

Neuropathies périphériques et syndrome de Sjögren

I Jérôme de Sèze, Jacques-Eric Gottenberg

Les manifestations neurologiques du syndrome de Sjögren (SS) ne sont pas exceptionnelles et sont observées dans environ 20 % de l'ensemble des cas de SS. Celles-ci peuvent toucher le système nerveux central (myélite, névrite optique, vascularite, encéphalite, etc.), mais les atteintes du système nerveux périphérique sont plus fréquentes. Parmi elles, les neuropathies sensitives ou sensitivomotrices axonales et les neuronopathies représentent une large majorité des cas. Les atteintes de nerfs crâniens (mono ou multinévrites crâniennes) sont également fréquentes [15.1, 15.2].

Cependant, malgré une bonne connaissance de ce syndrome et de ses manifestations neurologiques, la plus grande difficulté est souvent de s'assurer que la manifestation neurologique est bien liée au syndrome (la première condition étant que le diagnostic de SS soit bien certain) et qu'il ne s'agit pas d'une association fortuite. En effet, le SS, si on tient compte de sa forme primaire et de son association à d'autres maladies auto-immunes, est présent dans environ 0,1 % de la population adulte [15.3]. Certaines neuropathies attribuées au SS peuvent être liées à d'autres étiologies. Récemment, une expansion bi-allélique du gène *RFC1*, associée au syndrome CANVAS, a été identifiée chez 8 % des patients chez qui le diagnostic de SS avait été antérieurement porté, certains de ces patients ne répondant pas aux critères diagnostiques de SS [15.4].

Une autre difficulté réside dans la fréquence moindre des anticorps anti-SSA/SSB chez les patients atteints de neuro-Sjögren (NS) par rapport à la population des SS [15.1]. Par ailleurs, dans le NS le syndrome sec est souvent moins franc.

Syndrome de Sjögren

Physiopathologie, épidémiologie et présentation clinique

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une épithélite auto-immune déclenchée par une activation de l'immunité innée, conduisant à une sécheresse oculaire, buccale et muqueuse, une fatigue, des douleurs et à des complications systémiques variées, qui concernent 30 à

40 % des patients (gonflement des glandes salivaires, atteinte articulaire, pulmonaire, neurologique, musculaire, dermatologique, vascularite notamment cryoglobulinémique, cytopénies, lymphome). Les symptômes de la maladie et les complications systémiques sont très invalidants et compromettent la qualité de vie des malades. Le SGS est caractérisé par une infiltration lymphocytaire des glandes salivaires (sialadénite) et lacrymales (dacryoadénite), qui entraîne la sécrétion de différents auto-anticorps et la sécheresse. L'infiltration lymphoïde peut intéresser d'autres organes, et la survenue d'un lymphome non hodgkinien est environ de 7 à 15 fois plus fréquente chez ces patients que dans la population générale. Un patient a 5 % de risque de développer un lymphome au cours de sa maladie mais celui-ci peut également être révélateur du SGS. Le SGS peut être primitif ou associé à une autre maladie auto-immune systémique (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, sclérodermies systémiques, myopathies inflammatoires) ou spécifique d'organe (ex. : thyroïdite auto-immune, hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive, anémie de Biermer). La maladie est fréquente si l'on prend en compte les formes primitives et associées : 0,1 % de la population adulte, soit environ 50 000 malades en France [15.3]. Il s'agit, par ordre de fréquence, de la deuxième maladie auto-immune systémique derrière la polyarthrite rhumatoïde. Elle touche plus souvent les femmes avec un sexe-ratio de 9 à 10 femmes pour 1 homme. Le pic de fréquence de la maladie se situe entre 50 et 60 ans.

Le SGS doit être évoqué face à diverses situations cliniques : syndrome sec, fatigue, douleurs articulaires et musculaires, gonflement parotidien, syndrome de Raynaud, polyarthralgie/arthritis chez une femme d'âge moyen. Le syndrome sec oculobuccal et ses différentes manifestations cliniques n'ont pas de caractère spécifique, ils peuvent se rencontrer dans de nombreuses autres pathologies ou être d'origine iatrogène.

Critères diagnostiques

Des critères de classification consensuels internationaux ACR/EULAR 2016 [15.5] ont été établis pour permettre de faire un diagnostic de certitude, puis de proposer le plus précocement possible un suivi et des mesures thérapeutiques adaptées (*tableau 15.1*). Ces critères prennent en compte des paramètres cliniques, biologiques et histologiques (présence d'un infiltrat lymphocytaire pathologique à la biopsie de glandes salivaires accessoires [BGSA]), ils sont facilement utilisables en pratique courante. Ils permettent également d'éliminer les nombreux diagnostics différentiels d'un syndrome sec, le plus souvent lié à l'âge, à la diminution physiologique de sécrétion lacrymale et salivaire ou à une origine iatrogène. La présence d'un critère histologique ou biologique est indispensable au diagnostic. La présence d'anticorps antinucléaires sans spécificité ne constitue pas un critère diagnostique. Les anticorps anti-SSA (Ro) et anti-SSB (La) constituent le seul critère biologique parmi les critères de classification. Ils ne sont toutefois pas spécifiques du SGS primitif. En effet, les anticorps anti-SSA (Ro) sont présents dans 60 à 80 % des cas de SGS primitif, mais aussi dans 30 à 40 % des cas de lupus systémique. Ainsi, les principaux problèmes de diagnostic différentiel se posent avec les autres maladies auto-immunes avec lesquelles le SGS peut partager des manifestations cliniques et biologiques (lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde). D'autres anomalies biologiques non spécifiques peuvent être observées : hypergammaglobulinémie polyclonale, gammopathie monoclonale de signification indéterminée, cytopénies, présence de facteurs rhumatoïdes, cryoglobulinémie, diminution des taux du complément.

TABLEAU 15.1 ▼ Critères de classification ACR/EULAR 2016 : le syndrome de Gougerot-Sjögren est reconnu avec un minimum de 4 points et aucun critère d'exclusion.

	Pondération
Sialadénite lymphocytaire avec focus score ≥ 1 sur la biopsie de glandes salivaires accessibles et focus score ≥ 1 foci/4 mm ²	3 points
Anticorps anti-SSA/Ro positifs	3 points
Score de coloration oculaire ≥ 5 (ou score de van Bijsterveld ≥ 4) pour au moins un œil	1 point
Test de Schirmer ≤ 5 mm/5 min pour au moins un œil	1 point
Flux salivaire sans stimulation $\leq 0,1$ mL/min	1 point
Critères d'exclusion <ul style="list-style-type: none"> • Antécédent d'irradiation cervicale • Infection par le VHC • Infection par le VIH • Sarcoïdose • Amylose • Réaction du greffon contre l'hôte • Maladie associée aux IgG4 	

Traitements actuels

La prise en charge du syndrome sec, de la fatigue et des douleurs diffuses (sans lien avec une complication systémique de la maladie) est multidisciplinaire (dentiste, ophtalmologue et gynécologue) et symptomatique. La prise en charge non médicale joue un rôle important, notamment l'éducation thérapeutique. L'éviction des facteurs aggravants la sécheresse (rôle de certains traitements anxiolytiques, antidépresseurs, antalgiques) ou la fatigue (prise en charge d'un syndrome d'apnées du sommeil, plus fréquent au cours du SS) est cruciale. Parmi les traitements symptomatiques, outre les traitements topiques oculaires, buccaux, vaginaux, le chlorhydrate de pilocarpine, par voie orale, peut être utile pour diminuer la sécheresse, et doit être introduit de manière très progressive pour en améliorer la tolérance [15.6].

Les corticoïdes et les traitements immunomodulateurs n'ont aucune indication pour améliorer la sécheresse, la fatigue et les douleurs diffuses. Ils sont uniquement indiqués en cas de complication systémique et, pour la corticothérapie, de manière transitoire. Le choix de l'immunomodulateur dépend du type de complication : hydroxychloroquine, méthotrexate ou léflunomide pour les atteintes articulaires, mycophénolate mofétil, azathioprine ou cyclophosphamide pour les atteintes pulmonaires (traitement parfois associé à un antifibrosant comme le nindétanib), anti-CD20 pour les vascularites cryoglobulinémiques, etc. L'efficacité de ces traitements sur les complications systémiques n'a pas fait l'objet d'essai randomisé. Parmi les traitements ciblés, les anti-TNF, le CTLA4-Ig et les anti-IL6R n'ont pas apporté la preuve de leur efficacité [15.7-15.9]. Dans les situations réfractaires, certains traitements, comme les inhibiteurs de kinases JAK/STAT sont parfois utilisés hors AMM, comme le montre le registre « TATA » [15.10]. Le traitement des lymphomes, le plus souvent des lymphomes de la zone marginale, fait appel, en dehors de formes indolentes, à l'association rituximab-bendamustine et à l'association rituximab-CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) dans les lymphomes B à grandes cellules [15.11].

Nouvelles perspectives thérapeutiques

Plusieurs essais cliniques randomisés récents ont atteint leur critère principal, ouvrant la voie à de nouveaux espoirs thérapeutiques, qui restent à confirmer dans des essais de phase III. L'association du léflunomide à l'hydroxychloroquine semble prometteuse en termes de synergie de mode d'action sur les lymphocytes B et T et d'efficacité sur la fatigue et les douleurs [15.12]. Le ciblage de la voie du CD40-CD40 ligand a permis la diminution des signes d'activité systémique (évaluée par le score ESSDAI). Le ciblage du lymphocyte B, par le blocage du récepteur de BAFF (*B-cell activating factor of the TGF family*) et la déplétion lymphocytaire B qui en résulte, a permis la diminution des signes d'activité systémique [15.13].

Neuro-Sjögren périphérique

Présentations cliniques

L'atteinte la plus fréquente concerne les neuropathies sensitivomotrices qui représentent à elles seules entre 50 et 60 % des atteintes périphériques [15.1, 15.2, 15.14]. Il s'agit d'une atteinte lentement progressive sur plusieurs mois voire plusieurs années, le plus souvent relativement symétrique. Il s'y associe fréquemment des douleurs à type de brûlure faisant évoquer une atteinte des petites fibres associée. Le deuxième grand groupe est constitué des neuropathies sensitives pures (environ 25 % des patients) incluant les neuronopathies. Celles-ci peuvent également s'associer à une atteinte des petites fibres. Ces derniers tableaux peuvent être plus aigus dans leur présentation et entraînent fréquemment un handicap important compte tenu de l'ataxie proprioceptive. Celle-ci peut se traduire par des troubles de l'équilibre mais peut également être associée à une atteinte des membres supérieurs parfois extrêmement handicapante dans la vie quotidienne. Ces deux principaux tableaux sont complétés par les atteintes isolées ou multiples des nerfs crâniens qui représentent environ 10 % des atteintes périphériques (par ordre décroissant V, VIII, VII). Enfin, des cas plus rares de mononeuropathie multiple, le plus souvent liée à une vascularite cryoglobulinémique, et de type polyradiculonévrite chronique (PIDC) ont été décrits et complètent le panel des atteintes périphériques du NS. Pour ces derniers, le lien avec le tableau neurologique est loin d'être certain, et il pourrait s'agir d'une association de deux pathologies auto-immunes, le SS d'un côté et la PIDC de l'autre.

La fréquence des neuropathies des petites fibres est très difficile à évaluer devant le manque de critères diagnostiques consensuels pour cette pathologie d'identification relativement récente. Cependant, elles sont très certainement sous-estimées, que ce soit de façon isolée ou associée à une atteinte des grosses fibres. Un très récent travail portant sur la recherche d'un SS chez 97 patients atteints de neuropathies des petites fibres retrouve une fréquence élevée (25 %) du SS dans cette population [15.15]. En comparaison aux autres neuropathies des petites fibres, et notamment des cas dits « idiopathiques », la seule différence retrouvée est une densité de fibre plus basse dans le SS. En revanche, la fréquence des neuropathies des petites fibres dans le SS tout-venant est plus difficile à évaluer en fonction des critères diagnostiques utilisés.

Examens complémentaires

En plus du diagnostic de SS, le diagnostic de NS repose essentiellement sur l'étude de la conduction nerveuse qui montre habituellement une atteinte axonale, ce qui le différencie des autres atteintes auto-immunes qui sont plutôt associées à une neuropathie myélinique (Guillain-Barré, polyradiculonévrite chronique, neuropathies anti-MAG, etc.). Dans les neuronopathies, la conduction peut être normale ou ne montrer qu'une atteinte des réflexes H avec des potentiels sensitifs d'amplitude réduite. Les potentiels évoqués sensitifs peuvent être intéressants en complément dans ces cas diagnostiques plus difficiles afin de confirmer une atteinte sensitive proximale.

Pour les neuropathies des petites fibres, le diagnostic peut être plus difficile à établir (voir chapitre 17, volume 1). Il faut donc effectuer une recherche des réflexes cutanés sympathiques, dont l'interprétation est parfois délicate, une biopsie cutanée dans les centres qui peuvent effectuer ce type d'examen et des bases normées, un Sudoscan® ou des potentiels évoqués laser. La sensibilité et la spécificité de ces différents examens ne sont pas parfaites, et parfois le diagnostic reste à l'état de suspicion. La présence de plusieurs examens anormaux peut tout de même renforcer la conviction diagnostique.

Sur le plan biologique, surtout en cas de purpura ou d'atteinte motrice clinique ou électrique, la recherche d'une cryoglobulinémie et d'une diminution des taux du complément peut être utile.

La biopsie musculaire/neuromusculaire n'est le plus souvent pas réalisée. Il a été montré dans une série rétrospective que l'atteinte motrice est associée à la présence d'une vascularite [15.16].

Traitements

Les études thérapeutiques portant sur le traitement spécifique du NS sont peu nombreuses, de qualité inégale, souvent rétrospectives sans groupe contrôle, ce qui explique à ce jour l'absence d'AMM dans cette indication. Cependant, compte tenu de l'atteinte souvent invalidante et son impact sur la qualité de vie des patients, il est logique de proposer des traitements hors AMM, tout en essayant de les évaluer au mieux et de savoir les interrompre en cas d'inefficacité. Les traitements du NS doivent être divisés en deux catégories : les traitements « symptomatiques » et « étiologiques ».

Traitements symptomatiques

Il s'agit essentiellement du traitement des douleurs neuropathiques [15.14, 15.17]. Aucun traitement de ce type n'a d'AMM spécifique pour le NS, mais l'analogie avec les douleurs des neuropathies diabétiques ou des névralgies faciales permet de proposer plusieurs molécules. Celles-ci se décomposent en différentes catégories :

- les antiépileptiques : gabapentine, prégabaline voire lacosamide ;
- les antidépresseurs : duloxétine, amytriptiline ou clomipramine ;
- les anxiolytiques, dont le chef de file est le clonazepam.

Il faut savoir atteindre des doses suffisamment élevées avant de considérer qu'il n'y a pas d'efficacité. L'augmentation des doses sera bien évidemment à nuancer en fonction de la tolérance qui est parfois médiocre avec ces différentes molécules (vertiges, somnolence, aggravation du syndrome sec notamment).

Les thérapeutiques complémentaires (sophrologie, hypnose, thérapie en pleine conscience, etc.) avec un soutien psychologique sont également souvent importantes à considérer pour éviter un isolement et un syndrome dépressif réactionnel qui est loin d'être exceptionnel dans cette affection.

Traitement de fond

Aucun traitement de fond n'a réellement été validé dans le NS, mais un certain nombre d'entre eux (corticoïdes, immunoglobulines polyvalentes intraveineuses [IgIV], notamment) sont fréquemment utilisés au moins à titre de test thérapeutique. L'hydroxychloroquine n'a pas d'effet sur les neuropathies du Sjögren. Ceci a été démontré dans plusieurs études, et en 1^{re} ligne la corticothérapie en bolus de solumédrol est souvent utilisée en évitant une corticothérapie au long cours souvent responsable d'effets secondaires importants [15.18]. Il semble que les corticoïdes soient plus efficaces sur les neuropathies suraiguës que sur les formes chroniques, notamment sensibles pures. Ainsi, Mori *et al.* ont retrouvé 73 % de bonnes réponses sur les neuropathies multiples et les atteintes de nerfs crâniens, contre seulement 18 % de bonnes réponses sur les neuropathies purement sensibles [15.19]. Le traitement de 2^e intention voire parfois de 1^{re} intention consiste en des perfusions régulières d'IgIV (toutes les 4 à 6 semaines au début, puis en espaçant les doses en fonction de la durée d'efficacité), à la dose de 2 g/kg répartie sur plusieurs jours. Les études sur les IgIV sont cependant peu nombreuses et déjà anciennes. Elles montrent une efficacité du traitement qui semble prédominer dans les neuropathies sensibles douloureuses (67 à 80 %) contrairement aux neuropathies ataxiques où l'efficacité semble plus modérée (23 à 50 %) [15.19, 15.20].

Une étude randomisée en double aveugle (TINNIS) est en cours en France (centre coordinateur Strasbourg) pour évaluer l'apport plus précis des IgIV en cures mensuelles dans les neuropathies sensibles et sensitivomotrices du SS. Les IgIV sont également proposées dans les neuropathies des petites fibres avec des résultats parfois intéressants [15.21, 15.22].

Les traitements immunosuppresseurs n'ont pas démontré d'efficacité significative, pour les immunosuppresseurs oraux (azathioprine, mycophénolate mofétil, méthotrexate) ou les biothérapies telles que le rituximab, sauf dans les mononeuropathies multiples liées à une vascularite cryoglobulinémique où le rituximab est efficace. Le rituximab a surtout été testé dans le SS non neurologique, une étude récente semble montrer un intérêt dans les NS, y compris périphériques, alors que ce traitement était parfois proposé aux patients avec une atteinte centrale [15.23]. Ainsi, il a été observé une amélioration chez les 7 patients sur 40 qui avaient des manifestations neurologiques au sein desquels 5 avaient une atteinte périphérique (3 d'entre eux avaient une atteinte sensitivomotrice ou une vascularite cryoglobulinémique avérée) [15.24]. Ces résultats encourageants pourraient inciter à la réalisation d'une étude contrôlée, notamment dans les neuropathies sévères non répondeuses aux corticoïdes et IgIV.

Conclusion

Un SS devrait être recherché devant toute neuropathie sensible pure (incluant les neuropathies des petites fibres), neuropathie sensitivomotrice et neuronopathie. De même, un NS devrait être évoqué devant la survenue de symptômes neurologiques sensitifs, douloureux et/ou moteur chez un patient atteint de SS. Une fois le diagnostic posé et confirmé par l'EMG ou les tests appropriés en cas d'atteinte des petites fibres, la question de la thérapeutique sera