BAAF), qui ont donné des résultats encourageants. Des essais thérapeutiques de forte puissance sont en cours. Cet article propose une revue générale sur les manifestations rhumatologiques du Sjögren et leurs traitements.

Mots clés : syndrome de Sjögren, manifestation articulaire, traitement

Le syndrome de Sjögren (SS) est une maladie auto-immune systémique faisant partie des connectivites, caractérisée par une infiltration lymphocytaire diffuse de l'épithélium. Les manifestations cliniques sont variables, dominées par le syndrome sec oculo-buccal, la fatigue, la polyarthralgie inflammatoire et, plus rarement, des manifestations viscérales. La pathogénie est complexe et mystérieuse, impliquant des facteurs environnementaux, génétiques et immunologiques. Le diagnostic positif repose sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, biologiques et histologiques, aidé par les critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR) 2015. On parle de SS primitif (SSp) s'il n'est pas associé à une autre maladie auto-immune et de SS secondaire (SSs) s'il l'est. Dans cet article, on discutera les manifestations ostéoarticulaires du SS qui sont fréquemment observées. Leur gestion n'est pas toujours évidente.

Physiopathologie des manifestations ostéoarticulaires

La physiopathologie du SS est multifactorielle, faisant appel à de nombreux facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux. Les principaux acteurs en sont :

– le lymphocyte B (LB), qui produit les anticorps (anti-SSA et anti-SSB),

– le facteur rhumatoïde, qui maintient la réaction immunitaire,

– le facteur d'activation des LB (BAFF, pour *B cell-activating factor*) qui est synthétisé dans les glandes salivaires par les cellules épithéliales, les lymphocytes T et les LB.

Le BAFF, appelé encore BLyS, se fixe sur ses récepteurs au niveau du LB – qui sont le BAFF-R, l'antigène de maturation des cellules B (BCMA) et le TACI (pour *transmembrane activator and CAML interactor*) –, jouant un rôle essentiel dans la maturation, l'activation et la survie de cette cellule.

Tirés à part : A. Mounir

doi:10.1684/met.2018.0746

Pour citer cet article : Mounir A, Akasbi N, Driouach S, Harzy T. Manifestations ostéoarticulaires du syndrome de Sjögren. *mt* 2018 ; 24 (6) : 448-51 doi:10.1684/met.2018.0746

Un rôle important a été attribué à l'IL-6, aux cellules Th17, au CD22, etc. Ces éléments peuvent constituer des cibles thérapeutiques dans le SS. Les mécanismes responsables de l'arthrite au cours du SSp peuvent inclure des facteurs systémiques qui affectent le tissu articulaire secondairement, tels que des complexes immuns ou des médiateurs inflammatoires comme les cytokines et les chémokines, qui auront comme cible un composant structurel de l'articulation, induisant ainsi une réponse inflammatoire.

Manifestions ostéoarticulaires

L'atteinte ostéoarticulaire est fréquente au cours du SSp. Elle peut se présenter sous plusieurs formes, détaillées ci-dessous.

Atteinte articulaire

Il s'agit le plus souvent de polyarthralgie inflammatoire, sans synovite dans 75 % des cas [1]. C'est une polyarthralgie bilatérale, symétrique ou asymétrique, touchant préférentiellement les métacarpophalangiennes, les interphalangiennes proximales et les poignets. Elle peut également affecter les pieds, les chevilles, les genoux et les épaules. Habituellement, on ne note pas d'érosion ni de destruction articulaire [1]. L'arthrite est variable et peut disparaître d'une manière inexpliquée [2]. La protéine C réactive peut être élevée lors d'une polyarthrite. La vitesse de sédimentation est souvent accélérée en raison d'une hypergammaglobulinémie polyclonale objectivée à l'électrophorèse des protéines sériques. Le facteur rhumatoïde est positif dans environ 40 % des cas de SS. Il est associé à une prévalence significativement plus élevée des symptômes articulaires : 45 *versus* 33 % sans douleurs articulaires [3]. Les anti-CCP sont beaucoup moins présents dans le SS [1] par rapport à la polyarthrite rhumatoïde (PR). À l'imagerie, l'arthrite au cours du SS est souvent non érosive et non évolutive. L'échographie articulaire est plus sensible que l'examen clinique pour la recherche des synovites et que les radiographies standard pour la recherche d'érosions.

Atteinte tendineuse

L'atteinte ténosynoviale siège préférentiellement au niveau des doigts. Elle est responsable d'une limitation de l'extension ou d'un pouce adductus. Le tendon d'Achille peut également être touché. Habituellement, la tendinopathie est de courte durée, bien qu'elle puisse être chronique, conduisant à des ruptures tendineuses ou à un raccourcissement [2]. Par ailleurs, les patients peuvent développer une déviation ulnaire sévère des doigts, secondaire à l'inflammation des gaines tendineuses sous forme du rhumatisme de Jaccoud [3].

Atteinte musculaire

Elle se manifeste très fréquemment par des myalgies. Une forme modérée de myosite de « bas grade » avec des douleurs musculaires, une créatine phosphokinase modérément élevée et des changements mineurs à l'électromyogramme (EMG) sont parfois notés. Une vraie myosite est rarement observée, avec une perte musculaire, une faiblesse, des enzymes musculaires très élevées et une activité intense à l'EMG. L'IRM peut montrer des zones inflammatoires dans les groupes musculaires [2].

Fibromyalgie

La prévalence de la fibromyalgie est modérément élevée au cours du SSp. Elle est de 22 % selon une étude italienne [4]. La douleur de la fibromyalgie est présente presque quotidiennement, avec des poussées déclenchées par l'effort intense, le manque de sommeil et le stress.

Diminution de la densité minérale osseuse

La perte osseuse est fréquente au cours du SS. Elle est favorisée par plusieurs facteurs : l'inflammation chronique, l'utilisation de la corticothérapie systémique, l'acidose rénale tubulaire distale, l'hypovitaminose D et l'hypercalciurie liée à la néphrite interstitielle. L'association à d'autres maladies auto-immunes, comme la cirrhose biliaire primitive et la maladie cœliaque, est connue pour augmenter aussi le risque d'ostéoporose.

Ostéomalacie

L'ostéomalacie est rare au cours du SS ; seules quelques observations ont été rapportées dans la littérature [5]. L'ostéomalacie serait la conséquence de l'atteinte rénale tubulaire, par le biais, d'une part, de l'acidose métabolique, qui mobilise les tampons osseux et diminue l'activité de la phosphatase alcaline ostéoblastique, et d'autre part du diabète phosphaté, qui est le principal responsable, lui-même dû à la tubulopathie proximale ; l'acidose est parfois aggravée par l'hyperparathyroïdie secondaire à l'hypercalciurie [5].

Traitement des manifestations ostéoarticulaires du syndrome de Sjögren

De nombreuses modalités thérapeutiques sont disponibles pour gérer la douleur articulaire au cours du SS. Le but est de soulager le patient et d'obtenir une activité faible de la maladie.

Éducation et information thérapeutique

L'éducation thérapeutique est un volet important dans la prise en charge de la maladie. Le malade doit être informé sur les signes cliniques de sa maladie, les modalités thérapeutiques et le suivi.

Mesures non pharmacologiques

Les mesures non pharmacologiques gardent leur place dans le soulagement des patients souffrant du SS. L'application de chaleur humide avec un bain de paraffine peut aider à soulager la raideur matinale au niveau des mains. Un exercice doux – *e.g.*, le tai-chi, le yoga et la danse – peut aider à renforcer les muscles et à préserver la mobilité articulaire. Les suppléments nutritionnels, comme la glucosamine ou les huiles de poisson, peuvent aider certains patients. Enfin, l'élimination des produits laitiers, du pain et du sel excessif peut réduire les douleurs articulaires chez certains patients [6].

Traitement pharmacologique symptomatiques

Les antalgiques simples doivent être utilisés, en privilégiant le paracétamol qui n'a pas d'effet asséchant. De faibles doses de corticoïdes ont montré leur efficacité [7], mais leur utilisation est limitée par leurs effets secondaires habituels et ceux liés au SS, comme l'aggravation de la maladie parodontale et de la candidose buccale. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en cure courte peuvent être utilisés en cas de légères arthralgies intermittentes [8], mais leur tolérance est diminuée par l'exacerbation du reflux gastro-œsophagien et du reflux trachéal [3].

Traitements pharmacologiques de fond

Traitements classiques

L'hydroxychloroquine (HCQ) s'est révélée utile pour améliorer les arthralgies et les myalgies, et réduire l'utilisation des corticoïdes [9]. Il est utilisé à des doses de 6-8 mg/kg/j chez les patients atteints de SS avec une vitesse de sédimentation accélérée, des arthralgies ou des myalgies [3]. Quand l'arthralgie ou l'arthrite persistent, le méthotrexate (MTX) est indiqué, en débutant par 7,5 mg/sem [3]. L'association d'HCQ et de MTX est possible lorsque l'un des deux, employé seul, est insuffisant. En cas d'intolérance au MTX, on a recours au léflunomide [10] à la dose de 20 mg/j. La combinaison de MTX et de léflunomide est également utilisée avec un effet positif semblable à celui observé au cours de la PR, mais au profit des effets secondaires [3]. La sulfasalazine semble être moins tolérée et moins efficace dans le SS que la spondylarthrite [11]. L'utilisation de la cyclosporine est limitée à cause du risque de néphrite interstitielle à des doses supérieures à 3 mg/kg/j [12].

Traitements biologiques

Compte tenu des nouveautés dans la physiopathologie du SS, de nombreux traitements biologiques ont émergé dernièrement, élargissant l'arsenal thérapeutique du SS, mais avec une réponse variable.

Anti-facteur de nécrose tumorale alpha

Selon des études contrôlées en double aveugle [13, 14], l'anti-facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα) n'a pas montré d'efficacité dans le traitement du SSp. Néanmoins, ces études n'ont pas étudié spécifiquement l'effet d'anti-TNFα sur l'atteinte articulaire.

Anti-lymphocytes B

Rituximab. Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 exprimé à la surface du lymphocyte B. Deux essais cliniques randomisés rituximab *versus* placebo, TEARS et TRACTISS [15, 16], n'ont pas conclu à une amélioration des symptômes dus au SSp. Par ailleurs, le registre AIR [17] rapporte un bon effet chez soixante-quatorze patients avec atteinte systémique et une diminution de la médiane de l'ESSDAI de 11 à 7,5.

Bélimumab. Le bélimumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le BAFF, entraînant une déplétion des lymphocytes B sanguins en respectant les cellules B mémoires et une diminution du taux d'anticorps. L'étude ouverte BELISS [18] a utilisé le bélimumab à la dose de 10 mg/kg par intraveineuse, aux semaines 0, 2 et 4 puis toutes les quatre semaines chez des patients souffrant du SS. La réponse était surtout significative pour les atteintes systémiques modérées à sévères. L'analyse de l'effet sur l'atteinte articulaire n'était pas possible du fait du nombre limité des patients avec manifestations rhumatologiques inclus dans cette étude.

Épratuzumab. L'épratuzumab est un anticorps humanisé anti-CD22 modulateur de l'activité du lymphocyte B. Une étude ouverte [19] a évalué, chez seize patients atteints de SSP, l'effet de l'épratuzumab sur les fonctions salivaires et lacrymales, la fatigue, la vitesse de sédimentation et les immunoglobulines G avec quatre perfusions à deux semaines d'intervalle. Les auteurs concluent à un effet prometteur.

Baminércept. Le baminércept est un inhibiteur de la voie des lymphotoxines, qui est une voie importante dans l'organisation des tissus lymphoïdes. Dans une étude présentée au cours de l'ACR 2015, les auteurs ont utilisé le baminércept en injection sous-cutanée hebdomadaire pendant vingt-quatre semaines, chez cinquante-deux patients atteints de SSp. Ce traitement n'apparaît pas plus efficace que le placebo pour lutter contre la sécheresse buccale et il n'y avait pas de différence en termes de résultat au test de Schirmer, d'atteinte oculaire, de fatigue ou de douleurs articulaires [20]. Cependant, une amélioration significative de l'ESSDAI (pour *Eular Sjögren syndrome*

disease activity index) a été notée. Deux cas de toxicité hépatique ont été notés.

Conclusion

Les manifestations rhumatologiques du SS sont fréquentes. Ils peuvent se présenter sous forme de polyarthralgie et parfois polyarthrite non érosive, myalgies et autres. La physiopathologie de l'atteinte ostéoarticulaire est complexe et mal connue, entraînant une réponse thérapeutique aléatoire. Des essais randomisés contrôlés spécifiques sur l'atteinte articulaire dans le SS, en matière de traitements classiques et biologiques, sont nécessaires.

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Haga HJ, Peen E. A study of the arthritis pattern in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2007 ; 25 : 88-91.

2. Hughes G. *Sjögren's syndrome in clinical practice*. Switzerland : Springer International Publishing, 2014.

3. Robert I, Fox Carla M. *Sjögren's syndrome practical guidelines to diagnosis and therapy*. Switzerland : Springer International Publishing, 2011.

4. Ostuni P, Botsios C, Sfriso P, *et al*. Fibromyalgie chez les patients italiens atteint d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *Rev Rhum* 2002 ; 69(1) : 56-63.

5. Aerts J, Vigouroux C, Fournier P, Cariou D, Pasquier P. Ostéomalacie d'origine rénale révélatrice d'un syndrome de Gougerot Sjogren. *Rev Med Interne* 1994 ; 15 : 43-7.

6. Alan N, Baer MD. Joint pain and Sjögren's syndrome. *Moist Seek* 2011 ; 29(3).

7. Bjerrum K, Prause JU. Primary Sjogren's syndrome: a subjective description of the disease. *Clin Exp Rheumatol* 1990 ; 8 : 283-8.

8. Alan N, Baer MD. Joint pain and Sjögren's syndrome. *Moist Seek* 2011 ; 29(3).

9. Fox RI, Chan E, Benton L, Fong S, Friedlaender M, Howell FV. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine. *Am J Med* 1988 ; 85 : 62-7.

10. Thanou-Stavraki A, James JA. Primary Sjogren's syndrome: current and prospective therapies. *Semin Arthritis Rheum* 2008 ; 37(5) : 273-92.

11. Imai F, Suzuki T, Ishibashi T, Ohno S, Tanaka M, Dohi Y. Sulfasalazine therapy for hypergammaglobulinemia in patients with Sjögren's syndrome. *Arerugi* 1994 ; 43(1) : 68.

12. Dalavanga YA, Detrick B, Hooks JJ, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Effect of cyclosporin A on the immunopathological lesion of the minor salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1990 ; 46 : 89-92.

13. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, *et al*. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome [TRIPSS]. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 1270-6.

14. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, *et al*. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 2240-5.

15. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, *et al*. Tolerance and efficacy of rituximab in primary Sjögren syndrome: Results of the randomized controlled trial TEARS. *Ann Intern Med* 2014 ; 160(4) : 233-42.

16. Brown S, Navarro Coy N, Pitzalis C, *et al*. The TRACTISS protocol: a randomised double blind placebo controlled clinical trial of anti-B-cell therapy in patients with primary Sjögren's syndrome. *BMC Musculoskelet Disord* 2014 ; 15 : 21.

17. Cinquetti G, Larroche C, Combe B, *et al*. Efficacité du rituximab sur les manifestations systémiques du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif : résultats sur 78 patients du registre AIR. *Rev Med Interne* 2012 ; 33(S1) : 43.

18. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, *et al*. .Efficacy and safety of bélimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis* 2015 ; 74(3) : 526-31.

19. Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, *et al*. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjogren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther* 2006 ; 8 : R129.

20. StClair EW, Baer AN, Wei C, *et al*. The clinical efficacy and safety of baminercept, a lymphotoxin-beta receptor fusion protein, in primary Sjögren's syndrome: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2018 ; 70(9) : 1470-80, http://acrabstracts.org/abstract/the-clinical-efficacy-and-safety-of-baminercept-a-lymphotoxin-beta-receptor-fusion-protein-in-primary-sjogrens-syndrome-results-from-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-phase-ii-trial/.