

Enquête nationale sur la prise en charge des atteintes articulaires du syndrome de Gougerot-Sjogren primaire 2005-2012

Adrien Mirouse

Dr Mekinian Arsène

Dr Raphaële Seror

Pr Jacques-Eric Gottenberg

Pr Xavier Mariette

Pr Olivier Fain

Rationnel de l'étude :

L'atteinte articulaire est fréquente au cours du Sjogren primaire, et varie selon les études de 15-90% [1-6]. Il s'agit habituellement d'arthralgies, les synovites étant présents dans 15-35% des cas. L'évolution de cette atteinte ne comporte pas habituellement de caractère érosif, malgré la présence d'anticorps anti-CCP dans 7.5-10% des cas [7]. L'utilisation de l'échographie articulaire serait plus sensible par rapport à l'examen clinique pour le dépistage de l'atteinte inflammatoire sous-jacente, mais reste peu utilisé encore en pratique [8]. Alors que la description clinique, l'évolution et la fréquence des anti-CCP dans cette manifestation du Sjogren primaire sont assez bien documentés, la prise en charge thérapeutique reste curieusement très peu étudiée. En effet, la plus importante étude s'intéressant spécifiquement à cette atteinte a comporté 188 patients dont 66 cas avec la présence de synovites cliniques et l'efficacité de l'hydroxychloroquine et du methotrexate a été retrouvée sur les manifestations articulaires [9]. D'autres études avec l'hydroxychloroquine n'ont pas en revanche trouvé de bénéfice clinique dans cette indication [10]. Néanmoins, le nombre faible de cas avec méthotrexate (n=12), ainsi qu'au moment de cette étude le faible nombre de biothérapie utilisée ne permettent pas d'analyser leur efficacité potentielle dans cette atteinte.

L'introduction récente des biothérapies a bouleversée la prise en charge des rhumatismes inflammatoires. Au cours du Sjogren primaire, l'efficacité des biothérapies a été également analysée. En ce qui concerne les antagonistes de TNFa, l'essai français, ainsi que les données de la littérature ont été décevants en ce qui concerne l'infliximab et l'etanercept [11, 12]. Néanmoins, aucun travail n'a étudié spécifiquement leur bénéfice éventuel sur l'atteinte articulaire et le nombre de patients avec atteinte articulaire inflammatoire reste

faible dans les études disponibles. Aucune donnée n'est disponible pour le certolizumab et le golimumab, bien que leur mécanisme d'action similaire semble prévoir des résultats comparables aux données sur les anti-TNFa disponibles.

L'implication de l'interleukine-6 au cours du Sjogren primaire pourrait soulever l'intérêt possible du blocage de l'interleukine 6, mais aucune série n'est disponible au cours du Sjogren primaire, et plus particulièrement en ce qui concerne les atteintes articulaires. Il en est de même en ce qui concerne l'abatacept au cours du Sjogren primaire.

Le Rituximab a récemment fait l'objet de plusieurs études au cours du Sjogren primaire, avec des résultats discordants [13-18]. Bien que plusieurs travaux aient soulevé son intérêt au cours du Sjogren primaire, l'essai français TEARS n'a pas confirmé ces résultats en termes de bénéfice glandulaire et sur les signes constitutionnels. En ce qui concerne l'atteinte articulaire, l'amélioration articulaire était notée dans seulement 4/24 patients avec synovites dans cet essai dans le groupe Rituximab [16]. Néanmoins aucune étude n'a ciblée spécifiquement l'atteinte articulaire, alors que le rituximab pourrait se révéler efficace spécifiquement au cours de certaines manifestations du Sjogren primaire, à l'instar de ce que nous avons montré dans l'atteinte neurologique périphérique, mais non centrale du Sjogren primaire [17, 18]. Récemment l'anticorps anti-BLYS, le bélimumab, a montré des résultats intéressants dans le Sjogren primaire, mais le nombre de patients avec atteinte articulaire est encore limité pour l'analyse de ce sous-groupe de patients [19].

Ainsi à l'ère des biothérapies, le bénéfice de ces molécules sur l'atteinte articulaire au cours de Sjogren primaire reste très peu étudié. De larges études manquent également sur l'utilisation des traitements « plus classiques », comme le méthotrexate ou le léflunomide dans cette indication. L'attitude thérapeutique en cas d'échec de traitement symptomatique ne peut être actuellement dictée à la lumière des données disponibles de la littérature.

Afin de mieux caractériser l'attitude thérapeutique en cas de manifestation articulaire du Sjogren primaire, nous proposons cette étude sur la prise en charge thérapeutique au cours du Sjogren. Afin de mieux caractériser cette atteinte et définir les réponses aux traitements, seuls les patients avec une atteinte clinique objectivable seront inclus dans ce travail.

Nous avons fait appel aux principales études et registres disponibles dans cette pathologie, parmi lesquels TEARS, AIR, BELISS, ASSESS, JOQUER, ainsi qu'un appel à observations à travers le CRI et SNFMI.

Objectifs de l'étude :

- Décrire la prise en charge thérapeutique de 2005 à 2012 de l'atteinte articulaire inflammatoire du syndrome de Sjogren primaire
- Décrire l'efficacité des différentes séquences thérapeutiques sur l'atteinte articulaire du syndrome de Sjogren primaire
- Décrire l'efficacité des différentes biothérapies sur l'atteinte articulaire du Sjogren primaire

Critères d'inclusion :

- Syndrome de Sjogren primaire (critères AECG)
- Atteinte articulaire avec présence d'au moins une synovite clinique au cours du suivi

Si vous disposez de telles observations, vous pouvez :

- soit remplir la fiche d'observation ci-jointe et nous la transmettre par fax, mail ou courrier postal
- soit nous contacter au arsene.mekinian@jvr.aphp.fr et nous réaliserons le recueil de données

Bibliographie.

1 Kruize AA, Hene` RJ, Van Der Heide A et al. Long-term follow-up of patients with Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 1996;39:297-303.

2 Kelly CA, Foster H, Pal B et al. Primary Sjogren's syndrome in North East England – a longitudinal study. Br J Rheumatol 1991;30:437-42.

3 Davidson KS, Kelly CA, Griffiths ID. Primary Sjogren's syndrome in North East England: a long term follow-up study. Rheumatology 1999;38:245-53.

- 4 Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P et al. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjogren's syndrome: clinical, immunological and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis* 2001;60:467–72.
- 5 Pavlidis NA, Karsh J, Moutsopoulos HM. The clinical picture of primary Sjogren's syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol* 1982;9:685–90.
- 6 Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J et al. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine* 2008;87:210–9.
- 7 Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P et al. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:114–7.
- 8 Annamaria Iagnocco, Mariagrazia Modesti, Roberta Priori, Cristiano Alessandri, Chiara Perella, Silvia Takanen, Guido Valesini. Subclinical synovitis in primary Sjogren's syndrome: an ultrasonographic study. *Rheumatology* 2010;49:1153–1157.
- 9 Anne-Laure Fauchais, Bali Ouattara, Guillaume Gondran, Fabrice Lalloue, Daniel Petit, Kim Ly, Marc Lambert, David Launay, Veronique Loustaud-Ratti, Holly Bezanahari, Eric Liozon, Eric Hachulla, Marie-Odile Jauberteau, Elisabeth Vidal and Pierre-Yves Hatron. Articular manifestations in primary Sjogren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients. *Rheumatology* 2010;49:1164–1172
- 10 Kruize AA, Hene RJ, Kallenberg CG et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: a two-year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis* 1993;52:360–4.
11. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, Combe B, Puéchal X, Pennec Y, Sauvezie B, Perdriger A, Hayem G, Janin A, Sibilia J. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum.* 2004;50:1270-6.
12. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, Baum BJ, Pillemer SR. Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2240-5.
13. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamminga N, Brouwer E, Kallenberg CG, Bootsma H. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62:960-8.
14. Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J, Pers JO, Daridon C, Jousse-Joulin S, Roudaut A, Jamin C, Renaudineau Y, Roué IQ, Cochener B, Youinou P, Saraux A.

Improvement of Sjögren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). *Arthritis Rheum.* 2007;57:310-7.

15. Seror R, Sordet C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, Candon S, Le Guern V, Aouba A, Sibilia J, Gottenberg JE, Mariette X. tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:351-7.

16. Valerie Devauchelle-Pensec, Xavier Mariette, Sandrine Jousse-Joulin, Jean-Marie Berthelot, Aleth Perdriger, Eric Hachulla, Xavier Puechal, Ve'ronique Le Guern, Jean Sibilia, Jacques-Eric Gottenberg, Laurent Chiche , Vincent Goeb, Gilles Hayem, Jacques Morel, Charles Zarnitsky, JJ Dubost, Jacques-Olivier Pers, Emmanuel Nowak, Alain Saraux. Tolerance and Efficacy of Rituximab in Primary Sjogren Syndrome: Final Results of a Randomized Controlled Trial. *ACR Washongton 2012* : N2554.

17. Mekinian A, Ravaud P, Larroche C, Hachulla E, Gombert B, Blanchard-Delaunay C, Cantagrel A, Fain O, Sibilia J, Gottenberg JE, Mariette X; Club Rhumatismes et Inflammation. Rituximab in central nervous system manifestations of patients with primary Sjögren's syndrome: results from the AIR registry. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:208-12.

18. Mekinian A, Ravaud P, Hatron PY, Larroche C, Leone J, Gombert B, Hamidou M, Cantagrel A, Marcelli C, Rist S, Breban M, Launay D, Fain O, Gottenberg JE, Mariette X. Efficacy of rituximab in primary Sjogren's syndrome with peripheral nervous system involvement: results from the AIR registry. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:84-7.

19. Mariette X, Quartuccio L, Seror R, Salvin S, Desmoulins F, Fabris M, Villeneuve S, Ravaud P, Salvatore De Vita. Results of the Beliss Study, the First Open Phase 2 Study of Belimumab in Primary Sjogren's Syndrome. *ACR Washongton 2012* : N2555.