

Traitement

Le syndrome de Sjögren primaire, une maladie systémique: partie 2

Dr méd. Mathias Aeby, PD Dr méd. Britta Maurer, Prof. Dr méd. Oliver Distler

Klinik für Rheumatologie, UniversitätsSpital Zürich, Zürich



Alors que la partie 1¹ de cet article de revue, qui est parue dans le précédent numéro du *Forum Médical Suisse*, a résumé l'épidémiologie, la pathogenèse, les manifestations cliniques et le diagnostic du syndrome de Sjögren primaire, cette deuxième partie explique les possibilités thérapeutiques. Ces dernières visent essentiellement à soulager les symptômes et à prévenir les complications et elles requièrent une approche interdisciplinaire.

Généralités

L'aspect problématique dans le traitement du syndrome de Sjögren primaire est le manque d'études cliniques randomisées et contrôlées de bonne qualité. Les traitements sont essentiellement empiriques [1]. Il existe uniquement des preuves concluantes pour le traitement des symptômes de sécheresse (pilocarpine, céviméline, cyclosporine topique en cas de xérophtalmie modérée à sévère) [2]. Les recommandations reposent majoritairement sur des avis d'experts et sur les expériences ou les études portant sur d'autres maladies rhumatismales inflammatoires, telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou le lupus érythémateux systémique (LES). Les traitements visent avant tout à soulager les symptômes et à prévenir les complications. En raison des atteintes oculaires et buccales fréquentes, la prise en charge interdisciplinaire de pair avec des ophtalmologues et dentistes est essentielle et, en fonction des atteintes d'organes supplémentaires, elle doit également intégrer d'autres spécialistes. Le traitement des symptômes de sécheresse reste purement symptomatique et malheureusement, il s'avère souvent décevant. En revanche, un traitement systémique est souvent indiqué en cas d'atteinte extra-glandulaire. Il est essentiel de sélectionner les bons patients pour un traitement immunosuppresseur.

La surveillance dépend de la sévérité de la maladie. Les patients avec maladie stable et symptômes de sécheresse peuvent par ex. se soumettre à des contrôles une fois par an; chez les patients présentant des symptômes extra-glandulaires, des contrôles plus fréquents sont nécessaires, par ex. tous les 3–6 mois. A l'examen

clinique, il convient d'être particulièrement attentif à la présence de lymphadénopathies, d'une hypertrophie des glandes salivaires, d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie.

Symptômes de sécheresse

Des mesures générales doivent être prises, comme par ex. veiller à une hygrométrie suffisante et à des apports hydriques suffisants, réduire ou arrêter si possible les médicaments favorisant les symptômes de sécheresse, éviter le vent, la fumée de cigarette, le travail prolongé sur écran, ainsi que l'alcool, la caféine, la nicotine et les boissons acides. Les muqueuses sèches doivent être hydratées plusieurs fois par jour.

Xérostomie

La xérostomie reste difficile à traiter. Tout patient souffrant de xérostomie devrait utiliser un dentifrice à base de fluor afin de prévenir la survenue de caries [3]. Outre les mesures générales mentionnées ci-dessus, il est possible de recourir à des sprays humectants ou à des produits stimulant la salivation, tels que des chewing-gums sans sucre, des pastilles ou des fruits secs. En cas de sécheresse buccale modérée à sévère et de sécrétion résiduelle, il est possible d'administrer des agonistes muscariniques comme la pilocarpine, mais il est fréquent que leur utilisation soit limitée par des effets indésirables (flush, transpiration, céphalées, nausées, diarrhée, pharyngite, douleurs abdominales). La pilocarpine devrait être prise durant au minimum 6 semaines avant de prendre une décision quant à la pour-

1 «Le syndrome de Sjögren primaire, une maladie systémique: partie 1» est paru dans le numéro 47/2017 du *Forum Médical Suisse*.



Mathias Aeby

suite du traitement. Alternativement, des gouttes de pilocarpine 1% (3–4× par jour) peuvent être administrées. La céviméline mentionnée dans la littérature n'est pas autorisée en Suisse.

En raison de la xérostomie et du risque accru de caries, une hygiène dentaire régulière (par ex. contrôle tous les 3–6 mois) et une hygiène buccale optimale sont essentielles. Il convient de noter que les caisses-maladie prennent en charge les coûts (garantie de prise en charge des coûts), car il s'agit d'atteintes dentaires causées par une maladie.

Xérophtalmie

Le traitement est fonction de la sévérité. Dans tous les cas, des mesures générales (comme mentionné précédemment) et une bonne hygiène du bord des paupières sont ici aussi essentielles; en outre, des larmes artificielles (par ex. à base d'acide hyaluronique ou de carboxyméthylcellulose) ou des pommades ophtalmiques devraient être appliquées plusieurs fois par jour [3]. Les pommades ophtalmiques sont appliquées la nuit, car elles ont une durée d'action prolongée et peuvent altérer la vision en raison de leur viscosité. En cas de réponse insuffisante, de la cyclosporine peut être appliquée localement (0,05% 2× par jour) ou des bouchons méatiques peuvent être mis en place. Le traitement anti-inflammatoire topique par cyclosporine peut être envisagé en cas de maladie modérée à sévère et devrait être aussi bref que possible [2], sachant qu'un effet positif n'a pas pu être observé au-delà de 6 mois de traitement. Les bouchons méatiques sont posés afin d'obturer les canaux lacrymaux et ainsi inhiber l'écoulement lacrymal, soit de manière temporaire soit de manière permanente. Les collyres à base de sérum autologue représentent une autre option [3].

Symptômes extra-glandulaires

En cas de symptômes extra-glandulaires, un traitement systémique est parfois indiqué, sachant toutefois que seul un faible nombre d'études contrôlées et randomisées se sont concentrées sur ces manifestations. Le traitement dépend de l'atteinte organique et du degré de sévérité. Seuls quelques aspects sont abordés dans les lignes qui suivent.

Arthralgies/artrites

En cas d'arthralgies et en particulier d'arthrites, des traitements systémiques entrent également en ligne de compte en plus des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Là aussi, les preuves disponibles sont peu abondantes et reposent essentiellement sur des avis d'experts et sur l'expérience clinique acquise à la fois

pour le traitement du syndrome de Sjögren primaire et pour le traitement d'autres maladies rhumatismales. Outre les glucocorticoïdes par voie orale (≤ 15 mg/j) et les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes, le traitement de base comprend aussi en premier lieu l'hydroxychloroquine [2, 3]. L'utilisation de l'hydroxychloroquine repose sur des études rétrospectives et ouvertes. Il convient de mentionner que deux études cliniques randomisées ne sont pas parvenues à prouver de manière certaine l'efficacité sur les manifestations articulaires, ce qui n'était cependant pas le critère d'évaluation primaire de ces études. En cas de réponse insuffisante, la prochaine étape consisterait à administrer du méthotrexate, soit en monothérapie soit en association avec l'hydroxychloroquine. L'efficacité de ce traitement n'est pas confirmée et la posologie optimale est incertaine [2]. Les données relatives aux autres traitements de base conventionnels (léflunomide, imurek, cyclosporine, salazopyrine) sont également limitées, mais ces options peuvent être tentées en fonction de la tolérance et de la réponse aux médicaments mentionnés ci-dessus. Les auteurs préconisent de ne pas administrer de sulfasalazine en raison de l'association avec le LES en cas de collagénoses. Il est absolument essentiel de faire la distinction stricte avec le syndrome fibromyalgique afin d'éviter un «surtraitement».

Fatigue

Dans la pratique clinique quotidienne, la fatigue représente un dilemme thérapeutique, comme c'est également le cas dans les autres collagénoses, et elle très invalidante pour les patients. Il est essentiel dans la pratique clinique quotidienne de rechercher les causes pouvant être corrigées (par ex. carence en fer, dysthyroïdie, dépression ou syndrome d'apnée du sommeil) et de les traiter en conséquence. Les patients doivent tout particulièrement être informés de l'importance d'une activité physique suffisante. En cas de syndrome fibromyalgique concomitant, le traitement devrait être mis en œuvre conformément aux recommandations correspondantes [4]. Il convient toutefois de mentionner que les médicaments utilisés peuvent avoir des effets indésirables renforçant la sécheresse (par ex. antidépresseurs tricycliques, tramadol). Plusieurs préparations ont été évaluées dans des études cliniques randomisées, mais aucun effet n'a pu être démontré (acides gras polyinsaturés, déhydroépiandrosterone [DHEA], hydroxychloroquine) [2]. Concernant les agents biologiques, des études cliniques randomisées sont uniquement parvenues à démontrer un certain effet pour le rituximab, mais cet effet était modéré dans le meilleur des cas.

Rôle des médicaments biologiques

Au cours des dernières années, l'intérêt porté aux traitements biologiques a augmenté parallèlement à la compréhension croissante de la pathogenèse. Ainsi, le rituximab, le bélimumab, et l'abatacept, par exemple, mais également les inhibiteurs du TNF ont été étudiés. Au vu de l'état actuel des données, le rôle des médicaments biologiques dans le traitement du syndrome de Sjögren primaire est encore sujet à controverse, étant donné qu'aucune étude randomisée et contrôlée n'est jusqu'à présent parvenue à apporter la preuve reproductible de leur efficacité [2]. De nombreuses études ouvertes ont certes pu mettre en évidence un effet, mais dans la plupart des études randomisées contrôlées qui ont été publiées, le critère d'évaluation primaire n'a finalement pas été atteint. Il convient toutefois de mentionner que les critères d'évaluation primaires choisis étaient des symptômes bénins (sécheresse, fatigue, qualité de vie), qui ne changeaient généralement pas au cours de la courte période d'étude. En outre, les patients présentant des symptômes extra-glandulaires étaient relativement peu nombreux au sein de l'étude [5]. Le ESSDAI («EULAR Sjögren's syndrome disease activity index») sera à l'avenir un meilleur paramètre. Les paragraphes qui suivent traitent des données les plus actuelles.

Rituximab

Sur la base du contexte physiopathologique mentionné précédemment avec des preuves de plus en plus nombreuses du rôle essentiel des cellules B dans le syndrome de Sjögren, un traitement ciblant les cellules B est justifié. Le rituximab est le traitement du syndrome de Sjögren primaire le mieux étudié jusqu'à présent. Il a ainsi été évalué chez plus de 600 patients dans le cadre d'études contrôlées ou non contrôlées [6]. Plusieurs études ouvertes ont pu mettre en évidence une amélioration des symptômes de sécheresse, de la fatigue, des douleurs, de la qualité de vie, ainsi que des manifestations systémiques. Jusqu'à présent, quatre études randomisées et contrôlées ont été menées [7, 8]. Dans la première étude, de petite taille (incluant 17 patients), une certaine amélioration de la fatigue a été mise en évidence, mais le critère d'évaluation primaire n'a pas été atteint (réduction de 20% du score de fatigue exigée). Dans la seconde, également de petite taille (incluant 30 patients), il a pu être montré que le débit salivaire (stimulé et non stimulé) s'est amélioré sous rituximab. Dans une troisième étude plus vaste menée en France en 2014 chez 120 patients (TEARS), le critère d'évaluation primaire n'a pas été atteint après 24 semaines (amélioration subjective d'au moins 30 mm sur

l'EVA [échelle visuelle analogique] dans au moins deux des quatre domaines, qui étaient l'activité pathologique globale, la douleur, la fatigue et la sécheresse). Il convient toutefois de mentionner une amélioration en ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires tels que le débit salivaire, la fatigue et les altérations échographiques des glandes salivaires. Pour finir, dans l'étude TRACTISS fraîchement publiée, 133 patients ont été évalués [9]. Ici non plus, le critère d'évaluation primaire n'a pas été atteint (réduction de 30% de la sécheresse et de la fatigue); toutefois, un effet modéré sur le débit salivaire a été constaté.

Dans l'ensemble, les données disponibles concernant le rituximab pour le traitement des symptômes de sécheresse et de la fatigue sont maigres et équivoques. Selon nous, les symptômes de sécheresse et de fatigue ne constituent donc pas une indication pour le rituximab. Le rituximab est recommandé en particulier en cas de manifestations organiques systémiques sévères (comme en cas de vascularite, d'atteinte pulmonaire, d'atteinte du système nerveux périphérique ou de tuméfaction de la glande parotide), avant tout lorsque des traitements moins onéreux et plus conservateurs préalables n'ont pas été utiles ou n'ont pas été tolérés [3], cette pratique se basant majoritairement sur des études (observationnelles) non contrôlées.

La maladie sérique est une complication potentielle, qui mérite tout particulièrement d'être mentionnée. Selon un article de revue de 2015, celle-ci survient plus fréquemment en cas de syndrome de Sjögren primaire (2-5%) que dans d'autres affections rhumatologiques et peut se manifester par de la fièvre, des arthralgies, un exanthème, des myalgies, un malaise, de la fatigue, une hyperhémie conjonctivale, un purpura, et plus rarement une insuffisance rénale aiguë. Selon cette étude, cet effet indésirable survient le plus souvent lors de la seconde prise du premier cycle [10].

A ce jour, il n'existe pas de données relatives à d'autres anticorps également anti-CD20, tels que l'ofatumumab, l'ocrelizumab ou l'obinutuzumab.

Bélimumab

Le bélimumab est un anticorps monoclonal anti-BAFF («B-cell activating factor») utilisé depuis quelques années en tant que premier médicament autorisé dans le traitement du LES depuis environ 50 ans. Il n'existe jusqu'à présent aucune étude randomisée et contrôlée portant sur le syndrome de Sjögren primaire [7]. Le bélimumab a été évalué dans le cadre d'une étude ouverte (BELISS) menée chez 30 patients, avec comme critères d'inclusion la présence de manifestations systémiques, une durée de la maladie ≤ 5 ans ou des signes biologiques d'activation des cellules B. Dans 60% des cas, le critère

Correspondance:
Prof. Dr méd. Oliver Distler
Klinik für Rheumatologie
UniversitätsSpital Zürich
Gloriastr. 25
CH-8091 Zürich
Oliver.Distler[at]usz.ch

d'évaluation primaire était atteint après 28 semaines (réduction d'au moins 30% de la sécheresse, de la fatigue, des douleurs, de l'activité systémique et/ou amélioration de plus de 25% des biomarqueurs des cellules B). Une amélioration des complications systémiques (mesurée au moyen du ESSDAI) et des symptômes des patients (mesurée au moyen du ESSRI [«EULAR Sjögren's syndrome patient-reported index»]) a également été observée. Le débit salivaire et le test de Schirmer sont restés inchangés, et l'effet sur la douleur et la fatigue était globalement limité. Ces résultats ont été confirmés dans l'étude d'extension après 52 semaines. En outre, trois quarts des patients qui ne répondaient pas après 28 semaines ont montré une réponse après 52 semaines [1]. Dans l'ensemble, les résultats sont encourageants, mais nécessitent toutefois une confirmation au moyen d'une étude randomisée et contrôlée.

Epratuzumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-CD22 pouvant conduire à une inhibition de la fonction du récepteur des cellules B et à une modulation de l'activation des cellules B. L'épratuzumab a été étudié chez des patients atteints de LES, une étude de phase II ayant montré une efficacité prometteuse tandis qu'une autre étude de phase II n'a pu montrer d'efficacité. Pour ce qui est du syndrome de Sjögren primaire, il existe une étude ouverte avec seulement 16 patients, dont la moitié a répondu significativement à l'épratuzumab (test de Schirmer, débit salivaire, fatigue, vitesse de sédimentation, IgG) [7]. Ici aussi, des études randomisées sont requises.

L'essentiel pour la pratique

- A défaut d'études cliniques contrôlées et randomisées de qualité, les traitements du syndrome de Sjögren primaire sont principalement empiriques.
- Des preuves concluantes sont uniquement disponibles dans le traitement des symptômes de sécheresse; ce traitement reste purement symptomatique et malheureusement souvent insatisfaisant.
- Les objectifs thérapeutiques primaires sont la palliation des symptômes et la prévention des complications.
- En cas de manifestations extra-glandulaires, un traitement systémique est souvent indiqué.
- A l'heure actuelle, les preuves en faveur de l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur pour réduire la fatigue ou les symptômes de sécheresse sont insuffisantes.

Abatacept

L'abatacept est une protéine de fusion soluble humaine issue du domaine extracellulaire de CTLA-4 et de la région Fc des IgG1. Il bloque la stimulation des cellules T et est notamment utilisé dans le traitement de la PR. Deux petites études ouvertes ont étudié l'abatacept dans le syndrome de Sjögren primaire [7]. Dans la première étude menée chez 11 patients, une baisse de l'inflammation glandulaire, une augmentation de la production des glandes salivaires et une baisse du taux de gammaglobulines ont été documentées. Dans la seconde étude, réalisée chez 15 patients, une réponse significative en termes d'ESSDAI, d'ESSPRI, de facteurs rhumatoïdes et de taux d'IgG a été mise en évidence; les fonctions glandulaires n'ont pas été influencées. Une étude de phase III randomisée et contrôlée est actuellement en cours et devrait se terminer à l'été 2018.

Inhibiteurs du TNF alpha

Dans deux études randomisées et contrôlées (portant respectivement sur l'infliximab et l'éta nercept), le critère d'évaluation primaire n'a pas été atteint (douleur, fatigue, sécheresse) [7]. Sur la base de ces données, un traitement par inhibiteurs du TNF n'est pas indiqué.

Perspectives thérapeutiques

Grâce à la meilleure compréhension de la pathogenèse, des options thérapeutiques prometteuses ont émergé. Une possible stratégie thérapeutique pourrait consister à associer deux traitements ciblant les cellules B. Ainsi, un traitement d'association par rituximab et bélimumab est actuellement étudié aussi bien en cas de syndrome de Sjögren primaire (étude contrôlée randomisée) qu'en cas de LES (deux études ouvertes) [7]. L'objectif de ce traitement séquentiel est de contrecarrer la hausse du taux de BAFF consécutive à un traitement de déplétion des cellules B par rituximab. D'autres traitements ciblant les cellules B ou T ainsi que d'autres traitements ciblant les cytokines ou les mécanismes intracellulaires sont attendus avec impatience.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur www.medicalforum.ch