UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE LIMOGES

UNIVERSITE de LIMOGES
Section
Médecine
Pharmacie
S C D.

ANNEE 2007

THESE N° 3129 /1

IDENTIFICATION DE FACTEURS PRONOSTIQUES ET EBAUCHE DE SCORE D'ACTIVITE

AU COURS DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN PRIMITIF

A PROPOS DE 419 PATIENTS

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2007
par
Guillaume GONDRAN
Né le 12 avril 1976 à Clamart (92)

SCD UNIV.LIMOGES
D 035 177105 3

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur PY. HATRON	Président
Madame le Professeur E. VIDAL	Juge
Madame le Professeur MO. JAUBERTEAU	Juge
Monsieur Le Professeur R. TREVES	Juge
Madame le Docteur AL. FAUCHAIS	Directrice de thèse

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : **Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude**

ASSESSEURS : **Monsieur le Professeur LASKAR Marc**
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

C.S. = Chef de service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S.)	OPHTALMOLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S.)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S.)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S.)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S.)	DERMATOLOGIE -VENEROLOGIE
BERTIN Philippe (C.S.)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S.)	O.R.L.
BONNAUD François (C.S.)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE - VENEROLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S.)	HEMATOLOGIE – TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S.)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S.)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (C.S.)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S.)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S.)	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE (C.S. par intérim de MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE)
DUDOGNON Pierre (C.S.)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe (C.S.)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S.)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S.)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S.)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S.)	PEDOPSYCHIATRE
GASTINNE Hervé (C.S.)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S.)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S.)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (C.S.)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S.)	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENISOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
PILLEGAND Bernard	GASTROENTEROLOGIE – HEPATOLOGIE

PIVA Claude	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE – ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
RIGAUD Michel (C.S.)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
SALLE Jean-Yves (C.S.)	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S.)	GASTROENTEROLOGIE – HEPATOLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S.)	O.R.L.
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE – DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S.)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (C.S.)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude (C.S.)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNENEGRE Alain (C.S.)	EPIDEMIOLOGIE – ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S.)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S.)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S.)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S.)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE –VIROLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S.)	PHYSIOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE CHIRURGE DIGESTIVE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
JULIA Annie	HEMATOLGIE
LAPLAUD Paul	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE HOSPITALIERE
PETIT Barbara	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
RONDELAUD Daniel	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VINCENT François	PHYSIOLOGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	MEDECINE GENERALE
BUISSON Jean-Gabriel	MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

PREVOST Martine	MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

A Mr. le professeur P.Y. HATRON
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef de service de Médecine interne

Vous nous faîtes le grand honneur de présider ce jury de thèse et de vous déplacer à Limoges.
Nous vous remercions de bien vouloir nous juger sur un sujet dont vous êtes le spécialiste. Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.
Soyez assuré de notre respectueuse gratitude.

A Mme le Professeur E. VIDAL
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef de service de Médecine interne

Vous nous avez fait l'honneur de nous accepter comme élève et avez veillé à la qualité de notre formation. Nous avons pu bénéficier de la richesse de votre enseignement, de votre sens clinique et de l'étendue de vos connaissances.
Pour votre bienveillance à notre égard et votre disponibilité, veuillez trouver ici le témoignage de toute notre gratitude et notre profond respect.

A Mr le Professeur R. TREVES
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Rhumatologie

Vous nous faîtes l'honneur de juger notre travail. Vous nous avez initiés à la rhumatologie. Notre passage comme interne dans votre service nous a profondément marqué. Nous avons pu profiter de votre expérience et de votre enseignement.
Soyez assuré de notre respectueuse gratitude.

A Mme le Professeur M.O. JAUBERTEAU
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef de service d'immunologie

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faîtes de juger notre travail.
Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et notre profond respect.

Au Dr A.L. FAUCHAIS
Praticien Hospitalier
Médecine interne

Tu es l'initiatrice de cette étude. C'est grâce à tes connaissances, tes conseils et ta patience et ta disponibilité que nous avons pu mener à bien ce travail. Tu m'as fais confiance en me proposant ce sujet de thèse, qui, je sais, te tiens à cœur depuis de nombreuses années. Sans toi, ce travail aurait été irréalisable.
Sois assurée de ma profonde reconnaissance.

Aux médecins
- **du service de Médecine Interne du Pr E. Vidal**
- **et du service de Médecine Interne du Pr P.Y. Hatron**

sans qui ce travail n'aurait pu être mener
Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et notre profond respect.

Au docteur H. Bezanahary et au docteur K. Ly

Vous m'avez profondément marqué lors de mon internat.
Sachez combien mon admiration est sincère.
Vous êtes pour moi un exemple.

A mon père

pour son aide si précieuse à l'élaboration des modèles statistiques, la création du score d'activité ;
sans toi nous n'aurions pu mener à bien ce travail avec tant de rigueur.

A Mr le Professeur D. Petit et au Dr Lalloué

pour l'analyse statistique en analyse factorielle des correspondances.

Au service de biostatistiques du CHRU Dupuytren

pour l'analyse univariée des corrélations clinico-biologiques.

A mon oncle, le Professeur L. BRONDEL

pour ses précieux conseils et sa disponibilité.

Au Professeur B. Godeau

Nous avons eu l'honneur et la chance de passer un semestre dans votre service, où nous avons été séduit par la clarté de votre enseignement et votre humanisme.
Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère admiration et de notre profonde gratitude.

A mes parents pour tout leur amour et leur soutien,

A Valérie,

A mon frère et à mes sœurs,

A mes grands-parents,

A mon grand-père, le Docteur BRONDEL et à mon arrière grand-père, le Professeur Cabanac, dont les qualités de travail, de cœur et d'esprit sont pour nous un exemple,

Et à tous mes amis.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....1

PATIENTS ET METHODES.....10

RESULTATS DESCRIPTIFS.....17

I	**Données épidémiologiques**	18
II	**Mode de révélation de la maladie**	18
III	**Critères de diagnostic**	20
IV	**Présentation clinique lors du diagnostic**	21
V	**Présentation biologique lors du diagnostic**	24
VI	**Données évolutives cliniques**	26
VII	**Données évolutives biologiques**	60
VIII	**Données évolutives anatomopathologiques**	64
IX	**Données thérapeutiques**	65

IDENTIFICATION DE FACTEURS PRONOSTIQUES.....67

I	**Comparaison des séries des deux services**	68
II	**Facteurs prédictifs de diffusion systémique**	69
III	**Facteurs prédictifs d'activité**	75
IV	**Facteurs prédictifs de lymphome**	78

CREATION D'UN NOUVEAU SCORE D'ACTIVITE.....84

I	**Analyse de la validité des deux scores d'activité existants**	85
II	**Création d'un nouveau score d'activité**	85

DISCUSSION.....92

BIBLIOGRAPHIE.....112

INTRODUCTION

Définition du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est défini comme une maladie auto-immune non spécifique d'organe caractérisé par une infiltration lymphoïde des glandes salivaires et lacrymales responsable d'une sécheresse buccale et oculaire, ainsi que par la production de différents auto anticorps (1, 2). Le syndrome de Gougerot Sjögren peut être primitif (SGSp) ou secondaire à une autre maladie systémique (polyarthrite rhumatoïde (3), lupus érythémateux disséminé (4), sclérodermie (5), connectivite mixte ou dermatopolymyosite). En outre le SGSp peut s'associer à des maladies auto-immunes spécifiques d'organes principalement les thyroïdites auto-immunes (6) et la cirrhose biliaire primitive (7). Le SGSp peut donc être considéré comme étant « un point de convergence » des affections auto-immunes. D'autre part le SGSp est également un des exemples les plus nets des rapports pouvant exister entre maladies auto-immunes d'une part, et affections malignes d'autre part. En effet, la survenue d'un lymphome B serait entre16 à 44 fois plus fréquente chez les patients atteints de SGSp que dans la population générale (8, 9).

La définition du SGSp à longtemps souffert de l'absence de critères diagnostiques précis et reconnus par l'ensemble de la communauté scientifique. Différentes classifications se sont succédées : critères de Copenhague (10), critères japonais (11), critères californiens (12), critères européens (13). En 2002, la plupart des experts se sont mis d'accord pour utiliser les critères du « groupe de consensus européen et américain » appelés également « critères européens révisés » (14) (Annexe 1). Ceux-ci exigent la présence d'une anomalie immunologique objective : présence d'un infiltrat inflammatoire nodulaire, c'est à dire de grade supérieur ou égal à 3 de Chisholm sur la biopsie des glandes salivaires accessoires ou présence d'auto anticorps anti-SSA ou anti-SSB. Ainsi, avec l'avancée des connaissances et des classifications successives, la coexistence de critères anatomopathologiques et immunologiques est devenue indispensable au diagnostique.

Historique

Le SGSp est une entité décrite relativement récemment. Les premières observations d'atteintes simultanées des glandes lacrymales et salivaires furent rapportées à la fin du 19ème et au début du 20ème siècle par Hadden, Rowlands, Miculicz (15) puis Gougerot (16). En

1933, Henrik Sjögren, ophtalmologiste scandinave, publie une monographie remarquable. La kératoconjonctivite sèche lui apparaît être l'expression locale d'une maladie plus générale comportant une atteinte des glandes salivaires et, chez la majorité des patients, une polyarthrite (17). Pendant 20 ans, les publications de Sjögren fourniront la base sur laquelle sont construites les connaissances actuelles de la maladie. En 1964, Talal et Bunim attirent l'attention sur l'association possible d'un SGS avec un lymphome (18). Bloch propose, en 1965, un concept plus élargi de la maladie, dans lequel la polyarthrite rhumatoïde peut être remplacée par une autre connectivite ou par une autre maladie auto-immune (19). Les anticorps anti-SSA et anti-SSB, qui font actuellement partie des critères diagnostiques, sont découverts dans les années 70. Ils ne sont disponibles en routine que depuis les années 90. Grâce aux travaux de Talal & Moutsopoulos se dégage la notion d'une forme primitive du SGS et d'une forme associée aux autres connectivites. Dans le SGSp, les manifestations viscérales et biologiques sont celles d'une maladie systémique autonome au profil immunologique propre et au terrain génétique particulier.

La difficulté d'individualiser le syndrome de Gougerot-Sjögren en tant que tel est liée au fait que les manifestations de sécheresse oculaire et buccale peuvent être observées dans d'autres situations cliniques fréquentes (médicaments, vieillissement, syndromes anxio-dépressifs, antécédents de radiothérapie cervico-faciale, amylose, sarcoïdose, infection chronique par le virus de l'hépatite C ou le VIH, etc...).

Physiopathologie

La pathogenèse du SGS reste mal comprise (20).

Des facteurs génétiques et environnementaux semblent contribuer au développement de ce syndrome. Un certain nombre d'arguments existent également quant à l'existence d'une stimulation virale (EBV, coxachie...) à l'origine du processus initiant la maladie ; le parallélisme clinico-biologique existant entre SGS primitif d'une part et syndrome d'hyperactivation lymphocytaire au cours des infections chroniques par HTLV, mais également les syndromes secs compliquant l'infection chronique à virus C plaident également en ce sens. L'existence de facteurs de prédisposition génétique est rendue probable par quelques cas rapportés de SGS familiaux (21), et par la prévalence augmentée d'anti-SSa et SSb chez les sujets apparentés (22). La susceptibilité de développer un SGS est fortement

associée à la présence des allèles HLA-DR (DRB1*0101) et HLA-DQ (DQB1*0201- *0602) (23, 24). D'autres associations préférentielles ont été mises en évidence, mais uniquement au sein de populations restreintes (polymorphisme TNF...).

Le syndrome sec oculo-buccal définissant la maladie est la traduction clinique des lésions au niveau des glandes exocrines. Les mécanismes physiopathologiques conduisant à l'altération de la production salivaire et lacrymale sont encore mal connus mais incluent vraisemblablement, outre les lésions immunologiques locales, un dysfonctionnement des circuits de neurotransmission noradrénergiques et cholinergiques avec diminution de la réponse effectrice normale aux stimuli de sécheresse (25). Des biopsies des glandes salivaires et lacrymales chez les patients ont ainsi montré une destruction de seulement 50-60% du tissu, le tissu restant étant dysfonctionnel.

La majorité des cellules infiltrant les glandes exocrines et notamment les glandes salivaires sont des lymphocytes T mémoire, et seuls 20% de l'infiltrat salivaire est composé de lymphocytes B (majoritairement de B mémoire), ce qui contraste avec le rôle majeur de l'hyperactivation B dans la pathogénie des complications systémiques de la maladie (hypergammaglobulinémie, cryoglobunémie, risque élevé de lymphome). L'infiltration lymphocytaire caractéristique du SGS est associée à des changements endothéliaux conduisant à l'expression de molécules d'adhésion, d'expression cytokiniques (IL-1, TNF-α, IFN-γ, TGFβ, IL10), d'activation de voies apoptotiques notamment la cascade de FAS et de TRAIL (20). Une toxicité glandulaire directe des anti-SSa et SSb conduisant à l'apoptose a par ailleurs été récemment rapportée, ces anticorps étant produits localement au niveau des glandes exocrines atteintes. La toxicité des anticorps anti-αfoldrine avec activation locale de l'apoptose par voie de FAS est également susceptible d'intervenir dans le processus lésionnel initial.

Les liens physiopathologiques existant entre mécanismes de dysrégulation immune locaux et hyperactivation B systémique ne sont pas connus. Plusieurs études ont cependant souligné récemment le rôle pivot du lymphocyte B tant au niveau local que systémique. Le B-cell activating factor (BAFF), également appelé B-lymphocyte stimulator (BLyS), membre de la famille des récepteurs aux TNF, régulant la prolifération, la maturation et la survie B, posséderait un rôle physiopathologique tant au niveau local que systémique (26).

Les manifestations extraglandulaires sont, très schématiquement, la conséquence de plusieurs types de mécanismes :

- des mécanismes vraisemblablement liés à l'activation des lymphocytes B : [pour les atteintes cliniques communes à de nombreuses connectivites (atteintes articulaires inflammatoires, phénomène de Raynaud), pour les atteintes systémiques traduisant l'infiltration lymphocytaire extra-glandulaire (atteintes neurologiques sensitives, pulmonaires interstitielles et rénales), pour les atteintes vascularitiques de mécanisme non encore bien définis (atteintes neurologiques, cutanées ou rénales)]
- des mécanismes encore inconnus à l'origine des manifestations allant de l'asthénie chronique, au syndrome dépressif et à la fibromyalgie.

Epidémiologie

La prévalence du SGSp reste imprécise, elle est estimée selon les auteurs autour de 1 % (27-29), faisant de ce syndrome la plus fréquente des collagénoses après la polyarthrite rhumatoïde. Cette prévalence dépend directement des critères diagnostiques utilisés pour définir la maladie. Ce syndrome reste certainement sous diagnostiqué. La prépondérance féminine de la maladie est nette avec un sex-ratio de 9/1, suggérant le rôle possible de l'imprégnation oestrogénique dans la physiopathologie de la maladie. Le pic de fréquence de la maladie se situe autour de 50 ans.

Syndrome de Gougerôt-Sjögren primitif et complications systémiques

Le début des symptômes est souvent très insidieux, si bien que le diagnostic est posé 6 à 8 ans après les premières manifestations cliniques (30, 31). Les circonstances de découverte du SGS sont variables. Dans les cas les plus simples, le diagnostic est évoqué sur l'association d'une sécheresse oculaire et d'une sécheresse buccale, l'augmentation de volume des glandes parotides ou une polyarthrite non destructrice souvent séronégative. Mais le début de la maladie peut être plus trompeur lorsque les premières manifestations sont extraglandulaires (32) ou lorsque les seules manifestations « apparentes » sont des anomalies biologiques. Les formes primitives peuvent aussi se révéler, ce qui est la majorité des cas, par des manifestations systémiques (cutanées, articulaires, neurologiques, rénales, pulmonaires, hématologiques,...). La gravité de certaines d'entre elles justifie parfois une prise en charge thérapeutique rapide et spécifique (33).

Les prévalences des différentes manifestations cliniques et biologiques du SGSp, rapportées dans plusieurs séries, sont présentées dans les tableaux 1, 2 et 3. Il apparaît alors une grande variabilité du type d'atteinte systémique d'une part, et de la prévalence de ces dernières d'autre part. Ceci s'explique du fait de l'individualisation récente du syndrome, des diverses classifications utilisées pour son diagnostic, des biais de recrutement, et de la réalisation ou non d'examens systématiques (explorations fonctionnelles respiratoires, tomodensitométrie thoracique, électromyogramme, IRM cérébrale, etc...). A titre d'exemple, les prévalences des manifestations articulaires varient entre 25 % (34) et 85 % (35), le phénomène de Raynaud entre 13 % (36) et 62 % (35) et les manifestations neurologiques entre 2 % (37) et 38 % (31) . Ainsi, les différentes séries de la littérature ne permettent pas d'avoir une idée claire de la prévalence des complications systémiques de cette maladie. Pour illustrer l'hétérogénéité des atteintes systémiques, nous rapportons les résultats de la grande série de l'équipe de Ramos-Casals (38) où sont analysées les manifestations cliniques et biologiques de 400 patients porteurs d'un SGSp selon la classification européenne. Il apparaît, par ordre de fréquence pour les manifestations extraglandulaires : les polyarthralgies ou arthrites non érosives (37 %), le phénomène de Raynaud (16 %), les thyroïdites auto-immunes (15 %), les vascularites cutanées (12 %), les manifestations pulmonaires symptomatiques parfois associées à une pneumopathie interstitielle chronique (9 %), les neuropathies périphériques (7 %) ou centrales (1 %), les adénopathies (7 %), les acidoses tubulaires, néphropathies tubulo-interstitielles ou glomérulopathies (5 %), la fièvre (6 %), les hépatopathies auto-immunes (2 %), les pathologies lymphoprolifératives (2 %), les myosites (1 %) ou encore les pancréatites (1%). Les anomalies biologiques rencontrées dans cette même série sont la présence de facteurs anti-nucléaires (74 %), d'anticorps anti-SSA (40 %) et /ou anti-SSB (26 %), de facteurs rhumatoïdes (38 %), les anticorps anti muscle lisse (35 %) ou anti cellules pariétales gastriques (20 %), une hypergammaglobulinémie importante (22 %), une cryoglobulinémie (9 %) et une lymphopénie (9 %).

Par ailleurs, peu d'études se sont intéressées à l'histoire naturelle de la maladie . Elle reste donc mal connue.

Tableau 1: fréquence des manifestations extra-glandulaires dans la littérature

Auteur (ref)	Année	Pays	Critères	Effectif	Manifestations					
					Articulaires	Pulmonaires	Cutanées	Neurologiques	Raynaud	Rénales
Bloch (19)	1965	USA	Bloch	23	9 (39 %)	8 (35 %)	6 (26 %)	2 (9 %)	6 (26 %)	4 (17 %)
Martinez-Lavin	1979	USA	Bloch	30	23 (76 %)	7 (23 %)	6 (20 %)	5 (17 %)	5 (17 %)	2 (6 %)
Vidal (34)	1994	France	Européens	48	12 (25 %)	20 (42 %)	_	12 (25 %)	16 (33 %)	_
Kruize (36)	1996	Pays-Bas	Histologique	31	12 (39 %)	_	_	1 (3 %)	4 (13 %)	_
Ecoiffer (31)	1997	France	Européens	34	16 (47 %)	8 (24 %)	7 (21 %)	13 (38 %)	8 (24 %)	3 (9 %)
Sutcliffe (52)	1998	Angleterre	Européens	72	47 (65 %)	5 (7 %)	20 (28 %)	9 (12 %)	30 (42 %)	4 (6 %)
Davidson (35)	1999	Angleterre	Fox	74	63 (85 %)	_	24 (32 %)	4 (5 %)	46 (62 %)	_
Skopouli (37)	2000	Grèce	Européens	261	195 (75 %)	72 (29 %)	29 (11 %)	6 (2 %)	124 (48 %)	30 (11 %)
Selva (84)	2001	Espagne	Européens	114	49 (42 %)	24 (21 %)	11 (9 %)	35 (30 %)	_	_
Pertovaara (68)	2001	Finlande	Européens	110	24 (22 %)	17 (16 %)	22 (20 %)	23 (21 %)	55 (50 %)	5 (5 %)
Garcia (38)	2002	Espagne	Européens	400	147 (39 %)	37 (9 %)	47 (12 %)	29 (7 %)	62 (16 %)	25 (6 %)

Tableau 2 : fréquence des anomalies immunologiques

	Kelly 1991	Markusse 1992	Ishikawa 1993	Vidal 1993	Zufferey 1995	Ecoiffer 1997	Skopouli 2000	Garcia Carrasco 2002
Hypergammaglobulinémie	43 %	49 %	75 %	42 %	57 %	42 %	47 %	22 %
Facteur anti-nucléaire							89 %	74 %
Facteur rhumatoïde	38 %	66 %	80 %	25 %	66 %	26 %	61 %	38 %
Anti-SSA	31 %	66 %	82 %	27 %	53 %	24 %	56 %	40 %
Anti-SSB	20 %	36 %	35 %	27 %	53 %	19 %	20 %	26 %
Baisse du complément	–		–			–	17 %	8 %
Cryoglobulinémie	–	0 / 27	–	4 %	13 %	–	14 %	9 %
Antiphospholipides	–	–	–	–	–	–	–	16 %

Tableau 3 : fréquence des anomalies hématologiques

	Manthrope 1981	Pease 1989	Kelly 1991	Markusse 1992	Ramakrishna 1992	Ischigawa 1993	Vidal 1994	Asmussen 1996	Bousquet 1997	Skopouli 2000	Ramos-Casals 2002
Lymphopénie		50 %					2 %	33 %	13 %		9 %
Neutropénie	30 %	25 %	6 %	42 %	7 %	30 %	17 %	14 %	13 %	12 %	7 %
Thrombopénie	< 5 %	–	4 %	4 %	15 %	4 %	2 %	5 %	3 %	–	13 %
Anémie	35 %	–	10 %	2 %	18 %	2 %	4 %	12 %	8 %	16 %	20 %
Pancytopénie	–	–	–	–	0 %	–	–	–	–	–	1 %

Complications systémiques et associations physiopathologiques

Certaines manifestations cliniques sont plus fréquemment associées entre elles. Le phénomène de Raynaud est d'après certains (39-44), très souvent associé aux atteintes articulaires, aux manifestations rénales, aux vascularites cutanées et du point de vue biologique, à la présence de facteurs antinucléaires, de facteurs rhumatoïdes, d'anticorps anti-SSA ou à une cryoglobulinémie. A contrario, les manifestations neurologiques sont peu fréquemment associées aux anticorps anti-SSA (45-47). Ces associations préférentielles témoignent d'un vraisemblable mécanisme physiopathologique commun. L'imputabilité d'une cryoglobulinémie sous-jacente est dans certains cas vraisemblable mais peu étudiée (40, 48) : les vascularites cutanées mettant en jeu le pronostic vital sont rarement isolées et étroitement corrélées à la présence d'une cryoglobulinémie (39).

Facteurs pronostiques

La mortalité liée au SGSp est généralement liée à la survenue d'un lymphome (49). En effet, le risque relatif de voir survenir un lymphome chez un patient porteur d'un SGSp est 16 à 44 fois plus élevé que celui observé dans la population générale (8, 9) : un décès sur 5 est lié à la survenue d'un lymphome (49, 50). Des facteurs prédictifs d'évolution vers le lymphome se profilent parmi les données de la littérature: la tuméfaction persistante des glandes salivaires (8), le purpura (9, 50), la lymphopénie T CD4+ (9), la diminution des fractions C4 (9, 50) et C3 du complément (9, 51), la présence d'un facteur rhumatoïde (35), la présence d'anticorps anti-SSA (35) ou la présence d'une cryoglobulinémie de type II (52, 53). La précocité d'apparition du SGS primitif (<35 ans) pourrait également être un facteur prédictif d'évolution vers le lymphome (54).

Si la mortalité est dans la littérature très souvent associée à la présence d'un lymphome (49), il ne faut pas sous-estimer le pronostic sévère de certaines atteintes systémiques, en particulier les manifestations vascularitiques (33, 51), les atteintes pulmonaires (55), et la morbi-mortalité liée aux traitements. A ce jour et à notre connaissance, il manque cruellement d'études prospectives de suivi à long terme permettant d'individualiser les facteurs cliniques et immunologiques d'évolution systémique (autre que le lymphome). Une seule étude, rétrospective, portant sur 256 patients a identifié comme facteur prédictif d'évolution vers une vascularite, l'intensité de fixation à la scintigraphie parotidienne et la

diminution de la fraction C4 du complément (51). Dans cette étude, les décès sont corrélés aux manifestations systémiques, aux vascularites, à la présence d'une cryoglobulinémie et à la diminution de la fraction C4 du complément au moment du diagnostic de SGS (51).

Trois indices d'activité du Sjögren sont proposés : le score SJODAI (annexe 2), le score proposé par Bowman (annexe 3) , le score SSDAI proposé par Vitali (56) (annexe 4). Seul le score SSDAI est publié ; aucun des scores n'est actuellement validé. Les items retenus comme pertinents dans le score SSDAI sont les manifestations pleuro-pulmonaires, les vascularites évolutives (poussée de purpura, etc...), la présence de synovites ou l'aggravation des arthralgies, les atteintes rénales actives, les neuropathies périphériques récentes, la présence d'adénopathies ou d'une splénomégalie, le gonflement des glandes salivaires, la fièvre, l'asthénie, la leucopénie et la lymphopénie.

Mais les cliniciens sont encore aujourd'hui dans l'impossibilité de prévoir l'évolution du SGSp, d'informer le patient sur les risques de survenue de complications, et d'adopter une stratégie thérapeutique individualisée. L'apparition de propositions thérapeutiques nouvelles comme certaines biothérapies, coûteuses et potentiellement toxiques, nous oblige à mieux connaître le profil évolutif des patients et à mieux identifier les facteurs prédictifs de survenue de complications. Une des difficultés dans l'élaboration de critères d'activité est liée à la méconnaissance de l'histoire naturelle de la maladie et aux difficultés à différencier activité et sévérité. Un score de sévérité (SSDDI) a dans cette optique récemment été publié (56) (annexe 5). L'activité du SGS sera définie pour notre étude.

Les objectifs de cette étude sont :

- de préciser l'histoire de la maladie en décrivant les manifestations systémiques et les caractéristiques biologiques et immunologiques lors du diagnostic et du suivi,

- de déterminer un profil de malade « actif » sur le plan systémique,

- de déterminer un profil de malade à risque de lymphome,

- de détailler les formes sévères responsables de décès et de discuter les scores d'activité récemment publiés,

- de proposer un score d'activité et un score prédictif de lymphome.

PATIENTS
ET METHODES

1) Recueil bicentrique des données

Nous avons mené une étude bicentrique de cohorte au sein des services de Médecine Interne de deux Centres Hospitaliers Universitaires : Lille (Hôpital Claude-Huriez – Pr P.Y. Hatron) et Limoges (Hôpital Dupuytren – Pr E. Vidal).

Les données de la cohorte lilloise ont été recueillies rétrospectivement jusqu'en 1999, en utilisant les critères de classification de Vitali de 1993, puis prospectivement. Les patients ne répondant plus aux critères de la classification européenne de 2002 ont été secondairement exclus.

Tous les patients inclus présentaient au moins 4 des 6 critères de classification nécessaires pour porter le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif selon les critères européens révisés (14) (Annexe 1). En 2002 un groupe de consensus américano européen a proposé des critères de classification européens révisés. Ceux-ci se basent sur les critères de classification européens de 1993, mais la positivité de l'histologie des glandes salivaires accessoires et/ou des auto-anticorps anti-SSA ou anti-SSB est obligatoire pour poser le diagnostic. De plus les critères d'exclusion ont été élargis aux infections à VHC, à l'utilisation de médicaments anticholinergiques et aux antécédents d'irradiation de la tête et du cou. Ces modifications permettent d'augmenter la spécificité de 89.5% à 97.4% en perdant un peu de sensibilité (de 95.2% à 89.4%) et introduisent la notion de critères objectifs obligatoires.

Les tests diagnostiques du SGS ont été réalisés selon les recommandations du groupe d'étude européen de 1993, mais également selon les méthodes recommandées par les groupes plus anciens pour les patients inclus avant l'élaboration des critères européens. Les méthodes de confirmation diagnostique mises en œuvre dans les deux centres étaient identiques et consistaient dans un premier temps à confirmer le diagnostic de syndrome sec :

- *La mesure du flux salivaire non stimulé* s'effectue par le recueil de la salive pendant 15 minutes. Elle est considérée pathologique si le débit est inférieur à 1,5ml/15min.
- *Le test de Shirmer* s'effectue de la façon suivante : une bandelette de papier buvard est insérée sous la paupière inférieure. La sécrétion des larmes va progressivement humidifier

la bandelette. Le test, qui mesure la quantité de larmes, est considéré comme un critère diagnostique si la bandelette est humidifiée sur moins de 5 mm en 5 minutes.

- *Le test au Rose Bengale* a constitué un critère diagnostique jusque dans les années 2000 puis a été remplacé dans les deux centres par le test au vert de Lissamine, moins douloureux.
- *La biopsie des glandes salivaires accessoires* est un examen indispensable pour faire le diagnostic de SGS. Des glandes salivaires accessoires sont prélevées à la face endobuccale de la lèvre inférieure après anesthésie locale. La classification de Chisholm et Mason est utilisée pour l'interprétation, et ne sont considérés comme pathologiques que les grades 3 et 4, définis par une sialadénite avec un focus score >1 par 4 mm^2 de tissu glandulaire. Un focus ou foyer est défini par un nodule d'au moins 50 cellules mononuclées. Le focus score correspond au nombre de focus observés sur la surface de 4 mm^2 la plus atteinte (57).

Les patients présentant une lymphopathie préexistante, une infection virale HCV ou HIV, une connectivite (lupus érythémateux disséminé, dermatomyosite, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde) ou une sarcoïdose, ont été exclus. L'évolution (après un an de suivi) vers une connectivite n'est pas considérée comme un critère d'exclusion.

Les données cliniques et biologiques au moment du diagnostic et au cours du suivi ont été colligées dans un livret spécifique puis dans un tableur informatique standardisé dans les 2 sites. La même définition des atteintes systémiques était retenue.

Les atteintes systémiques ne sont considérées spécifiques du SGS primitif qu'à l'issu d'explorations cliniques, biologiques et paracliniques ciblées.

La recherche systématique d'une atteinte viscérale infra-clinique n'est pas effectuée. Les patients ont généralement été suivis 1 à 2 fois par an en consultation ou en hospitalisation (ou plus fréquemment lorsque la situation clinique l'exigeait)

Les données recueillies systématiquement sont les suivantes :

1) les caractéristiques épidémiologiques des patients (âge lors du diagnostic, sexe, date du diagnostic, délai diagnostique par rapport au début de la symptomatologie) ;

2) les critères de diagnostic (syndrome sec buccal subjectif, syndrome sec buccal objectif, syndrome sec ophtalmique subjectif, syndrome sec ophtalmique objectif, score de Chisholm, présence d'anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB) ;

3) les données au moment du diagnostic :

- *caractéristiques cliniques* : présence de tuméfaction des glandes salivaires, manifestations systémiques éventuelles (articulaire, cutanée, neurologique symptomatique (centrale et/ou périphérique), hématologique (adénopathies périphériques >1cm), digestive, pulmonaire symptomatique, rénale, musculaire) Chaque manifestation systémique est détaillée dans un tableur spécifique. Elles ne sont considérées spécifiques du SGS primitif qu'à l'issue d'explorations cliniques, biologiques et paracliniques ciblées ;

- *maladies auto-immunes spécifiques d'organes associées ;*

- *caractéristiques biologiques* : numération formule sanguine, kaliémie, taux de bicarbonate, créatininémie, urée plasmatique, protéinurie, β2-microglobulinémie, taux de gammaglobulines, FAN, anti-SSa, anti-SSb, facteur rhumatoïde, cryoglobulinémie, présence d'anticoagulants circulants ;

- *données d'imagerie* : radiographie thoracique, explorations fonctionnelles respiratoires.

4) les données évolutives

- *durée du suivi*

- *délai de survenue* : des tuméfactions des glandes salivaires, des manifestations systémiques éventuelles, des maladies auto-immunes associées, des décès éventuels et de leur lien de causalité avec le SGSp.

- *caractéristiques cliniques, biologiques et paracliniques* des complications systémiques présentées par le patient,

- *données qualitatives et quantitatives biologiques* : taux et évolution des gammaglobulines, taux et évolution des anti-nucléaires, antiSSa, anti SSb, autres types d'antinucléaires, facteur rhumatoïde, cryoglobulinémie. La présence de cytopénies, d'autres anomalies biologiques notables, ainsi que la présence d'anti-cardiolipides et/ou d'antiprothrombinase étaient également colligées.

5) thérapeutiques instituées

Indication, délai de mise en route par rapport au diagnostic, durée, efficacité, effets secondaires éventuels.

Nous définirons l'activité comme une modification clinique ou paraclinique conduisant le médecin à modifier son attitude thérapeutique : introduction d'un traitement immunosuppresseur ou d'une corticothérapie pour une durée supérieure à 3 mois.

2) Analyse statistique

L'étude statistique est menée en cinq étapes :

- étude descriptive
- étude analytique à la recherche de corrélations clinico-biologiques
- étude analytique à la recherche de facteurs prédictifs
- élaboration d'un score prédictif de lymphome
- élaboration d'un score d'activité

Les analyses statistiques sont effectuées à l'aide du logiciel SAS®, version 5.0, SAS Institute, NC, Cary, USA. Les analyses multivariées en cluster et en « detrended correspondances » ont par ailleurs été effectuées à l'aide du logiciel PAST® version 1.4 (HammerØ, D.A.T. and Ryan, PD 2001). La significativité statistique est établie pour $p < 0.05$.

Etude descriptive :

- variables quantitatives : calcul des effectifs, des moyennes et des écarts types
- variables qualitatives : calcul des fréquences

Etude analytique :

La recherche de corrélations cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques est réalisée par :

- un test t de Student pour les variables quantitatives
- un test du Chi2 pour les variables qualitatives

Une analyse multivariée par régression logistique est effectuée à partir des variables considérées significatives ($p \leq 0.05$) en univariée.

Etude analytique à la recherche de facteurs prédictifs :

Les données cliniques, biologiques et anatomopathologiques recueillies lors du diagnostic chez les patients ayant présenté secondairement une complication systémique sont comparées aux données des autres patients dans le but de déterminer des facteurs prédictifs. La comparaison en univariée puis en multivariée est réalisée à partir d'un modèle de Cox (afin de tenir compte du caractère censuré de la variable et du délai de survenue de la complication). Les Odds-ratio avec leurs intervalles de confiance sont calculés à partir du modèle de Cox en analyse multivariée. Les résultats sont représentés par une courbe de survie de type Kaplan-Meier.

Etude analytique à la recherche de facteurs d'activité :

L'activité est définie comme l'intention de traiter. Les données cliniques, biologiques et anatomopathologiques des patients non traités par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs au moment du diagnostic, sont confrontées aux données thérapeutiques évolutives dans le but de déterminer des facteurs prédictifs d'activité. La comparaison en univariée puis en multivariée est réalisée à partir d'un modèle de Cox (afin de tenir compte du caractère censuré de la variable et du délai de traitement). Les Odds-ratio avec leurs intervalles de confiance sont calculés à partir du modèle de Cox en analyse multivariée. Les résultats sont représentés par une courbe de survie de type Kaplan-Meier.

Elaboration d'un score prédictif de lymphome :

Les données cliniques, biologiques et anatomopathologiques recueillies lors du diagnostic chez les patients ayant développé secondairement un lymphome sont comparées aux données des autres patients dans le but de créer un score prédictif de lymphome. Le score est calculé par une régression logistique multivariée à partir des variables que la régression identifie comme statistiquement significatives et indépendantes. Le seuil de positivité du

score est défini arbitrairement afin d'attribuer des valeurs de spécificité et de sensibilité au score. La cohérence du score est vérifiée au sein de la cohorte. Le score nécessitera cependant d'être validé prospectivement ou sur une autre cohorte.

Elaboration d'un score d'activité :

L'activité est définie comme l'intention de traiter. Les données cliniques, biologiques et anatomopathologiques recueillies lors du diagnostic chez les patients traités au moment du diagnostic sont comparées aux données des autres patients dans le but de proposer un score d'activité. La variable explicative « traitement » est transformée en une variable quantitative pour tenir compte de la nature du traitement. Les items du score d'activité sont les covariables indépendantes identifiées par le modèle de régression multiple (méthode de sélection pas à pas). Le poids statistique de chaque item est donné par le coefficient ß calculé par la régression multiple.

RESULTATS DESCRIPTIFS

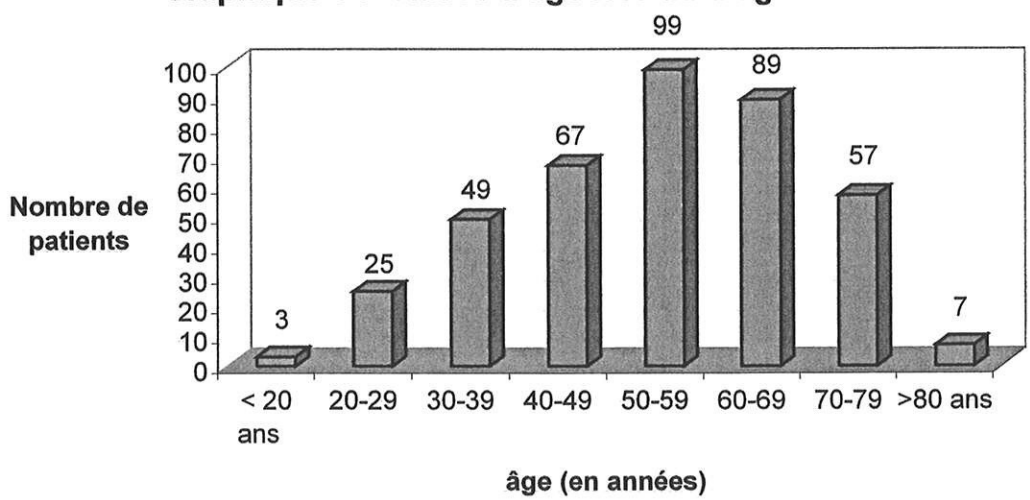
I DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

L'étude porte sur 419 patients présentant un SGS primitif : 280 (67%) suivis dans le service de Médecine Interne de Lille et 139 (33%) dans le service de Médecine Interne de Limoges. Les patients sont généralement de sexe féminin : 377 femmes (90 %) et 42 hommes (10 %).

L'âge moyen au diagnostic est de 53.6 ans (écart type 14.8) avec des extrêmes allant de 11 à 90 ans (Graphique 1). Le SGS est rarement diagnostiqué avant l'âge de 35 ans (n = 48 ; 12 %). Il présente un pic de fréquence entre 50 et 70 ans (n = 188 ; 45 %).

Le délai diagnostic par rapport au début de la symptomatologie est estimé à 38 mois avec des extrêmes allant de 0 à 250 mois.

Graphique 1 : Classe d'âge lors du diagnostic



II MODE DE REVELATION DE LA MALADIE

Seuls 17% (n=64) des patients sont adressés pour suspicion de SGS primitif, le syndrome sec étant au premier plan dans 27% des cas (n=104) (Tableau 1).

Une manifestation systémique révèle le SGS dans 45 % des cas (n=207/380), les complications articulaires et neurologiques étant les plus fréquemment à l'origine de la découverte de la maladie (Tableau 1).

Tableau 1 : Motifs de consultation initiaux			N=380
		n	%
Syndrome sec		**104**	**27 %**
Suspicion de syndrome de Gougerot-Sjögren		**64**	**17 %**
Anomalies biologiques		**60**	**16 %**
- « syndrome inflammatoire »	19		
- hypergammaglobulinémie	14		
- vitesse de sédimentation élevée	8		
- présence de facteurs anti-nucléaires	5		
- cytopénie isolée	5		
- bicytopénie	2		
- pancytopénie	2		
- hypokaliémie	2		
- hyperéosinophilie	1		
- cryoglobulinémie	1		
- cytolyse	1		
Arthralgies ou polyarthrites		**39**	**10 %**
Manifestations neurologiques		**27**	**7 %**
- neuropathies périphériques	15		
- accidents vasculaires cérébraux	3		
- myélites	3		
- hémidysesthésie avec hypersignaux cérébraux	1		
- diplégie faciale	1		
- névrite optique révélée par une cécité	1		
- diplopie	1		
- surdité brusque	1		
- troubles cognitifs	1		
Tuméfaction des glandes salivaires		**18**	**5 %**
Syndrome de Raynaud		**15**	**4 %**
Manifestations cutanées		**15**	**4 %**
- purpura	12		
- urticaires fixes	2		
- nécrose d'orteil	1		
Signes généraux		**14**	**4 %**
- asthénie	8		
- fièvre	6		
Manifestations hématologiques		**8**	**2 %**
- purpura thrombopénique immunologique	4		
- anémie hémolytique auto-immune	2		
- syndrome hémorragique / hémophilie acquise	1		
- adénopathies	1		
Complications buccales du syndrome sec		**8**	**2 %**
- glossodynies	6		
- stomatites	1		
- candidoses buccales récidivantes	1		
Manifestations pulmonaires		**6**	**2 %**
- pneumopathies interstitielles diffuses	2		
- bronchites à répétition	2		
- toux inexpliquée	1		
- dyspnée inexpliquée	1		
Myalgies		**6**	**2 %**
Thyroïdites		**3**	**1 %**
Suspicion de lupus		**2**	**1 %**
Syndrome des anti-phospholipides		**1**	**< 1 %**
Bloc auriculo-ventriculaire fœtal		**1**	**< 1 %**
Insuffisance rénale chronique		**1**	**< 1 %**
Autres motifs (non liés au SGS)		**49**	**13 %**

III CRITERES DE DIAGNOSTIC

Tous les patients présentent un SGS primitif selon les critères de classification européenne révisée de 2002 (Annexe 1).

Dans 56 % des cas (n=235), seuls 4 des 6 critères sont présents. Seuls 40 patients (10%) présentent l'ensemble des critères. (Tableau 2)

Tableau 2 : Caractéristiques diagnostiques des 419 patients ayant un SGS primitif :

Sexe féminin	(%)	90
Age lors du diagnostic	(ans)	53.7 +/- 14.8
Délai par rapport au début de la symptomatologie	(mois)	38
Nombre moyen de critères diagnostiques		4.5
Xérophtalmie subjective	(%)	93
Xérostomie subjective	(%)	91
Syndrome sec oculaire objectif	(%)	86
Syndrome sec buccal objectif	(%)	90
Focus score ≥ 1	(%)	94
Présence d'anticorps anti-SSa et/ou anti-SSb	(%)	43

1) **Syndrome sec subjectif**

La xérophtalmie subjective est rapportée chez 390 patients (93 %) et la xérostomie subjective chez 382 patients (91 %).

Cette atteinte sécrétoire s'accompagne d'une tuméfaction des glandes salivaires dans 83 cas (20 %). Il s'agit de tuméfactions parotidiennes (n = 76) et/ou sous maxillaires (n = 15).

2) Syndrome sec objectif

La recherche d'une atteinte salivaire objective n'a pas été exhaustive puisque recherchée uniquement 232 fois (55 %). Parmi ces 232 patients, 210 (90 %) présentent soit un débit salivaire pathologique (n = 133), soit une scintigraphie (n = 80) ou une sialographie pathologique (n=12).

Un syndrome sec buccal ou oculaire asymptomatique est dépisté par les examens paracliniques dans respectivement 22 et 21 cas. En revanche, 51 patients présentant une xérophtalmie subjective n'ont pas d'anomalie au test de Shirmer ou au test au Rose Bengale.

Dix huit des 232 patients ayant un syndrome sec buccal objectif n'expriment pas de xérostomie à l'interrogatoire.

3) **Critère histologique : infiltrat lymphocytaire des glandes salivaires accessoires**

Une biopsie des glandes salivaires est réalisée chez 407 patients (97 %). Le focus score est supérieur ou égal à un dans 94 % des cas (n=382), le score de Chilsom étant en moyenne de 3.3.

4) Critère biologique : présence d'anticorps anti-SSA ou anti SSB

Cent soixante-dix-neuf patients (43%) présentent des anticorps anti-nucléaires (AAN) de spécificité anti-SSA et/ou anti-SSB lors du diagnostic. Il s'agit d'anti-SSA dans 157 cas (40 %) et d'anti-SSB dans 93 cas (24 %). Quatre-vingt cinq patients (22 %) présentent à la fois des anticorps anti-SSA et anti-SSB.

IV PRESENTATION CLINIQUE LORS DU DIAGNOSTIC (Tableau 3)

Seuls 108 patients (26 %) présentent un syndrome sec isolé lors du diagnostic, une unique manifestation clinique extra glandulaire étant présente dans 141 cas (34 %). Par contre 80 patients (20%) ont au moins trois manifestations cliniques extra glandulaires, la répartition du nombre d'atteintes systémiques étant donnée par le graphique 2 ci-dessous.

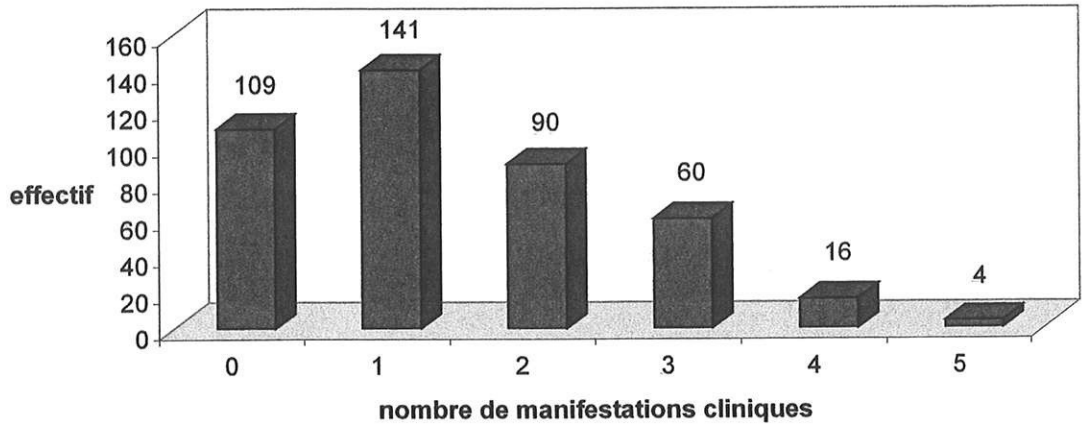
Les manifestations articulaires et le phénomène de Raynaud sont les plus fréquents initialement puisque retrouvés dans respectivement 36 % (n = 152) et 34 % (n = 143) des cas.

Les atteintes pulmonaires inaugurales n'ont concerné que 37 patients (9 %).

Présentes au moment du diagnostic dans 62 cas (15 %), les manifestations dermatologiques motivent 17 fois la consultation en Médecine Interne.

Les manifestations neurologiques révèlent le SGS primitif dans 34 cas (8 %) et sont présentes au moment de ce diagnostic dans 52 cas (12 %).

Graphique 2: Répartition du nombre de manifestations cliniques systémiques au moment du diagnostic de SGS



Les manifestations neuro psychologiques (dépression, asthénie), les adénopathies et les myalgies sont retrouvées dans respectivement 10 % (n=41), 3 % (n=13) et 10 % (n=41).

Tableau 3 : Manifestations extra-glandulaires de 419 patients ayant un SGS primitif :

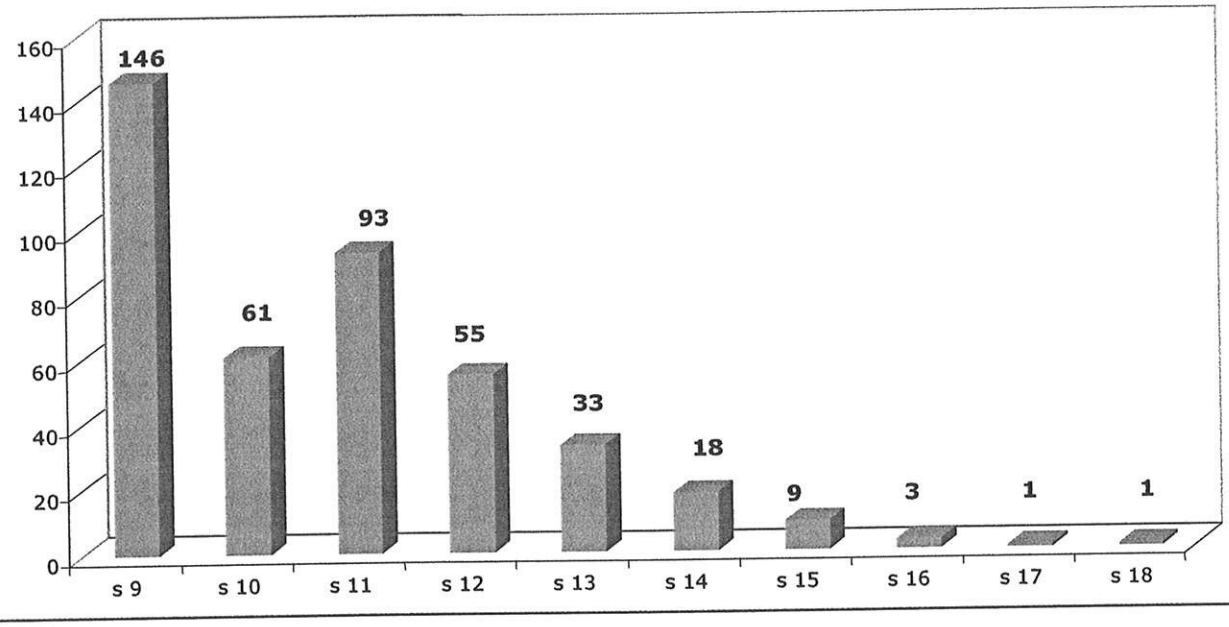
	Au diagnostic		A l'issu du suivi (suivi moyen=73 mois)	
	n	*%*	**n**	*%*
Tuméfactions des glandes salivaires	**86**	*20*	**112**	*26*
Phénomène de Raynaud	**152**	*36*	**172**	*41*
Manifestations articulaires	**143**	*34*	**202**	*48*
Manifestations cutanées (xérose exclue)	**62**	*15*	**81**	*19*
Manifestations neurologiques	**52**	*12*	**93**	*22*
Manifestations pulmonaires	**37**	*9*	**70**	*17*
Manifestations rénales	**12**	*3*	**34**	*8*
Adénopathies palpables périphériques	**13**	*3*	**ND**	*ND*
Manifestations musculaires	**41**	*10*	**63**	*15*
Lymphomes	**-**	*-*	**17**	*4*
Manifestations neuro-psychologiques	**42**	*10*	**79**	*19*
Manifestations digestives	**24**	*6*	**37**	*9*
Maladies auto-immunes spécifiques d'organes	**70**	*17*	**98**	*23*
Nombre de manifestations systémiques* (moyenne et écart type)	**1.4** +/- 1.2		*2.1* +/- 1.6	

*le phénomène de Raynaud et les tuméfactions des glandes salivaires sont considérés comme des manifestations systémiques de SGS primitif.
ND = non disponible.

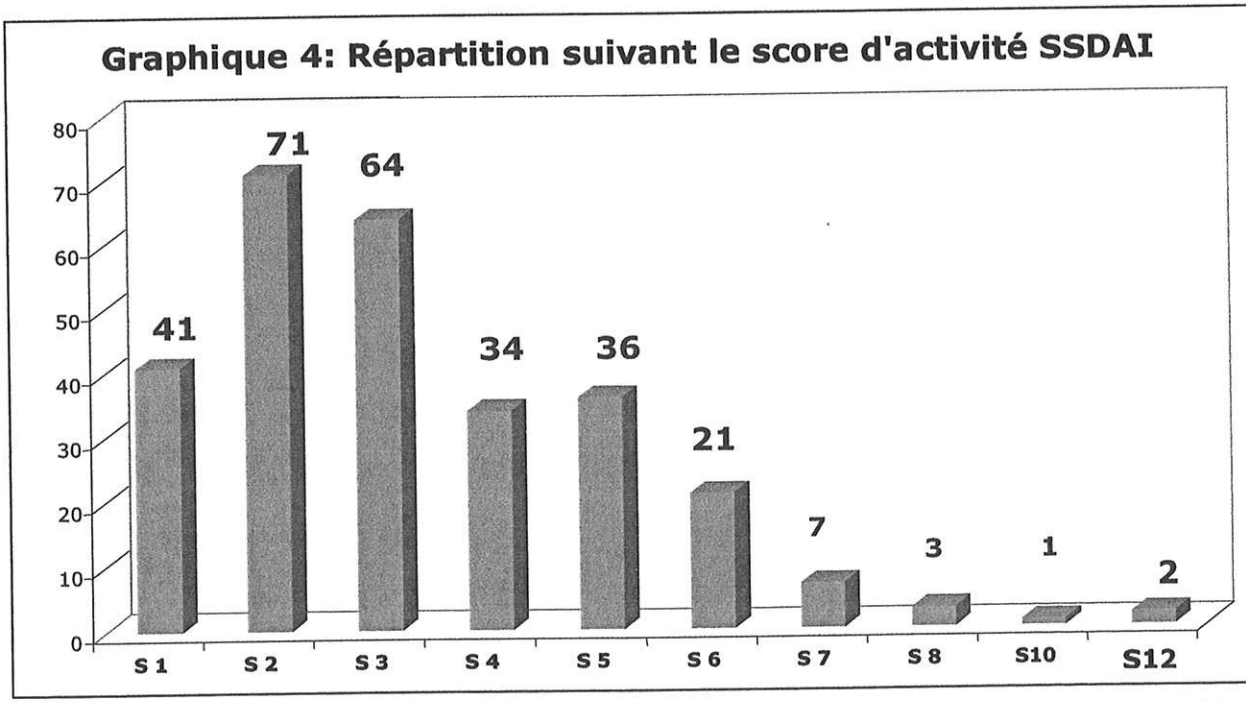
Les scores d'activité SJODAI (score EULAR non publié, annexe 2) et SSDAI (score de Vitali, Arthritis Rheum 2007, annexe 4) récemment proposés ont été rétrospectivement appliqués à la présentation clinique et biologique lors du diagnostic, l'ensemble des items les composants étant colligé de manière systématique lors du recueil des données de cette cohorte bicentrique.

La répartition des patients de la cohorte selon ces scores d'activité en cours de validation dans la littérature est précisée sur les graphiques 3 et 4 suivants :

Graphique 3: Répartition suivant le score d'activité SJODAI



Graphique 4: Répartition suivant le score d'activité SSDAI



Cent quarante six patients sont considérés comme non actifs selon le SJODAI (score = 9) lors du diagnostic, cette proportion étant voisine en ce qui concerne le score de Vitali (n = 112). Il existe par ailleurs une corrélation statistique parfaite entre ces 2 scores (coefficient de corrélation z = 16.17, p<0,001).

V PRESENTATION BIOLOGIQUE LORS DU DIAGNOSTIC

La prévalence des anomalies hématologiques et immunologiques au moment du diagnostic est détaillée dans le tableau 4.

1) Les cytopénies :

Elles sont fréquentes, 134 patients (37%) ayant une lymphopénie (lymphocytes inférieurs à 1200/mm^3) et 59 (17%) une neutropénie (polynucléaires neutrophiles inférieurs à 2200/mm^3). Les thrombopénies (plaquettes inférieures à 150000/mm^3) sont présentes chez 29 patients (8 %).

2) Les facteurs anti-nucléaires :

Des anticorps anti-nucléaires (AAN) à taux significatifs (≥1/160) sont mis en évidence chez 277 patients (70 %). Ils sont à un titre élevé (>1/640^e) chez 44 % d'entre eux (n=184).

3) Les anticorps anti-SSA et anti-SSB :

Des anticorps anti-nucléaires de spécificité anti-SSA et anti-SSB ont été détectés chez respectivement 157 (40 %) et 93 (24 %) patients. Quatre-vingt cinq patients (21 %) présentent à la fois des anticorps anti-SSA et anti-SSB.

4) Les facteurs rhumatoïdes :

Ils sont présents dans 38 % des cas (n =158/409).

5) Les cryoglobulinémies :

Trente-huit patients (12%) ont, lors du diagnostic, une cryoglobulinémie, symptomatique plus d'une fois sur deux (n=20). Il s'agit d'une cryoglobulinémie de type II (n=12) ou de type III (n=23). La recherche d'une pathologie lymphomateuse est négative dans tous les cas.

6) Les anticoagulants et/ou anticardiolipines :

Trente-trois patients présentent dès le diagnostic un anticoagulant circulant (n=12) et/ou un anticardiolipide à des taux significatifs (n=27), la recherche de ces anomalies n'ayant pas été faite de manière systématique.

7) L'hypergammaglobulinémie :

Une hypergammaglobulinémie est retrouvée lors du diagnostic chez 215 patients (52 %, moyenne 18,36 $\pm$ 9,45 g/L , extrêmes 3 – 68 g/L). Le taux de gammaglobulines est supérieur à 20 g/L dans 39 % des cas et est supérieur à 30 g/L dans 35 cas (11 %).

Une hypogammaglobulinémie n'est retrouvée que chez 9 patients.

8) Les gammapathies monoclonales :

Une gammapathie monoclonale est présente dès le diagnostic de SGS chez 13 patients (3 %). Elle n'est isolée au moment du diagnostic de SGS que chez un seul des 17 patients qui développeront un lymphome au cours du suivi.

Tableau 4 : Caractéristiques biologiques initiales des 419 patients ayant un SGS primitif

	Positif / testé	(%)
Facteur anti-nucléaire	277 / 394	70
Ro-SSa	157 / 390	40
La-SSb	93 / 389	24
Hypergammaglobulinémie	215 / 415	52
Facteur rhumatoïde	158 / 409	39
Cryoglobulinémie	38 / 315	12
Gammapathie monoclonale	13 / ?	3
Leucopénie	60 / 364	16
lymphopénie	134 / 364	37
Neutropénie	59 / 355	17
Thrombopénie	29 / 365	8

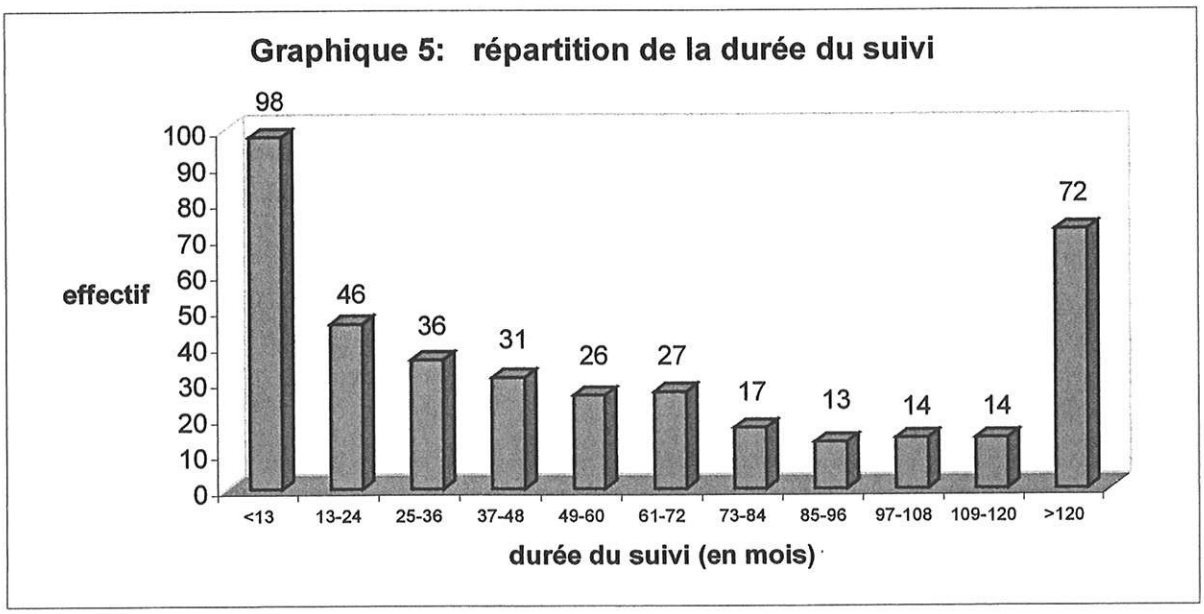
Seuls 72 patients (17%) n'ont ni facteur antinucléaire, ni facteur rhumatoïde, ni hypergammaglobulinémie au moment du diagnostic de SGS.

Les facteurs antinucléaires sans spécificité particulière sont les seuls marqueurs immunologiques chez 74 patients. De même l'hypergammaglobulinémie et les facteurs rhumatoïdes sont les seuls marqueurs immunologiques chez respectivement 23 et 10 patients.

VI DONNEES EVOLUTIVES CLINIQUES

1) Durée du suivi (Graphique 5)

Les 419 patients ont été suivis en consultation ou en hospitalisation pendant en moyenne 73 +/- 68 mois (médiane = 52 mois ; extrêmes de 1 à 576 mois). Cent cinquante-sept (37 %) sont suivis plus de 5 ans et 72 (17 %) plus de 10 ans.



2) Données évolutives générales

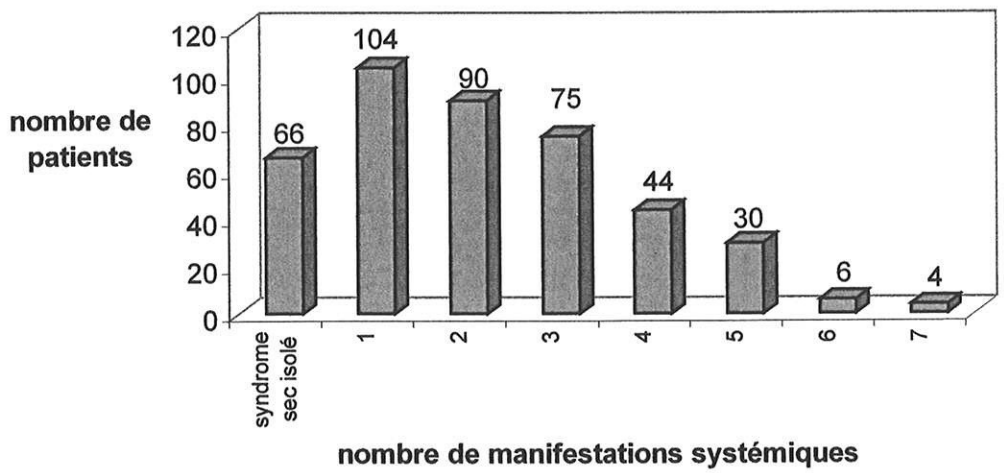
Le syndrome sec ne reste isolé que chez 66 patients (16 %). Le bilan immunologique s'avère par ailleurs négatif tout au long du suivi chez 15 d'entre eux.

Les 353 autres patients ont développé des atteintes systémiques (articulaires, cutanées, digestives, hématologiques, neurologiques, pulmonaires, rénales ou un phénomène de

Raynaud) (Graphique 7). Les manifestations articulaires et le syndrome de Raynaud restent les plus fréquents puisque présents à l'issue du suivi chez respectivement 48 et 41 % des patients.

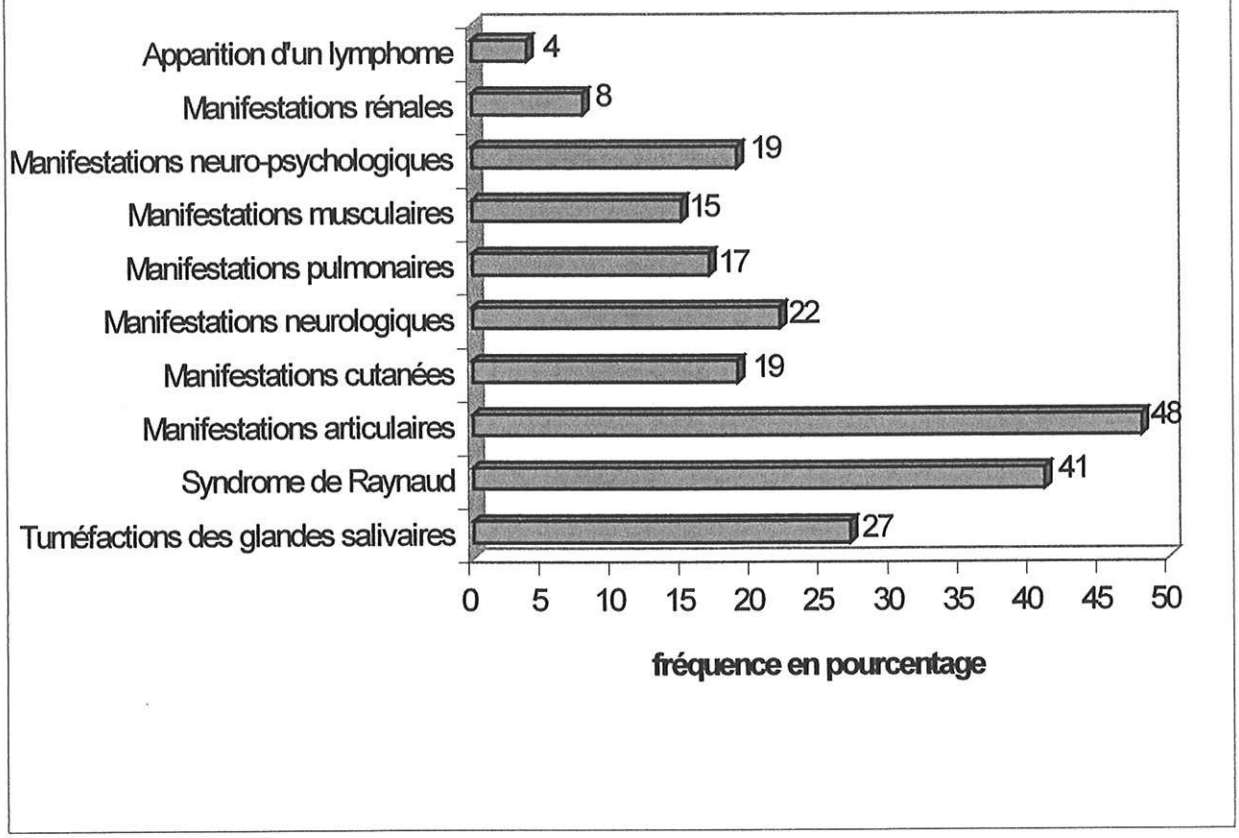
Dans 38 % des cas (n=159), l'atteinte est pluri viscérale (au moins 3 organes). Au moins une nouvelle manifestation systémique apparaît chez 194 patients (46%). Au moins trois nouvelles manifestations apparaissent chez 34 d'entre eux (8%).

Graphique 6: répartition du nombre de manifestations cliniques à l'issu du suivi



La fréquence des manifestations systémiques est rapportée dans le graphique 7.

Graphique 7: Fréquence des manifestations cliniques a l'issu du suivi



3) Complications liées au syndrome sec

✧ ***Complications ophtalmologiques :***

Le syndrome sec est responsable de complications ophtalmologiques dans 134 (32 %) cas :

- kératoconjonctivites n = 116
- conjonctivites bilatérales n = 17
- ulcérations cornéennes n = 1

Par ailleurs, 2 patients vont présenter une uvéite antérieure, 2 une iridocyclite. Un patient présentera des tuméfactions répétées des glandes lacrymales. Enfin, un patient présentera une baisse de l'acuité visuelle liée à une névrite optique.

✧ ***Complications buccales et oesophagiennes :***

Les complications buccales et œsophagiennes sont moins fréquentes puisque retrouvées dans respectivement 71 (17 %) et 9 cas (2 %).

Les complications buccales les plus fréquentes sont :

- les mycoses buccales n = 19
- les glossodynies n = 15
- les parodontopathies sévères n= 10
- les dysphagies n = 7
- les stomatites n = 16
- les glossites n = 2

4/ Tuméfactions des glandes salivaires

Cent douze patients ont présenté des tuméfactions des glandes salivaires (parotidiennes n=94, sous maxillaires n=20), celles-ci étant présentes dès le diagnostic dans 84 cas soit dans plus de 75% des cas.

Sur le plan statistique, l'existence de tuméfactions répétées des glandes salivaires, est, à l'issue du suivi, associée à l'existence d'un phénomène de Raynaud (50% vs 38%, p=0,02), de complications rénales (13% vs 6%, p=0,02) , hématologiques (26% vs 11%, p=0,002), en particulier lymphomateuses (9% vs 2%, p=0,002), ainsi qu'à l'existence d'anti-SSa (54 vs 35%, p<0,001), d'anti-SSb (38% vs 18%, p<0,0001), de facteur rhumatoïde (63% vs 36%, p<0,001), d'une leucopénie (23% vs 14%, p=0.04) et d'une hypergammaglobulinémie (71% vs 45%, p<0,001). Il semble important de souligner qu'il n'existe pas, en revanche, de corrélation statistique entre la mise en évidence d'une cryoglobuline et l'existence de tuméfactions répétées des glandes salivaires (17% vs 15%, NS).

En analyse multi variée, seule l'existence de complications lymphomateuses et la présence d'un facteur rhumatoïde apparaissent statistiquement indépendantes.

5/ Atteintes articulaires (Tableau 5)

Cent quatre-vingt-dix patients (45 %) présentent des manifestations articulaires liées au SGS.

Celles-ci sont présentes lors du diagnostic de SGS dans 30% des cas (n= 127), et précèdent chez 32 patients l'apparition du syndrome sec. Chez 53 patients, les manifestations articulaires sont survenues secondairement avec un délai moyen de 41 mois (extrêmes 1-204 mois).

L'atteinte est le plus souvent polyarticulaire et périphérique sous forme de polyarthralgies d'horaire inflammatoire (n=131 ; 70%), 58 patients présentent une polyarthrite fluxionnaire et généralement de distribution symétrique (50/58), 6 patients ont une atteinte rhizomélique, 4 une atteinte axiale d'horaire inflammatoire avec sacroiliite et un présente un tableau de rhumatisme type RS3PE. Seuls 8 patients présentent une monoarthrite (4 %).

Les arthralgies touchent préférentiellement les articulations métacarpo-phalangiennes (n=71), les poignets (n=67), les articulations interphalangiennes proximales (n=55), les genoux (n=42), les chevilles (n=29), les coudes (n=23). Les douleurs des articulations interphalangiennes distales sont moins fréquentes (n=17/188 ; 9 %).

Les arthrites ont globalement la même répartition et touchent préférentiellement les articulations métacarpo-phalangiennes (n=31), interphalangiennes proximales (n=29), les poignets (n=19), les genoux (n=13) ou les chevilles (n=9). Cinq patientes présentent également une synovite des articulations interphalangiennes distales.

Quarante-trois des 188 patients (23 %) ont une atteinte musculaire associée, le plus souvent chronique, de type fibromyalgique.

L'atteinte articulaire n'est pas destructrice, seule une patiente présente des érosions minimes des articulations interphalangiennes proximales et distales sur les données des radiographies standards. L'IRM des mains et des poignets, réalisée chez 5 patients ayant une polyarthrite distale sévère, révèle cependant chez deux d'entre eux de discrètes érosions (articulations métacarpiennes n=1, articulations interphalangiennes proximales n=1). Aucun des patients n'évolue vers une polyarthrite rhumatoïde. Un des 4 patients présentant un

tableau clinique compatible avec une spondylarthropathie présente une sacro-illiite radiographique destructrice.

Les anticorps anti-citrulline (anti-CCP), recherchés chez 145 patients sont généralement absents (n=142). Les 3 patients ayant des anti-CCP n'ont pas évolué vers une polyarthrite rhumatoïde au cours de leur suivi. Une cryoglobuline est associée 42 fois aux manifestations articulaires (22 %).

Les symptômes, généralement modérés, sont soulagés rapidement par soit des antalgiques simples, soit des anti-inflammatoires non stéroïdiens (n=43). Un traitement immunomodulateur est introduit du fait des manifestations articulaires chez 132 patients (hydroxychloroquine n=108, corticostéroïdes n=46, methotrexate n=9, salazopyrine n=4, sels d'or n=1, arava n=1, etanercept n=1, azathioprine n=1, colchicine n=3).

Tableau 5

Manifestations articulaires : 190 patients (45%)

- **Polyarthralgies d'horaire inflammatoire**	**131**	**70 %**
- **Polyarthrites ou oligoarthrites fluxionnaires**	**58**	**31 %**
- **Monoarthrites**	**8**	**4 %**
- **Atteintes axiales avec sacro-illiite**	**4**	**2 %**
- **Atteintes rhizoméliques**	**6**	**3 %**
- **Polyarthrite oedémateuse type RS3PE**	**1**	**0.5 %**

Sur le plan statistique, les complications articulaires sont le plus souvent associées au phénomène de Raynaud (65 % vs 36 % , p<0,001), aux manifestations cutanées (72% vs 43% , p<0,001), neurologiques périphériques (62% vs 46%, p=0,02), rénales (71% vs 46%, p<0.01), musculaires (68% vs 45%, p<0.01), à un nombre élevé d'atteintes systémiques (82% vs 36%, p< 0,001). Elles sont par ailleurs reliées à l'existence d'une lymphopénie (57% vs 43%, p = 0,01), d'anti-SSb (60% vs 46%, p=0,02), de facteurs rhumatoïdes (56 % vs 43% , p = 0,01).

En analyse multivariée, seules les associations au phénomène de Raynaud, aux complications musculaires et cutanées apparaissent statistiquement indépendantes.

6/ Phénomène de Raynaud

Cent soixante-douze patients (41 %) ont un phénomène de Raynaud, présent dans plus de 36% des cas dès le diagnostic (n=152).

Généralement peu sévère, il ne s'associe à des nécroses digitales que chez trois patients. Aucun des trois ne présente d'anomalies biologiques favorisantes (cryoglobulinémie ou anticoagulant circulant) ou n'a présenté à l'issue du suivi de signe clinique ou immunologique en faveur d'une sclérodermie.

La capillaroscopie, réalisée dans 66 % des cas (n=113), met en évidence des signes de microangiopathie chez 18 patients. Il est à noter que ces anomalies capillaroscopiques s'associent chez 5 patients à des anticorps anti-RNP (n=3), ou anti-centromère (n=2) sans critères cliniques d'évolution vers une autre connectivite.

Biologiquement, le syndrome de Raynaud s'associe à une cryoglobuline (type 2 n=11 ; type 3 n=27) dans 39 cas (23 %).

Sur le plan statistique, il est plus fréquemment associé à l'existence de complications cutanées (27% vs 14%, p<0,001), articulaires (72% vs 43%, p<0,001), neurologiques périphériques (23% vs 12%, p=0.01), rénales, (17% vs 6%, p<0,001), musculaires (20% vs 13%, p=0,03), pulmonaires (22% vs 13%, p= 0,03). L'association à la présence de facteurs rhumatoïdes (53 % vs 37 %, p < 0.001) et de cryoglobulinémie (27% vs 14%, p=0,03) sont par ailleurs significatives.
En analyse multivariée, seules les associations avec les atteintes articulaires et à l'existence d'un facteur rhumatoïde restent statistiquement significatives.

7/ Manifestations cutanées

Les manifestations dermatologiques ont concerné 78 patients (19 %). Présentes au moment du diagnostic dans 56 cas (72 %), elles motivent 17 fois la consultation en Médecine Interne .

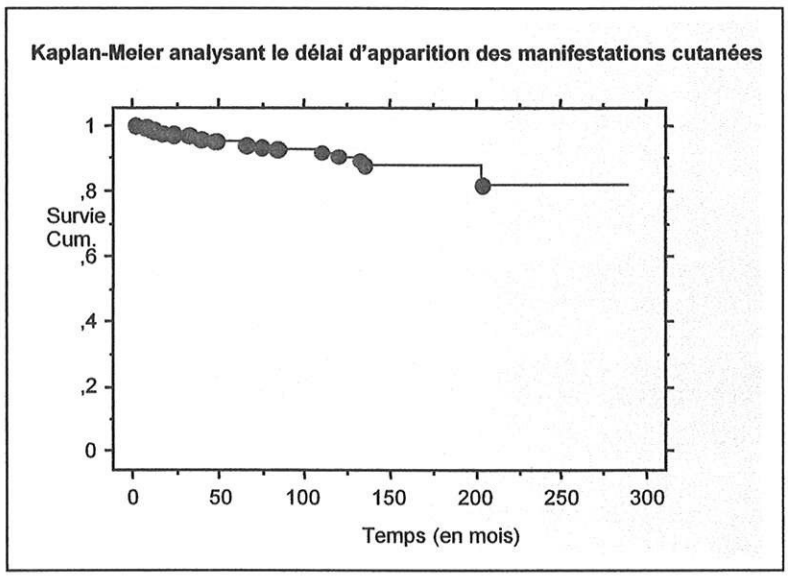
Les complications dermatologiques les plus fréquemment rapportées sont les vascularites sur cryoglobulinémie (n = 27), les purpuras hypergammaglobulinémiques de Waldenström (n = 19), les livédos (n = 9) et les vascularites urticariennes (n = 4). Le purpura non cryoglobulinémique est secondaire à une vascularite leucocytoclasique sur les 3 biopsies réalisées. Seuls 13 des 40 patients présentant un purpura n'ont pas d'atteinte articulaire associée.

Le détail des complications cutanées est rapporté dans le Tableau 6.

Tableau 6

Manifestations cutanées	**78 patients**	**(xérose cutanée et Raynaud exclus)**
- **Purpuras vasculaires**	**36**	**46%**
- associés à une cryoglobulinémie	17	(22%)
- non associés à une cryoglobulinémie	19	(24%)
- **Livédo**	**9**	**11%**
- associé à une cryoglobulinémie	6	
- non associé à une cryoglobulinémie	3	
- **Ulcérations cutanées**	**9**	**11%**
- associées à une cryoglobulinémie	6	
- non associées à une cryoglobulinémie	3	
- **Urticaires fixes**	**4**	**5%**
- associés à une cryoglobulinémie	2	
- non associés à une cryoglobulinémie	2	
- **Ichtyoses**	**10**	**13%**
- **Hyperkératoses acrales**	**4**	**5%**
- **Alopécies**	**4**	**5%**
- **Purpura secondaires à un PTI**	**4**	**5%**
- **Sclérodactylie isolée**	**1**	**1%**
- **Erythème polymorphe**	**1**	**1%**
- **Lichen plan**	**2**	**1%**

Les délais d'apparition des manifestations dermatologiques sont représentés sur le graphique 6, celles-ci survenant en moyenne après 57 mois d'évolution, mais pouvant apparaître très longtemps après le diagnostic (écart-type 53 mois, extrêmes 1-204 mois).



Les *vascularites sur cryoglobulinémie* (n = 27) constituent les complications cutanées les plus sévères du SGS primitif. Elles sont associées le plus souvent aux cryoglobulines de type III (n=18) et sont caractérisées sur le plan cutané par un purpura vasculaire d'importance variable (n = 16), des ulcérations (n = 6), un livédo (n = 6), une urticaire fixe (n = 2) ou une ischémie aiguë de membre (n = 1). Les nécroses digitales, les urticaires fixes ou les livédos sont rarement non associées à une cryoglobuline (n = 3 ; 2 ; 3), ces manifestations cutanées nécessitent la recherche systématique de la protéine cryo-précipitante du fait du risque évolutif parfois gravissime de ces pathologies.

La lésion *d'érythème polymorphe* s'est associée à des lésions histologiques de vascularite leucocytoclasique.

L'hyperkératose acrale, exceptionnellement décrite au cours du Sjögren primitif, se complique parfois de fissures palmo-plantaires ou pulpaires (avec aspect de vasculite sur l'unique patiente biopsiée).

Les *manifestations pseudo-lupiques ou sclérodermiformes* sont présentes chez 5 patientes (alopécie n = 4 ; sclérodactylie n = 1).

Un *traitement* immunomodulateur a été directement introduit en raison des manifestations dermatologiques chez 27 patients, la plupart du temps en raison d'une

vascularite sur cryoglobulinémie (n=18) (corticothérapie n=18, hydroxychloroquine n=6, azathioprine n=7, cyclophosphamide n=5, colchicine n=5, methotrexate n=1, rituximab n=2, échanges plasmatiques n=2).

Le purpura non cryoglobulinémique évolue généralement favorablement sous hydroxychloroquine (n=5), colchicine (n=4), ou cure courte de corticothérapie (n=2) ou le plus souvent sans traitement.

Trois patients ont été amputés pour vascularites sur cryoglobulinémie. Deux patients sont décédés à la suite d'une poussée de vascularite systémique sur cryoglobulinémie initiée par une manifestation dermatologique, soulignant le fait de ne pas négliger toute lésion purpurique au cours du SGSp.

Deux vascularites sur cryoglobuline, sévères, résistantes aux immunosuppresseurs ont évolué favorablement sous Rituximab.

Sur le plan statistique, les complications cutanées sont associées à l'existence d'un phénomène de Raynaud (58 % vs 37 %, p<0.001), de complications articulaires (72 % vs 43 %, p<0,001), neurologiques périphériques (23 % vs 12 %, p = 0,01), rénales (17% vs 6 %, p<0.001), hématologiques (31% vs 11%, p<0,001), à l'existence de facteurs rhumatoïdes (50 % vs 36 %, p=0,02), d'une hypergammaglobulinémie (69% vs 48%, p<0,001) et de cryoglobulinémie (43% vs 14%, p<0,001).

En analyse multivariée, seules les associations à une cryoglobulinémie, à l'hypergammaglobulinémie, aux atteintes articulaires et hématologiques sont statistiquement indépendantes.

8) Manifestations pulmonaires

Les manifestations pulmonaires concernent 70 patients (17 %). Présentes lors du diagnostic de SGS dans 37 cas (9%), elles ne sont le mode de révélation de la maladie que chez 4 patients.

Les signes fonctionnels respiratoires sont présents chez 82 % du sous-groupe (n= 58/70) et des anomalies scannographiques sont détaillées dans 56 % des cas (n=19/34).

La réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire n'est pas systématique (n=30) : il n'est réalisé qu'en présence de signes fonctionnels respiratoires (n = 19) et/ou en présence d'anomalies scannographiques (n = 19). Enfin certains patients de la cohorte lilloise ont bénéficié d'un lavage bronchiolo-alvéolaire dans le cadre d'une étude prospective évaluant le caractère pronostique de l'alvéolite lymphocytaire (98).

Le détail des manifestations est rapporté dans le Tableau 7. Trente-quatre patients (49%) souffrent d'une pneumopathie interstitielle diffuse chronique. Les manifestations pulmonaires sont directement responsables du décès dans 2 cas (fibrose pulmonaire avec HTAP, BOOP).

Tableau 7:

Manifestations pulmonaires	**70 patients**		
		N	%
- **Pneumopathies interstitielles chroniques diffuses (PICD)**		**34**	**49**
- **Alvéolites**		**25/30**	**83**
- Associées à une PICD	n = 17		
- Lymphocytaires	n = 11		
- Non lymphocytaires	n = 6		
- **Trachéites sèches persistantes**		**11**	**16**
- **Hyperréactivités bronchiques symptomatiques**		**4**	**6**
- **Dilatation des bronches symptomatique**		**4**	**6**
- **Bronchiolite oblitérante organisée en pneumonie (BOOP)**		**1**	**1**
- **Lymphome de MALT de localisation pulmonaire**		**1**	**1**
- **Pleurésies lymphocytaires**		**2**	**3**
- **Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)**		**2**	**3**
- Associée à une fibrose pulmonaire	n = 1		
- Mode de découverte d'une sclérodermie systémique	n = 1		
- **Dyspnée > stade 1 avec anomalie EFR isolée**		**10**	**14**
- Syndrome restrictif isolé	n = 5		
- Syndrome obstructif isolé	n = 4		
- Altération de la diffusion du CO	n = 6		

✧ Les pneumopathies interstitielles chroniques diffuses :

Leur prévalence est de 8 % (n=34). Elles surviennent au cours du suivi dans 50% des cas (délai moyen de survenue = 61 mois ; extrême 20 - 192 mois) et révèlent le SGS dans 3 cas.

Ces pneumopathies chroniques sont généralement symptomatiques (n = 25/34). La toux (50 %) et la dyspnée (50 %) sont les signes fonctionnels respiratoires les plus fréquents. Elles sont exceptionnellement fébriles (n = 1).

Les données scannographiques sont disponibles dans 23 cas. Les lésions décrites sont la fibrose (n = 11), les opacités en verre dépoli (n = 10), les micronodules disséminés (n = 7), les anomalies réticulaires (n = 2) et les anomalies évoquant une dilatation des bronches associée [n = 9 (avec parfois des lésions pseudokystiques, n = 3)].

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont considérées normales dans 6 cas. Les anomalies sont généralement une altération du rapport DLCO/Va (n=20/26), un syndrome restrictif (n=13/28), un syndrome obstructif (n=1/28) ou mixte (n = 4/28).

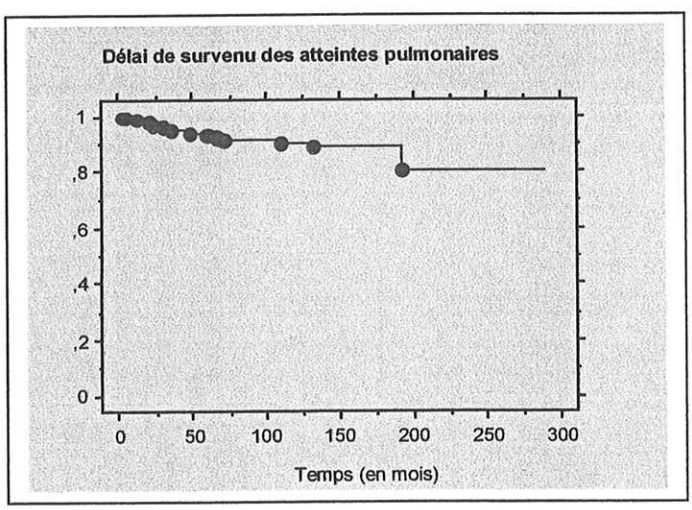
Le lavage broncho-alvéolaire (n=30) objective une alvéolite lymphocytaire (n =11), neutrophilique (n = 1) ou macrophagique (n = 3). Cinq des 11 patients ayant une alvéolite lymphocytaire évoluent vers une fibrose durant leur suivi.

Seuls deux malades sont biopsiés par voie trans-bronchique : la lésion histologique évoque alors une pneumonie lymphocytaire interstitielle (LIP).

Les données rétrospectives ne permettent pas d'apprécier l'évolutivité chez 2 patients. Vingt et un malades (50 %) sont traités par une corticothérapie orale généralement débutée à 1mg/kg et associée à un traitement immunosuppresseur dans cas (cyclophosphamide n=3, azathioprine n=2, methotrexate n=1). Spontanément ou sous traitement, 11 patients (37 %) se sont améliorés, 10 (33 %) sont restés stables et 9 (28 %) se sont aggravés.

La fibrose pulmonaire est responsable d'une insuffisance respiratoire chronique dans 2 cas et est directement responsable du décès dans un cas.

Le délai de survenue des atteintes pulmonaires est donné par la courbe survie suivante (Graphique 7), celle-ci pouvant apparaître très tardivement après le début de la maladie (moyenne 59,3 mois, extrêmes 2-210):



✧ Alvéolite lymphocytaire :

Vingt-cinq des 30 patients ayant eu un lavage broncho-alvéolaire ont une alvéolite.

L'alvéolite est généralement lymphocytaire (n = 19/25). Elle est asymptomatique chez 48 % des patients. Les signes fonctionnels les plus fréquemment associés sont la dyspnée (40 %), la toux (28 %), le bronchospasme (8 %) ou la fièvre (8 %). L'alvéolite lymphocytaire est associée à une pneumopathie interstitielle chronique diffuse dans 68 % des cas.

Les alvéolites non lymphocytaires sont associées à une fibrose (n = 4) ou à une dilatation des bronches (n = 1).

Six des 14 patients présentant initialement une alvéolite sans lésion scannographique (43 %) développent au cours de leur suivi une pneumopathie interstitielle chronique diffuse. Les autres patients restent stables sur le plan pulmonaire sans traitement (n = 4) ou sous corticothérapie (n = 2), et deux patients sont perdus de vue.

✧ Trachéite sèche et atteinte de l'arbre bronchique:

Ces atteintes concernent 19 patients soit 5% des patients présentant un SGS. Ces derniers ont cliniquement une toux sèche persistante (n = 11) sans intoxication tabagique, des surinfections bronchiques fréquentes, des bronchospasmes (n = 4) ou une dyspnée isolée (n = 4). Elles sont vraisemblablement sous estimées dans cette étude rétrospective.

Le scanner thoracique met parfois en évidence des lésions évocatrices de dilatation des bronches (n = 5).

✧ Bronchiolite oblitérante organisée en pneumonie (BOOP) :

Une patiente présente des pneumonies récidivantes étiquetées BOOP (sans argument histologique) au cours du suivi. La BOOP est directement responsable du décès.

✧ Pleurésie lymphocytaire :

Seules 2 patientes présentent une pleurésie lymphocytaire, l'épanchement exsudatif étant satellite d'une pneumopathie interstitielle chronique diffuse dans les 2 cas.

L'immunophénotypage des lymphocytes pleuraux réalisé dans un cas ne révèle pas d'anomalie clonale. La biopsie pleurale objective des petits îlots lymphocytaires (sans organisation granulomateuse) et d'intenses lésions de pleurésie séro-fibrineuse.

La pleurésie évolue favorablement sans traitement (n = 2).

✧ ***Lymphome de MALT de localisation pulmonaire :***

Un lymphome de MALT de localisation pulmonaire est révélé après 74 mois de suivi par une altération de l'état général et une toux sèche. Le diagnostic est porté sur les résultats histologiques de la ponction pulmonaire (sous scanner) des multiples nodules pulmonaires.

✧ ***Hypertension artérielle pulmonaire :***

Seuls deux patients présentent une HTAP. Dans un cas, l'HTAP semble secondaire à la constitution rapide de la pneumopathie interstitielle chronique diffuse. L'autre patient présente à l'issue d'un suivi de 132 mois une HTAP primitive (sans atteinte parenchymateuse) révélant une sclérodermie. Dans ce cas, l'HTAP sera stabilisée sous Ilomedine, l'autre patient évoluera défavorablement malgré le traitement par Beraprost mis en route et rapidement arrêté pour intolérance.

Sur le plan statistique, les complications pulmonaires sont reliées à l'existence d'atteintes digestives (19 vs 7%, p=0,002), hématologiques (26 vs 13%, p=0,01) d'un phénomène de Raynaud (53 vs 39%, p=0,03), d'une hypergammaglobulinémie (63 vs 50 %, p=0,04).

En analyse multivariée, seules les associations au phénomène de Raynaud, aux complications digestives et hématologiques apparaissent statistiquement indépendantes.

9) Manifestations hématologiques

Elles ont concerné 63 patients.

Cinquante-huit patients (14 %) sont symptomatiques de leur atteinte hématologique (hors cryoglobulinémie).

Le détail des complications hématologiques est rapporté dans le Tableau 8.

Tableau 8 :

Manifestations hématologiques symptomatiques	58 patients	%
Evolution vers un lymphome	17	5
Adénopathies au diagnostic	13	3
Purpura thrombopénique immunologique	11	3
Anémie hémolytique auto-immune	3	1
Syndrome des antiphospholipides	5	1
Hémophagocytose	2	0.6
Leucémie à grand lymphocytes granuleux	1	0.3
Pseudo lymphome	1	0.3
Microangiopathie thrombotique	1	0.3
Hémophilie acquise	1	0.3
Splénomégalie myéloïde	1	0.3
Agranulocytose	1	0.3
Plasmocytome	1	0.3
Myélome	1	0.3
Maladie de Waldenström	1	0.3

✧ Adénopathies :

Treize patients présentent au moment du diagnostic des adénopathies, en général cervicales diffuses (n = 8). Deux d'entre eux ont développé un lymphome secondairement. Les adénopathies touchent plus d'un territoire dans 3 cas. L'évolution est souvent favorable sans traitement, en général après une à 2 poussées. L'apparition d'adénopathies périphériques au cours du suivi révèle un lymphome dans 9 cas.

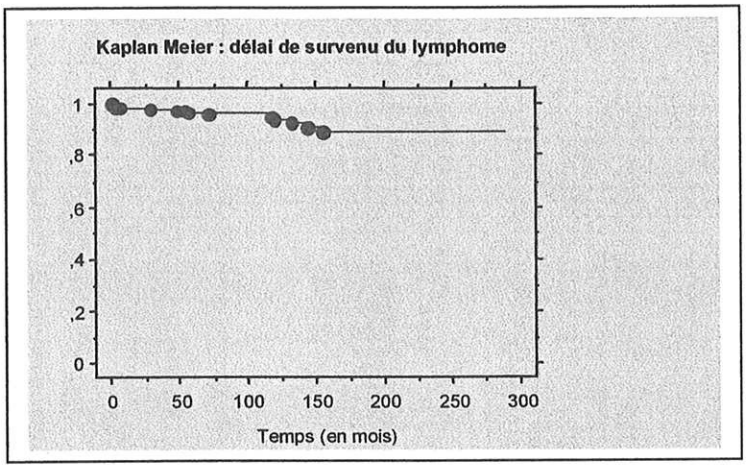
Un patient a présenté un pseudo lymphome caractérisé par des adénopathies superficielles diffuses 12 mois après le diagnostic du SGS primitif. Le myélogramme était normal. Les tuméfactions ganglionnaires ont disparu après arrêt du traitement inducteur, la carbamazépine (Tégrétol®).

Le diagnostic de leucémie à grands lymphocytes granuleux est porté chez une patiente après 12 ans de suivi devant l'apparition secondaire de polyadénopathies.

✧ Lymphomes :

L'évolution du SGS primitif s'est compliquée d'un lymphome non hodgkinien (LNH) chez 17 patients, en moyenne 56.4 mois après le diagnostic (extrêmes 2 – 156). Le lymphome survient précocement (lors des six premiers mois suivant le diagnostic de SGS) dans 5 cas. Chez ces 5 patients, le syndrome sec précède le diagnostic du SGSp de plusieurs années.

Le délai de survenue des lymphomes est illustré par la courbe de survie suivante (Graphique 8)



Les symptômes révélant la lymphopathie sont les adénopathies (n=8) et/ou l'altération de l'état général (n=5) et plus rarement une toux sèche (localisation pulmonaire), des épigastralgies (localisation gastrique), une dysurie (localisation prostatique), une thrombophlébite cérébrale (contiguë d'un méningiome) ou une tuméfaction testiculaire. Un lymphome est également révélé par une glomérulonéphrite membranoproliférative.

Le diagnostic de lymphome est précédé par des tuméfactions des glandes salivaires dans 10 cas et parfois avec un long intervalle libre.

Une cryoglobulinémie est satellite du lymphome chez 5 patients (type III n=4, type II n=1) mais ne précède le diagnostic de lymphome que chez deux d'entre eux.

Il s'associe une hypergammaglobulinémie ou une gammapathie monoclonale chez respectivement 8 et 6 patients. La gammapathie monoclonale ne précède le diagnostic de lymphome que dans un cas.

Les LNH sont de différents types histologiques mais sont tous issus d'une prolifération de lymphocytes B matures. Sept lymphomes sont de type lymphoplasmocytaire (localisation parotidienne, sous-maxillaire, cervicale, jugulo-carotidienne et sus claviculaire, diffus (n=2)). Deux sont des lymphomes extra-glandulaires de la zone marginale de MALT (localisation gastrique et pulmonaire). Quatre sont des LNH diffus à grandes cellules B dont un est EBV induit ; un est un lymphome B à petites cellules (détail histologique?).

Douze des 17 lymphomes ont été traités exclusivement par une chimiothérapie [protocole cyclophosphamide-vincristine-prednisone (n = 4), chloraminophène (n=3) associé

à de la prednisone (n = 1), cyclophosphamide-prednisone-velbé® (n=1), protocole cyclophosphamide-elbisine-prednisone (n=1), cyclophosphamide-prednisone (n = 1), protocole vincristine-adriamycine-dexamethasone avec relais par cyclophosphamide (n=1)] associée à du rituximab® pour les 5 cas les plus récents.

Cinq patients ont bénéficié d'une radiothérapie localisée, dans deux cas associée à une chimiothérapie et dans deux cas associée à une corticothérapie orale.

Deux rechutes sont constatées (lymphome lymphoplasmocytaire sous maxillaire traité par chloraminophène-prednisone et lymphome lymphoplasmocytaire stade IV médullaire).

Deux des 17 patients sont décédés : l'un d'un OAP massif à 3 mois de traitement, en absence de traitement cardiotoxique; l'autre d'une pneumopathie sous chimiothérapie introduite à l'occasion d'une rechute.

✧Autres manifestations hématologiques :

Un *plasmocytome solitaire nasal* symptomatique (obstruction nasale, lyse osseuse) est survenu 84 mois après le diagnostic de SGS primitif. Il ne s'y associe aucun pic monoclonal sanguin ou urinaire, le myélogramme et la biopsie médullaire sont normaux. L'évolution est favorable après exérèse chirurgicale et radiothérapie locale.

Deux patientes présentent un *tableau d'hémophagocytose*. Elle survient dans un cas chez une patiente aux antécédents de purpura thrombopénique idiopathique et de vascularite sur cryoglobulinémie et dans l'autre cas chez une patiente présentant une agranulocytose chronique avec des infections récidivantes graves à staphylocoques. Si l'évolution est favorable sans traitement pour la première patiente, elle est défavorable dans le second cas : décès secondaire à une cholécystite compliquée d'un choc septique (tableau d'hémophagocytose secondaire, résistant à la corticothérapie, au Velbé® et aux immunoglobulines intraveineuses).

La patiente ayant *l'agranulocytose chronique* compliquée d'infections récidivantes graves à staphylocoques a partiellement répondu à un immunosuppresseur (cyclophosphamide) introduit devant une corticodépendance à 20 mg/j et l'échec des facteurs de croissance en monothérapie. Le myélogramme et la biopsie ostéomédullaire retrouvent respectivement un hiatus de maturation et une dyshématopoïèse prédominant sur la lignée granulocytaire. Elle décède d'un choc septique associé à une hémophagocytose. Cet épisode

sévère et d'évolution létale contraste avec les neutropénies et les leucopénies généralement modérées et asymptomatiques rencontrées au cours du SGS.

Un syndrome hémorragique superficiel et profond secondaire à la *présence d'un anti-facteur Willebrand* révèle le diagnostic de SGS primitif dans un cas. L'évolution est favorable sous traitement symptomatique ; l'introduction d'un immunosuppresseur (Imurel®) permet une remontée progressive des taux sériques de facteur Willebrand.

Cinq patientes présentent un *syndrome des antiphospholipides*. Les manifestations cliniques, sévères, ont justifié dans trois cas une hospitalisation dans des services de soins continus et de réanimation. Il s'agit dans un cas d'une patiente ayant des thromboses veineuses profondes récidivantes associées à une embolie pulmonaire sévère (ACC+, ACL+, mutation du facteur II), dans un autre cas d'un syndrome catastrophique des APL (non prouvé) et dans le dernier cas d'un accident vasculaire cérébral chez une patiente ne présentant aucun facteur de risque mais des antécédents de fausses couches spontanées (n = 3), de mort fœtale in utero ou de souffrance fœtale aiguë (ACL+).

La présence d'anticoagulant circulant (n=10, dans 3 cas symptomatiques) ou d'anticardiolipides (n = 24) , généralement à taux faibles (moyenne 30,7 $\pm$ 17 unités) sans manifestation clinique n'est pas rare.

Une *microangiopathie thrombotique* survient plusieurs années après le diagnostic de SGS chez une patiente aux antécédents de vascularite cutanée sur cryoglobulinémie. Elle est traitée par une corticothérapie (1 mg/kg/j) associée à des échanges plasmatiques. A l'issue du suivi, persiste une insuffisance rénale chronique d'origine vasculaire.

Le diagnostic de *leucémie à grands lymphocytes granuleux* est porté chez une patiente après 12 ans de suivi devant l'apparition secondaire de polyadénopathies.

Une patiente présente une *splénomégalie myéloïde* caractérisée cliniquement par une splénomégalie tumorale associée à des adénopathies rétro péritonéales. Il n'est pas noté d'amélioration sous Hydréa®.

Les thrombopénies, les lymphopénies, les neutropénies isolées, le PTI et l'AHAI seront traitées dans le chapitre des résultats biologiques.

✧ ***Sur le plan statistique,*** la survenue de complications hématologiques, toutes étiologies confondues, est reliée au sexe masculin (19 vs 8%, p=0,02), à l'âge du diagnostic (58 vs 53 ans , p=0,007), à l'existence de tuméfactions des glandes salivaires (46 vs 23 % , p<0,002), de complications cutanées (40% vs 16%, p<0,001), pulmonaires (29 vs 15%, p = 0,006), à l'absence de manifestation musculaire (5 vs 18%, p=0,01), à l'hypergammaglobulinémie (65 vs 50%, p=0,03), aux cryoglobulinémie (33 vs 13%, p<0,001).
En analyse multivariée par régression logistique, l'âge, l'existence d'une protéine cryo-précipitante, de complications cutanées, pulmonaires et de tuméfactions des glandes salivaires sont statistiquement indépendantes.

10) Manifestations neurologiques

Elles ont concerné 93 patients (22%). Elles constituent le mode de révélation du SGS primitif dans 34 cas (37 %) et sont présentes au moment de ce diagnostic dans 59 cas (63 %).

Cinquante-huit patients (62%) souffrent de complications neurologiques périphériques symptomatiques et 45 de complications centrales (48 %). Ces deux dernières sont associées chez 9 patients. Le détail des manifestations est rapporté dans les Tableaux 9 et 10.

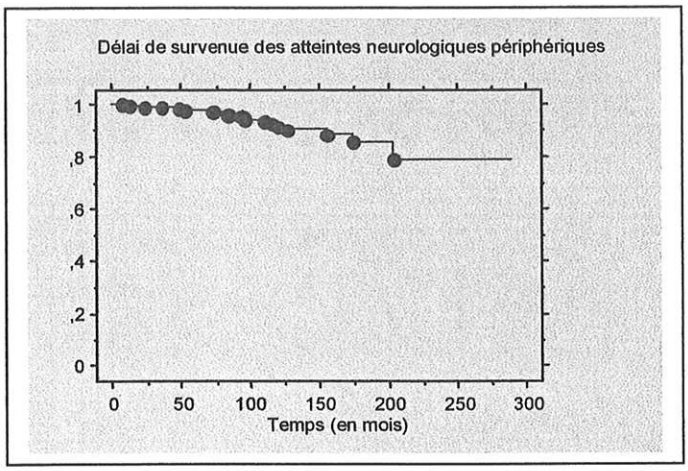
Tableau 9 :

Manifestations neurologiques périphériques (58 patients)

	N	%
- **Polyneuropathies sensitivo-motrices axonales**	**37**	**64**
- associées à une cryoglobulinémie	17	29
- sans cryoglobulinémie	20	34
- **Neuronopathies sensitives**	**10**	**17**
- **Mononeuropathies multiples**	**4**	**7**
- **Neuropathies démyélinisantes**	**2**	**3**
- **Polyradiculonévrite démyélinisante**	**1**	**2**
- **Atteintes des nerfs crâniens**	**9**	**15**
- Atteinte du V	3	5
- Atteinte du VIII	3	5
- Atteinte du III	2	3
- Atteinte du VII	1	2

10.1 Les atteintes neurologiques périphériques :

Les polyneuropathies sensitivomotrices axonales et les neuronopathies sensitives sont les manifestations neurologiques périphériques les plus fréquentes puisque retrouvées chez 47 patients (81 %). Le délai de survenue des atteintes périphériques (moyenne 80,2±56,7, extrêmes 3-204 mois) est illustré par la courbe de survie suivante:



☆ *Les neuropathies associées à une cryoglobulinémie :*

Les atteintes neurologiques périphériques sont associées à une cryoglobulinémie chez 40 % des patients (n = 23/58). Le typage n'est effectué que 14 fois. Il s'agit de cryoglobuline de type II (n = 5) ou de type III (n = 9).

Les tableaux cliniques sont soit des polyneuropathies sensitivo-motrices axonales (n = 17), soit des mononeuropathies multiples (n = 4), soit une polyradiculonévrite (n = 1) soit une neuropathie démyélinisante (n = 1). La symptomatologie n'est frustre que dans 6 cas.

L'atteinte neurologique reste isolée pour sept patients et s'associe généralement à des manifestations cutanées (n=15) ou rénales (n=5). Deux malades développeront secondairement un lymphome. Les tableaux cliniques des mononeuropathies sont sévères (n= 3/4) et sont responsables de séquelles notamment motrices pour trois patients.

La biopsie neuromusculaire réalisée dans un contexte clinique évoquant une multinévrite retrouve un infiltrat périvasculaire lymphocytaire et des dépôts d'IgM kappa. La biopsie neuro-musculaire pratiquée chez 2 patients présentant une polyneuropathie sensitivo-motrice associée à une cryoglobulinémie met en évidence dans un cas une vascularite non

nécrosante périneuronale associée à une atrophie musculaire d'origine neurogène, et dans l'autre cas une atteinte axonale associée à une dégénérescence wallérienne et des signes de dénervation et rénervation.

Une corticothérapie est débutée (n = 17) lorsque le tableau clinique est rapidement progressif et/ou déficitaire. Des immunoglobulines (n=2) ou des immunosuppresseurs (cyclosphosphamide n = 4, méthotrexate n = 2, azathioprine n=8) sont parfois associés. La gravité des tableaux cliniques associant une multinévrite et une encéphalopathie (tableau pseudo-démentiel n = 1, tableau pseudo psychotique n = 1) a justifié l'association à des plasmaphérèses à 2 reprises. Le traitement n'a permis une amélioration ou une stabilité lésionnelle des tableaux de multinévrites que dans 2 cas.

☆ Les neuronopathies sensitives

Dix patients présentent des tableaux cliniques et électrophysiologiques compatibles avec une neuronopathie sensitive liée à une ganglionopathie (hypopallesthésie, ataxie, atteinte sensitive pure essentiellement proximale touchant souvent les 4 membres et parfois asymétrique).

L'évolution est variable et imprévisible, le plus souvent très lentement progressive, mais parfois aiguë et très sévère (n = 1). La recherche d'anticorps anti-myéline est négative (n=3/3). La biopsie neuro-musculaire réalisée dans 2 cas typiques cliniquement de neuronopathie est normale dans le premier cas et révèle un infiltrat macrophagique et lymphocytaire périneuronal dans le second cas.

Six patients sont traités par une corticothérapie (échec n = 3) en association avec de l'azathioprine (n = 3), du cyclophosphamide (n = 1) ou du chloraminophène (n = 1). Une patiente présentant une forme sévère de neuronopathie sensitive responsable d'une impotence fonctionnelle majeure, et progressant sous immunosuppresseur et corticothérapie, est stabilisée initialement par des cures séquentielles d'immunoglobulines par voie intraveineuse. Une évolution clinico-électrophysiologique rapidement progressive après un an justifie la mise en route d'un traitement par Mabthera®. La réponse sous anti-CD20 n'est actuellement pas encore connue.

☆ *Les autres neuropathies périphériques non associées à une cryoglobulinémie.*

Elles concernent 20 (54 %) des 37 polyneuropathies. Elles sont généralement moins sévères que les polyneuropathies associées à une cryoglobulinémie et n'ont pas nécessité de traitement par corticothérapie dans 11 cas (traitements symptomatiques des douleurs neuropathiques systématiques). Le caractère secondairement démyélinisant ou la symptomatologie clinique a justifié une intensification thérapeutique 4 fois (azathioprine n = 3, cyclophosphamide n = 1, immunoglobulines intraveineuses n = 3) permettant une amélioration ou une stabilité (n = 2).

La biopsie neuromusculaire réalisée chez une patiente de 63 ans présentant une neuropathie sensitivo-motrice des quatre membres, une myélite transverse, une neuropathie optique rétrobulbaire et des lésions en hypersignaux T2 de la substance blanche périventriculaire et des centres semi-ovales (évoquant un mécanisme vascularitique) révèle un infiltrat inflammatoire lymphocytaire aspécifique. L'autre biopsie réalisée chez une patiente présentant une neuropathie sensitivo-motrice prédominant aux membres supérieurs met en évidence une atteinte axonale avec dépôt myélinique de C3 sans signe inflammatoire associé.

☆ *Les atteintes des nerfs crâniens*

Elles sont isolées (n = 6) ou associées à d'autres manifestations neurologiques (n = 3) ou à une cryoglobuline (n = 1).

Trois patientes ont présenté une *névralgie du trijumeau*, bilatérale dans un cas. Les névralgies sont d'évolution variable, spontanément favorable (n=1), stabilisées par la corticothérapie en bolus (n =1) ou imparfaitement soulagées par la corticothérapie débutée en bolus, le Rivotril®, le Neurontin® et les dérivés morphiniques (n = 1). La névralgie est associée à une neuropathie démyélinisante et à de multiples signaux de la substance blanche (en absence de cryoglobulinémie) dans un cas.

Une *surdité brusque* par atteinte des nerfs auditifs survient dans 3 cas (bilatérale n = 2). Elle évolue favorablement (récupération totale n = 1) sous corticothérapie (n = 2). Une patiente présente une surdité alors qu'elle est traitée par corticothérapie pour une myélite transverse avec cryoglobulinémie. Sa surdité est stabilisée par l'association corticothérapie - Endoxan®.

Une *diplopie brutale* par atteinte du nerf crânien III concerne 2 patients. L'évolution est spontanément favorable (n = 2). Elle est associée à une polyneuropathie axonale sensitivo-motrice dans un cas.

Une patiente présente une *diplégie faciale* périphérique, améliorée sous corticothérapie.

☆ *Sur le plan statistique*, les manifestations neurologiques périphériques sont associées au phénomène de Raynaud (57% vs 38%, p = 0,01), aux manifestations cutanées (32% vs 17% , p = 0,01), articulaires (62% vs 46%, p = 0,02), rénales (17% vs 7%, p=0,01) digestives (17% vs 7%, p = 0,01) et à une moindre fréquence de manifestations neuro-psychologiques (10% vs 20%, p = 0,03). Sur le plan biologique, les anti-SSa (22 vs 43%, p<0.01) anti-SSb (12% vs 26%, p = 0,03), l'hypergammaglobulinémie (35% vs 55 %, p = 0,01) et la thrombopénie (2% vs 9%, p=0.02) sont moins fréquemment rencontrés en cas de complications neurologiques périphériques. En revanche, l'association avec la présence d'une protéine cryo-précipitante est majeure (40 vs 16%, p<0,001).

En analyse multivariée, seules les associations avec les complications digestives, rénales, ainsi qu'avec la cryoglobuline ou l'absence d'hypergammaglobulinémie sont statistiquement indépendantes.

10.2 Les manifestations neurologiques centrales (Tableau10):

Elles ont concerné 45 patients (11%) et sont présentes au moment du diagnostic dans 22 cas (49%). Onze des manifestations neurologiques centrales (24%) révèlent le SGS primitif.

Les anticorps anti-SSA sont présents chez 14 (64 %) des 22 patients ayant une atteinte neurologique centrale au moment du diagnostic.

Tableau 10 :

Manifestations neurologiques centrales	45 patients	
- **Atteintes focales ou multifocales**	**35**	**78%**
- Accidents vasculaires cérébraux	9	20%
- Pseudo-SEP cérébrale	10	22%
- Myélites aiguës ou myélopathies chroniques	11	24%
- Neuropathies optiques rétrobulbaires	5	13%
- **Atteintes diffuses**	**10**	**22%**
- Méningoencéphalites	4	9%
- Troubles cognitifs sévères	5	11%
- Comitialité	1	2%
- Méningite aiguë lymphocytaire	1	2%
- Syndrome vestibulaire	1	2%

☆ *Les MN centrales focales ou multifocales sont fréquentes (n = 35).*

Elles ressemblent parfois à des *AVC ischémiques* (n = 9) par leur caractère clinique focal et aigu et les anomalies tomodensitométriques (hypodensité d'allure ischémique). Le tronc cérébral (n = 3) et le cervelet (n = 1) ne sont pas épargnés. Soulignons qu'aucun des patients n'avait de syndrome des antiphospholipides associé et peu ou pas de facteur de risque cardiovasculaire.

Elles peuvent mimer une *sclérose en plaque* de forme rémittente ou progressive au niveau cérébrale (n = 10) ou médullaire (n = 11).

Des myélopathies sont identifiées 11 fois. Les lésions IRM sont souvent centro-médullaires et étendues à plus d'un métamère vertébral. L'IRM médullaire est normale dans 27 % des cas alors que l'atteinte médullaire est indiscutable cliniquement et/ou électrophysiologiquement. Sept des 11 myélites révèlent le SGS primitif. Les myélopathies sont traitées par une corticothérapie (n=10) isolée (n=3) ou associée à des immunosuppresseurs (bolus de cyclophosphamide n = 5 ; azathioprine n = 2). L'évolution est stable ou favorable dans 7 cas (perdu de vue ou données non disponibles n = 4).

En cas d'atteinte cérébrale (non liée à une atteinte vasculaire focale), il n'existe pas toujours de corrélation entre l'imagerie et les manifestations neurologiques : 37 % des 48 IRM réalisées sont normales et 30 % (3/10 IRM réalisées) des patients ayant une atteinte

neurologique périphérique ont des anomalies de signal en IRM en dehors de toute manifestation clinique. Les signes déficitaires sont polymorphes : syndromes pyramidaux (n=2), dysesthésie d'un hémicorps (n=1), ataxie thalamique (n=1), dysarthrie (n=1), hémiparésie (n=1), syndrome cérébelleux (n=1), vertiges récidivants (n=1). Des anomalies de signal sont notées sur 62 % (30/48) des IRM cérébrales réalisées. Les lésions les plus fréquentes sont les hyper- signaux en séquence T2 intéressant la substance blanche périventriculaire et sous corticale. Une atteinte des noyaux gris centraux et du cortex cérébral est plus rare.

☆ *Les atteintes diffuses sont moins fréquentes (n = 10) mais parfois gravissimes.*

Quatre des patients sont décédés : trois dans un tableau d'encéphalite aiguë résistante aux traitements (bolus de Solumédrol® n = 3 ; Endoxan® n = 3 ; plasmaphérèses n = 2) et un dans un tableau de vascularite cérébrale multifocale corticorésistante (décès à J3). Les 4 patients ont comme caractéristique l'association avec une cryoglobulinémie (type III n=2, type II n=2). Enfin l'un d'entre eux a présenté un probable syndrome catastrophique des antiphospholipides, l'atteinte cérébrale s'inscrivant dans un tableau de thromboses vasculaires multi viscérales.

Des hallucinations olfactives spontanément favorables (IRM normale, EEG : perturbation du tracé en temporal) sont rapportées dans un cas.

☆ *Sur le plan statistique,* aucune association clinico-biologique préférentielle n'est retrouvée.

11) Manifestations neuropsychiques

Elles concernent 76 patients (18 %) et sont présentes lors du diagnostic initial dans la moitié des cas. Lorsqu'elles surviennent secondairement, le délai moyen entre le diagnostic de SGS et leur apparition est de 57,6 mois. Leur prévalence est vraisemblablement sous estimée dans cette étude rétrospective.

Il s'agit soit d'une fatigue chronique (n = 36 ; 8 %), soit d'un syndrome dépressif (n = 37 ; 9 %), soit d'un tableau clinique fibromyalgique (n = 27 ; 6 %).

Une patiente présente une conversion hystérique avec tableau pseudo- paralytique nécessitant une hospitalisation en psychiatrie.

Elles sont, *sur le plan statistique,* associées au sexe féminin (12 vs 3%, p=0,01), et à l'absence de complications neurologiques périphériques (6 vs 15%, p=0,03).

12) Atteintes digestives

Elles sont surtout le fait de dysphagies sur syndrome sec (n=27) compliquées d'oesophagites mycosiques.

Deux patients ont présenté une atteinte pancréatique symptomatique, satellite de l'exocrinopathie, rapidement contrôlée par la mise en route d'un traitement par Creon®.

Une patiente a présenté un tableau de diarrhée chronique, les biopsies coliques ayant révélé un infiltrat lympho-plasmocytaire isolé, sans critère de colite inflammatoire, d'évolution favorable sous traitement symptomatique.

Le SGS s'est par ailleurs compliqué de gastrites atrophiques (n=4), les biopsies réalisées dans 2 cas, mettant en évidence un infiltrat lympho-plasmocytaire, témoignant là encore d'une exocrinopathie satellite du SGS.

Des rectorragies étaient satellites d'un Ac anti-Willebrand (n=1) ou d'une atteinte vascularitique colique compliquant une vascularite sur cryoglobuline de type III (n=1), et étaient contrôlées par le traitement immunosuppresseur mis en route dans les 2 cas.

Bien que ces manifestations soient extrêmement polymorphes et donc de mécanisme physiopathologique différent, une *analyse de corrélation statistique* a été effectuée en univarié, permettant de mettre en évidence une association préférentielle avec les complications neurologiques périphériques (27 vs 13%, p=0,02) et pulmonaires (35 vs 15%, p=0,002).

13) Atteintes musculaires

Elles concernent 63 (15%) patients, et constituent le motif de la consultation à trois reprises. Elles apparaissent au cours du suivi chez 20 patients, dans un délai moyen de 31

mois. Elles sont isolées chez 20 patients mimant parfois un tableau fibromyalgique. L'association à un syndrome dépressif est plus fréquente.

Chez les 43 autres patients, les myalgies s'associent à des manifestations articulaires (n = 43), une vascularite cutanée (n = 10), une alvéolite lymphocytaire (n = 1), une vascularite cérébrale (n = 3), une glomérulonéphrite (n = 2), une polynévrite sensitivo-motrice (n = 1).

Un déficit musculaire est rare (n = 6). Les myalgies sont soit diffuses (n = 28), soit diffuses avec une prédominance rhizomélique (n = 30). Elles ne sont associées à une thyroïdite auto-immune que dans deux cas.

Les CPK ne sont augmentées que chez 13 des 63 patients avec une évolution secondaire vers une polymyosite confirmée histologiquement pour 4 d'entre eux. Une cryoglobulinémie est retrouvée chez 11 (17 %) des 63 patients algiques.

L'électromyogramme, réalisé chez 27 d'entre eux, est anormal dans 14 cas. Le tracé est alors de type myogène (n = 9/14) et dépiste une neuropathie sous-jacente dans 4 cas. Ces atteintes musculaires sont satellites d'une vascularite prouvée histologiquement dans 6 cas.

Aucun des malades n'a reçu une corticothérapie ou un traitement immunosuppresseur pour des myalgies isolées. Dix malades ont reçu une corticothérapie, 14 de l'hydroxychloroquine, 4 un autre immunosuppresseur (méthotrexate n=2, imurel n=1, cyclophosphamide avec des échanges plasmatiques n=1) et 11 des antidépresseurs type inhibiteurs de la sérotonine.

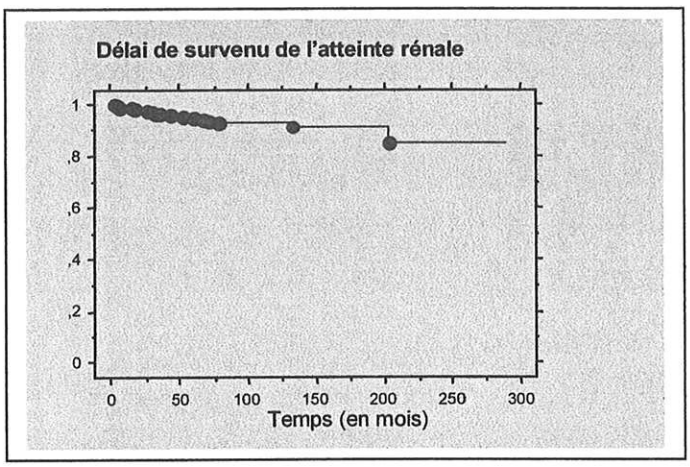
Lorsque les myalgies ne s'intègrent pas dans le cadre d'une vascularite sur cryoglobulinémie (n = 52/63) et/ou lorsque le tableau arthro-myalgique est au premier plan, l'évolution est toujours favorable sous traitement symptomatique et/ou ou immunomodulateur.

Ces manifestations musculaires sont corrélées, *sur le plan statistique*, à l'existence d'un phénomène de Raynaud (53 vs 39%, p=0,03), de complications articulaires (68 vs 44%, p<0,001) ainsi qu'à l'absence de complications hématologiques (5 vs 17%, p=0,01) et à une plus faible fréquence d'infiltrat (focus score >1) des glandes salivaires accessoires (87 vs 95% ; p=0.02).

14) Manifestations rénales (tableau 11)

Elles ont concerné 33 patients (8 %) et constituent le mode de révélation du SGS primitif dans 2 cas ; elles sont présentes au moment de ce diagnostic dans 10 cas (30 %).

Le délai de survenue de l'atteinte rénale (moyenne 44 mois) est illustré par la courbe suivante :



☆ *Atteintes interstitielles :*

Les atteintes interstitielles avec tubulopathies concernent 25 patients (6 %). L'acidose tubulaire est présente dès le diagnostic du SGSp dans 12 cas. L'hypokaliémie, qui révèle le diagnostic de SGSp dans 2 cas, est responsable d'un tableau de paralysie flasque avec torsade de pointe (n=1). Trois patients ayant une néphrocalcinose ont présenté des crises de colique néphrétique.

Au plan biologique, il est noté une diminution du taux des bicarbonates (n = 20/23), une diminution du PH urinaire (n = 7/17) et une hyperchlorémie (n = 11/21) et plus rarement une hypokaliémie, une acidose métabolique non compensée, un diabète insipide néphrogénique (n = 1), une hyperuraturie et une hyperuricémie.

L'atteinte tubulo-interstitielle est accompagnée d'une protéinurie modérée (0.5 à 0.8 g/24h) dans 5 cas et d'une insuffisance rénale, généralement peu importante, dans 9 cas (36%).

La biopsie rénale réalisée chez un patient présentant une insuffisance rénale aiguë a confirmé le diagnostic de néphropathie tubulo-interstitielle.

Sous traitement symptomatique (alcalinisation par bicarbonates), les stigmates biologiques de la tubulopathie sont restés stables (n = 8/20) ou ont disparu (n = 3/20).
La corticothérapie, toujours efficace, est débutée dans 5 situations :

- néphropathie interstitielle responsable d'une insuffisance rénale (n = 2)
- diabète insipide (n = 1)
- hypokaliémie symptomatique (n = 2).

Tableau 11

Manifestations rénales	**33 patients**	
- **Atteinte interstitielle**	**25**	**76 %**
- **Atteinte glomérulaire**	**7**	**21 %**
- associée à une cryoglobulinémie	5	(15 %)
- associée à un lymphome	3	(9 %)
- **Cystite interstitielle**	**1**	**3 %**

☆ ***Atteintes glomérulaires :***

Elles concernent 7 patients (21 %) et constituent une complication systémique sévère de part leur évolution vers l'insuffisance rénale (n=6) mais également par leur association à une vascularite sur cryoglobulinémie (n = 5) ; il est primordial de noter qu'elles peuvent révéler un lymphome (n = 3).

L'insuffisance rénale (n=6/7), l'hématurie microscopique (n=7/7) et le syndrome néphrotique (n = 5/7) sont quasi constants. Une patiente, sans cryoglobulinémie associée, est dialysée au long cours.

Lorsque la glomérulopathie est associée à une cryoglobulinémie, l'atteinte rénale n'est jamais isolée (atteinte cutanée n = 5, articulaire n = 4, neurologique n = 5). Tous ont reçu une corticothérapie généralement associée à des immunosuppresseurs (n = 4).

Sur le plan statistique, les manifestations rénales sont plus fréquemment associées au phénomène de Raynaud (59% vs 39%, p=0,04), aux tuméfactions des glandes salivaires (44% vs 25%, p = 0,02) aux complications cutanées (41% vs 17%, p=0,002), articulaires (70% vs

46%, p=0,007), neurologiques périphériques (29% vs 12%, p=0,01), à l'apparition d'un lymphome (11% vs 3%, p=0,04). Il existe une association biologique avec le facteur rhumatoïde (61% vs 37%, p=0,01), à l'hypergammaglobulinémie (69% vs 50%, p=0,04). Les manifestations rénales sont moins fréquemment associées à un focus score>1 (82 vs 95%, p=0.003).

En analyse multivariée, l'apparition d'un lymphome, la présence d'un facteur rhumatoïde et le focus score apparaissent comme statistiquement indépendants.

15) Maladies auto-immunes associées (Tableau 12)

Quatre-vingt dix huit patients (23 %) présentent au moins une maladie auto-immune (MAI) associée, celle-ci étant présente dès le diagnostic de SGS chez 71 patients. Le délai moyen de diagnostic des MIA associées est de 48.6 mois.

Tableau 12

Maladies auto-immunes associées		**97 patients**
- **Thyroïdite auto-immune**		**43**
- **Atteintes hématologiques**		**19**
- Purpura thrombopénique immunologique	7	
- Maladie de Biermer	5	
- Anémie hémolytique auto-immune	4	
- Syndrome des antiphospholipides	3	
- Hémophilie acquise	1	
- **Atteintes digestives**		**20**
- Hépatites auto-immunes	7	
- Cirrhoses biliaires primitives	6	
- Maladie de Crohn	3	
- Cholangite sclérosante	1	
- Rectocolite hémorragique	1	
- Maladie coeliaque	1	
- Gastrite à éosinophile	1	
- **Autres atteintes :**		**10**
- Glomérulonéphrite à IgA	2	
- Psoriasis	2	
- Myasthénie	1	
- Insuffisance surrénalienne lente	1	
- Maladie de Still	1	
- Maladie de Horton	1	
- Pemphigus	1	
- Amylose mammaire localisée	1	

Les thyroïdites auto-immunes (essentiellement thyroïdite de Hashimoto) sont les plus fréquentes puisque retrouvées dans 10 % des cas.

D'autres maladies auto-immunes sont parfois associées : purpura thrombopénique immunologique (2 %), hépatite auto-immune (2 %), cirrhose biliaire primitive (1 %), maladie de Biermer (1 %), anémie hémolytique auto-immune (1%), syndrome des antiphospholipides (1 %).

17) Evolution à long terme vers une MAI systémique (Tableau 13)

Le SGS, considéré comme primitif lors du diagnostic initial, est devenu secondaire lors de l'évolution chez 7 patients (polymyosites n = 4, lupus érythémateux n = 2, sclérodermie systémique n = 1). Les délais de survenue sont détaillés dans le tableau 13. Cette évolution vers une autre maladie systémique est en général tardive, survenant plus de 3 ans après le diagnostic de SGS primitif, voir après 8 ans dans plus de 50% des cas.

Pour les deux cas de lupus, les anticorps anti-DNA natifs sont apparus conjointement à la complication clinique permettant de faire le diagnostic (atteinte cutanée biopsiée n=1, atteinte péricardique et cutanée n=1).

Dans tous les cas, le tableau clinique de la MAI associée est franc, la prise en charge thérapeutique devenant celle de la MAI associée.

Tableau 13

Maladie auto-immune systémique	délai de survenue / date du diagnostic de SGS
Polymyosite (confirmé histologiquement)	36 mois
Polymyosite (confirmé histologiquement)	48 mois
Polymyosite (confirmé histologiquement)	66 mois
Polymyosite (confirmé histologiquement)	204 mois
Lupus érythémateux systémique	45 mois
Lupus érythémateux systémique	99 mois
Sclérodermie systémique	192 mois

18) le sexe

Quarante-deux des 419 patients (10 %) sont des hommes. Les manifestations cliniques diffèrent peu en fonction du sexe. Les hommes présentent statistiquement moins de manifestations neuropsychologiques (5 vs 20%, p=0.01), de leucopénie (3 vs 18%, p<0.001) et de lymphopénie (8 vs 27%, p=0.02) et plus fréquemment une thrombopénie (21 vs 6%, p<0.001).

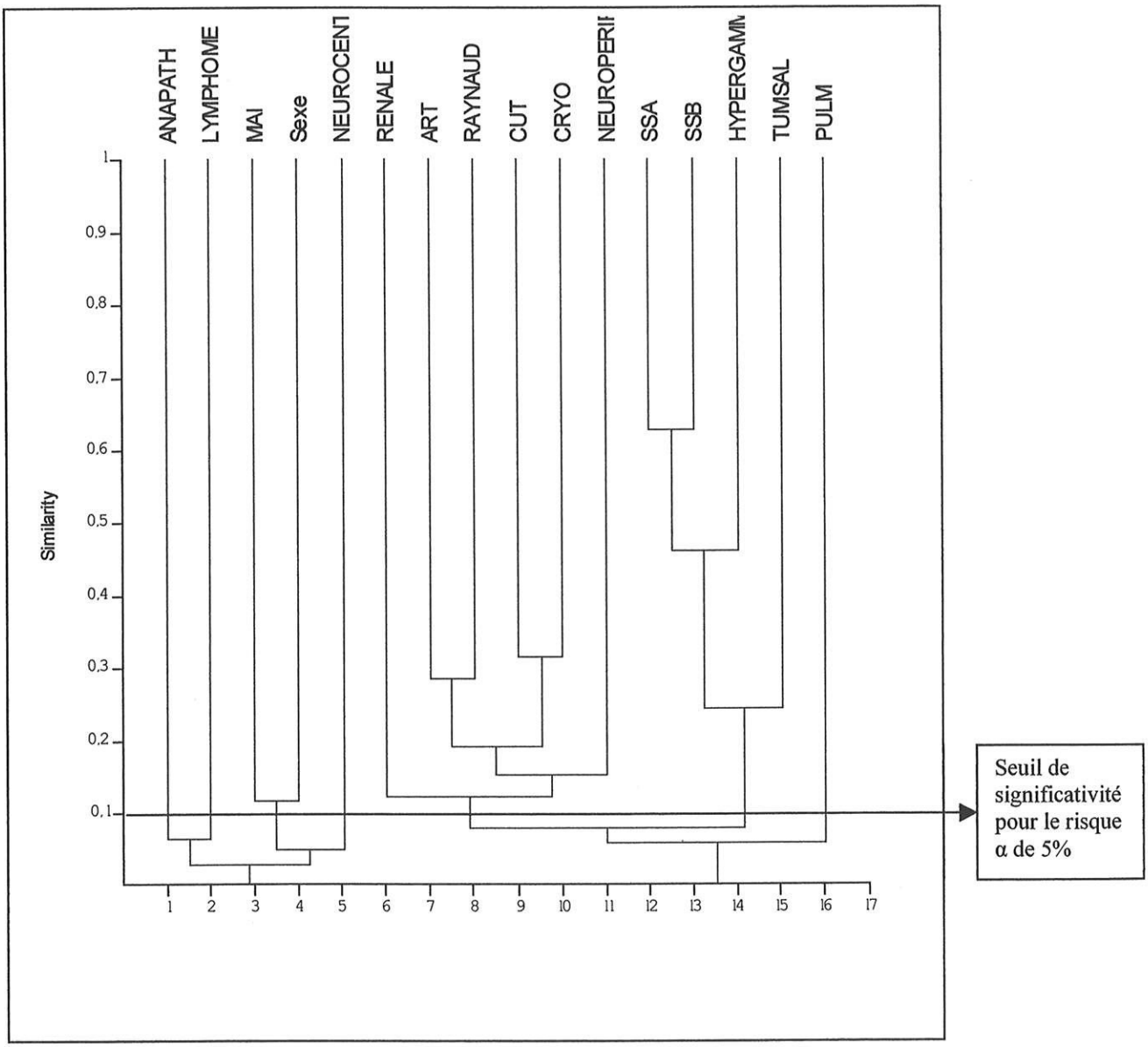
19) Décès

Dix-huit patients sont décédés au cours du suivi, le décès étant lié dans 11 cas à une complication directe du SGS, en particulier hématologique {lymphomes (n=3), hémophagocytose (n=1), cytopénie réfractaire avec choc septique (n=1), syndrome catastrophique des antiphospholipides (n=1), atteintes neurologiques centrales (n=2), atteinte pulmonaire (n=1). Une cryoglobuline, principalement de type II, était isolée chez 6 des patients décédés (type II, n = 4).

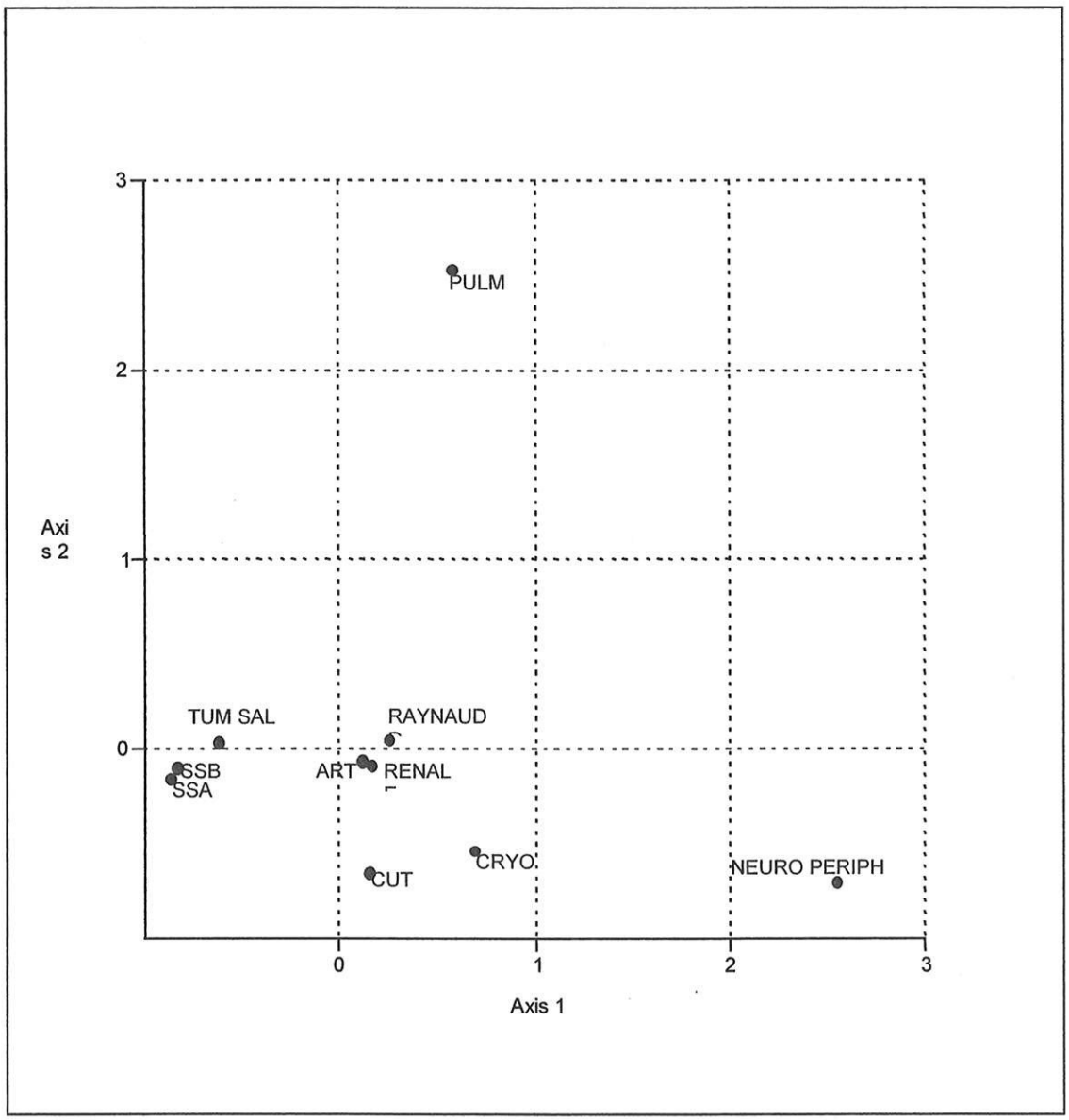
20) Représentation en cluster des associations clinico-biologiques :

Afin de donner une représentation plus intuitive des résultats de l'analyse des corrélations effectuées, deux types d'analyse multivariée ont été réalisés : analyse en cluster et en « detrended correspondance ». Elles permettent d'établir une analyse de type phylogénique des données obtenues.

Ces deux modèles soulignent les associations antérieurement décrites notamment existant entre tuméfactions des glandes salivaires et profil immunologiquement actif (hypergammaglobulinémie, anti-SSA, anti-SSB) mais encore le lien étroit entre phénomène de Raynaud, atteintes articulaires, cutanées, neurologiques périphériques et l'existence d'une cryoglobuline.



Les résultats de l'analyse sont visualisés et résumés en une analyse factorielle des correspondances : représentation graphique qui met en évidence les liaisons existantes entre les différentes variables. Ainsi plus une liaison statistique est forte, plus les points sont rapprochés.



VII DONNEES EVOLUTIVES BIOLOGIQUES

1) Les anticorps anti-nucléaires :

Les *facteurs anti-nucléaires* sont isolés chez 277 patients (70 %). Ils sont apparus secondairement dans 36 cas (9 %). Les taux sont élevés (>1/640) dans 70 % des cas (n = 193). Le taux de facteurs anti-nucléaires reste généralement stable (77 % ; n = 214) ou augmente spontanément (n = 58).

Les *anticorps anti-SSa* sont présents chez 157 patients (40 %). Ils sont apparus secondairement dans 32 cas (20 %) mais peuvent également disparaître au cours du suivi (n = 8).

Les *anticorps anti-SSb*, généralement associés aux anti-SSa, sont isolés chez 93 patients (24 %). Ils sont apparus secondairement dans 30 cas (32 %) mais peuvent également disparaître au cours du suivi (n = 6).

D'autres anticorps anti-nucléaires sont isolés chez 38 patients. Il s'agit le plus fréquemment d'anti-RNP (n = 10), d'anti DNA natifs (n = 10) ou d'anti centromère (n = 9). Sont isolés plus exceptionnellement des anticorps anti-JO1 (n = 3), des anti-Scl70 (n = 3), des anti-Sm (n = 2) ou des anti-histones (n=1). Ces patients ne présentent pas de manifestations cliniques généralement associées à ces anomalies biologiques.

Sur le plan statistique, il existe une corrélation entre la présence d'anticorps anti-nucléaires avec la présence d'un facteur rhumatoïde (53% vs 21%, p<0,0001) et d'une hypergammaglobulinémie (63% vs 24%, p<0,0001).

Par ailleurs, la présence d'anti-SSa et d'anti-SSb est corrélée au nombre d'atteintes systémiques présentes à l'issue du suivi (2,4 vs 2,05, p=0,03 et 2,7 vs 1,9, p<0,0001 respectivement).

2) Les facteurs rhumatoïdes :

Ils sont isolés chez 183 patients (44 %). Ils sont apparus secondairement dans 24 cas (13 %) mais peuvent également disparaître au cours du suivi (n = 16).

L'isolement de facteurs rhumatoïde est également un facteur associé à un nombre élevé d'atteintes systémiques à l'issue du suivi (2,7 vs 1,7, p<0,0001).

3) Hypergammaglobulinémie:

Une hypergammaglobulinémie est présente chez 236 patients (56 %) et dès le diagnostic chez 91% d'entre eux. Au moment du diagnostic, le taux de gammaglobuline est supérieur à 20g/L dans 39% des cas et est supérieur à 30g/L dans 35 cas (11 %). Une hypogammaglobulinémie n'est présente que chez 9 patients. Le taux moyen de gammaglobulines est de 18 g/L (écart type = 13.4).

L'évolution spontanée des taux de gammaglobulines est retracée chez 281 patients : le taux est globalement stable ou oscille peu dans 84% des cas, diminue dans 8% des cas, se normalise dans 4% des cas ou augmente dans 5% des cas. Le taux maximal moyen des gammaglobulines est de 19.7 g/L (écart type = 10.4).

L'évolution sous corticothérapie des taux de gammaglobulines est retracée chez 67 patients : le taux n'est globalement stable que dans 42% des cas (n=28). Il diminue dans 42% des cas, mais ne se normalise que dans 1% des cas. Les taux augmentent malgré le traitement corticoïde dans 3% des cas.

L'évolution sous hydroxychloroquine des taux de gammaglobulines n'est retracée que chez 21 patients : le taux est globalement stable ou oscille peu dans 57% des cas, diminue dans 38% des cas, se normalise dans 5% des cas, mais n'augmente pas (n=0/21).

Enfin, la présence d'une hypergammaglobulinémie est corrélée avec le nombre de complications systémiques présentées par le patient à l'issue du suivi (2,4 vs 1,8, p=0,0002).

5) La cryoglobulinémie :

Une protéine cryo-précipitante est isolée chez 65 patients (16 %). Elle est apparue secondairement chez 27 d'entre eux (42 %). Son évolution n'est retracée que dans 56 cas : si elle persiste généralement au cours du suivi (n = 47), elle disparaît dans 9 cas (16 %).Il s'agit d'une cryoglobuline de type II (n = 21/63) ou de type III (n = 42/63).

La cryoglobulinémie est symptomatique chez 38 patients (58 %).

La prévalence de la cryoglobulinémie augmente de manière linéaire avec le nombre de manifestations systémiques, 35% en cas de présence de 2 manifestations (n = 32/92) à 50% en présence d'au moins 3 complications systémiques (n = 32/65).

Sur le plan statistique, l'existence d'une cryoglobuline est associée à l'existence d'un phénomène de Raynaud (61% vs 38%, p=0,0006), de complications cutanées (48% vs 14%, p<0,0001), articulaires (69% vs 45% , p=0,0004), neurologiques périphériques (33% vs 10,6, p<0,0001), hématologiques (31% vs 12%, p<0,0001) en particulier lymphomateuses (9% vs 3%, p=0,04), et bien entendu à l'existence d'un facteur rhumatoïde (62% vs 40%, p=0,0006). Il existe également une corrélation statistique entre l'existence d'une cryoglobulinémie et le nombre d'atteintes systémiques présentes à l'issue du suivi (3,2 vs 1,9, p<0,0001).

En analyse multivariée, seule l'existence de complications cutanées et neurologiques périphériques sont statistiquement indépendantes.

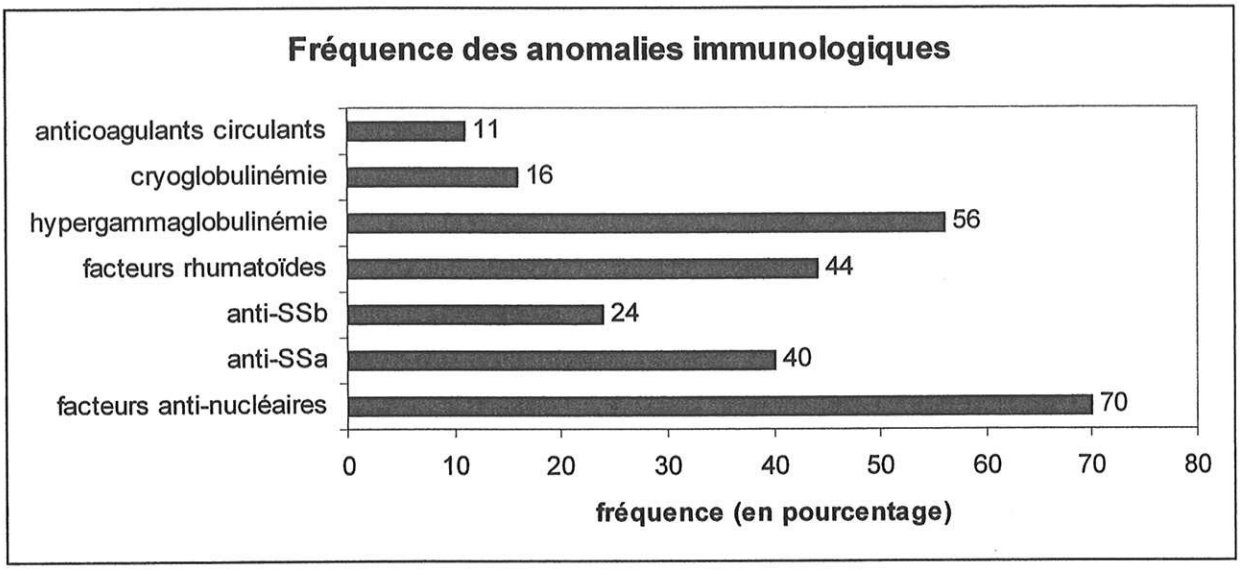
5) Les anticoagulants circulants et/ou anticardiolipides :

Ils sont isolés chez 48 patients (11%) bien que non recherchés systématiquement. Ils sont apparus secondairement chez 31% d'entre eux. Cinq patientes sont symptomatiques (avortements répétés n=3 ; thromboses veineuses n=2). Un patient présente un tableau clinique évocateur d'un SAPL catastrophique responsable du décès (en absence de confirmation biologique).

6) Lymphopénie :

Elle est présente chez 157 patients (37%). Elle est apparue secondairement chez 15% d'entre eux (et probablement pour certains, sous l'effet des immunosuppresseurs) . Elle est

généralement peu sévère et non symptomatique. Son évolution n'est retracée que chez 180 patients : elle ne disparaît que chez 8% d'entre eux.



7) Gammapathie monoclonale :

Elle est retrouvée chez 33 patients (8 %). Elle est apparue secondairement chez 61 % d'entre eux. Il peut y avoir plusieurs pics (n = 2). Le pic est de type IgG, IgM ou IgA dans respectivement 47 % (n = 15/32), 41 % (n = 13/32) et 12 % des cas (n = 4/32). La chaîne légère est de type kappa chez 28 % des patients (n = 8/29) et de type lambda chez 72 % des patients (n = 21/29).

Ces gammapathies monoclonales sont satellites d'une vascularite sur cryoglobulinémie (n = 10), d'un lymphome (n = 6), d'un myélome (n = 1), d'une maladie de Waldenström (n = 1), d'une anémie hémolytique auto-immune (n = 1) ou d'une aplasie médullaire (n = 1).

La gammapathie monoclonale n'est présente au moment du diagnostic de SGS que chez un seul des 17 patients qui développent un lymphome au cours du suivi.

Les dosages des chaînes légères libres, et des anti-alpha foldrine, marqueurs étudiés récemment au cours du SGS n'ont pas été recensés dans cette étude rétrospective.

VIII DONNEES EVOLUTIVES DES BIOPSIES DES GLANDES SALIVAIRES

Une deuxième biopsie des glandes salivaires accessoires est réalisée chez 11 % des patients (n = 47), le délai entre les deux biopsies étant en moyenne de 60 mois.

L'infiltrat :

- reste stable dans 15 cas (32 %)
- diminue dans 20 cas (42 %)
- augmente dans 12 cas (26 %).

La nouvelle biopsie permet ainsi de redresser le diagnostic et de finalement porter le diagnostic de SGS primitif chez 7 patients.

L'infiltrat sous corticothérapie (n = 16):

- reste stable dans 8 cas (50 %)
- diminue dans 8 cas (50 %)
- n'augmente jamais.

L'infiltrat sans corticothérapie (n = 31):

- reste stable dans 7 cas (22 %)
- diminue dans 12 cas (39 %)
- augmente dans 12 cas (39 %).

Parmi les 15 patients chez qui l'infiltrat n'est plus décelable à la BGSA, cinq présentent encore des anticorps SSa et/ou SSb, et répondent toujours ainsi aux critères de SGS selon la classification européenne. Trois sont encore évolutifs avec apparition de complications pulmonaires (n=2) et articulaires (n=2) après la disparition de l'infiltrat.

En revanche, parmi les huit autres ne répondant plus aux critères de SGS selon la classification européenne révisée, 3 présenteront de nouvelles complications (pulmonaires (n=1), parotidomégalies à répétition (n=1) et hématologiques (n=1).

IX DONNEES THERAPEUTIQUES

Un traitement non symptomatique est instauré au moment du diagnostic chez 84 patients (20 %). Ce traitement est secondairement introduit chez 34 % des patients initialement non traités. A l'issue du suivi, 48 % des patients sont ou ont été traités.

Une ***corticothérapie orale prolongée*** est prescrite chez 155 patients (37 %). Les principaux motifs de prescriptions sont : les atteintes neurologiques (n = 26), les atteintes articulaires (n = 19), les vascularites cutanées (n = 11), les atteintes pulmonaires (n = 14), les atteintes hématologiques (n = 12), les poussées récidivantes de parotidite (n = 11), les atteintes rénales (n = 6), les atteintes digestives (n = 4), les lymphomes (n = 17), les atteintes musculaires (n = 3), les syndromes secs très invalidants (n = 2) et une péricardite.

Un ***traitement par hydroxychloroquine*** est prescrit chez 128 patients (31 %). Les principaux motifs de prescription sont : les atteintes articulaires (n = 95), les vascularites cutanées (n = 9), les atteintes musculaires (n = 6) et un syndrome sec très invalidant (n = 2). L'hydroxychloroquine semble être efficace sur l'atteinte articulaire chez 64 % des patients (n = 46/72 patients dont les données évolutives sont connues).

Un ***autre traitement immunomodulateur*** est prescrit chez 85 patients (20%). Les principaux immunomodulateurs prescrits sont: l'aziathoprine (n = 25), l'endoxan (n = 18), le methotrexate (n = 17), les immunoglobulines par voie intraveineuse (n = 6), les plasmaphérèses (n = 4), le cellcept (n = 2), les sels d'or (n = 1), l'Arava (n = 2), la salazopyrine (n = 7), le danatrol (n = 2), le chloraminophène (n = 1), la colchicine (n = 9), l'isoprinoside (n = 3), le solaskil (n = 1), rituximab (n = 8, hors lymphome n = 3), anti-TNF (n = 5 dont 4 faisant partie d'un protocole d'essai thérapeutique). Les motifs de prescriptions sont très différents et reflètent le polymorphisme clinique de ce syndrome : atteintes articulaires (n = 24), vascularites cutanées (n = 16), neuropathies périphériques (n = 16) et /ou centrales (n = 7), glomérulopathies sur cryoglobulinémie (n = 4), pneumopathies interstitielles (n = 5), purpura thrombopénique immunologique (n = 3), hépatopathies auto-immunes (n = 3), polymyosite (n = 1), péricardite (n = 1), vascularite

cardiaque (n = 1), agranulocytose (n = 1), hémophilie acquise (n = 1), parotidite (n = 1), essai thérapeutique (n = 1). Soulignons que 56 % des patients traités par immunomodulateur ont une protéine cryo-précipitante, responsable d'un tableau multisystémique (≥ 3) dans plus de deux tiers des cas.

Données thérapeutiques des 419 patients ayant un SGS primitif :

	Au diagnostic ou au cours du suivi
Traitement	**48 %**
Corticothérapie orale prolongée (> 3 mois)	**37 %**
Hydroxychloroquine	**31 %**
Autres immunomodulateurs	**20 %**

IDENTIFICATION DE FACTEURS PRONOSTIQUES

I COMPARAISON DES DEUX SERIES

Dans un premier temps, avant de réaliser une étude statistique permettant d'individualiser des facteurs pronostiques, la cohérence des deux cohortes a été vérifiée afin d'éliminer tout biais résultant d'un recrutement différent dans les deux centres.

Il n'existe en effet que peu de différences entre les patients atteints de SGS émanant des cohortes limougeaudes et lilloises. L'âge de diagnostic semble plus précoce sur Lille (51 ± 14 vs 57 ± 13, $p<0,001$). La durée de suivi est par contre équivalente. La présentation clinique au diagnostic ne diffère pas, de même que la prévalence des anomalies immunologiques.

A l'issue du suivi, il existe cependant de légères différences quant à la prévalence des différentes atteintes systémiques, les atteintes rénales et musculaires étant plus fréquemment retrouvées en Haute-Vienne. Il existe également une forte prévalence des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe associées dans ce centre, ceci étant vraisemblablement dû à la « sensibilité endocrinologique » du service de Médecine Interne de Limoges.

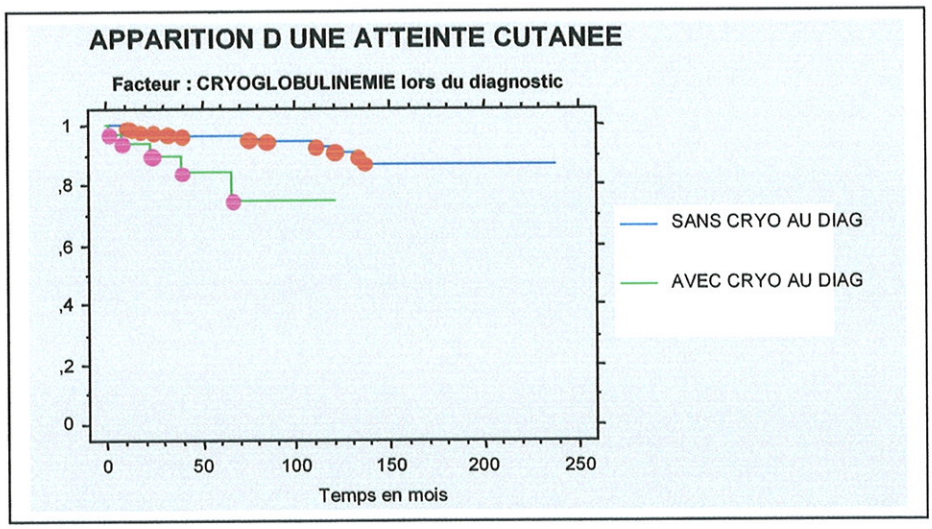
	Limoges		Lille		p
	n	%	n	%	
Tuméfactions Glandes salivaires	23	*17*	81	*29*	ns
C. cutanées	18	*13*	55	*20*	ns
C. digestives	14	*10*	29	*10*	ns
Raynaud	46	*33*	116	*41*	ns
C. articulaires	48	*35*	142	*51*	ns
C. Neurologiques	32	*23*	60	*21*	ns
C. rénales	17	*12*	15	*5*	0,04
C. hématologiques	31	*22*	44	*16*	ns
C. pulmonaires	23	*17*	49	*18*	ns
C musculaires	30	*22*	29	*10*	0,002
Association MAI	41	*29*	53	*19*	0,001
Ev. vers MAI	2	*1*	7	*3*	ns
DECES	7	*5*	11	*4*	ns
Nb d'atteintes systémiques	2,01 ± 1,56		2,01 ± 1,57		ns

II FACTEURS PREDICTIFS DE DIFFUSION SYSTEMIQUE

Les données cliniques, biologiques et anatomopathologiques recueillies **lors du diagnostic** chez les patients ayant développé une nouvelle manifestation systémique et chez les autres ont été comparées dans le but de déterminer des facteurs prédictifs de diffusion systémique.

1) Identification de facteurs prédictifs d'apparition d'une manifestation cutanée :

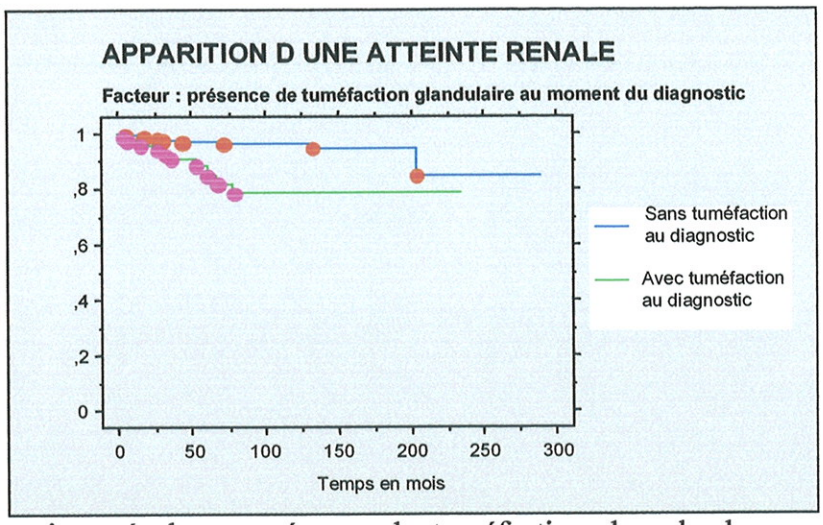
En analyse multivariée (régression logistique), seule la présence d'une cryoglobulinémie au moment du diagnostic est statistiquement corrélée à l'apparition au cours du suivi d'une manifestation cutanée. Cette corrélation est également significative avec le modèle de survie de type Kaplan Meier (logrank < 0.01). La fréquence d'apparition d'une manifestation cutanée en présence d'une cryoglobulinémie est de 18 % alors qu'elle n'est que de 5 % chez les autres : ce qui donne un risque relatif à 3.4



2) Identification de facteurs prédictifs d'apparition d'une manifestation rénale :

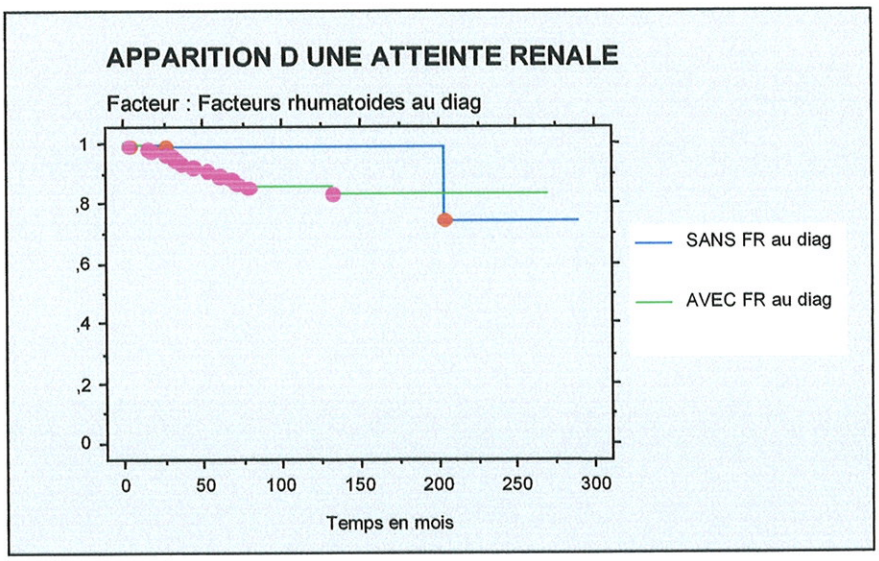
En analyse multivariée (régression logistique), les tuméfactions des glandes salivaires, la présence de facteurs rhumatoïdes et d'une hypergammaglobulinémie au diagnostic sont statistiquement corrélées ($p < 0.05$) avec l'apparition au cours du suivi d'une manifestation rénale.

Cette corrélation est significative avec le modèle de survie de type Kaplan Meier en présence de *tuméfactions des glandes salivaires* (logrank < 0.001).



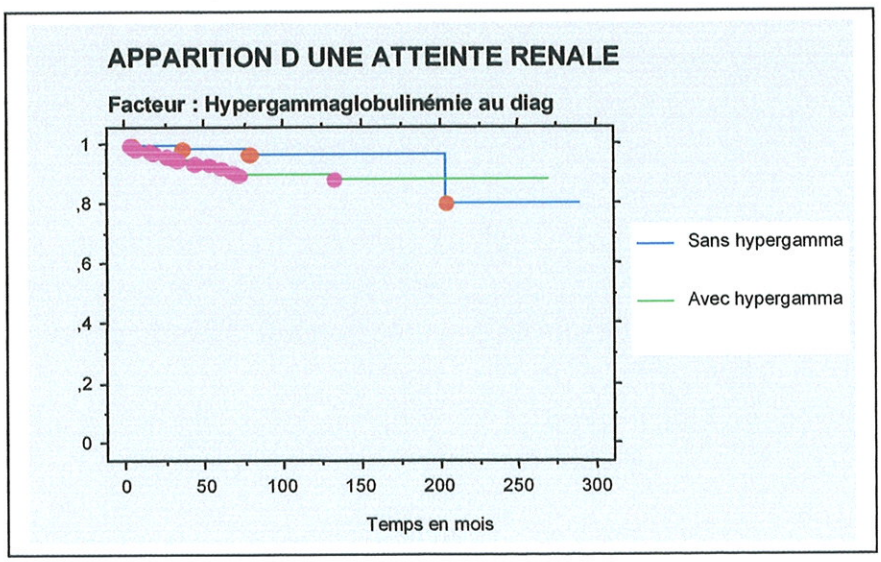
La fréquence d'apparition d'une atteinte rénale en présence de tuméfaction des glandes salivaires au moment du diagnostic est de 12 % alors qu'elle n'est que de 4 % chez les autres :ce qui donne un risque relatif de 3.

Cette corrélation est également significative avec le modèle de survie de type Kaplan Meier en *présence de FR au diagnostic* (logrank < 0.01)..



La fréquence d'apparition d'une manifestation cutanée en présence de FR au diagnostic est de 10 % alors qu'elle n'est que de 2 % chez les autres: ce qui donne un risque relatif à 5

Cette corrélation est également significative avec le modèle de survie de type Kaplan-Meier en présence d'une *hypergamma-globulinémie* (logrank = 0.05).



La fréquence d'apparition d'une

manifestation cutanée en présence d'une hypergammaglobulinémie est de 8 % alors qu'elle n'est que de 3 % chez les autres : ce qui donne un risque relatif à 2.6

3) Identification de facteurs prédictifs d'apparition de manifestation articulaire

En analyse multivariée (régression logistique), seule la lymphopénie au diagnostic est statistiquement corrélée à l'apparition au cours du suivi d'une manifestation articulaire ($p<0.05$).

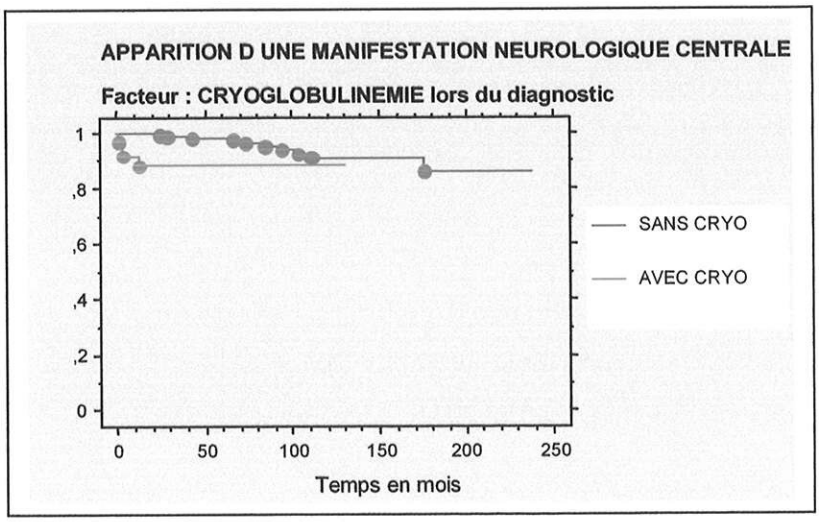
La fréquence d'apparition d'une manifestation articulaire en présence d'une lymphopénie est de 18 % alors qu'elle n'est que de 10 % chez les autres ce qui fait un risque relatif de 1.8.

Cette corrélation n'est plus significative avec le modèle de survie de type Kaplan Meier (logrank = 0.17).

4) Identification de facteurs prédictifs d'apparition de manifestation neurologique centrale

En analyse multivariée (régression logistique), seule la *cryoglobulinémie* au diagnostic est statistiquement corrélée à l'apparition au cours du suivi d'une manifestation neurologique centrale ($p< 0.05$).

Cette corrélation est également significative avec le modèle de survie de type Kaplan Meier en présence d'une *cryoglobulinémie* (logrank = 0.02).



La fréquence d'apparition d'une manifestation neurologique centrale en présence d'une cryoglobulinémie est de 13 % alors qu'elle n'est que

de 5 % chez les autres ce qui donne un risque relatif de 2.8.

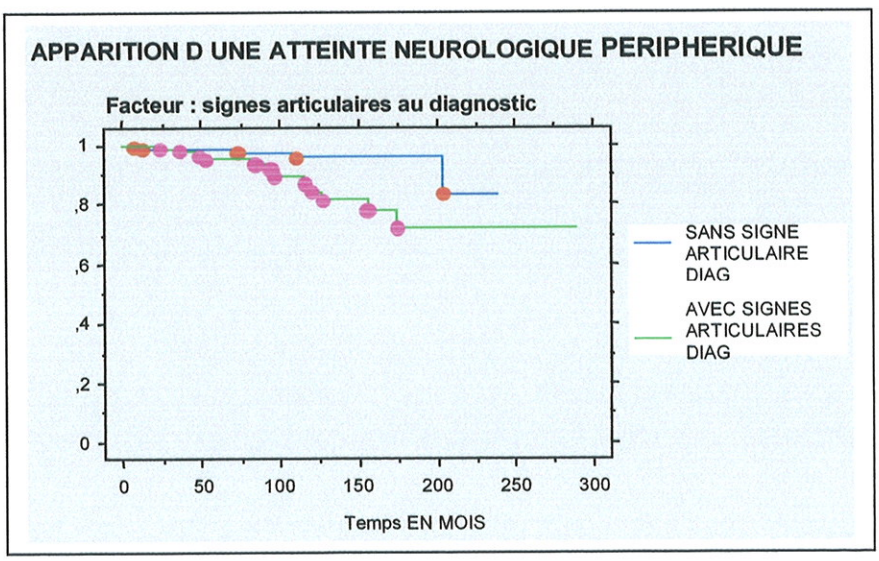
5) Identification de facteurs prédictifs d'apparition de manifestation neurologique périphérique

En analyse multivariée (régression logistique), les *manifestations articulaires* et *pulmonaires* au diagnostic, les *complications buccales* au diagnostic et l'*hypergammaglobulinémie* sont statistiquement corrélées avec l'apparition au cours du suivi d'une manifestation neurologique périphérique ($p < 0.05$).

Ces corrélations sont également significatives avec les modèles de Cox et le modèle de survie de type Kaplan Meier (logrank = 0.01).

Les Odds-ratio calculés par le modèle de Cox sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

	Odds-ratio	Intervalle de confiance	p
Covariables retenues pour le modèle			
Complications buccales au diagnostic	**3,2**	**1.2 – 8,9**	**0.02**
Atteinte articulaire au diagnostic	**3,4**	**1.2 – 9,7**	**0.02**
Atteinte pulmonaire au diagnostic	**4,6**	**1.5 – 14**	**0.007**
Hypergammaglobulinémie au diagnostic	**0,19**	**0.06 – 0.60**	**0.004**



6) Identification de facteurs prédictifs d'apparition d'une atteinte pulmonaire

En analyse multivariée (régression logistique), seule la présence *d'adénopathie(s) palpable(s)* au diagnostic est statistiquement corrélée avec l'apparition au cours du suivi d'une atteinte pulmonaire ($p < 0.05$). Cette corrélation est également significative avec le modèle de survie de type Kaplan Meier en présence d'adénopathie(s) (logrank < 0.001).

La fréquence d'apparition d'une atteinte pulmonaire en présence d'adénopathie(s) est de 31 % alors qu'elle n'est que de 7 % chez les autres ce qui donne un risque relatif de 4.3

7) Identification de facteurs prédictifs pour l'apparition d'au moins une nouvelle manifestation systémique :

a) En analyse univariée :

- *par test de corrélation du CHI 2:*

L'apparition d'au moins une nouvelle manifestation systémique au cours de leur suivi est corrélée :

- au focus score < 1 ; la fréquence d'apparition d'au moins une nouvelle manifestation systémique en l'absence d'un infiltrat lymphocytaire des glandes salivaires est de 68 % alors qu'elle n'est que de 44 % chez les autres ($p = 0.02$)
- à l'absence de manifestation musculaire ; la fréquence d'apparition d'au moins une nouvelle manifestation systémique en absence de manifestation musculaire est de 48 % alors qu'elle n'est que de 32 % chez les autres ($p = 0.05$)
- à l'hypergammaglobulinémie ; la fréquence d'apparition d'au moins une nouvelle manifestation systémique en présence d'une hypergammaglobulinémie est de 54 % alors qu'elle n'est que de 36 % chez les autres ($p < 0.001$). Plus l'hypergammaglobulinémie est importante, plus la différence est importante.
- à une cryoglobulinémie ; la fréquence d'apparition d'au moins une nouvelle manifestation systémique en présence d'une cryoglobulinémie est de 63 % alors qu'elle n'est que de 44 % chez les autres ($p = 0.03$).
- l'existence d'une corticothérapie lors du diagnostic influence également le délai de survenue de la nouvelle manifestation systémique, la suivante survenant 7 mois après la corticothérapie versus 27 mois en l'absence de corticothérapie ($p<0,0001$)

- *par modèle de Cox :*

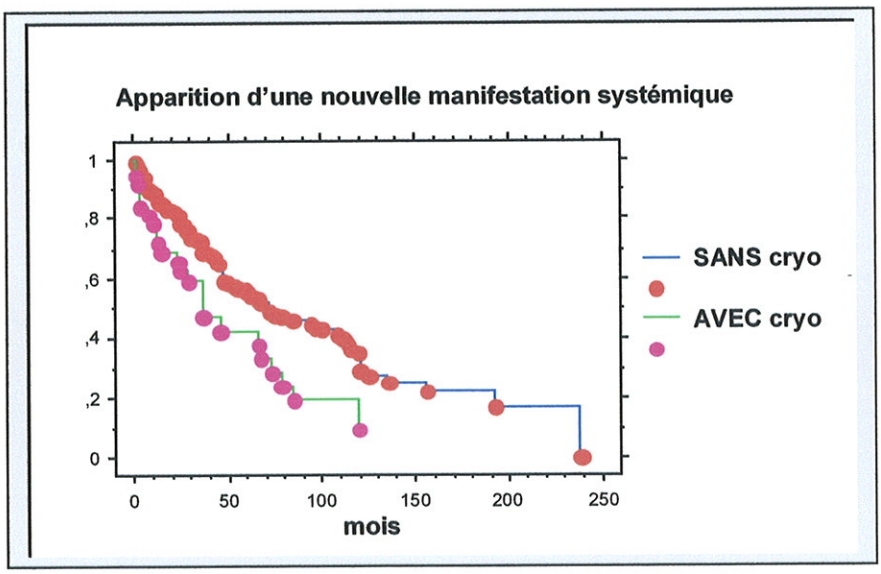
La cryoglobulinémie (odds ratio = 1.9 ; p = 0.05) est statistiquement significative. Le focus score >1 (odds ratio = 0.7 ; p = 0.17), les manifestations musculaires (odds ratio = 0.6 ; p = 0.07, l'hypergammaglobulinémie (odds ratio = 1.34 ; p = 0.07) ne sont plus significatives au seuil de 5%.

b) **En analyse multivariée** (modèle de Cox):

Seule la présence d'une cryoglobulinémie (odds ratio = 1.8; p < 0.01) reste significative en analyse multivariée (modèle de Cox).

	Risque relatif Ou odds-ratio	Intervalle de confiance	p
Cryoglobulinémie au diagnostic	**1.8**	**1.2 – 2.9**	**< 0.01**

Logrank = 0.004



Représentation par courbe de survie type Kaplan – Meier du facteur prédictif principal (= présence d'une cryoglobulinémie au diagnostic) pour l'apparition d'une nouvelle manifestation systémique au cours du suivi.

III FACTEURS PREDICTIFS D'ACTIVITE

L'activité est définie comme les modifications cliniques qui motivent le médecin à introduire un traitement.

Dans notre étude, afin de déterminer des facteurs prédictifs d'activité, **les données des patients non traités par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs au moment du diagnostic** ont été confrontées aux données évolutives.

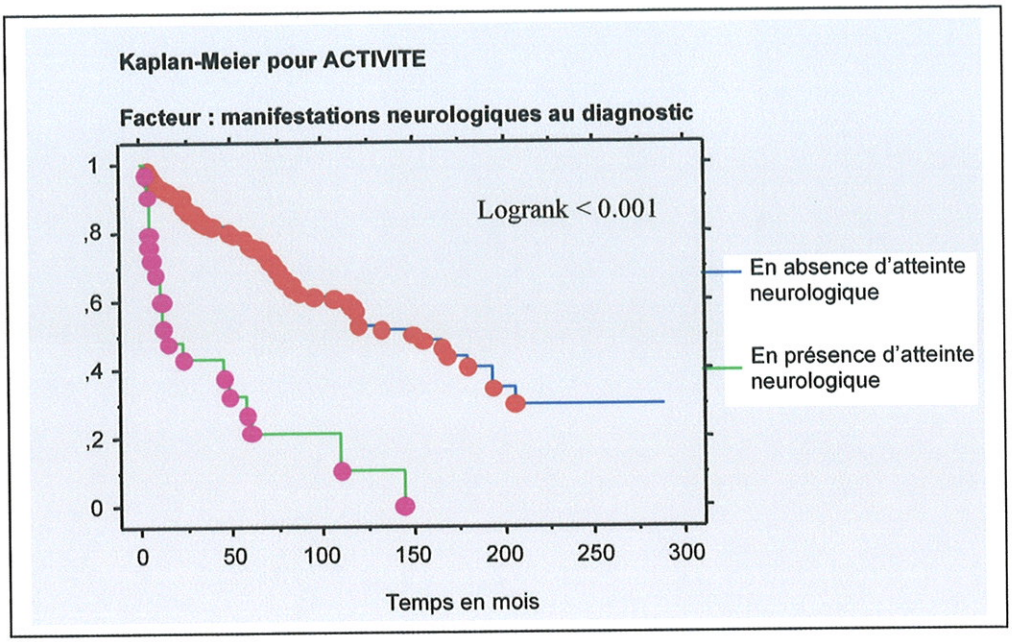
1) En analyse univariée (modèle de Cox):

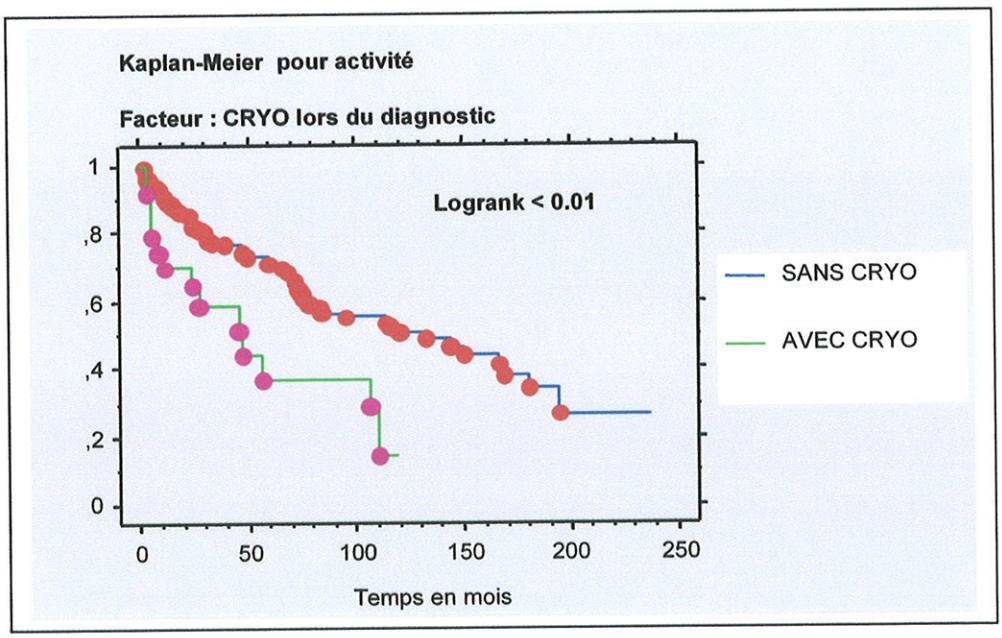
Les résultats pour les covariables retenues pour l'analyse statistique sont rapportés dans le tableau suivant :

	Odds-ratio	Intervalle de confiance	p
Covariables retenues pour le modèle			
Age > 65 ans	1	0.6 – 1.7	NS
Phénomène de Raynaud au diagnostic	**2.2**	**1.5 – 3.2**	**< 0.001**
Atteinte articulaire au diagnostic	**2.1**	**1.4 – 3.1**	**< 0.001**
Atteinte neurologique au diagnostic	**4.8**	**3 – 7.9**	**< 0.001**
Atteinte cutanée au diagnostic	1.4	0.8 – 2.2	NS
Atteinte pulmonaire au diagnostic	1.2	0.7 – 2.1	NS
Atteinte musculaire au diagnostic	1.4	0.8 – 2.4	NS
Tuméfaction des glandes salivaires au diagnostic	1.1	0.7 – 1.8	NS
Facteurs antinucléaires au diagnostic	1.1	0.7 – 1.8	NS
Anti SSA au diagnostic	1.1	0.7 – 1.6	NS
Facteurs rhumatoïdes au diagnostic	1.2	0.8 – 1.8	NS
Hypergammaglobulinémie au diagnostic	1	0.7 – 1.6	NS
Cryoglobulinémie au diagnostic	**2.4**	**1.4 – 4.3**	**< 0.01**
Leucopénie au diagnostic	**0.5**	**0.3 – 0.95**	**0.03**
Lymphopénie au diagnostic	1.3	0.9 – 2	NS
Thrombopénie au diagnostic	1.6	0.8 – 3.3	NS

En présence d'un syndrome de Raynaud au diagnostic, 50% (vs 27%) des patients initialement non traités sont traités à l'issue du suivi.

La fréquence pour qu'un traitement soit débuté chez un patient initialement non traité en présence de manifestation articulaire est de 61 % alors qu'elle n'est que de 25% chez les autres. La fréquence pour qu'un traitement soit débuté chez un patient initialement non traité


Kaplan-Meier pour ACTIVITE
Facteur : manifestations neurologiques au diagnostic
Logrank < 0.001
1
,8
,6
,4
,2
0
0
50
100
150
200
250
300
Temps en mois
En absence d'atteinte neurologique
En présence d'atteinte neurologique


Kaplan-Meier pour activité
Facteur : CRYO lors du diagnostic
Logrank < 0.01
1
,8
,6
,4
,2
0
0
50
100
150
200
250
Temps en mois
SANS CRYO
AVEC CRYO

IV FACTEURS PREDICTIFS D'EVOLUTION VERS UN LYMPHOME

Les données cliniques, biologiques et histologiques recueillies **lors du diagnostic** chez les patients ayant développé un lymphome et chez les autres ont été comparées dans le but de déterminer des facteurs prédictifs d'évolution vers un lymphome.

a) Méthodologie :

Comparaison des variables à la recherche de corrélation en univarié par :

- test du Chi2 pour les variables qualitatives
- test t de Student ou test de Wilcoxon pour les variables quantitatives
- modèle de Cox (pour tenir compte des délais de survenues des manifestations cliniques).

Puis réalisation (à partir des variables considérées significatives ($p< 0.05$) en analyse univariée) :

- d'une analyse multivariée par régression logistique afin de déterminer les facteurs prédictifs
- d'une analyse multivariée par modèle de Cox pour tenir compte des délais de survenues des manifestations cliniques.

Les odds-ratio et leurs intervalles de confiance sont calculés à partir de l'analyse multivariée du modèle de Cox.
Les courbes de survie de type Kaplan-Meier sont comparées en utilisant les tests du log-rank et Breslow.

b) En analyse univariée:

- L'apparition d'un lymphome est corrélée:

- à l'âge des patients au moment du diagnostic du SGS ; ainsi la fréquence de lymphome parmi les patients chez qui le diagnostic de SGS est fait après l'âge de 65 ans est de 8 % alors qu'elle n'est que de 3 % chez les autres ($p =0,05$), le seuil de 65 ans ayant été pris

arbitrairement. L'âge moyen des patients au moment du diagnostic du SGS est de 64,5 ans pour les patients qui auront un lymphome et de 53 ans pour les autres (p=0,003).

- à la présence initiale de tuméfactions des glandes salivaires ; la fréquence de lymphome en présence d'une tuméfaction des glandes salivaires au moment du diagnostic du SGS est de 12 % alors qu'elle n'est que de 2 % chez les autres ($p < 0.0001$).

- à la présence initiale d'adénopathies ; la fréquence de lymphome en présence d'une adénopathie lors du diagnostic de SGS est de 23 % alors qu'elle n'est que de 4 % en absence d'adénopathies ($p = 0.004$).

- à la présence initiale de complications buccales ; la fréquence de lymphome en présence d'une complication buccale lors du diagnostic de SGS est de 10 % alors qu'elle n'est que de 3 % en absence de complication buccale ($p = 0.007$).

- au sexe masculin ; la fréquence d'un lymphome est de 9,5% pour les hommes et de 3,5% pour les femmes ($p = 0.058$) .

  - Les mêmes corrélations sont retrouvées en analyse univariée avec le modèle de Cox comme le montre le tableau suivant :

	Odds-ratio	Intervalle de confiance	p
Sexe	**3.3**	**1.1 – 10.6**	**0.04**
Age > 65 ans	**4.7**	**1.7 – 13.3**	**0.004**
Tuméfaction des glandes salivaires au diagnostic	**4.7**	**1.8 – 12.3**	**0.002**
Complications buccales au diagnostic	**3.6**	**1.4 – 9.3**	**0.01**
Adénopathies au diagnostic de SGS	**5.4**	**1.5 – 18.9**	**0.008**

La présence, au moment du diagnostic de SGS, d'une gammapathie monoclonale, d'une cryoglobulinémie, d'une hypogammaglobulinémie ou d'une hypergammaglobulinémie (même importante) ne sont pas dans notre étude prédictive de lymphome.

c) en analyse multivariée (modèle de Cox) :

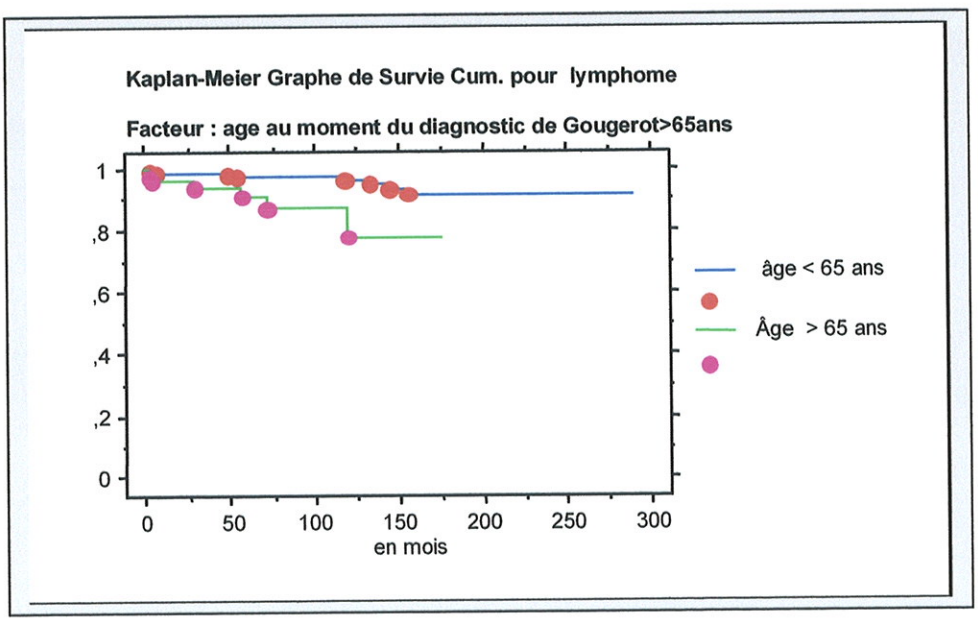
Seuls la présence de tuméfactions des glandes salivaires (odds ratio = 6.3 ; p = 0.002) et l'âge > 65 ans au diagnostic (odds ratio = 5.3 ; p = 0.006) restent significatifs en analyse multivariée (modèle de Cox).

	Odds-ratio	Intervalle de confiance	p
Covariables retenues pour le modèle			
Sexe	2.3	0.6 – 8.4	NS
Age > 65 ans au moment du diagnostic	**5.3**	**1.6 – 17.8**	**0.006**
Tuméfaction des glandes salivaires au diagnostic de SGS	**6.3**	**2.1 – 19.2**	**0.002**
Complications buccales au diagnostic de SGS	2.1	0.7 – 6.0	NS
Adénopathies au diagnostic de SGS	2.2	0.5 – 9.0	NS

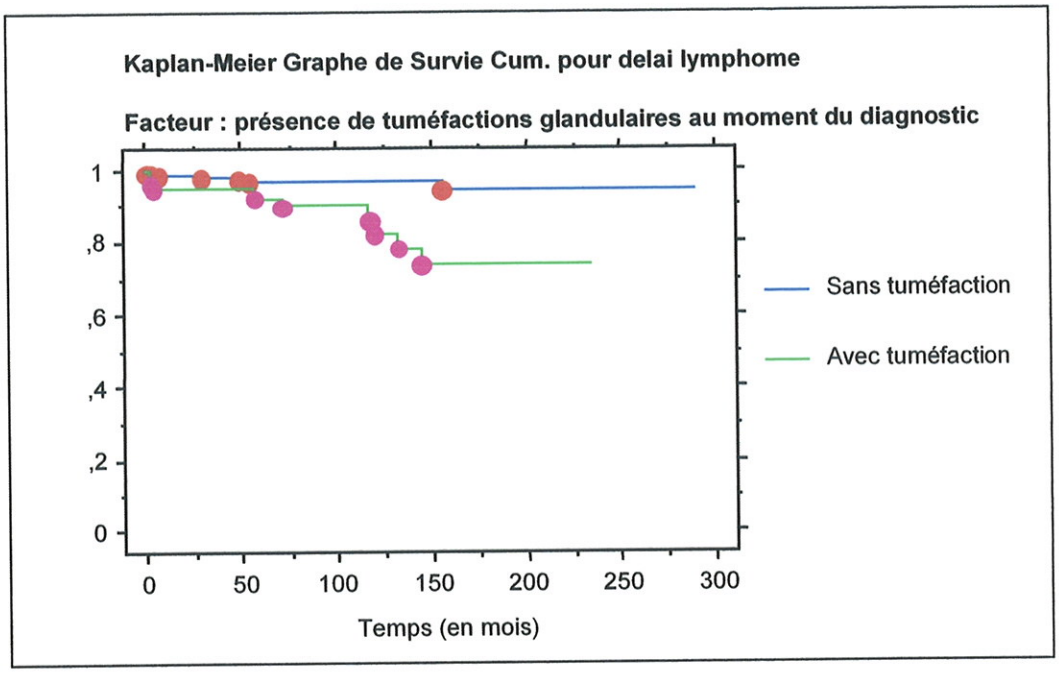
Si on ne garde que la présence de tuméfactions des glandes salivaires et l'âge > 65 ans au diagnostic, on obtient le modèle de Cox suivant :

	Odds-ratio	Intervalle de confiance	p
Covariables retenues pour le modèle			
Age > 65 ans au moment du diagnostic	**8.1**	**2.7 – 24.4**	**0.002**
Tuméfaction des glandes salivaires au diagnostic de SGS	**8.3**	**2.9 – 23.8**	**< 0.0001**

Logrank < 0.01



Logrank < 0.01



d) En analyse multivariée (régression logistique) : proposition d'un score prédictif de risque de lymphome :

En régression logistique multivariée, seule la présence de tuméfactions des glandes salivaires (odds ratio =10 ; p < 0.0001) et l'âge > 65 ans au diagnostic (odds ratio = 4,8 ; p = 0.006) restent significatifs.

On peut aussi tenir compte de l'âge au diagnostic en le prenant comme covariable quantitative dans la régression logistique. La régression logistique calcule alors un score prédictif de risque de lymphome compte tenu de l'âge au diagnostic de SGS et de la présence ou non de tuméfactions des glandes salivaires.

Ce score est calculé à partir des données de la régression logistique :

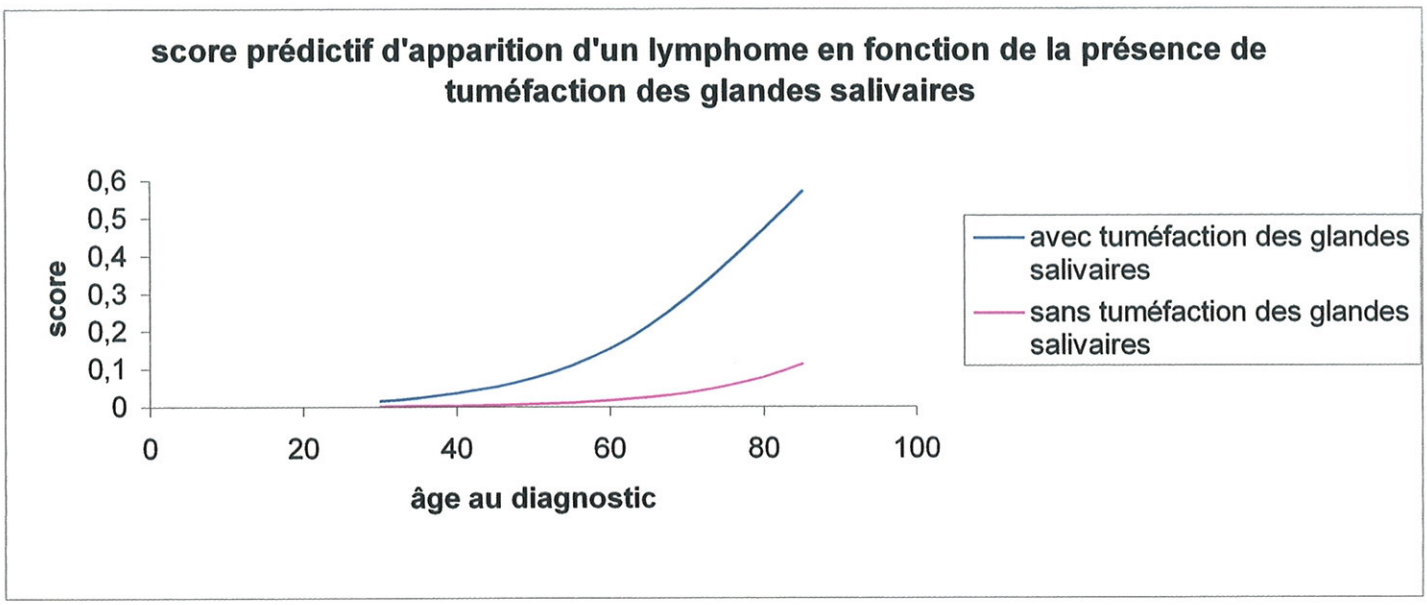
Tableau Résumé de la régression logistique pour apparition d un lymphome à l'issu du suivi

Nombre	396
Manquants	23
Niveaux de réponse	2
Paramètres d'ajustement	3
Log vraisemblance.	-53,168
Log vraisemblance terme cst	-67,014
R carré	,207

Tableau Coefficients du modèle logistique pour apparition d un lymphome à l'issu du suivi

	Coef	Erreur std.	Coef/Erreur std	Chi 2	Valeur de p	Exp(Coef)	95% inf.	95% sup.
1: constante	-8,769	1,657	-5,293	28,014	<,0001	1,555E-4	6,047E-6	,004
age au moment du diagnostic de Gou...	,079	,024	3,281	10,762	,0010	1,082	1,032	1,134
présence de tuméfactions glandulaire...	2,340	,570	4,105	16,854	<,0001	10,385	3,397	31,746

La représentation graphique des résultats est la suivante :



Pour visualiser ces résultats, on réalise 4 classes de patients :

- ceux pour lesquels le score est compris entre 0 et 0.1
- ceux pour lesquels le score est compris entre 0.1 et 0.2
- ceux pour lesquels le score est compris entre 0.2 et 0.5
- ceux pour lesquels le score est compris entre 0.5 et 1

On obtient le tableau suivant :

Score	0 et 0.1	0.1 et 0.2	0.2 et 0.5	0.5 et 1	
Non Lymphome	372	23	7	0	402
Lymphome	8	2	5	2	17
	380	25	12	2	419

On remarque une bonne cohérence entre ces quatre classes et le score ; en effet, la fréquence des lymphomes dans ces différentes classes est respectivement de 8/380=2%, 2/25 = 8 %, 5/12 = 42 % , 2/2 = 100 %.

En considérant seulement les patients ayant un score plus grand que 0.2, on peut conclure :

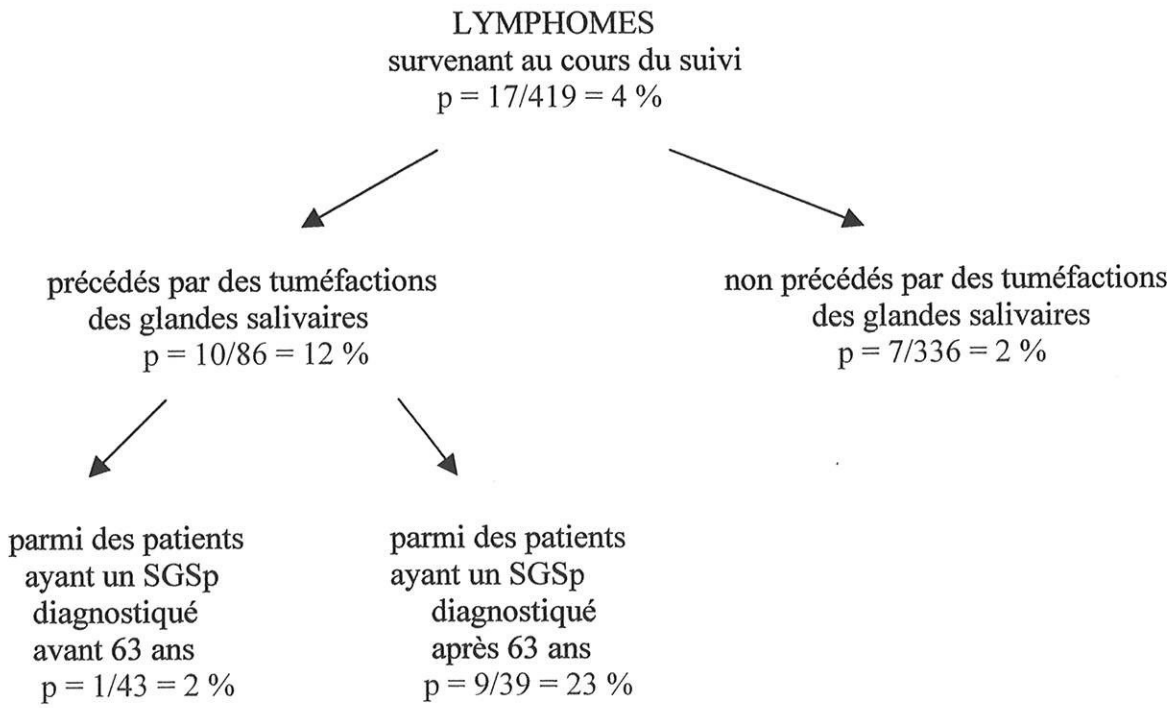
- on en dépiste 7 parmi les 17 qui vont avoir un lymphome (41 %).
- 7 parmi les 14 patients (avec un score > 0,2) auront un lymphome (50 %) et 7 n'en auront pas.

Avec un seuil pris à 0.2 :			
Spécificité du score	=	**98**	**%**
Sensibilité du score	=	**41**	**%**
Valeur prédictive positive du score	=	**50**	**%**
Valeur prédictive négative du score	=	**97.5**	**%**

Les caractéristiques de ce score demandent cependant à être validées sur une autre cohorte.

e) Présentation par segmentation

On peut également représenter les résultats des fréquences d'apparition d'un lymphome par la segmentation suivante :

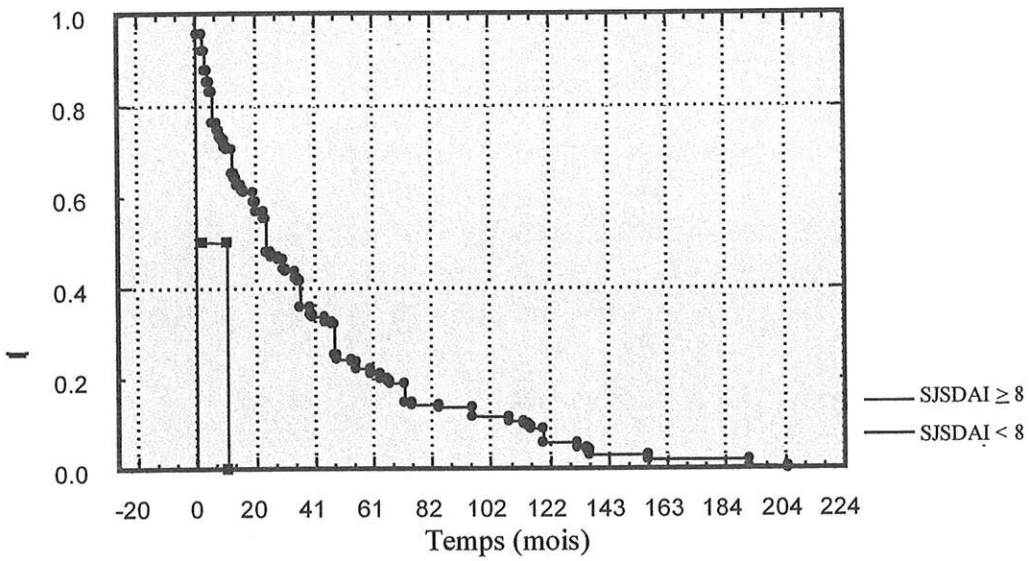


CREATION D'UN NOUVEAU SCORE D ACTIVITE

I ANALYSE DE LA VALIDITE DES SCORES EXISTANTS

L'influence des scores d'activité au diagnostic sur la rapidité d'installation d'une nouvelle complication systémique a été étudiée par analyse de Kaplan-Meyer et modèle de Cox.

L'existence d'un score élevé de SJODAI ou de SJSDAI n'influence en rien le délai de survenue d'une nouvelle complication à distance du diagnostic. En revanche, un score de SJSDAI élevé semble corrélé au délai d'apparition d'une deuxième complication systémique à distance du diagnostic (log Rank test = 0,02) ce cas de figure ne concernant, toutefois qu'un petit nombre de patients :



II CREATION D'UN NOUVEAU SCORE D'ACTIVITE

L'activité est définie comme les modifications cliniques qui motivent le médecin à introduire un traitement.

Les données cliniques, biologiques et histologiques recueillies lors du diagnostic **chez les patients traités au moment du diagnostic et chez les autres** ont été comparées dans le

but de proposer un score d'activité .La variable qualitative *traitement* initialement binaire (traitement / absence de traitement) est transformée en une variable quantitative afin de tenir compte de la nature du traitement. La valeur de la nouvelle variable est attribuée arbitrairement de la manière suivante :

Variable = 0	en absence de traitement
Variable = 1	si traitement par hydroxychloroquine uniquement
Variable = 4	si corticothérapie orale prolongée (> 3 mois) sans immunosuppresseur.
Variable = 7	si introduction d'un immunosuppresseur.

Une régression multiple est réalisée pour identifier les covariables et déterminer un score d'activité.

1) En analyse univariée (modèle de régression multiple simple):

Les résultats pour les covariables retenues pour l'analyse statistique sont rapportés dans le tableau suivant :

	Coefficient « du terme constant »	Coefficient β de la covariable	p
Covariables testées (analyse univariée)			
Phénomène de Raynaud	**0.3**	**0.03**	**0.04**
Atteinte articulaire	**0.06**	**0.30**	**< 0.001**
Atteinte neurologique centrale	**0.03**	**0.03**	**< 0.001**
Atteinte neurologique périphérique	**0.04**	**0.06**	**< 0.001**
Atteinte cutanée	0.02	0.13	NS
Atteinte pulmonaire	**0.07**	**0.02**	**< 0.01**
Atteinte rénale	0.03	-0.003	NS
Adénopathie(s)	0.03	0.001	NS
Atteinte musculaire	0.1	-0.006	NS
Tuméfaction des glandes salivaires	0.2	-0.004	NS
Asthénie ou manifestation neuropsychique	0.1	-0.006	NS
Facteurs antinucléaires	0.7	0.01	NS
Anti SSA	0.4	0.02	NS
Anti SSB	0.2	0.01	NS
Facteurs rhumatoïdes	0.4	0.01	NS
Hypergammaglobulinémie	0.5	-0.008	NS
Hypogammaglobulinémie	**0.03**	**0.02**	**0.02**
Cryoglobulinémie	**0.08**	**0.04**	**< 0.001**
Anticoagulant circulant	**0.06**	**0.02**	**0.03**
Leucopénie	**0.18**	**-0.02**	**0.06**
Lymphopénie	0.35	0.02	NS
Thrombopénie	**0.06**	**0.02**	**0.01**
Gammapathie monoclonale	**0.03**	**0.01**	**0.05**

Les résultats de la régression multiple (pour les covariables considérées statistiquement significatives en analyse univariée) sont les suivants:

Coefficient du terme constant = 0.24	coefficient β de la covariable	erreur standard	p
Covariables retenues pour la régression multiple			
Phénomène de Raynaud	-	-	NS
Atteinte articulaire	**0.7**	**0.2**	**< 0.001**
Atteinte neurologique centrale	**2.1**	**0.4**	**< 0.001**
Atteinte neurologique périphérique	**1.7**	**0.3**	**< 0.001**
Atteinte pulmonaire	-	-	NS
Hypogammaglobulinémie	**1.5**	**0.6**	**< 0.001**
Cryoglobulinémie	**0.9**	**0.3**	**< 0.001**
Anticoagulant circulant	-	-	NS
Leucopénie	-	-	NS
Thrombopénie	-	-	NS
Gammapathie monoclonale	-	-	NS

Les items retenus dans le score d'activité sont les covariables indépendantes identifiées par le modèle de régression logistique. La valeur assignée à chaque item du score est fonction du poids statistique que prend la covariable dans le modèle de régression multiple. Le poids statistique est donné par le coefficient β. Ainsi le score est la somme des coefficients β.

SCORE D'ACTIVITE = SOMME DES COEFFICIENTS β DES COVARIABLES :

SCORE D'ACTIVITE :

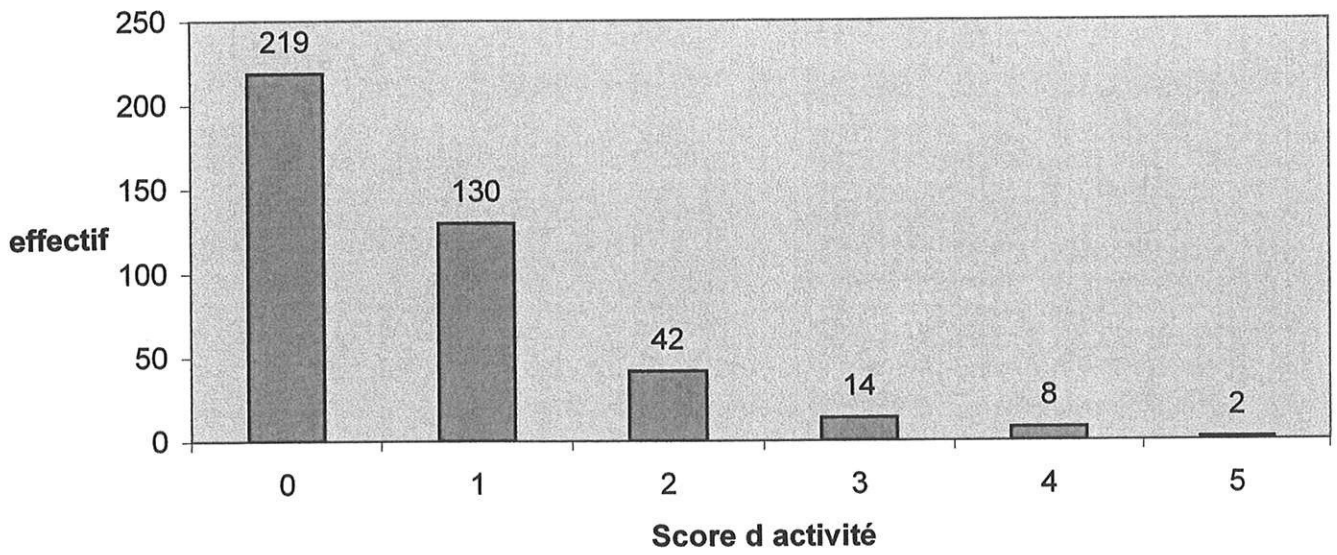
Atteinte articulaire .....1 point
Atteinte neurologique centrale.....2 points
Atteinte neurologique périphérique.....2 points
Hypogammaglobulinémie.....1 point
Cryoglobulinémie.....1 point

Le graphique 1 illustre la répartition du score d'activité au moment du diagnostic de SGSp.

Deux cent dix neuf patients (52 %) ont un score égal à 0 au moment du diagnostic.

Près d'un tiers (n = 130) ont un score égal à 1 alors que 11% des patients (n = 42) ont un score égal à 2 au moment du diagnostic (cf. graphique 1 ci dessous)

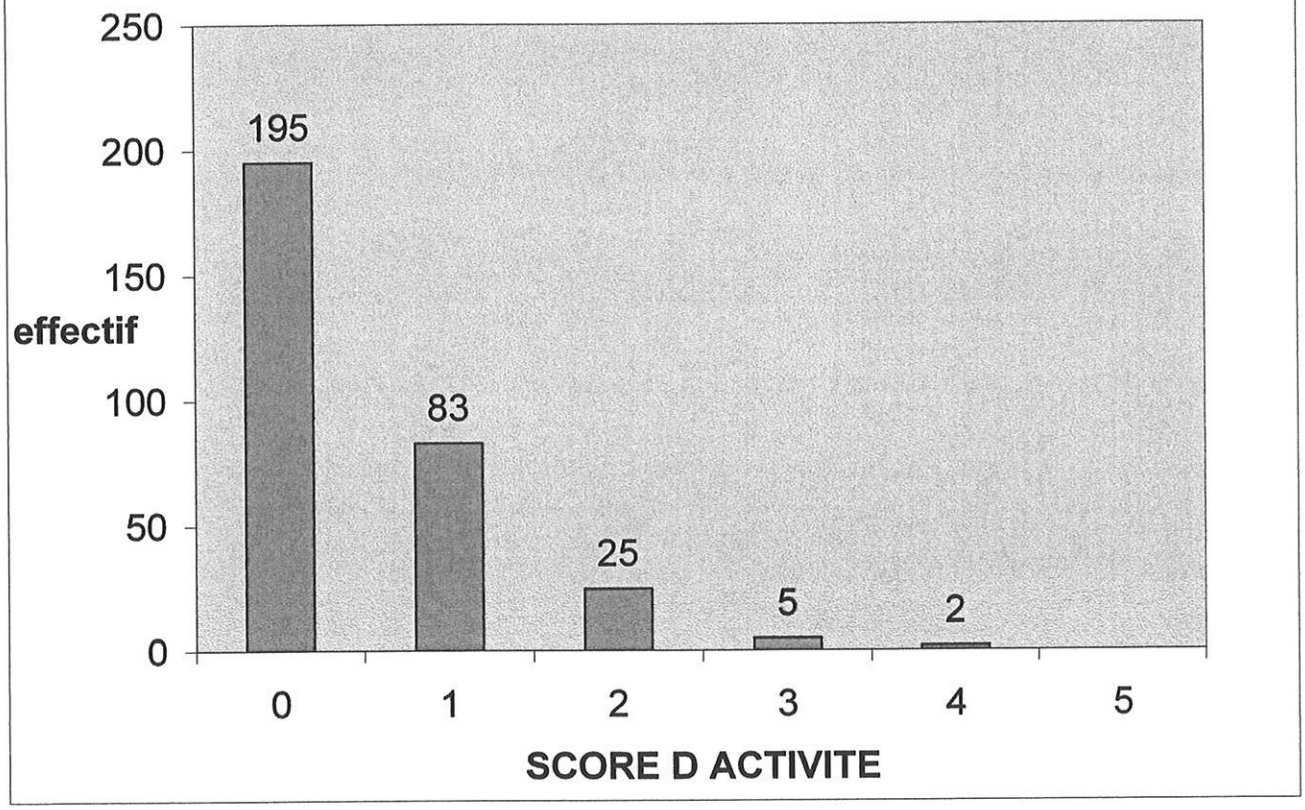
GRAPHIQUE 1 **REPARTITION DU SCORE D ACTIVITE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC DE SGS PRIMITIF**



Le graphique 2 illustre le nombre de patients non traités au moment du diagnostic en fonction du score d'activité au moment du diagnostic de SGSp.

Nous observons que 195 des 310 patients non traités (63 %) ont un score d'activité nul.

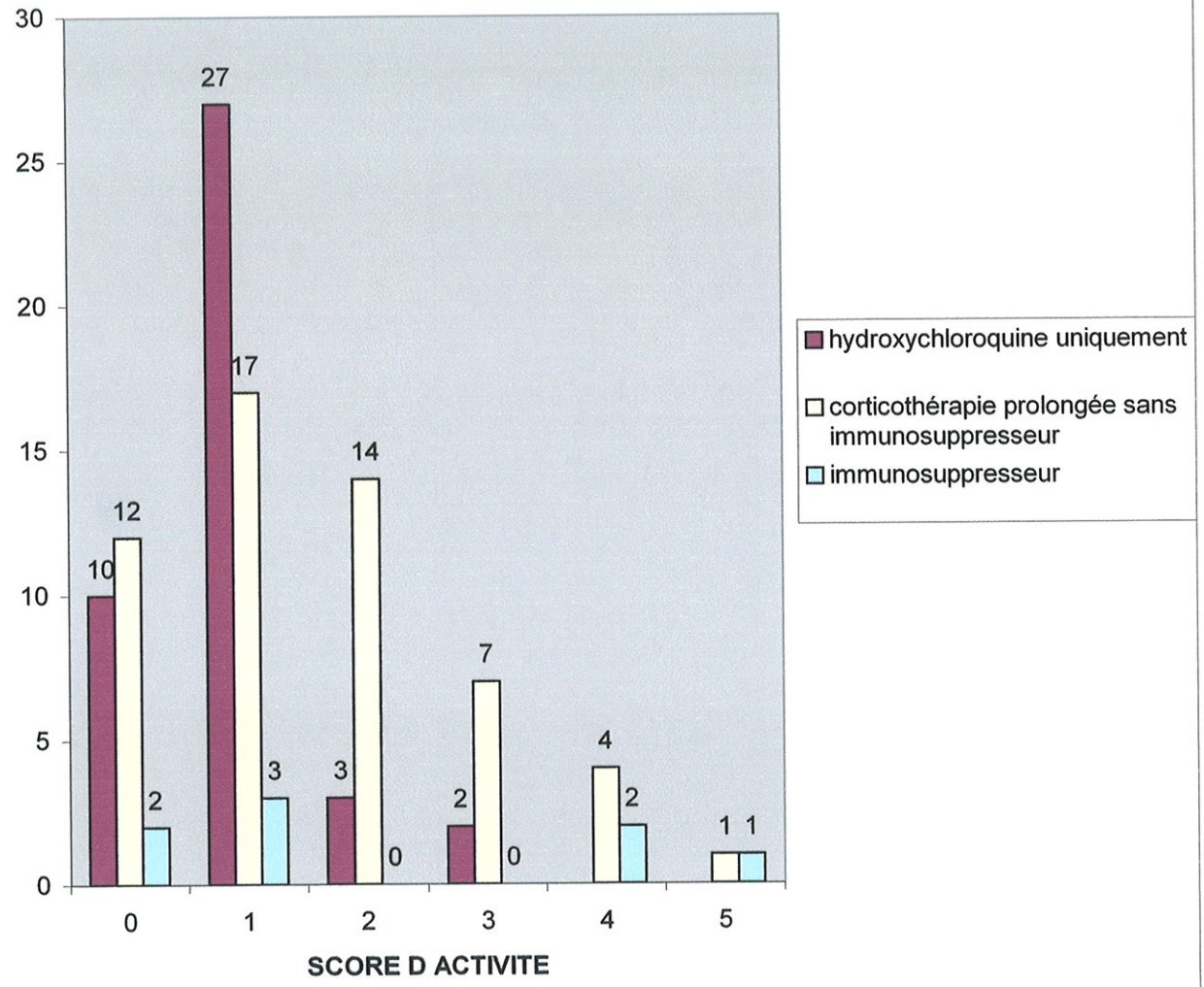
GRAPHIQUE 2 REPRESENTATION DU SCORE D ACTIVITE PARMI LES PATIENTS NON TRAITES AU MOMENT DU DIAGNOSTIC



Le graphique 3 illustre le nombre de patients traités au moment du diagnostic en fonction du score d'activité au moment du diagnostic de SGSp et en fonction du type de traitement.

Vingt-quatre patients parmi les 109 traités dès le diagnostic de SGSp (22 %) ont un score d'activité nul. Deux patients parmi les 219 ayant un score d'activité nul (1 %) sont pourtant traités par des immunosuppresseurs.

GRAPHIQUE 3 REPRESENTATION DU SCORE D ACTIVITE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC PAR RAPPORT AU TYPE DE TRAITEMENT



Les patients considérés inactifs au moment du diagnostic de SGSp (score d'activité = 0) sont globalement non traités (cf. graphique 2). En effet, seul 5 % des patients ayant un score d'activité nul (au diagnostic) sont traités par une corticothérapie et/ou du plaquenil (cf. graphique 3). Les patients considérés très actifs au moment du diagnostic (score d'activité≥2) sont traités dès le diagnostic dans 51 % des cas (34/66) : hydroxychloroquine seule (n = 5), corticoïdes seuls (n = 26), immunosuppresseurs (n = 3).

La moitié des traitements immunomodulateurs étant introduit lors du suivi, nous détaillons l'évolution des traitements à l'issue du suivi en fonction du score d'activité réalisé lors du diagnostic :

- tous les patients ayant un score à 5 étaient déjà traités
- les deux seuls patients non-traités du groupe score 4 le sont à l'issue du suivi. Cela souligne la gravité potentielle de l'évolution du SGSp dans ce sous groupe ;
- trois des 5 patients non traités ayant un score d'activité à 3 le seront à l'issue du suivi ;
- neuf des 25 patients non traités ayant un score d'activité à 2 (36 %) le seront à l'issue du suivi ;
- dix-neuf des 83 patients non traités ayant un score d'activité à 1 (22 %) le seront à l'issue du suivi ;
- quarante-six des 83 patients non traités ayant un score d'activité nul (23 %) le seront à l'issue du suivi.

En conclusion : sont traités à l'issue du suivi 62 % des patients ayant un score diagnostique à deux, 92 % de ceux ayant un score à trois et 100 % de ceux ayant un score d'activité supérieur à 3.

Ce score nécessite d'être validé sur une autre cohorte.

DISCUSSION

Notre étude porte sur 419 patients présentant un SGS primitif. C'est, à notre connaissance, une des plus grandes séries de la littérature utilisant la classification européenne révisée. L'originalité de ce travail est également le caractère bi-centrique de l'étude et le suivi prolongé des patients la composant.

L'intérêt de ce travail réside d'une part dans la description du profil épidémiologique, clinique et immunologique du SGS primitif, d'autre part d'avoir cherché à dégager des facteurs pronostiques et enfin d'avoir proposé une ébauche de score d'activité.

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE

Le **profil général épidémiologique** de nos patients (âge moyen : 54 ans et sex ratio : 9/1) est comparable aux données de la grande série espagnole de 400 malades publiée par Garcia-Carrasco et al. (38) (âge moyen : 53 ans et sex ratio : 14/1). Il est également en accord avec la seule étude épidémiologique multicentrique sur le SGS primitif réalisée actuellement en Espagne par le groupe de Ramos-Casals et la Fédération de Médecine Interne espagnole (GEMESS) où l'âge du diagnostic et la proportion de patients masculins est voisine (ratio F/M 12/1, âge lors du diagnostic 53 ans) (41).

Notre travail confirme les études de Haga (58), Tishler (59), Garcia-Carrasco (38) et du GEMESS (41) en soulignant que les **patients de moins de 35 ans** ont plus fréquemment des facteurs anti-nucléaires très positifs, des anticorps anti-SSB, des facteurs rhumatoïdes et une hypergammaglobulinémie et qu'ils ne présentent pas plus de manifestations cliniques. Stevens rapporte cependant dans une étude rétrospective portant sur 59 patients avec les critères européens révisés que les poussées de la maladie sont plus fréquentes chez les sujets plus jeunes.

Ainsi la survenue précoce du SGS est associée à une plus forte expression immunologique. Cependant nous n'avons pas retrouvé dans cette étude une augmentation de la prévalence de la cryoglobulinémie chez les patients de moins de 35 ans, alors que la prévalence d'un C3 bas, donc vraisemblablement d'une protéine cryoprécipitante, semble corrélée à l'âge jeune pour Ramos-Casals (41).

Nous soulignons également que le SGSp peut se révéler après 70 ans (15 % de nos patients) avec plus fréquemment un infiltrat lymphocytaire des glandes salivaires accessoires et moins fréquemment une hypergammaglobulinémie. Cette diminution de prévalence de l'hypergammaglobulinémie, et donc de l'hyperactivation B, se traduit également dans les travaux de l'équipe espagnole par une diminution de la fréquence des antinucléaires chez les patients âgés, donnée que nous n'avons pas retrouvée (41).

Les manifestations cliniques et immunologiques ne diffèrent que peu en fonction du **sexe** dans notre étude. On remarque juste une plus grande fréquence de l'asthénie, du syndrome dépressif et des leucopénies ou lymphopénies chez les femmes et une plus grande fréquence des thrombopénies chez les hommes. Huit séries de la littérature s'intéressant particulièrement à la gravité potentielle du SGSp chez l'homme (38, 41, 60-65) mettent en évidence des résultats discordants, avec en particulier une moins grande prévalence des atteintes articulaires et du phénomène de Raynaud chez l'homme. Il se dégage globalement que les hommes ont tendance à avoir moins de manifestations extra-glandulaires (même si la majorité des études n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative) et moins d'expressions immunologiques (cf. tableau 1 ci dessous).

	Molina 1986	Anaya 1995	Drosos 1997	Cervera 2000	Brennan 1999	Diaz-Lopez 2003	Notre étude 2007
Sexe masculin (n)	36	13	12	19	14	28	42
Pays	USA	USA	Grèce	Espagne	USA	Espagne	France
critères de classification	personnels	européens	européens	européens	européens	européens	européens révisés
Etude bicentrique	non	non	non	non	non	non	oui
atteinte articulaire	78%	54%	8%*	21%*	ND	28%	38%
phénomène de Raynaud	11%	23%	8%*	0%	35%	18%	29%
atteinte pulmonaire	3%	8%	0%	16%	ND	ND	19%
vascularite cutanée	17%	0%	0%	0%	ND	ND	21%
atteinte neurologique	39%	23%	ND	12%	ND	ND	26%
ANA (+)	53%	85%	33%*	68%	57%	78%*	74%
RF (+)	22%*	73%	67%	31%	36%	46 %*	50%
Ro-SSA (+)	19%*	62%	17%*	16%	36%	25%	51%
La-SSB (+)	6%	46%	8%	16%	14%	14%	31%
Cryoglobulinémie (+)	ND	11%	ND	7%	ND	ND	17%
Lymphopénie	ND	38%	ND	ND	ND	ND	8%

* si la différence entre les hommes et les femmes est statistiquement différente ($p<0,05$)

ND : données manquantes ANA : facteurs anti-nucléaires FR : facteurs rhumatoïdes

Pour Garcia-Carrasco (38), par exemple, la fréquence des anticorps anti-SSA parmi 27 hommes issus d'une cohorte de 400 patients reste statistiquement plus faible en analyse multivariée, ce qui avait déjà été rapporté par Mollina (61). Notre étude est la seule étude, avec celle du GEMESS (41), individualisant ce sous-groupe avec la nouvelle classification

diagnostique dite européenne révisée, et ne retrouvant plus de différences notables entre les deux groupes .

PROFIL CLINIQUE

La fréquence globale des atteintes systémiques est diversement appréciée dans la littérature selon qu'elles sont recherchées ou non systématiquement, selon les méthodes plus ou moins sensibles utilisées par les équipes à différentes époques, et selon le mode de recrutement.

La prévalence des différentes manifestations systémiques observées dans notre série, comparée à celles des récentes séries de la littérature, est indiquée dans le tableau 2. Par ailleurs, la fréquence des complications systémiques dans cette série bicentrique est voisine de la série lilloise (utilisant les critères de 1993) ayant servie de base à cette étude (66).

Notre étude, caractérisée par des critères de sélection stricts et un suivi prolongé, confirme que le SGSp est une maladie systémique parfois sévère et qui peut continuer à évoluer bien des années après le diagnostic. Le syndrome sec ne reste ainsi isolé que chez 16 % de nos patients et chez 38 %, l'atteinte est pluri-viscérale (au moins 3 organes). Le diagnostic est parfois difficile, notamment lorsque les premières manifestations sont extra glandulaires, ce qui dans notre expérience est le cas dans plus de la moitié des cas. Les modes de révélations du SGS sont ainsi très divers. Cette diversité du tableau clinique initial, la latence entre l'apparition des premiers signes de syndrome sec et le diagnostic de la connectivite, impliquent qu'il est difficile d'individualiser des facteurs pronostiques à partir de la présentation initiale ou d'établir l'influence de l'âge de diagnostic dans l'évolution de cette maladie. Cependant, notre étude confirme qu'une nouvelle manifestation systémique apparaît au cours du suivi dans 46 % des cas, nécessitant l'individualisation de critères d'activité permettant d'optimiser le suivi.

Les tuméfactions des glandes salivaires, généralement douloureuses et bilatérales, d'évolution chroniques ou au contraire par poussées successives, surviennent dans notre série, comme dans la littérature, dans 20 à 50 % des cas (19, 30, 38, 67-69). Une parotidomégalie particulièrement volumineuse ou nodulaire doit faire craindre une transformation lymphomateuse (70-72).

Tableau 2 : fréquence des manifestations extra-glandulaires

Auteur (ref)	Année	Pays	Critères	Effectif	Manifestations					
					Articulaires	Pulmonaires	Cutanées	Neurologiques	Raynaud	Rénales
Bloch (19)	1965	USA	Bloch	23	9 (39 %)	8 (35 %)	6 (26 %)	2 (9 %)	6 (26 %)	4 (17 %)
Martinez-Lavin	1979	USA	Bloch	30	23 (76 %)	7 (23 %)	6 (20 %)	5 (17 %)	5 (17 %)	2 (6 %)
Vidal (34)	1994	France	Européens	48	12 (25 %)	20 (42 %)	_	12 (25 %)	16 (33 %)	_
Kruize (36)	1996	Pays-Bas	Histologique	31	12 (39 %)	_	_	1 (3 %)	4 (13 %)	_
Ecoiffier (31)	1997	France	Européens	34	16 (47 %)	8 (24 %)	7 (21 %)	13 (38 %)	8 (24 %)	3 (9 %)
Sutcliffe (52)	1998	Angleterre	Européens	72	47 (65 %)	5 (7 %)	20 (28 %)	9 (12 %)	30 (42 %)	4 (6 %)
Davidson (35)	1999	Angleterre	Fox	74	63 (85 %)	_	24 (32 %)	4 (5 %)	46 (62 %)	_
Skopouli (37)	2000	Grèce	Européens	261	195 (75 %)	72 (29 %)	29 (11 %)	6 (2 %)	124 (48 %)	30 (11 %)
Selva (84)	2001	Espagne	Européens	114	49 (42 %)	24 (21 %)	11 (9 %)	35 (30 %)	_	_
Pertovaara (68)	2001	Finlande	Européens	110	24 (22 %)	17 (16 %)	22 (20 %)	23 (21 %)	55 (50 %)	5 (5 %)
Garcia (38)	2002	Espagne	Européens	400	147 (39 %)	37 (9 %)	47 (12 %)	29 (7 %)	62 (16 %)	25 (6 %)
Notre étude	2007	France	Européens révisés	419	201 (48 %)	70 (17 %)	80 (19 %)	92 (22 %)	172 (41 %)	33 (8 %)

Les tuméfactions sont dans notre série un témoin de l'évolutivité de la maladie : les patients présentent plus de manifestations extra-glandulaires et un risque accru de lymphome. Si la relation existant entre tuméfactions salivaires et lymphomes des glandes salivaires est classique (73), peu d'études ne mentionnent le lien existant entre tuméfactions salivaires et atteintes pluri-systémiques. Seuls Cui (74) et Ramos-Casals (41) mettent en évidence un lien statistique entre l'atteinte des glandes salivaires et la diffusion pluri-systémique de la maladie ; l'association entre parotidomégalie initiale et diffusion pluri-systémique de la maladie était par ailleurs déjà présente dans l'étude lilloise (66).

Enfin, les **complications buccales au diagnostic,** qui reflètent vraisemblablement l'intensité du syndrome sec buccal au moment du diagnostic de SGSp, sont associées dans notre étude à un risque accru de lymphome (Odds-Ratio = 3.6). Cette donnée clinique n'a jamais été soulignée à notre connaissance dans la littérature. Il paraît difficile d'établir un lien physiopathologique entre ces complications buccales et l'apparition d'un lymphome. Cependant la parodontopathie témoigne vraissemblablement d'une involution fibreuse des glandes salivaires, résultat à long terme d'une possible infiltration lymphocytaire, mais également d'une activation lymphocytaire B chronique pouvant conduire à une augmentation de l'apoptose salivaire (75). Ainsi, l'intensité du syndrome sec pourrait être un marqueur de l'activité polyclonale B pouvant conduire au lymphome.

Les arthralgies avec ou sans arthrites associées sont, dans notre série, comme dans la littérature, les manifestations cliniques extra-glandulaires les plus fréquentes car présentes chez 40 à 90 % des patients (34, 38, 69, 76-79). Elles peuvent révéler le SGS dans près de 40 % des cas (76, 77). Elles touchent habituellement de manière symétrique les articulations périphériques et dans notre expérience sont associées à une arthrite fluxionnaire dans 30 % des cas, fréquence peu rapportée dans la littérature (76). L'arthrite est généralement non érosive et non déformante. Les facteurs rhumatoïdes sont dans notre série plus fréquemment associés (56 vs 4 %) mais la prévalence des anti-CCP, retrouvée chez 3 de nos patients, est bien moindre que dans la polyarthrite rhumatoïde (80). Soulignons également que 4 de nos patients ont un tableau clinico-radiologique de spondylarthropathie. L'association SGSp et spondylarthropathie ne serait peut-être pas fortuite comme le suggère l'étude de Scotto di Fazano (81). Les manifestations articulaires sont dans notre série plus fréquemment associées au phénomène de Raynaud, aux manifestations cutanées, musculaires, neurologiques

périphériques et rénales. L'association au phénomène de Raynaud (38) et aux tuméfactions répétées des glandes salivaires (17) était déjà décrite dans la littérature. Si l'intérêt de l'hydroxychloroquine n'est pas confirmé par l'unique étude randomisée portant sur 19 patients (82), ce traitement semble très efficace dans notre expérience et dans l'étude ouverte de Ecoiffier (31). L'étude française du Professeur Mariette qui doit débuter dans les prochains mois permettra peut-être d'évaluer l'efficacité réelle de l'hydroxychloroquine dans l'atteinte articulaire du SGSp (PHRC 2007).

Les myalgies sont retrouvées avec des fréquences variables dans les séries. Selon Linvall (83), 44 % des patients souffrent de myalgies dont plus de la moitié réunissent les critères ACR pour la fibromyalgie. Des signes histologiques évoquant une polymyosite ou une myosite à inclusion sont rapportés par la même équipe dans respectivement 47 % et 22 % des 36 biopsies musculaires réalisées (83) et sans corrélation clinico-histologique. Nous soulignons dans notre étude, le caractère souvent invalidant de ces myalgies, rarement déficitaires, parfois associées à une élévation des enzymes musculaires, et associées à des anomalies de l'électromyogramme chez près de la moitié de nos patients. Les myalgies sont parfois satellites d'une vascularite ou révèlent dans notre expérience au cours du suivi une polymyosite dans 3 cas.

Le phénomène de Raynaud, généralement peu sévère, est plus fréquent dans notre série (41 %) que dans la littérature où il est rapporté avec des fréquences variant de 13 à 30 %. Nous n'expliquons pas cette différence, mais peut-être est-ce dû au mode de recrutement (services de Médecine Interne avec un recrutement non négligeable de médecine vasculaire). Comme dans la littérature (41-44, 66), le phénomène de Raynaud est un témoin de la diffusion systémique de la maladie, la présence d'un phénomène de Raynaud lors du diagnostic doublant le risque d'apparition d'une nouvelle manifestation systémique; les patients avec un Raynaud présentent par ailleurs plus de manifestations extra-glandulaires (articulaire, cutanée, rénale, musculaire, pulmonaire ou neurologique périphérique). Il est également corrélé à la présence de facteurs rhumatoïdes et d'une cryoglobulinémie (41-44). Cependant le phénomène de Raynaud reste le grand absent des différents scores pronostiques élaborés dans la littérature.

Si le prurit satellite de la xérose constitue la **complication cutanée** la plus fréquemment rapportée au cours du SGSp (84, 85), nous n'avons pas analysé sa prévalence dans notre série car sa présence n'était pas systématiquement recherchée ou notée dans les

dossiers médicaux. De plus cette manifestation cutanée n'est que le reflet de l'exocrinopathie, et découle d'un mécanisme physiopathologique différent des manifestations vascularitiques rapportées dans cette étude.

Les lésions dermatologiques décrites dans notre série (purpura, livédo, ulcération cutanée, urticaire fixe...) sont en effet essentiellement en rapport avec une vascularite et compliquent l'évolution de la maladie dans 19 % des cas. Cette prévalence est globalement comparable aux données de la littérature (31, 35, 37, 38, 52, 68, 86) (cf. tableau 2). Comme dans la récente étude de Ramos-Casals s'intéressant aux vascularites cutanées au cours du SGSp (39), il s'agit généralement de vascularite des petits vaisseaux (leucocytoclasique) et plus rarement d'une vascularite des vaisseaux de moyens calibres. Dans ce dernier cas, elles sont souvent associées à une cryoglobulinémie, le pronostic vital pouvant alors être en jeu (33). Dans notre étude, les vascularites cutanées sont plus fréquemment associées à une hypergammaglobulinémie, aux facteurs rhumatoïdes ou à une cryoglobulinémie et comme dans la littérature à un phénomène de Raynaud, aux manifestations articulaires, rénales, neurologiques périphériques et hématologiques (39).

Soulignons, que seul un de nos malades a présenté un érythème annulaire (lésion cutanée polycyclique des zones photo-exposées), alors que cette présentation dermatologique, très évocatrice du SGSp, initialement rapportée dans la population asiatique, a récemment été décrite dans la population blanche (39, 87).

Les **manifestations pulmonaires** sont souvent méconnues car polymorphes dans leur présentation clinique. La prévalence de l'atteinte pulmonaire au cours du SGSp varie considérablement d'une étude à l'autre, notamment en raison des moyens mis en œuvre afin de détecter les atteintes infra-cliniques (88). La fréquence des manifestations pulmonaires dans notre série est de 17% . A côté de la trachéobronchite sèche (n=11), le parenchyme pulmonaire peut également être concerné par la maladie : les pneumopathies interstitielles chroniques, parfois asymptomatiques, sont dans notre expérience présentes au cours du suivi dans 9 % des cas. L'atteinte interstitielle peut constituer le mode de révélation de la maladie. L'analyse histologique n'est en rien spécifique du SGSp, et va de la pneumopathie interstitielle diffuse à la fibrose (89). Soulignons qu'aucun des 33 patients avec atteinte interstitielle pulmonaire documentée histologiquement rapportée dans l'étude de Ito (90) n'avait de pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP) alors que les 2 seuls patients biopsiés dans notre étude présentaient ces lésions histologiques. Les lésions de LIP sont par contre retrouvée dans l'étude de recrutement purement pneumologique de Deheinzelin (91).

L'évolution des atteintes interstitielles est mal connue, certaines restant stables au cours du temps, d'autre évoluant vers l'aggravation et la fibrose. Le traitement des formes graves est mal codifié. Une analyse sémiologique fine des lésions scannographiques, la réalisation de lavage broncho alvéolaire et/ou une biopsie dans les formes évolutives pourrait, selon nous, guider la prise en charge thérapeutique.

Les symptômes dus à la sécheresse du tractus respiratoire (sensation de sécheresse, toux, infections récidivantes) sont sous-estimés dans notre étude. Dans la littérature, 50 % des patients se plaignent de toux chronique, et près de 20 % d'entre eux présentent bronchites et pneumonies récidivantes (92). La fréquence des anomalies bronchitiques scannographiques retrouvées chez un tiers de nos patients est diversement appréciée dans la littérature : de 6 à 60 % suivant les séries (88, 91, 93-97).

Nous soulignons également que près de la moitié des patients présentant une alvéolite lymphocytaire développent au cours de leur suivi une pneumopathie interstitielle chronique. Hatron montrent que cette alvéolite lymphocytaire est retrouvée plus d'une fois sur deux lors de lavages broncho-alvéolaires systématiques (98).

La présence de nodules pulmonaires et d'une HTAP doit faire craindre dans notre expérience l'apparition d'un lymphome de MALT ou l'association à une sclérodermie.

Les fréquences des **manifestations neurologiques périphériques et centrales** sont respectivement dans notre cohorte de 14 % et 11 %. La prévalence des atteintes neurologiques est diversement appréciée dans la littérature puisque survenant dans 8 à 70 % des cas (31, 34, 38, 99-103). Cette discordance est probablement multifactorielle, pouvant être expliquée par le mode de recrutement, l'utilisation de critères d'inclusion différents ou la réalisation ou non d'examens complémentaires systématiques (EMG, IRM,...). La plus grande étude récente de la littérature est la série de l'équipe de Ramos-Casals portant sur les manifestations cliniques et biologiques de 400 patients et dans laquelle des signes neurologiques sont retrouvés dans 9 % des cas (38).

Les atteintes neurologiques révèlent dans notre expérience le SGS dans 37 % des cas. Elles sont très polymorphes : polyneuropathies sensitivo motrices axonales (9 %), neuronopathies sensitives (2 %), atteintes des nerfs crâniens (2 %), accidents vasculaires cérébraux (2 %), pseudo-SEP cérébrale (2 %), myélopathies (2 %), neuropathies optiques rétrobulbaires (1 %), méningo-encéphalites (1%), troubles cognitifs sévères (1%). Ces tableaux cliniques, rapportés dans notre série, sont classiques et conformes aux données de la littérature rapportées dans les mises au point récentes de De Sèze (104) et Soliotis (105).

Les manifestations neurologiques entraînent fréquemment des difficultés diagnostiques lorsqu'elles révèlent le SGS primitif (32). En effet, seules les ganglionopathies semblent être quasi-spécifique, les symptômes du syndrome sec peuvent être subtils et les complications neurologiques, notamment centrales, peuvent être les seules manifestations extra-glandulaires du SGS primitif.

Les manifestations neurologiques périphériques, contrairement aux formes centrales, sont dans notre cohorte plus fréquemment associées aux phénomènes de Raynaud, aux manifestations cutanées, articulaires, rénales et digestives et moins fréquemment aux manifestations neuropsychiques. Dans ce même sous groupe particulier de formes périphériques de neuro-Sjögren, la fréquence des anticorps anti-SSA et de 21 % alors qu'elle est estimée à 41 % ($p<0.01$) dans notre étude chez les patients sans atteinte neurologique périphérique. Dans la série de la Mayo Clinic (47), la prévalence des anti-SSA est retrouvée à 10 % chez les patients ayant des manifestations neurologiques périphériques. Ces données soulignent l'importance de rechercher de nouveaux marqueurs biologiques, plus sensibles chez ce sous-groupe de patients avec atteinte neurologique périphérique. Le dosage des anticorps anti-α-fodrine pourrait aider le clinicien dans sa démarche diagnostique (106, 107) ; mais ces données sont actuellement controversées (108-110).

Les atteintes neurologiques centrales diffuses sont, dans notre série, peu fréquentes mais elles semblent graves car 4 des 10 patients sont décédés : la présence d'une cryoglobulinémie est incontestablement un critère de gravité. Cette gravité particulière de ces manifestations neurologiques centrales, n'est soulignée que dans une étude récente parue publiée récemment à l'EULAR, la moitié des patients avec atteinte centrale étant décédée malgré le traitement immunosuppresseur mis en place ($n = 4$) (111).

Nous insisterons sur cinq points. Compte tenu des difficultés à porter le diagnostic de SGS primitif lorsque l'atteinte neurologique est isolée ou révèle le diagnostic, nous proposons de rechercher systématiquement un syndrome sec devant une manifestation neurologique inexpliquée par la réalisation, dans la pratique courante, au lit du malade, d'un test de Shirmer ou l'analyse du flux salivaire. Il conviendrait par ailleurs de réaliser une biopsie des glandes salivaires accessoires chez les patients présentant une polyneuropathie axonale chronique inexpliquée, même quand il existe peu d'arguments cliniques en faveur d'un SGS. Il conviendrait également de réaliser plus d'études anatomo pathologiques (biopsie neuro-meusculaire) dans les cas difficiles : la méconnaissance des mécanismes physiopathologiques sous-tendant les manifestations neurologiques (centrales ou périphériques du SGS) explique en partie la difficulté d'établir une relation entre ces

manifestations et le SGS, mais aussi les échecs thérapeutiques. Enfin compte tenu de la gravité des formes neurologiques associées à une cryoglobulinémie, et compte tenu de la fréquence et de la valeur pronostique de la cryoglobulinémie au diagnostic, nous proposons de rechercher systématiquement une cryoglobulinémie au moment du diagnostic de SGS et devant toute manifestation neurologique centrale ou périphérique classiquement associée.

La **néphropathie interstitielle du Sjögren** est la conséquence d'une infiltration lymphocytaire de l'interstitium rénal. L'expression la plus fréquente est, dans notre expérience et dans la littérature, une acidose tubulaire distale souvent latente. La prévalence de cette néphropathie varie considérablement d'une étude à l'autre (entre 3 et 48 %), notamment en raison des moyens mis en œuvre afin de détecter les atteintes infra-cliniques (38, 112-117). L'acidose tubulaire peut également se compliquer d'une hypokaliémie sévère, de néphrocalcinose, d'ostéomalacie et parfois d'une insuffisance rénale. Dans ces situations la corticothérapie n'est pas systématique mais elle est toujours efficace dans notre expérience. Les glomérulopathies sont rares et sont dans notre série liées à une cryoglobuline ou sont révélatrices d'un lymphome. L'atteinte glomérulaire n'est jamais isolée et nous semble, comme le rapporte Goules (117), grave car menaçant le pronostic vital. La pathogénie de ces glomérulopathies est discutée mais l'existence d'une cryoglobuline chez un grand nombre de patients avec glomérulonéphrite membrano-proliférative (117, 118), plus rarement avec GEM, rend très vraisemblable la responsabilité des dépôts glomérulaires de complexes immuns cryoprécipités formés de facteurs rhumatoïdes monoclonaux IgM kappa et d'immunoglobulines G et A polyclonales (117, 118). Dans cette étude, les manifestations rénales sont plus fréquemment associées aux lymphomes, au phénomène de Raynaud, aux tuméfactions des glandes salivaires, aux manifestations cutanées, articulaires, neuropsychiques, à une cryoglobulinémie et à une hypergammaglobulinémie. Si les associations cryoglobulinémie / glomérulopathie et acidose tubulaire distale /hyper-gammaglobulinémie sont classiques (119), aucune étude ne souligne les autres corrélations. Enfin, alors que la néphropathie est généralement la conséquence d'une infiltration lymphocytaire de l'interstitium rénal (117), les manifestations rénales sont étonnamment plus fréquemment associées dans notre étude, en analyse multivariée, à un faible infiltrat des glandes salivaires accessoires. Selon Pertovvaara (120), l'apparition secondaire d'une acidose tubulaire distale est corrélée aux taux de gammaglobulines, de protides et de β2 microglobuline sérique. Dans notre étude, nous identifions 2 autres facteurs prédictifs d'une atteinte rénale : la présence de tuméfaction des glandes salivaires et la présence de facteurs

rhumatoïdes. Ces derniers sont en effet avec l'hypergammaglobulinémie au diagnostic statistiquement corrélée en analyse multivariée à l'apparition au cours du suivi d'une atteinte rénale.

Les prévalences des **cytopénies** au diagnostic dans notre étude sont comparables aux données compilées des principales séries de la littérature : les leucopénies sont rapportées dans 17 % des cas et les thrombopénies dans 11 % des cas dans les principales séries (121). Ces cytopénies sont, dans notre expérience, rarement symptomatiques. Nous soulignons que ces prévalences et la diversité des anomalies hématologiques sont similaires à celles retrouvées chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique (122). Le test de Combs est fréquemment positif (121) mais il est rarement responsable d'une anémie hémolytique (4 AHAI dans notre étude et 23 AHAI dans la littérature (123)). Les anti-phospholipides, également fréquents (124), sont plus souvent responsables de manifestations thrombotiques dans notre série (5/419), que dans l'étude de Ramos-Casals (121) (1/380). Si le lymphome est classiquement la complication hématologique redoutée, nous soulignons dans notre étude la gravité de certaines manifestations hématologiques associées : syndrome des antiphospholipides, microangiopathies thrombotiques, agranulocytose (125), hémophilie acquise. Enfin, l'association à un purpura thrombopénique immunologique associée à une chute importante du taux de plaquettes (11 cas de PTI symptomatiques dans notre expérience) est exceptionnellement rapporté dans la littérature (126-129).

Le SGS constitue un modèle physiopathologique d'évolution par étapes d'une prolifération lymphocytaire polyclonale bénigne vers une prolifération oligoclonale puis monoclonale maligne (130). La fréquence des **lymphomes** dans notre série est de 4 %, alors que dans la littérature sa fréquence varie entre 1 et 10 % (35, 37, 68, 121, 131, 132). Elle est en réalité, selon Theander (9) intimement liée à la durée du suivi : elle augmente avec la durée d'évolution du SGSp, passant de 6.4 % pendant les 5 premières années, à 11.1 % entre six et dix ans, et 20.8 % après 10 à 15 ans. Seule une étude prospective a analysé l'incidence du lymphome en l'estimant à 5 % pour un suivi de 5 ans (53). Le risque relatif de lymphome au cours du SGSp est ainsi 16 fois plus important que chez les sujets contrôles appariés par l'âge (9). Selon Royer (73), les localisations des lymphomes sont extranodales dans 50 % des cas (parotides, poumon, estomac, peau, muqueuse buccale, thymus), nodales et extranodales dans 30 % des cas, et nodales exclusives dans 20 % des cas. Les lymphomes non hodgkinien sont

le plus souvent des lymphomes de bas grade de la zone marginale. Ainsi dans cette même étude, Royer (73) dénombrent : 12 lymphomes B de la zone marginale dont neuf lymphomes extra-ganglionnaires du MALT et trois lymphomes ganglionnaires ; quatre lymphomes B diffus à grandes cellules. Contrairement à Royer et al., mais comme dans l'étude de Theander (9) , nous rapportons moins de lymphomes extra nodaux de faible grade de malignité : seul 3 des 17 lymphomes sont, dans notre expérience, des lymphomes extra glandulaires de la zone marginale de MALT (localisation glandes salivaires, gastrique et pulmonaire). Nous ne pouvons exclure que pour expliquer cette différence, les lymphomes de haut grade de notre série correspondent à la transformation d'un lymphome de bas grade de la zone marginale. Les facteurs prédictifs de lymphome seront abordés dans un prochain chapitre.

Le **profil immunologique** de nos patients est globalement comparable aux autres études (31, 34, 38, 50, 68, 72, 78, 79). Les différences proviennent certainement des critères de diagnostic utilisés et des différences de méthodologie pour la recherche des anticorps. Les cytopénies, rarement cliniquement inquiétantes, sont fréquentes et peuvent être révélatrices. Seul 15 % de nos patients n'ont ni anticorps anti-nucléaire, ni FR, ni hypergammaglobulinémie. Au cours du suivi, les profils immunologiques sanguins changent peu (37, 133) : les facteurs anti-nucléaires, les facteurs rhumatoïdes, l'hypergammaglobulinémie, la cryoglobulinémie apparaissent au cours du suivi chez respectivement 36 (9 %), 24 (6 %), 38 (9 %) et 27 (6 %) de nos patients. Il est noté par contre des variations du score de Chilsom, chez les patients ayant eu deux biopsies des glandes salivaires puisque le score ne reste stable que chez 17 des 31 patients non traités.

Les études avec les anciens critères de classification soulignent une corrélation entre la présence des anti-SSA et/ou SSB avec certaines manifestations cliniques [parotidomégalies (35, 38, 134), adénopathies (35, 38), vascularites cutanées (38, 39, 134-137), atteintes neurologiques périphériques (38, 134, 135, 138), phénomène de Raynaud (38)) et avec certaines anomalies immunologiques (hypergammaglobulinémie (35, 134, 136), facteurs rhumatoïdes (134), cryoglobulinémie (134)]. Cela fait suggérer à Garcia-Carrasco (38) que la présence d'anticorps anti-SSA est le principal marqueur immunologique d'évolutivité et que ces patients nécessitent donc un suivi particulier afin d'identifier et de traiter plus précocement les manifestations extraglandulaires. La modification récente des critères de classification aurait pu modifier le caractère pronostic de la présence des anticorps anti-SSA.

Dans notre étude, la présence d'anticorps anti-SSA n'est pas corrélée en analyse multivariée à un plus grand nombre de manifestations systémiques. La présence d'anti-SSa est

plus souvent associée à une parotidomégalie et moins souvent associé aux atteintes neurologiques périphériques. La fréquence des anti-SSA dans le sous groupe de patients présentant des manifestations neurologiques périphériques reste controversée dans la littérature : pour Alexander (135) et Garcia-Carrasco (38),la fréquence de ces anticorps dans ce sous-groupe est plus importante ; pour Laffite (45) et Delalande (46) la fréquence y est plus faible.

Trois autres marqueurs immunologiques sont par contre statistiquement corrélés, toujours en analyse multivariée, à des manifestations cliniques : les facteurs rhumatoïdes (parotidomégalies, lymphomes, syndrome de Raynaud, manifestations rénales), l'hypergammaglobulinémie (manifestations cutanées et neurologiques périphériques) et la cryoglobulinémie (manifestations cutanées). A titre de comparaison, dans l'étude clinico-imunologique de Garcia-Carrasco portant sur 400 patients, les facteurs rhumatoïdes sont corrélés, en analyse multivariée, aux atteintes articulaires et aux vascularites cutanées ; les facteurs antinucléaires sont corrélés aux atteintes pulmonaires et au phénomène de Raynaud ; la présence d'anticorps anti-SSA et la présence d'une cryoglobulinémie ne restent corrélées en analyse multivariée que respectivement au phénomène de Raynaud et à la présence d'adénopathies. Dans notre étude, même avec les critères européens révisés, la présence d'anomalies immunologiques (FR, hypergammaglobulinémie, anticorps anti-SSB, cryoglobulinémie) et l'absence d'infiltrat lymphocytaire des glandes salivaires accessoires sont associés à un nombre plus important de manifestations extraglandulaires et glandulaires. Stevens (139) souligne par contre que la présence de facteurs anti-nucléaires [8/9 (89 %) vs 26/50 (52 %) ; $p = 0.04$] est plus fréquente chez les patients ayant des poussées.

FACTEURS PRONOSTIQUES

Il nous a semblé important d'évaluer au mieux dès le diagnostic de la maladie, le potentiel évolutif afin de pouvoir cibler la surveillance et, peut-être d'ici quelques années, discuter une stratégie thérapeutique avant même que ne s'installent les complications.

Notre étude identifie comme **principal facteur prédictif d'évolution vers un lymphome** la présence de tuméfaction des glandes salivaires et un âge élevé au diagnostic de SGSp. Le risque de développer un lymphome, est dans notre étude multiplié par 7.6 en

présence de tuméfaction des glandes salivaires. Il est multiplié par 6.7 , si le diagnostic de SGS est fait après l'âge de 65 ans. Enfin, les complications buccales au diagnostic, qui reflètent vraisemblablement l'intensité du syndrome sec buccal au moment du diagnostic de SGSp, le sexe masculin et les adénopathies au diagnostic sont également associés dans notre étude, uniquement en analyse univariée, à un risque accru de lymphome.

Nous avons également développé un score prédictif d'évolution vers le lymphome qui, dans notre cohorte, a une valeur prédictive positive de 50 % et une valeur prédictive négative de 97.5 %. C'est à notre connaissance l'unique score disponible mais il reste nécessaire de le valider sur une autre cohorte.

D'autres équipes ont identifié des facteurs prédictifs d'évolution vers le lymphome à l'occasion d'études également rétrospectives. Ioannidis (50) identifie la tuméfaction des glandes salivaires, le purpura vasculaire, la baisse de la fraction C4 du complément ou la présence d'anticorps anti-Ro/La comme des facteurs prédictifs de pathologie lymphoproliférative. Les facteurs prédictifs mis en évidence par Theander (9) sont la présence d'une vascularite, la baisse des fractions C3 et C4 du complément et la lymphopénie T CD4+. Enfin, très récemment, Brito-Zeron (51) identifie la tuméfaction des glandes parotidiennes, la baisse des fractions C3 et C4 et la présence d'une vascularite comme des facteurs prédictifs [bien que la baisse de la fraction C4 et la présence d'une vascularite n'atteignent pas le seuil de significativité (p compris entre 0.5 et 0.1)]. Dans cette dernière étude, en analyse multivariée, seul la baisse de la fraction C3 du complément reste significative (Hazard ratio = 7.5). D'autre part, contrairement à notre étude, Tzioufas (53) identifie prospectivement comme facteurs prédictifs de lymphome la présence de facteurs rhumatoïdes et d'une cryoglobulinémie mixte monoclonale. L'existence d'une cryoglobuline de type II, en particulier lorsqu'elle est responsable de manifestations cliniques vascularitiques, est, par ailleurs, en elle-même un facteur de risque de lymphome, en l'absence de Sjögren associé (140). Compte tenu des résultats de ces 3 études, une des limitations de notre travail est de ne pas avoir analysé l'impact des fractions du complément et de la lymphopénie T CD4+ sur la survenue du lymphome. Par ailleurs, la relation entre lymphome et cryoglobuline n'est pas identifiée, en analyse multivariée, comme facteur prédictif de lymphome, vraisemblablement en raison du nombre insuffisant de patients testés lors du diagnostic. Le recueil des données n'incluait pas, par ailleurs, la cinétique d'apparition de la cryoglobuline au cours du suivi ce qui ne nous a pas permis d'analyser l'apparition de la protéine cryo-précipitante dans les mois précédant le diagnostic du lymphome.

Par contre notre étude est la seule qui souligne le sur risque de lymphome chez les patients qui présentent un SGS tardivement. Ramos-Casals rapporte par contre dans une étude portant sur 13 patients de moins de 35 ans issus d'une cohorte de 144 patients un sur risque de lymphome chez les patients jeunes (23 % vs 4 %, p = 0.02). Le faible effectif de cette série incite à la prudence vis à vis de ces résultats (54). Bien que la présence de β2microglobuline sérique (141, 142) soit corrélée à la présence de lymphome, sa valeur prédictive n'a pas été étudiée spécifiquement dans la littérature. Ce marqueur pourrait tout simplement traduire, comme l'hypergammaglobulinémie, l'activation polyclonale B. Une étude récente met en effet en évidence un lien entre diffusion systémique du SGS et taux sériques de β2 microglobuline, l'élévation des taux étant également corrélée aux taux sériques de BLYS (serum B lymphocyte stimulator) . Il est également intéressant de souligner que, dans le HVC, l'hyperactivation B reflétée par l'élévation de BLYS est corrélée à l'existence d'une cryoglobuline de type II (143).

Enfin dans notre étude, la présence d'une gammapathie monoclonale, au moment du diagnostic de SGSp n'est pas associée à un sur risque de lymphome au cours du suivi.

Notre étude identifie comme principal **facteur prédictif de diffusion systémique** la présence d'une cryoglobulinémie au diagnostic. Ainsi le risque de voir apparaître au moins une nouvelle manifestation systémique est multiplié par 1.8 en présence d'une cryoglobulinémie au diagnostic. L'absence d'hypergammaglobulinémie, l'absence d'infiltrat des glandes salivaires et la présence de manifestations musculaires au moment du diagnostic semblent, par contre, de bon pronostic (bien qu'elles ne soient significatives qu'en univariée lors des tests de corrélation de type Chi2). Nous soulignons par ailleurs dans notre étude qu'en analyse multivariée, la présence d'une cryoglobulinémie au diagnostic est également statistiquement corrélée à l'apparition au cours du suivi d'une manifestation cutanée et d'une manifestation neurologique centrale. Seule une étude a cherché des facteurs prédictifs de diffusion systémique (51) : dans cette étude, en analyse univariée et avec les critères de classification européens, la présence d'importantes anomalies scintigraphiques des parotides, la présence de manifestations cliniques systémiques, la présence d'anti-Ro/La, d'une cryoglobulinémie ou d'une consommation des fractions du complément sont identifiées comme des facteurs prédictifs de vascularite.

Notre étude confirme que parmi les facteurs épidémiologiques intervenants dans le pronostic et contrairement au lupus systémique, un début précoce ne semble pas être un facteur de diffusion systémique (38, 58). Aucune étude ne s'est par contre intéressée au pronostic lié au groupe ethnique ou aux facteurs environnementaux impliqués.

Nous avons par ailleurs essayé de définir des **facteurs prédictifs d'activité**, l'activité ayant été définie pour notre étude comme l'intention de traiter par immunosuppresseur. La mise en place d'un tel traitement étant sous-tendu par l'apparition d'une nouvelle manifestation systémique. Le choix de cette définition est critiquable car elle dépend de l'expertise du médecin et n'est pas forcément reproductible d'un médecin à l'autre. Elle nous a semblé cependant être la définition la plus pertinente car cela inclus la notion de lésions totalement ou partiellement réversibles (contrairement à la sévérité qui fait référence aux lésions séquellaires et irréversibles).

Notre étude identifie ainsi comme principal facteur prédictif d'activité le phénomène de Raynaud, l'atteinte articulaire, l'atteinte neurologique, la présence d'une cryoglobulinémie ou l'absence de leucopénie au diagnostic.

Une augmentation de la mortalité est observée chez les patients présentant un SGSp (ratio : 1.15) (49). Un décès sur 5 est attribué aux lymphomes (50). Iodannis (50) sont les premiers à suggérer que la baisse de la fraction C4 du complément soit un facteur prédictif de décès. Theander (9) puis Brito-Zéron (51) ont par la suite confirmé cette donnée. Par ailleurs pour Brito-Zeron la présence d'une vascularite et d'une cryoglobulinémie est également associée en analyse multivariée à la mortalité. Sur le plan physiopathologique, l'association entre l'hypocomplémentémie et la mortalité pourrait donc être due à l'activation du complément causée par une vascularite cryoglobulinémique. Enfin, Goules (117) souligne l'augmentation de la mortalité liée aux glomérulopathies associées à une cryoglobulinémie. Cette association surmortalité/ présence d'une cryoglobuline se confirme dans notre étude où 56 % des patients décédés des complications du SGS présentaient une cryoglobuline.

En conclusion, il reste difficile de schématiser le devenir de la maladie : des formes jugées bénignes initialement vont évoluer vers une forme grave et des formes graves vont évoluer favorablement. Des rémissions spontanées surviennent parfois, essentiellement lors d'atteintes articulaires, tubulo-interstitielles rénales, digestives ou pulmonaires. Les rémissions spontanées des atteintes neurologiques centrales, des vascularites

cryoglobulinémiques ou des glomérulopathies associées à une cryoglobuline semblent par contre plus exceptionnelles. Enfin, des manifestations cliniques peuvent apparaître à très long terme, plus de 10 ans après le diagnostic de la maladie. Pour Stevens (139), l'incidence des poussées (définie comme l'apparition ou l'exacerbation d'une manifestation clinique en rapport avec le SGSp) est de 7 % / an.

A la lumière de nos résultats et des données de la littérature, les patients présentant des tuméfactions sévères des glandes salivaires, une vascularite, une lymphopénie T CD4+, une hypocomplémentémie et/ou une cryoglobulinémie sont des patients à haut risque de développer des manifestations cliniques menaçant le pronostic vital et pourraient être à considérer comme des candidats aux nouveaux traitements.

L'évolution clinique du SGSp apparaît comme un processus initié par une prolifération polyclonale B pouvant aboutir à une prolifération monoclonale avec un risque disproportionné par rapport à la population générale d'évolution vers le lymphome (144). La prolifération monoclonale B et la transformation lymphomateuse résultent vraisemblablement de processus multiples incluant l'activation antigénique chronique B, une dysrégulation des mécanismes anti-apoptotique, une activation oncogénique, une expression anormale de récepteurs cytokiniques au niveau T et B, une surexpression sérique de cytokines, une infiltration anormale de cellules présentatrices d'antigène au niveau des glandes salivaires, une production anormale d'IL18 par les cellules macrophagiques sanguines, ces deux dernières anomalies immunologiques étant par ailleurs corrélées à la survenue d'un lymphome (20, 145, 146).

A la lumière de nos résultats et des données de la littérature, de futurs essais cliniques avec les nouveaux immunomodulateurs dirigés contre les lymphocytes B (rituximab, epratuzumab ou belimumab) pourraient être proposés au sous-groupe de patients avec une activation des lymphocytes B, une cryoglobulinémie et/ou hypocomplémentémie, une vascularite et des tuméfactions des glandes salivaires afin d'analyser l'impact de ces thérapeutiques sur la mortalité. L'intérêt du rituximab est par ailleurs établi en ce qui concerne les vascularites sur cryoglobulinémie (147). Cependant, il conviendra de définir les modalités d'inclusion dans de tels essais thérapeutiques en fonction de critères d'activité et de gravité, les précédents essais réalisés avec les anti-TNF et le rituximab ayant donné des résultats peu significatifs, vraisemblablement en raison du nombre élevé de patients avec fatigue chronique et manifestations fibromyalgiques inclus dans ces cohortes (148, 149).

L'élaboration de score d'activité est devenue incontournable notamment pour les essais thérapeutiques afin de s'assurer que les groupes de malades sont comparables par exemple. Ces scores pourraient également être appliqués en pratique clinique au lit du malade, s'ils sont simples d'utilisation. Si l'élaboration de critères d'activité de certaines maladies systémiques comme la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus est bien avancée, ce n'est pas le cas pour le syndrome de Gougerot Sjögren (150). Compte tenu des difficultés pour obtenir un consensus sur des critères diagnostiques et de classification, de la mauvaise connaissance de son évolution naturelle et des facteurs pronostiques, seul 3 scores d'activité ont été récemment proposés : le score EULAR (SJODAI) (cf. annexe) (non publié), le score SCAI (proposé par S Bowman) (cf. annexe) (non publié) et le score SSDAI (proposés par C. Vitali) (56) (cf. annexe 4).

Ces scores actuels ne sont cependant pas satisfaisants :

-le score de Bowman, élaboré à l'issu d'une cession de travail réunissant 37 experts (151), semble très compliqué et très fastidieux à remplir. Il n'est pas encore publié ou validé.

- le score EULAR est également construit sur une méthodologie de consensus ; d'autre part nous soulignons dans notre étude qu'un score d'activité EULAR supérieur à 5, 10 ou 15 au moment du diagnostic n'est pas corrélé à l'apparition au cours du suivi d'au moins une nouvelle manifestation systémique.

- le score SSDAI est moins complexe et il est plus séduisant car il a utilisé une méthodologie statistique univariée et multivariée pour sélectionner les 11 items importants. Dans ce dernier score, on est cependant surpris que la présence d'une cryoglobulinémie ne se dégage pas comme un des items importants. Ce score est dans notre cohorte mal corrélée à l'apparition d'une nouvelle manifestation systémique : il n'est effectivement corrélé que si le score est supérieur à 8.

Enfin, il conviendrait au sein de ces scores de différencier les complications cliniques systémiques nécessitant la mise en route de traitement immunosuppresseur du fait d'un risque fonctionnel ou vital, des complications à type de fatigue chronique, fibromyalgies ou syndrome dépressif. Ces dernières constituent, certes, un facteur clé de la pénibilité quotidienne ressentie par le malade, mais découlent vraissemblablement de mécanisme physiopathologiques différents où l'activation lymphocytaire B n'est pas au premier plan. Les mécanismes physiopathologiques unissant les deux types de complications n'étant actuellement pas comprises, l'individualisation d'un score d'activité systémique pure

permettrait ainsi de mieux juger de l'impact des nouvelles thérapeutiques modulant l'activation lymphocytaire B sur le pronostic systémique de la maladie.

Nous proposons alors une ébauche de score d'activité. Notre score est construit à partir d'un modèle de régression multiple où l'activité a été définie comme l'intention de traiter. Afin de donner plus de puissance au score, nous avons tenu compte de la nature du traitement. Les coefficients du modèle de régression ont secondairement été simplifiés pour une souplesse d'utilisation clinique. Le score obtenu peut varier théoriquement de 0 à 7. En pratique aucun de nos malades n'a un score supérieur à cinq. Le score est la somme des items suivants : atteinte articulaire (1 point), atteinte neurologique centrale (2 points), atteinte neurologique périphérique (2 points), hypogammaglobulinémie (1 point), cryoglobulinémie (1 point). Ce score modélise le comportement thérapeutique du médecin prescripteur. Ce score a l'avantage d'être simple d'utilisation.

Les limites de ce score sont nombreuses :

- le « gold standard » de ce score est l'intention de traiter. Ce choix est critiquable car il dépend de l'expertise du médecin et n'est pas forcement reproductible d'un médecin à l'autre. D'autre part pour concevoir ce score, nous nous sommes basés sur un choix arbitraire de valeurs attribuées à la variable traitement (0 pour absence de traitement ; 1 pour introduction de hydroxychloroquine ; 4 pour introduction d'une corticothérapie prolongée ; 7 pour introduction d'un immunosuppresseur). Notons qu'avec d'autres valeurs (0 ;1 ;3 ;5), les items retenus restent les mêmes : seuls les coefficients sont modifiés,
- alors que le « gold standard » choisi pour élaborer ce score est l'intention de traiter, près de 50 % des patients considérés très actifs (score d'activité ≥ 2) au moment du diagnostic sont pourtant non traités au moment du diagnostic. Soulignons cependant que beaucoup d'entre eux le seront à l'issu du suivi (62 % des patients ayant un score d'activité à 2, 93 % des patients ayant un score d'activité diagnostique à 3 ; 100 % de ceux ayant un score d'activité diagnostique à 4 et 5),
- ce score est basé sur une analyse statistique et ne tient donc pas compte des rares manifestations cliniques et/ou biologiques,
- enfin, comme tout score, il nécessite d'être validé sur une autre cohorte afin de s'assurer de sa reproductibilité.

On se propose d'améliorer ce score de la manière suivante :

- après analyse en détail des indications thérapeutiques, il faudrait individualiser des sous-groupes au sein des grands items retenus (atteinte articulaire, atteinte neurologique centrale, atteinte neurologique périphérique) : c'est à dire individualiser au sein de l'item « atteinte articulaire », les polyarthrites des arthralgies par exemple.
- après analyse en détail des indications thérapeutiques, il faudrait individualiser des sous-groupes au sein des grands items non retenus (atteinte rénale, atteinte pulmonaire, atteinte digestive, atteinte cutanée) : c'est à dire individualiser au sein de l'item « atteinte rénale », les glomérulopathies et l'acidose tubulaire distale par exemple.
- il faudrait analyser en détail les « mal classés » afin d'identifier et tenter de corriger les limites du score.
- après discussion avec des experts, on pourrait ajouter des variables complémentaires pour tenir également compte des données de la littérature.
- si la recherche d'une cryoglobuline apparaît essentielle dès le diagnostic du syndrome de Sjögren, la validité de marqueur biologique devra être complétée, dans des études futures, par le dosage d'autres facteurs reflétant l'activation B (chaînes légères libres, BLYSS...). Enfin, l'analyse des différentes populations lymphocytaires sériques (lymphopénie CD4, marqueurs d'activation T et B) semble intéressante à corréler à l'activité clinique et pourrait constituer, pourquoi pas, de nouveaux éléments de scores pronostiques ou d'activité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fox RI. Sjogren's syndrome. Lancet 2005;366(9482):321-31.

2. Hatron PY, Fauchais AL. [Primary Gougerot-Sjogren's syndrome]. Rev Prat 2001;51(2):159-64.

3. Uhlig T, Kvien TK, Jensen JL, Axell T. Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1999;58(7):415-22.

4. Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, Spyropoulou M, Stavropoulou A, Skopouli FN, et al. Sjogren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 2004;50(3):882-91.

5. Arnett FC. HLA and autoimmunity in scleroderma (systemic sclerosis). Int Rev Immunol 1995;12(2-4):107-28.

6. D'Arbonneau F, Ansart S, Le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Pennec YL. Thyroid dysfunction in primary Sjogren's syndrome: a long-term followup study. Arthritis Rheum 2003;49(6):804-9.

7. Tishler M, Alosachie I, Barka N, Lin HC, Gershwin ME, Peter JB, et al. Primary Sjogren's syndrome and primary biliary cirrhosis: differences and similarities in the autoantibody profile. Clin Exp Rheumatol 1995;13(4):497-500.

8. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. Ann Intern Med 1978;89(6):888-92.

9. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. Ann Rheum Dis 2006;65(6):796-803.

10. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiodt M. The Copenhagen criteria for Sjogren's syndrome. Scand J Rheumatol Suppl 1986;61:19-21.

11. Homma M, Tojo T, Akizuki M, Yamagata H. Criteria for Sjogren's syndrome in Japan. Scand J Rheumatol Suppl 1986;61:26-7.

12. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification. Arthritis Rheum 1986;29(5):577-85.

13. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary
criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. Arthritis Rheum 1993;36(3):340-7.

14. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the

European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002;61(6):554-8.

15. Mikulicz. Uber eine eigenartige symmetrishe Erkrankung des Tranen und Mundspeicheldrusen. Beitr Chir Fortschr Gewidmet Theodor Billroth 1892:p. 610-630.

16. Gougerot. Insuffisance progressive et atrophie des glandes salivaires et muqueuses de la bouche, des conjonctives. Bull Soc Fr Derm Syph 1925;32:376-9.

17. Sjögren. Zur Kenntnis der Kerato Conjunctivis sicca (Keratitis Filiformis bei hypofunktion der Tränendrüsen). Acta Ophthal (Kbh) 1933;11 (suppl 2):1-6.

18. Talal N. Sjogren's syndrome. Bull Rheum Dis 1966;16(7):404-7.

19. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjoegren's Syndrome. A Clinical, Pathological, and Serological Study of Sixty-Two Cases. Medicine (Baltimore) 1965;44:187-231.

20. Hansen A, Lipsky PE, Dorner T. New concepts in the pathogenesis of Sjogren syndrome: many questions, fewer answers. Curr Opin Rheumatol 2003;15(5):563-70.

21. Bolstad AI, Haga HJ, Wassmuth R, Jonsson R. Monozygotic twins with primary Sjogren's syndrome. J Rheumatol 2000;27(9):2264-6.

22. Arnett FC, Hamilton RG, Reveille JD, Bias WB, Harley JB, Reichlin M. Genetic studies of Ro (SS-A) and La (SS-B) autoantibodies in families with systemic lupus erythematosus and primary Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 1989;32(4):413-9.

23. Kang HI, Fei HM, Saito I, Sawada S, Chen SL, Yi D, et al. Comparison of HLA class II genes in Caucasoid, Chinese, and Japanese patients with primary Sjogren's syndrome. J Immunol 1993;150(8 Pt 1):3615-23.

24. Guggenbuhl P, Jean S, Jego P, Grosbois B, Chales G, Semana G, et al. Primary Sjogren's syndrome: role of the HLA-DRB1*0301-*1501 heterozygotes. J Rheumatol 1998;25(5):900-5.

25. Pedersen AM, Dissing S, Fahrenkrug J, Hannibal J, Reibel J, Nauntofte B. Innervation pattern and Ca2+ signalling in labial salivary glands of healthy individuals and patients with primary Sjogren's syndrome (pSS). J Oral Pathol Med 2000;29(3):97-109.

26. Lavie F, Miceli-Richard C, Quillard J, Roux S, Leclerc P, Mariette X. Expression of BAFF (BLyS) in T cells infiltrating labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome. J Pathol 2004;202(4):496-502.

27. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjogren's syndrome in a closed rural community. Ann Rheum Dis 1997;56(9):521-5.

28. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. Br J Rheumatol 1998;37(10):1069-76.

29. Jacobsson LT, Axell TE, Hansen BU, Henricsson VJ, Larsson A, Lieberkind K, et al. Dry eyes or mouth--an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjogren's syndrome. J Autoimmun 1989;2(4):521-7.

30. Pavlidis NA, Karsh J, Moutsopoulos HM. The clinical picture of primary Sjogren's syndrome: a retrospective study. J Rheumatol 1982;9(5):685-90.

31. Ecoiffier EB, Tubery M, Adoue D, Durroux R, Juchet H, Ollier S, et al. [Systemic manifestations of primary Gougerot-Sjogren syndrome. Nature and incidence apropos of 34 cases]. Presse Med 1997;26(21):995-9.

32. Vallat JM, Cros DP, Hedley-Whyte ET. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 9-2007. A 27-year-old woman with pain and swelling of the legs. N Engl J Med 2007;356(12):1252-9.

33. Ramos-Casals M, Robles A, Brito-Zeron P, Nardi N, Nicolas JM, Forns X, et al. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. Semin Arthritis Rheum 2006;36(3):189-96.

34. Vidal E, Delaire L, Berdah JF, Ranger S, Collineau M, Jauberteau-Marchan MO, et al. [Systemic signs of primary Gougerot-Sjogren syndrome. 48 cases]. Ann Med Interne (Paris) 1994;145(3):168-74.

35. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Primary Sjogren's syndrome in the North East of England: a long-term follow-up study. Rheumatology (Oxford) 1999;38(3):245-53.

36. Kruize AA, Hene RJ, van der Heide A, Bodeutsch C, de Wilde PC, van Bijsterveld OP, et al. Long-term followup of patients with Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 1996;39(2):297-303.

37. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. Semin Arthritis Rheum 2000;29(5):296-304.

38. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. Medicine (Baltimore) 2002;81(4):270-80.

39. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, Rosas J, Bove A, Claver G, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjogren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. Medicine (Baltimore) 2004;83(2):96-106.

40. Ramos-Casals M, Cervera R, Yague J, Garcia-Carrasco M, Trejo O, Jimenez S, et al. Cryoglobulinemia in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. Semin Arthritis Rheum 1998;28(3):200-5.

41. Ramos-Casals M SR, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pinto J, Calvo-Alen J, Hidalgo C, Mico ML, Beltran J, Belenger R, Pallares L. Influence of the epidemiologic

profile in the clinical and immunological expression of primary Sjögren's syndrome. analysis of 1000 patients (the GEMESS cohort). In: Ann Rheum Dis; 2007; 2007. p. 479.

42. Kraus A, Caballero-Uribe C, Jakez J, Villa AR, Alarcon-Segovia D. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Association with other extraglandular manifestations. J Rheumatol 1992;19(10):1572-4.

43. Garcia-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. J Rheumatol 2002;29(4):726-30.

44. Youinou P, Pennec YL, Katsikis P, Jouquan J, Fauquert P, Le Goff P. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Br J Rheumatol 1990;29(3):205-7.

45. Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, Pradat-Diehl P, Picq C, Salachas F, et al. Neurological complications of primary Sjogren's syndrome. J Neurol 2001;248(7):577-84.

46. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients. Medicine (Baltimore) 2004;83(5):280-91.

47. Grant IA, Hunder GG, Homburger HA, Dyck PJ. Peripheral neuropathy associated with sicca complex. Neurology 1997;48(4):855-62.

48. Hebbar M, Hebbar-Savean K, Hachulla E, Brouillard M, Hatron PY, Devulder B. Participation of cryoglobulinaemia in the severe peripheral neuropathies of primary Sjogren's syndrome. Ann Med Interne (Paris) 1995;146(4):235-8.

49. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjogren's syndrome: a prospective cohort study. Arthritis Rheum 2004;50(4):1262-9.

50. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 2002;46(3):741-7.

51. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Bove A, Sentis J, Font J. Predicting adverse outcomes in primary Sjogren's syndrome: identification of prognostic factors. Rheumatology (Oxford) 2007.

52. Sutcliffe N, Inanc M, Speight P, Isenberg D. Predictors of lymphoma development in primary Sjogren's syndrome. Semin Arthritis Rheum 1998;28(2):80-7.

53. Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 1996;39(5):767-72.

54. Ramos-Casals M, Cervera R, Font J, Garcia-Carrasco M, Espinosa G, Reino S, et al. Young onset of primary Sjogren's syndrome: clinical and immunological characteristics. Lupus 1998;7(3):202-6.

55. Martens PB, Pillemer SR, Jacobsson LT, O'Fallon WM, Matteson EL. Survivorship in a population based cohort of patients with Sjogren's syndrome, 1976-1992. J Rheumatol 1999;26(6):1296-300.

56. Vitali C, Palombi G, Baldini C, Benucci M, Bombardieri S, Covelli M, et al. Sjogren's syndrome disease damage index and disease activity index: Scoring systems for the assessment of disease damage and disease activity in Sjogren's syndrome, derived from an analysis of a cohort of Italian patients. Arthritis Rheum 2007;56(7):2223-2231.

57. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. J Clin Pathol 1968;21(5):656-60.

58. Haga HJ, Jonsson R. The influence of age on disease manifestations and serological characteristics in primary Sjogren's syndrome. Scand J Rheumatol 1999;28(4):227-32.

59. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Clinical and immunological characteristics of elderly onset Sjogren's syndrome: a comparison with younger onset disease. J Rheumatol 2001;28(4):795-7.

60. Drosos AA, Tsiakou EK, Tsifetaki N, Politi EN, Siamopoulou-Mavridou A. Subgroups of primary Sjogren's syndrome. Sjogren's syndrome in male and paediatric Greek patients. Ann Rheum Dis 1997;56(5):333-5.

61. Molina R, Provost TT, Arnett FC, Bias WB, Hochberg MC, Wilson RW, et al. Primary Sjogren's syndrome in men. Clinical, serologic, and immunogenetic features. Am J Med 1986;80(1):23-31.

62. Anaya JM, Liu GT, D'Souza E, Ogawa N, Luan X, Talal N. Primary Sjogren's syndrome in men. Ann Rheum Dis 1995;54(9):748-51.

63. Brennan MT, Fox PC. Sex differences in primary Sjogren's syndrome. J Rheumatol 1999;26(11):2373-6.

64. Diaz-Lopez C, Geli C, Corominas H, Malat N, Diaz-Torner C, Llobet JM, et al. Are there clinical or serological differences between male and female patients with primary Sjogren's syndrome? J Rheumatol 2004;31(7):1352-5.

65. Cervera R, Font J, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Rosas J, Morla RM, et al. Primary Sjogren's syndrome in men: clinical and immunological characteristics. Lupus 2000;9(1):61-4.

66. Fauchais AL, Lambert M, Dubucquoi S, Hachulla E, Pasturel U, Queyrel V, Hebbar M, Prin L, Devulder B, Hatron PY. Inaugural Raynaud's Phenomenon is associated with a multisystemic involvement during follow-up in Primary Sjögren's Syndrome - A report of 162 patients. Int J of Angiology 2004;13(2):1061-3.

67. Fox RI, Howell FV, Bone RC, Michelson P. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunopathologic features. Semin Arthritis Rheum 1984;14(2):77-105.

68. Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, Miettinen A, Pasternack A. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjogren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects. Ann Rheum Dis 2001;60(5):467-72.

69. Kelly CA, Foster H, Pal B, Gardiner P, Malcolm AJ, Charles P, et al. Primary Sjogren's syndrome in north east England--a longitudinal study. Br J Rheumatol 1991;30(6):437-42.

70. Chehata S, Laatiri MA, Bouaouina N, Bouzouita K, Slimane K, Mokni M, et al. [Gougerot-Sjogren syndrome disclosed by MALT lymphoma of the salivary glands. Report of 3 cases]. Ann Med Interne (Paris) 2000;151(2):93-6.

71. Tonami H, Matoba M, Kuginuki Y, Yokota H, Higashi K, Yamamoto I, et al. Clinical and imaging findings of lymphoma in patients with Sjogren syndrome. J Comput Assist Tomogr 2003;27(4):517-24.

72. Zufferey P, Meyer OC, Grossin M, Kahn MF. Primary Sjogren's syndrome (SS) and malignant lymphoma. A retrospective cohort study of 55 patients with SS. Scand J Rheumatol 1995;24(6):342-5.

73. Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J, Agbalika F, Cayuela JM, Soussi T, et al. Lymphomas in patients with Sjogren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. Blood 1997;90(2):766-75.

74. Cui G, Sugai S, Ogawa Y, Takeshita S, Masaki Y, Fukutoku M. [Long-term follow-up of 43 patients with Sjogren's syndrome]. Ryumachi 1997;37(6):770-80.

75. Sisto M, Lisi S, Lofrumento D, D'Amore M, Scagliusi P, Mitolo V. Autoantibodies from Sjogren's syndrome trigger apoptosis in salivary gland cell line. Ann N Y Acad Sci 2007;1108:418-25.

76. Castro-Poltronieri A, Alarcon-Segovia D. Articular manifestations of primary Sjogren's syndrome. J Rheumatol 1983;10(3):485-8.

77. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN. The arthropathy of Sjogren's syndrome. Br J Rheumatol 1993;32(7):609-13.

78. Markusse HM, Oudkerk M, Vroom TM, Breedveld FC. Primary Sjogren's syndrome: clinical spectrum and mode of presentation based on an analysis of 50 patients selected from a department of rheumatology. Neth J Med 1992;40(3-4):125-34.

79. Ichigawa Y, Takada M, Shimizu H, Uchiyama M, Motiushi J, Morita K, et al. Clinical and Immunological features of 106 patients with primary Sjögren's syndrome: comparaison of patients with and without other specific autoimmune disease or anti-SSa antibodies. Jap J of Rheumatol 1993;4(3):153-64.

80. Kamali S, Polat NG, Kasapoglu E, Gul A, Ocal L, Aral O, et al. Anti-CCP and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, primary Sjogren's syndrome, and Wegener's granulomatosis. Clin Rheumatol 2005;24(6):673-6.

81. Scotto di Fazano C, Grilo RM, Vergne P, Coyral D, Inaoui R, Bonnet C, et al. Is the relationship between spondyloarthropathy and Sjogren's syndrome in women coincidental? A study of 13 cases. Joint Bone Spine 2002;69(4):383-7.

82. Kruize AA, Hene RJ, Kallenberg CG, van Bijsterveld OP, van der Heide A, Kater L, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: a two year double blind crossover trial. Ann Rheum Dis 1993;52(5):360-4.

83. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, Eriksson P. Subclinical myositis is common in primary Sjogren's syndrome and is not related to muscle pain. J Rheumatol 2002;29(4):717-25.

84. Provost TT, Watson R. Cutaneous manifestations of Sjogren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1992;18(3):609-16.

85. Bernacchi E, Bianchi B, Amato L, Giorgini S, Fabbri P, Tavoni A, et al. Xerosis in primary Sjogren syndrome: immunohistochemical and functional investigations. J Dermatol Sci 2005;39(1):53-5.

86. Selva O'Callaghan A, Bosch Gil JA, Solans Laque R, Segura Garcia A, Armadans Gil L, Mijares Boeckh-Behrens T, et al. [Primary Sjogren's syndrome: clinical and immunological characteristics of 114 patients]. Med Clin (Barc) 2001;116(19):721-5.

87. Haimowitz JE, McCauliffe DP, Seykora J, Werth VP. Annular erythema of Sjogren's syndrome in a white woman. J Am Acad Dermatol 2000;42(6):1069-72.

88. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjogren syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. J Thorac Imaging 2001;16(4):282-9.

89. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. Chest 2006;130(5):1489-95.

90. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. Am J Respir Crit Care Med 2005;171(6):632-8.

91. Deheinzelin D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, de Carvalho CR. Interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. Am J Respir Crit Care Med 1996;154(3 Pt 1):794-9.

92. Mialon P, Barthelemy L, Sebert P, Le Henaff C, Sarni D, Pennec YL, et al. A longitudinal study of lung impairment in patients with primary Sjogren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 1997;15(4):349-54.

93. Franquet T, Gimenez A, Monill JM, Diaz C, Geli C. Primary Sjogren's syndrome and associated lung disease: CT findings in 50 patients. AJR Am J Roentgenol 1997;169(3):655-8.

94. Matsuyama N, Ashizawa K, Okimoto T, Kadota J, Amano H, Hayashi K. Pulmonary lesions associated with Sjogren's syndrome: radiographic and CT findings. Br J Radiol 2003;76(912):880-4.

95. Papiris SA, Maniati M, Constantopoulos SH, Roussos C, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Lung involvement in primary Sjogren's syndrome is mainly related to the small airway disease. Ann Rheum Dis 1999;58(1):61-4.

96. Taouli B, Brauner MW, Mourey I, Lemouchi D, Grenier PA. Thin-section chest CT findings of primary Sjogren's syndrome: correlation with pulmonary function. Eur Radiol 2002;12(6):1504-11.

97. Franquet T, Diaz C, Domingo P, Gimenez A, Geli C. Air trapping in primary Sjogren syndrome: correlation of expiratory CT with pulmonary function tests. J Comput Assist Tomogr 1999;23(2):169-73.

98. Hatron PY, Wallaert B, Gosset D, Tonnel AB, Gosselin B, Voisin C, et al. Subclinical lung inflammation in primary Sjogren's syndrome. Relationship between bronchoalveolar lavage cellular analysis findings and characteristics of the disease. Arthritis Rheum 1987;30(11):1226-31.

99. Govoni M, Bajocchi G, Rizzo N, Tola MR, Caniatti L, Tugnoli V, et al. Neurological involvement in primary Sjogren's syndrome: clinical and instrumental evaluation in a cohort of Italian patients. Clin Rheumatol 1999;18(4):299-303.

100. Mauch E, Volk C, Kratzsch G, Krapf H, Kornhuber HH, Laufen H, et al. Neurological and neuropsychiatric dysfunction in primary Sjogren's syndrome. Acta Neurol Scand 1994;89(1):31-5.

101. Mellgren SI, Conn DL, Stevens JC, Dyck PJ. Peripheral neuropathy in primary Sjogren's syndrome. Neurology 1989;39(3):390-4.

102. Moll JW, Markusse HM, Pijnenburg JJ, Vecht CJ, Henzen-Logmans SC. Antineuronal antibodies in patients with neurologic complications of primary Sjogren's syndrome. Neurology 1993;43(12):2574-81.

103. Andonopoulos AP, Lagos G, Drosos AA, Moutsopoulos HM. The spectrum of neurological involvement in Sjogren's syndrome. Br J Rheumatol 1990;29(1):21-3.

104. de Seze J, Delalande S, Vermersch P. [Neurological manifestations in Sjogren syndrome]. Rev Med Interne 2005;26(8):624-36.

105. Soliotis FC, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Central nervous system involvement in Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis 2004;63(6):616-20.

106. Witte T, Matthias T, Arnett FC, Peter HH, Hartung K, Sachse C, et al. IgA and IgG autoantibodies against alpha-fodrin as markers for Sjogren's syndrome. Systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2000;27(11):2617-20.

107. de Seze J, Dubucquoi S, Fauchais AL, Hachulla E, Matthias T, Lefranc D, et al. Autoantibodies against alpha-fodrin in Sjogren's syndrome with neurological manifestations. J Rheumatol 2004;31(3):500-3.

108. Zandbelt MM, Vogelzangs J, Van De Putte LB, Van Venrooij WJ, Van Den Hoogen FH. Anti-alpha-fodrin antibodies do not add much to the diagnosis of Sjogren's syndrome. Arthritis Res Ther 2004;6(1):R33-R38.

109. Ruffatti A, Ostuni P, Grypiotis P, Botsios C, Tonello M, Grava C, et al. Sensitivity and specificity for primary Sjogren's syndrome of IgA and IgG anti-alpha-fodrin antibodies detected by ELISA. J Rheumatol 2004;31(3):504-7.

110. Dubucquoi S. [Anti-alpha-fodrin antibodies: interest for the diagnosis of Sjogren' s syndromes]. Rev Med Interne 2005;26(2):85-7.

111. Aksu K KG, Gokcay F, Oder G, Celebisoy N, Kabasakal Y, Uludag B, Doganavsargi E. A poor prognosis manifestation in primary Sjögren's syndrome: central nervous system involvement. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl II):453.

112. Siamopoulos KC, Elisaf M, Drosos AA, Mavridis AA, Moutsopoulos HM. Renal tubular acidosis in primary Sjogren's syndrome. Clin Rheumatol 1992;11(2):226-30.

113. Eriksson P, Denneberg T, Larsson L, Lindstrom F. Biochemical markers of renal disease in primary Sjogren's syndrome. Scand J Urol Nephrol 1995;29(4):383-92.

114. Pertovaara M, Korpela M, Kouri T, Pasternack A. The occurrence of renal involvement in primary Sjogren's syndrome: a study of 78 patients. Rheumatology (Oxford) 1999;38(11):1113-20.

115. Aasarod K, Haga HJ, Berg KJ, Hammerstrom J, Jorstad S. Renal involvement in primary Sjogren's syndrome. Qjm 2000;93(5):297-304.

116. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, Mombelloni S, Baronio M, Cavazzana I, et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjogren's syndrome. Nephrol Dial Transplant 2001;16(12):2328-36.

117. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JP, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjogren syndrome. Medicine (Baltimore) 2000;79(4):241-9.

118. Cortez MS, Sturgill BC, Bolton WK. Membranoproliferative glomerulonephritis with primary Sjogren's syndrome. Am J Kidney Dis 1995;25(4):632-6.

119. Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, Schiodt M, Oxholm P. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjogren's syndrome: evaluation in a retrospective long-term study. J Intern Med 1996;239(6):475-82.

120. Pertovaara M, Korpela M, Pasternack A. Factors predictive of renal involvement in patients with primary Sjogren's syndrome. Clin Nephrol 2001;56(1):10-8.

121. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjogren syndrome: hematologic patterns of disease expression. Medicine (Baltimore) 2002;81(4):281-92.

122. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, Allegri F, Annunziata P, Aydintug AO, et al. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project". Autoimmun Rev 2006;5(3):180-6.

123. Manganelli P, Fietta P, Quaini F. Hematologic manifestations of primary Sjogren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 2006;24(4):438-48.

124. Fauchais AL, Lambert M, Launay D, Michon-Pasturel U, Queyrel V, Nguyen N, et al. Antiphospholipid antibodies in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 74 patients. Lupus 2004;13(4):245-8.

125. Friedman J, Klepfish A, Miller EB, Ognenovski V, Ike RW, Schattner A. Agranulocytosis in Sjogren's syndrome: two case reports and analysis of 11 additional reported cases. Semin Arthritis Rheum 2002;31(5):338-45.

126. Balquet MH, Hatron PY, Gosset D, Savinel P, Devulder B. [Autoimmune thrombopenic purpura revealing primary Sjogren's syndrome. 2 cases.]. Rev Med Interne 1989;10(3):253-5.

127. Sugai S, Shimizu S, Tachibana J, Sawada M, Hirose Y, Takiguchi T, et al. Monoclonal gammopathies in patients with Sjogren's syndrome. Jpn J Med 1988;27(1):2-9.

128. Schattner A, Friedman J, Klepfish A, Berrebi A. Immune cytopenias as the presenting finding in primary Sjogren's syndrome. Qjm 2000;93(12):825-9.

129. Ramakrishna R, Chaudhuri K, Sturgess A, Manoharan A. Haematological manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinicopathological study. Q J Med 1992;83(303):547-54.

130. Masaki Y, Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjogren's syndrome. Autoimmun Rev 2004;3(3):175-82.

131. Gannot G, Lancaster HE, Fox PC. Clinical course of primary Sjogren's syndrome: salivary, oral, and serologic aspects. J Rheumatol 2000;27(8):1905-9.

132. Whaley K, Webb J, McAvoy BA, Hughes GR, Lee P, MacSween RN, et al. Sjogren's syndrome. 2. Clinical associations and immunological phenomena. Q J Med 1973;42(167):513-48.

133. Wahren M, Tengner P, Gunnarsson I, Lundberg I, Hedfors E, Ringertz NR, et al. Ro/SS-A and La/SS-B antibody level variation in patients with Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. J Autoimmun 1998;11(1):29-38.

134. Moutsopoulos HM, Zerva LV. Anti-Ro (SSA)/La (SSB) antibodies and Sjogren's syndrome. Clin Rheumatol 1990;9(1 Suppl 1):123-30.

135. Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB. Sjogren's syndrome: association of anti-Ro(SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities, and serologic hyperreactivity. Ann Intern Med 1983;98(2):155-9.

136. Harley JB, Alexander EL, Bias WB, Fox OF, Provost TT, Reichlin M, et al. Anti-Ro (SS-A) and anti-La (SS-B) in patients with Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 1986;29(2):196-206.

137. Alexander EL, Provost TT. Cutaneous manifestations of primary Sjogren's syndrome: a reflection of vasculitis and association with anti-Ro(SSA) antibodies. J Invest Dermatol 1983;80(5):386-91.

138. Alexander EL. Central nervous system (CNS) manifestations of primary Sjogren's syndrome: an overview. Scand J Rheumatol Suppl 1986;61:161-5.

139. Stevens RJ, Hamburger J, Ainsworth JR, Holmes G, Bowman SJ. Flares of systemic disease in primary Sjogren's syndrome. Rheumatology (Oxford) 2005;44(3):402-3.

140. Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P, Crecel R, Piette JC, Cacoub P. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. Arch Intern Med 2006;166(19):2101-8.

141. Walters MT, Stevenson FK, Herbert A, Cawley MI, Smith JL. Urinary monoclonal free light chains in primary Sjogren's syndrome: an aid to the diagnosis of malignant lymphoma. Ann Rheum Dis 1986;45(3):210-9.

142. Michalski JP, Daniels TE, Talal N, Grey HM. Beta2 microglobulin and lymphocytic infiltration in Sjogren's syndrome. N Engl J Med 1975;293(24):1228-31.

143. Sene D, Limal N, Ghillani-Dalbin P, Saadoun D, Piette JC, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated B-cell proliferation--the role of serum B lymphocyte stimulator (BLyS/BAFF). Rheumatology (Oxford) 2007;46(1):65-9.

144. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome: current concepts. Adv Intern Med 2001;47:191-217.

145. Streubel B, Huber D, Wohrer S, Chott A, Raderer M. Frequency of chromosomal aberrations involving MALT1 in mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in patients with Sjogren's syndrome. Clin Cancer Res 2004;10(2):476-80.

146. Manoussakis MN. Immunological and clinical predictors for lymphoma in Sjögren's Syndrome. Ann Rheum Dis 2006;65(Suppl II):6.

147. Bryce AH, Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Inwards DJ, et al. Response to rituximab in patients with type II cryoglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma 2006;7(2):140-4.

148. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, 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(4):1270-6.

149. Dass S BS, Vital EM, Ikeda K, Pease CT, Emery P. Safety and efficacy of rituximab in Sjögren's Syndrome: results of a randomised, placebo controlled trial. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl II):70.

150. Pillemer SR, Tilley B. Clinical trials, outcome measures, and response criteria. J Rheumatol 2004;31(3):407-10.

151. Bowman SJ, Pillemer S, Jonsson R, Asmussen K, Vitali C, Manthorpe R, et al. Revisiting Sjogren's syndrome in the new millennium: perspectives on assessment and outcome measures. Report of a workshop held on 23 March 2000 at Oxford, UK. Rheumatology (Oxford) 2001;40(10):1180-8.

ANNEXE 1

Critères de classification européens révisés (Vitali C)

Symptômes oculaires
oui à ≥1 des conditions ci-contre

- Avoir tous les jours des yeux secs pendant plusde 3 mois
- Sensation récurrente de sable ou de gravierdans les yeux
- Instillation de larmes artificielles plus de 3x/jour

Symptômes oraux
oui à ≥1 des conditions ci-contre

- Avoir une impression de bouche sèche depuisplus de 3 mois
- Gonflement récurrent ou persistent des glandessalivaires à l'âge adulte
- Boire fréquemment pour aider à avaler de la nourriture sèche

Signes oculaires
≥1 des conditions ci-contre

- Test de Schirmer pathologique (≤5mm/5min)
- Coloration au *Rose Bengale* pathologique (≥4 au score de van Bijsterveld[a])

Atteinte des glandes salivaires
≥1 des conditions ci-contre

- Scintigraphie parotidienne anormale
- Sialographie parotidienne anormale
- Sialométrie non stimulée (≤1.5ml/15min)

Critères histologiques Score focal ≥1[B] sur la biopsie d'une glande salivaire accessoire

Auto-anticorps Anti-SSA/Ro **ou** anti-SSB/La positif(s)

[a] Score de van Bijsterveld: van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in sicca syndrome. Arch Ophthalmol 1969; 82: 10-4.
[b] Score focal = Nombre d'amas de plus de 50 lymphocytes (adjacents à des acini muqueux normaux) par 4mm^2 de tissu glandulaire.

La classification en tant que SGS requiert 4 ensembles de critères positifs sur 6. La présence du critère anatomo-pathologique ou du critère immunologique est obligatoir .

ANNEXE 2

SCORE EULAR : SCORE D'ACTIVITE SJODAI

Atteinte cutanée	Score	Evaluation
. Absence d'activité.....	1	
. Activité faible : érythème noueux ou érythème polymorphe ou urticaire chronique.....	2	
. Activité moyenne : purpura limité aux pieds et chevilles.....	3	
. Activité élevée : purpura diffus ou ulcères sans autre cause que le SGSp.....	4	
Atteinte musculaire		
. Absence d'activité.....	1	
. Activité faible : douleurs musculaire sans déficit et N < CPK > 2N ou anomalies EMG.....	2	
. Activité moyenne : 2N < CPK < AN ou déficit maximal côté à 4/5 ou atteinte histologique.....	3	
. Activité élevée : CPK ≥ 3N ou déficit ≤ 3/5.....	4	
Atteinte articulaire avec synovites		
. Absence de synovites.....	1	
. Activité faible : 1 ou 2 synovites.....	2	
. Activité moyenne : 3 à 6 synovites.....	3	
. Activité élevée : > 6 synovites.....	4	
Atteinte broncho-pulmonaire		
. Absence d'activité.....	1	
. Activité faible : toux sèche, EFR normales.....	2	
. Activité moyenne : bronchites à répétition ou dyspnée d'effort (sans dyspnée de repos) ou épanchement pleural lié à une atteinte broncho-pulmonaire spécifique ou anomalies significatives aux EFR.....	3	
. Activité élevée : pneumopathie interstitielle ou dilatation des bronches ou dyspnée de repos ou hypoxémie ou désaturation à l'effort.....	4	
Atteinte rénale		
. Absence d'activité	1	
. Activité faible : protéinurie < 0,5 g/24h ou acidose tubulaire asymptomatique...	2	
. Activité moyenne : insuffisance rénale avec créatinine > 50 ml/mn avec protéinurie < 1g/24h, sans hématurie ou acidose tubulaire nécessitant une supplémantation en potassium.....	3	
. Activité élevée : atteinte glomérulaire ou tubulo-interstitielle documentée ou rein de cryoglobulinémie avec insuffisance rénale.....	4	
Atteinte neurologique périphérique		
. Absence d'activité.....	1	
. Activité faible : paresthésies des pieds, sans autre anomalie à l'examen clinique, et atteinte sensitive à l'EMG ou névralgie du trijumeau.....	2	
. Activité moyenne : paresthésies des jambes ou polyneuropathie ou atteinte motrice clinique avec déficit maximal coté à 4/5.....	3	
. Activité élevée : multinévrite ou ganglionopathie ou polyradiculonévrite ou atteinte motrice avec un déficit ≤ 3/5 ou atteinte des nerfs crâniens (V excepté) ou vascularite documentée à la biopsie neuromusculaire.....	4	

Atteinte neurologique centrale		
. Absence d'activité..... . Activité faible : dépression franche..... . Activité moyenne : anomalie clinique cognitive avec hyper signaux de la substance blanche à l'IRM cérébrale sans autre cause que le SGSp..... . Activité élevée : méningite lymphocytaire ou apparition d'une comitialité sans autre cause ou déficit focal ou encéphalite ou myélite ou hémiparésie ou aphasie ou nystagmus ou atteinte des nerfs crâniens d'origine centrale avec lésions démyélinisantes ou de vascularite à l'angio-IRM ou à l'artériographie sans autre cause que le Sjp.....	**1** **2** **3** **4**	
Atteinte hématologiques/lymphomes		
. Absence d'activité..... . Activité faible : neutopénie entre 1500 et 1000/mm^3 ou anémie entre 10 et 12g d'Hb ou thrombopénie entre 100000 et 130000 mm^3 ou composant monoclonal.. . Activité moyenne : cryoglobulinémie non symptomatique ou neutropénie entre 1000 et 500 ou anémie entre 8 et 10 g ou thrombopénie entre 100000 et 50000... . Activité élevée : anémie hémolytique auto-immune avec Hb < 8g ou neutropénie < 500 ou thrombopénie < 50000 ou myélome ou lymphome actuel...	**1** **2** **3** **4**	
Gonflement des glandes salivaires, lacrymales/adénopathies		
. Absence d'activité..... . Activité faible : présence d'adénopathies < 2cm (lymphome excepté)..... . Activité moyenne : parotidomégalie <5 cm ou gonflement des glandes sous-maxillaires ou gonflement des glandes lacrymales (lymphome excepté)..... . Activité élevée : ou existence d'une splénomégalie (lymphome excepté).....	**1** **2** **3** **4**	

ANNEXE 3

Score de Bowman SJSCAI (non publié)

Cotation :

ACTIVITÉ
0 = absent, 1 = en amélioration, 2 = identique, 3 = aggravation, 4 = nouveau (dans les cases)
O= oui ; N= non
_____=valeurs libres

- Au moment de coter l'atteinte **musculosquelettique**, veuillez exclure toute douleur ou tout épanchement articulaire qui pourrait être lié à une arthrose sous-jacente.
- Au moment de coter l'atteinte **pulmonaire**, veuillez prendre comme point de référence toute pathologie pulmonaire interstitielle stable et inactive.
- Au moment de coter l'atteinte **neurologique**, veuillez prendre en compte uniquement les signes confirmés par les tests de conduction nerveuse ou par un examen clinique objectif, mais pas les symptômes de fourmillement ou d'engourdissement seuls.
- Au moment de coter **le gonflement des glandes salivaires**, veuillez uniquement prendre en compte les gonflements palpables diffus, mais pas ceux dus à une infection ou à une lithiase.

LÉSIONS (encadrés gris)
O=oui N=non
- Veuillez entourer la réponse de votre choix en considérant uniquement les éléments présents depuis **au moins 6 mois**

Élément	*Notation*
PEAU/VASCULARITE	
13. Syndrome de Raynaud	|__|
14. Vascularite cutanée mineure	|__|
15. Vascularite cutanée majeure	|__|
16. SCLE limité	|__|
17. SCLE étendu (> 60 % du corps + 4 membres) (SCLE :Lupus Subaigu Cutané)	|__|
D6. Ulcération cutanée	O / N
FOIE/PANCRÉAS	
D7. Hépatite chronique auto-immune	O / N
D8. Cholangite sclérosante	O / N
D9. Cirrhose biliaire primitive	O / N
D10. Pancréatite chronique	O / N
D11. Maladie coeliaque	O / N
D12. RGO chronique (reflux) /gastrite atrophique	O / N
POUMONS	
18. Dyspnée	|__|
19. Douleur pleuropéricardique	|__|
20. Épanchement pleural	|__|
21. Atteinte pulmonaire interstitielle	|__|
D13. Fibrose pleurale (imagerie)	O / N
D14. Hypertension artérielle pulmonaire	O / N
D15. Fibrose interstitielle (imagerie)	O / N
D16. Infarctus pulmonaire (imagerie)	O / N
D17. Bronchectasie (imagerie)	O / N

Élément	Notation
ETAT GÉNÉRAL	
1. Fatigue	|__|
2. Fièvre (préciser____°C)/Sueurs nocturnes	|__|
3. Splénomégalie et adénopathies	|__|
4. Perte de poids inattendue > 5 %	|__|
ARTICULATIONS/MUSCLES	
5. Douleurs articulaires (arthralgies).	|__|
6. Dérouillage matinal ≥ 30 min.	|__|
7. Synovite de grosses articulations (arthrite). (épaules, hanches, genoux)	|__|
8. Synovite de petites articulations (arthrite)	|__|
Veuillez également noter séparément :	
Articulations des doigts (IP)	|__|
Articulations MCP	|__|
Coudes	|__|
Chevilles	|__|
Pieds et orteils	|__|
9. Polysynovite généralisée*	|__|
10. Douleurs (myalgie)	|__|
11. Faiblesse objective (myosite légère)	|__|
12. Myosite	|__|
D1. Atrophie musculaire	O / N
D2. Arthropathie de Jaccoud	O / N
D3. Ostéoporose	O / N
D4. Arthrose	O / N
D5. Ostéonécrose aseptique	O / N

Élément	Notation

CARDIOVASCULAIRE

D18.	Hypertension	O / N
D19.	Péricardite chronique /péricardiectomie	O / N
D20.	Pontage/angine de poitrine	O / N
D21.	Antécédent d'infarctus du myocarde	O / N
D22.	Dysfonctionnement ventriculaire	O / N
D23.	Pathologie/chirurgie valvulaire	O / N

NEUROLOGIQUE

22. Neuropathie sensitive < 6 mois* |__|
23. Neuropathie sensitivo-motrice < 6 mois (ou neuropathie motrice pure)* |__|
24. Atteinte des paires crâniennes < 6 mois* |__|
25. Atteinte du système nerveux central < 6 mois : préciser_____ |__|

D24.	Troubles sensitifs dus à une neuropathie périphérique de > 6 mois)	O / N
D25.	Troubles moteurs dus à une neuropathie périphérique de > 6 mois	O / N
D26.	Troubles sensitivo-moteurs dus à une atteinte des nerfs crâniens de > 6 mois	O / N
D27.	Manifestations neurologiques dues à une atteinte du SNC de > 6 mois (voir glossaire) préciser :_____	O / N
D28.	Hypotension orthostatique (chute TA systolique et diastolique >10 mmHg)	O / N

REINS

26. Protéinurie à la bandelette : (valeur : _____)
(N.B. : si due à une infection/autre résultat zéro)
27. Protéinurie des 24 heures (valeur : _____gr)
28. Sédiment urinaire actif O / N
29. Néphrite active < 3 mois O / N
30. Syndrome néphrotique O / N
31. Créatinine sérique _____

Fourchette normale du laboratoire_____

32. Clairance de la créatininémie ml/min (valeur _____)
33. Pression sanguine systolique (valeur : _____)
34. Pression sanguine diastolique (valeur : _____)

D29.	DFG < 50 %	O / N
D30.	Protéinurie >3,5 g/24 hrs	O / N
D31.	Acidose tubulaire rénale (ATR)	O / N
D32	L'ATR nécessite-t-elle un traitement ?	O / N
D33.	Néphrocalcinose	O / N
D34.	Cystite chronique	O / N
D35.	Néphropathie au stade terminal (qu'il y ait eu dialyse et transplantation ou non)	O / N

Élément	Notation

ENDOCRINIEN

D36.	Hypothyroïdie nécessitant un traitement	O / N
D37.	Hyperthyroïdie	O / N
D38.	Diabète	O / N
D39.	Anémie de Biermer	O / N

HEMOPATHIE

D40.	Gammapathies monoclonale	O / N
D41.	Macroglobulinémie	O / N
D42.	Cryoglobulinémie (antérieure)	O / N
D43.	Myélome	O / N
D44.	Lymphome	O / N

La ou les hémopathies sus-mentionnées se sont-elles récemment développées ? O / N
Quand ?_____

D45.	Autres hémopathies (préciser : _____)	O / N

OCULAIRE

D46.	Cicatrice cornéenne (ancienne)	O / N
D47.	Chirurgie des canaux lacrymaux/bouchon méatique (ancienne)	O / N
D48.	Blépharite chronique	O / N
D49.	Cataracte	O / N
D50.	Altération de la rétine OU atrophie optique (ancienne)	O / N

BUCCAL

35. Gonflement de la parotide ou de la sous maxillaire |__|
(N.B. : si due à une infection/autre résultat zéro)

D51.	Gonflement persistant des glandes salivaires	O / N
D52.	Caries excessives	O / N
D53.	Infections réfractaires récurrentes (dont Candida)	O / N
D54.	Chirurgie de la parotide (antécédents)	O / N
D55.	Perte de dents	O / N
D56.	Affection gingivale aiguë	O / N
D57.	Ulcération buccale récurrente	O / N
D58.	Dysphonie	O / N

ANNEXE 4

Score d'activité SSDAI : Sjögren's Syndrome Disease Activity Index

Proposé par
Vitali et coll., Arthritis Rheum 2007 ; 56 (7) : 2223-2231

Items	Définitions	Score
Signes généraux		
. Fièvre	≥ 38°C, d'origine non infectieuse	1
. Fatigue	Assez sévère pour affecter les activités quotidiennes	1
. Fatigue évolutive	Apparition ou aggravation de la fatigue	1
Signes glandulaires . Gonflement des glandes salivaires	Apparition ou augmentation d'un gonflement des glandes parotides ou sous-mandibulaires (infections et lithiases exceptées)	3
Atteinte articulaire . Synovite . Arthralgies évolutives	Synovite dans une ou plusieurs articulations ou apparition ou aggravation des arthralgies sans synovite (à l'exclusion des autres causes comme l'arthrose, la fibromyalgie, etc…)	2
Atteinte hématologique		
. Leuco/lymphopénie	< 3500/<1000/ mm^3	1
. Adénopathie/splénomégalie	Adénopathies/splénomégalie palpable cliniquement	2
Atteinte pleuro-pulmonaire . Pleurésie . Pneumonie	Confirmée par l'imagerie, d'origine non infectieuse ou aspect en verre dépoli au TDM	4
Vascularite . Vascularite évolutive	Apparition ou aggravation d'une vascularite (purpura,…)	3
Atteinte rénale active . Apparition ou aggravation d'une protéinurie > 0,5 g/24h ou . Elévation de la créatinine au dessus de la normale ou . Apparition ou aggravation d'une atteinte glomérulaire ou interstitielle histologiquement prouvée		2
Neuropathie périphérique	Début récent, (< 6 mois), neuropathie prouvée à l'EMG	1

ANNEXE 5

Score lésionnel SSDDI : Sjögren's Syndrome Disease Damage Index (56)

Proposé par
Vitali et coll., Arthritis Rheum 2007 ; 56 (7) : 2223-2231

Variables	Définitions	Score
Lésions orales/salivaires		
a)Diminution du flux salivaire	-Flux salivaire <1.5ml/15min	1
b)Perte de dents	-Complète ou incomplète	1
Lésions oculaires		
a) Insuffisance lacrymale	-Test de Schirmer<5mm/5min	1
b) Lésion structurale	-Ulcère cornéen, cataracte, blépharite chronique	1
lésions neurologiques		
a) Atteinte SNC	-Atteinte durable et stable du SNC	2
b) Neuropathie périphérique	-Atteinte durable et stable du SN périphérique ou autonome	1
Lésions pleuro pulmonaires	-Fibrose pleurale (confirmée par l'imagerie) ou -Fibrose interstitielle (confirmée par l'imagerie) ou -Atteinte irréversible des échanges gazeux (EFR)	2
Lésions rénales	-Elévation persistante de la créatinémie ou diminution de la clairance. -Acidose tubulaire (pHu>6, et HCO3- sanguin <15mmol/L à 2 reprises) -Néphrocalcinose (confirmée à l'imagerie)	2
Lymphoprolifération	Histologiquement prouvée -Lymphome B ou -Myélome multiple ou -Maladie de Waldenström	5

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

GONDRAN Guillaume

IDENTIFICATION DE FACTEURS PRONOSTIQUES ET EBAUCHE DE SCORE D'ACTIVITE

AU COURS DU SYNDROME DE GOUGEROT SJOGREN PRIMITIF
A PROPOS DE 419 PATIENTS

RESUME :

OBJECTIFS- Décrire le profil clinique et immunologique et leur impact sur le pronostic du syndrome de Sjögren primitif suivant la classification européenne révisée. Proposer un score d'activité.

PATIENTS ET METHODES- Etude d'une cohorte de 419 patients (âge moyen=54ans) suivi en moyenne 73 mois. Les facteurs prédictifs sont déterminés en analyse multivariée par un modèle de Cox ; le sore d'activité est développé à partir d'un modèle de régression multiple. L'activité est définie comme l'intention de traiter.

RESULTATS- Le syndrome sec reste isolé dans 16% des cas. Le nombre moyen de manifestations systémiques (MS) est de 2.1(+/-1.6) (sd de Raynaud 41%, atteintes articulaires 48%, neurologiques 22%, cutanées 19%, neuro-psychologiques 19%, pulmonaires 17%, musculaires 15%, digestives 9%, rénales 8%). Une hypergammaglobulinémie, des FR, des ANA, de spécificité anti-SSA et anti-SSB sont mis en évidence dans respectivement 56, 44, 70, 40 et 24% des cas. Au moins une nouvelle MS apparaît durant le suivi dans 46 % des cas. La cryoglobulinémie (CRYO) au diagnostic est la variable prédictive de diffusion systémique (Odds-Ratio (OR)=1.8). Dix-sept (4 %) patients développent un lymphome. La présence de tuméfactions des glandes salivaires au diagnostic (OR=6.3) et un âge au diagnostic supérieur à 65 ans (OR=5.3) sont les variables prédictives d'évolution vers un lymphome. Un traitement est introduit au cours du suivi chez 34% des 310 patients initialement non traités. L'atteinte articulaire (OR=2.7), neurologique (OR=5.6), la CRYO (OR=2.6) et l'absence de leucopénie au diagnostic (OR=2.5) sont les variables prédictives d'activité. Le score d'activité proposé est la somme des coefficients suivants : atteinte articulaire (1), neurologique centrale (2), neurologique périphérique (2), CRYO (1) et hypogammaglobulinémie (1).

CONCLUSION- Les patients âgés, présentants une tuméfaction des glandes salivaires, une atteinte neurologique ou articulaire, une CRYO et/ou une hypogammaglobulinémie sont soit plus actifs, soit plus à risque de lymphome. Le score d'activité proposé semble simple d'utilisation mais nécessite d'être validé sur une autre cohorte.

DISCIPLINE – Médecine interne

MOTS-CLES : Syndrome de Sjögren primitif, suivi à long terme, facteurs pronostiques, score d'activité, manifestations systémiques, cryoglobuline, lymphome.

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE
2 RUE DU DOCTEUR MARCLAND
87025 LIMOGES