

Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 octobre 2021

Par BOUQUET Rémy

Né(e) le 18 novembre 1991 à Guéret

**Suivi longitudinal des neuropathies à petites fibres au cours du
Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif**

Thèse dirigée par le Pr FAUCHAIS Anne-Laure

Examineurs :

M. le Pr MAGY Laurent, CHU de Limoges

Mme le Pr FAUCHAIS Anne-Laure, CHU de Limoges

M. le Pr KIM-HEANG Ly, CHU de Limoges

M. le Pr JACCARD Arnaud, CHU de Limoges

Mme le Dr DEVESA-MANSOUR Dominique, CH de Guéret

M. le DR ALLARD Julien, CH de Brive-la-Gaillarde

**président du jury
directrice de thèse
jury
jury
membre invité
membre invité**



Remerciements

Il me semble très difficile de remercier tout le monde, tant il y a de personnes qui m'ont soutenu pour mener à bien ma thèse.

Je voudrais tout d'abord remercier grandement ma directrice de thèse Madame le Professeur Anne-Laure Fauchais, pour son encadrement, ses brillantes intuitions pour l'aboutissement de cette thèse, mais également sa bienveillance, sa disponibilité, et pour les nombreux encouragements qu'elle m'a prodigués.

Je remercie pour son étroite collaboration et sa disponibilité Monsieur le Professeur Laurent MAGY, directeur du Centre National de Référence des Neuropathies Périphériques, qui me fait l'honneur d'être le Président de ma thèse.

J'adresse tous mes remerciements à Monsieur le Professeur Kim LY, pour son soutien infailible tout au long de mon cursus en Médecine Interne, qui me fait l'honneur d'être membre du Jury.

De même, je tiens à remercier Monsieur le Professeur Arnaud JACCARD pour sa disponibilité et m'a beaucoup appris pour le restant de mon cursus en Hématologie, et qui me fait l'honneur d'être membre du jury.

Un immense merci à Madame le Docteur Dominique DEVESA MANSOUR et Monsieur le Docteur Julien ALLARD, qui m'accompagnent depuis les débuts. Je suis riche de vos enseignements, et de vos précieux conseils tant sur le plan professionnel que personnel, bases d'une collaboration pérenne.

Je remercie tout particulièrement les équipes médicales, collègues internes et paramédicales que j'ai pu côtoyer, notamment des services de Médecine Interne A, de l'Unité de Soins Intensif de Neuro-Vasculaire, et Maladies Infectieuses du CHU de Limoges, et enfin de Réanimation polyvalente du Centre hospitalier de Guéret, pour le partage des bons comme des mauvais moments, mais toujours dans la bonne humeur.

Je remercie Madame Stéphanie DUMONTEIL pour son aide technique et statistique dans tous les travaux effectués dans mon cursus en Médecine Interne.

Enseigner, c'est répéter (oh yeah !) : un grand merci à l'ensemble des membres du groupe de musique Hymnus Humani, une véritable famille musicale depuis 2 ans, et une soupape de décompression (merci Ludo pour les diagrammes de dernière minute je t'en dois une !)

Enfin, je remercie du plus profond de mon cœur, pour m'avoir appris à toujours me relever, ma famille et mes amis, les présents comme les regrettés, sans qui je ne serais jamais arrivé jusqu'ici, tout particulièrement mon épouse qui me supporte d'un soutien indéfectible depuis maintenant dix ans.



Abréviations

- BGSa : biopsie des glandes salivaires accessoires
- ENMG : électroneuromyogramme
- FAN : facteurs antinucléaires
- FNIE : fibres nerveuses intra-épidermiques
- FNSE : fibres nerveuses sous-épidermiques
- FR : facteur rhumatoïde
- IgIV : immunoglobulines intraveineuses
- LD : longueur dépendant
- NGF : neuropathie des grosses fibres
- NLD : non longueur dépendant
- NPF : neuropathie des petites fibres
- PCA : polychondrite atrophiante
- ROT : réflexes ostéo-tendineux
- SPE : sciatique poplitée externe (nerf fibulaire commun)
- SPI : sciatique poplitée interne (nerf tibial postérieur)
- SSp : syndrome de Gougerot-Sjögren primitif

Table des matières

Abréviations	4
Introduction	7
I. MATERIELS ET METHODES :	12
I.1. Recueil de données	12
I.2. Analyse statistique	14
II. RESULTATS	15
II.1. Epidémiologie et caractéristiques cliniques et biologiques du SSp avant la suspicion de NPF	15
II.2. Caractéristiques cliniques et paracliniques neurologiques lors de la suspicion de NPF	18
II.3. Caractéristiques évolutives des patients de la cohorte après la biopsie cutanée.....	23
II.4. Comparatif entre les patients avec NPF pure et les patients avec NPF mixte (NGF) .	26
III. DISCUSSION.....	37
III.1. Prévalence de la NPF au cours du SSp et profil clinico-biologique : intérêt de la biopsie cutanée.....	37
III.2. Autres intérêts de la biopsie cutanée des petites fibres dans les NPF associées au SSp.....	39
III.3. Evolution en neuropathie des grosses fibres ou continuum ? Intérêt d'un suivi par ENMG.....	40
III.4. Place des thérapeutiques dans la NPF	42
III.5. Limites de l'étude	45
Conclusion	46
Références bibliographiques	47
Annexes	53
Serment d'Hippocrate.....	64

Table des tableaux

Tableau 1 : caractéristiques générales des patients avant la suspicion de NPF	16
Tableau 2 : caractéristiques des traitements de la cohorte	18
Tableau 3 : caractéristiques cliniques neurologiques lors de la suspicion de NPF	21
Tableau 4 : paramètres de l'ENMG des patients de la cohorte lors de la suspicion de NPF	22
Tableau 5 : caractéristiques de la biopsie cutanée des petites fibres des patients de la cohorte	23
Tableau 6 : caractéristiques évolutives de la cohorte après la biopsie cutanée	24
Tableau 7 : comparatif des caractéristiques initiales des patients SSp avec NPF pure et NPF mixte	26
Tableau 8 : traitement reçu par les patients ayant une NPF	28
Tableau 9 : caractéristiques ENMG initiales chez les patients avec NPF.....	29
Tableau 10 : caractéristiques de la biopsie cutanée des patients avec NPF pure par rapport aux patients avec NPF mixte au diagnostic de NPF	30
Tableau 11 : comparatif des caractéristiques évolutives des patients avec NPF	31
Tableau 12 : comparatif des ENMG à l'état initial et les ENMG en fin de suivi des patients avec NPF	33

Introduction

Le syndrome de Gougerot-Sjögren : généralités

Le Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (SSp) est une maladie auto-immune systémique définie par un syndrome sec objectif et subjectif, en l'absence d'une autre connectivité (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique, myosite auto-immune) **(1-4)**. Le syndrome sec est lié à un infiltrat de cellules lymphocytaires activées, parfois organisé en pseudo-centre germinatif avec destruction progressive secondaire des glandes exocrines **(1-4)**. C'est la plus fréquente des maladies auto-immunes : le SSp apparaît principalement chez la femme entre 40 et 55 ans (sex-ratio de 9/1, suggérant le rôle possible de l'imprégnation oestrogénique dans la physiopathologie de la maladie), avec une prévalence d'environ 49 cas pour 100 000 patients **(2,3)**. Son pronostic est globalement bon, le principal risque évolutif est le lymphome B non Hodgkinien (16 à 18 fois plus élevé que dans la population générale) **(2-5)**.

Il est décrit deux phénotypes différents en fonction de la présence ou non des anticorps anti-SSA, ou des anticorps anti-SSB : ces anticorps sont en effet associés à un âge jeune, des atteintes systémiques reliées à une morbi-mortalité élevée ; à l'inverse, les patients séronégatifs pour les SSA et/ou SSB ont un pronostic vital identique à la population générale, ce sous-groupe étant caractérisé par un syndrome sec, une asthénie et des douleurs chroniques plus importantes **(4)**. Près de 50% des patients atteints de SSp auront des complications systémiques **(4-6)**. Leur mécanisme est en lien avec une activation lymphocytaire B (comme la cryoglobuline), couplée à l'infiltration lymphocytaire **(6)**. La symptomatologie classique associant syndrome sec, asthénie, douleurs est fréquente dans la population générale, en dehors de toute maladie auto-immune **(4)**. Pour améliorer le diagnostic différentiel, les critères diagnostiques de 2002 ont été révisés en 2016, basés sur la confirmation de critères en faveur d'un syndrome sec oculaire et/ou buccal objectif, de la présence d'autoanticorps anti-SSA ou anti-SSB, ou d'une biopsie des glandes salivaires évocatrice, dès lors qu'il existe des signes cliniques évocateurs **(7,8)**.

Les manifestations neurologiques peuvent révéler un SSp ou précéder le diagnostic du SSp dans 25 à 65% des cas, avec un délai de 24 mois. Cependant, pour d'autres, les manifestations neurologiques sont apparues 6 à 8 ans après le diagnostic du SSp**(9)**.

Généralités sur les fibres nerveuses et les neuropathies périphériques

Les fibres nerveuses périphériques peuvent être classées selon la taille, ce qui correspond au degré de myélinisation **(Annexe 1.1 et 1.2) (13)** :

- Les grandes fibres nerveuses fortement myélinisées comprenant les fibres A- α (motricité), et les fibres A- β (sensibilité vibratoire et de contact).
- Les fibres de taille moyenne, A- γ , sont également myélinisées et portent des informations aux fuseaux musculaires.
- Les petites fibres, comprenant les fibres myélinisées A- δ et les fibres C non myélinisées, qui innervent au niveau de la peau (fibres somatiques) et des muscles involontaires (fibres autonomes). Ensemble, elles interviennent dans la sensibilité thermo-algique et les fonctions autonomes des extrémités, notamment de la peau.

Les fibres A- δ ont un rôle supplémentaire dans la fonction sympathique et parasympathique pré-ganglionnaire, tandis que les fibres C contribuent aux fonctions autonomes post-ganglionnaires.

L'ensemble de ces influx sensitifs et autonomes cutanés est transmis au cerveau par l'intermédiaire des fibres sensibles localisées au niveau des ganglions trigéminalés et rachidiens postérieurs (ou ganglions de la racine dorsale), pour ensuite un encodage spécifique (**Annexe 1.2**).

Il existe aussi une activité paracrine du système nerveux périphérique (substance P) ainsi qu'une activité trophique par le biais des *vasa vasorum* expliquant les processus de dégénérescence wallérienne et de régénérescence axonale (**13**).

L'anatomie et la physiologie de ce système expliquent à elles seules la symptomatologie floride des neuropathies périphériques et la difficulté à en établir le diagnostic, le mécanisme ainsi que les différentes étiologies possibles (**Annexe 2.1 et 2.2**).

Les neuropathies périphériques sensitivo-motrices des grosses fibres myélinisées ou amyéliniques constituent un sous-type de neuropathies sensorielles, et affectent exclusivement ou de manière prédominante les nerfs de gros diamètre. Elles peuvent être axonales et/ou démyélinisantes lorsqu'elles touchent les fibres nerveuses de plus gros calibre myélinisées. L'examen clinique montre une atteinte sensitive et/ou motrice, accompagnée d'une abolition des réflexes ostéotendineux (ROT). Elles peuvent être associées à un syndrome dysautonomique. Les troubles de la sensibilité proprioceptive font suspecter une atteinte démyélinisante. Elles sont de gravité variable selon les étiologies. Les examens électrophysiologiques par électroneuro-myogramme (ENMG) confirment la neuropathie et apprécient son extension et son mécanisme (examen limité à l'exploration des grosses fibres nerveuses) (**Annexe 2.1**).

Les neuropathies périphériques sensibles des petites fibres (NPF) résultent d'une lésion des petites fibres nerveuses myélinisées A- δ et des petites fibres nerveuses non myélinisées de type C. Le concept de NPF a émergé au cours des 20 dernières années, grâce au développement d'outils électrophysiologiques tels que le testing sensitif quantifié ou les potentiels évoqués laser, et le test quantitatif du réflexe de l'axone sudomoteur (QSART) pour évaluer la fonction autonome. C'est surtout grâce à l'analyse des fibres nerveuses intra-épidermiques (FNIE) après biopsie cutanée (outil le plus fiable et le plus reproductible), et aux efforts réalisés au cours des dernières années pour standardiser la technique, que la NPF est devenue une entité à part entière (**10-14**). La dégénérescence de ces petites fibres est à l'origine des douleurs neurogènes chroniques, associées à la fatigue chronique et aux symptômes végétatifs, rentrant dans le cadre du syndrome dysautonomique (**11,15**). La prévalence de la NPF dans la population générale est très difficile à évaluer (approximativement 60/100 000 habitants au Pays-Bas) (**11**). Cette prévalence est très probablement sous-estimée (**11,13**).

La symptomatologie fonctionnelle des NPF est maintenant parfaitement décrite. Elle est parfois floride, les anomalies cliniques objectives sont souvent discrètes, voire absentes. Les douleurs acrales, préférentiellement les membres inférieurs à type de brûlures « *burning feet* », plus ou moins associées aux symptômes végétatifs représentent les symptômes cardinaux de la NPF (**Annexe 3**) (**11-15**). Il n'existe pas d'anomalie de la force motrice ni du tonus musculaire (ROT normaux) ou de la proprioception. Cette symptomatologie

douloureuse peut être exacerbée par différents facteurs déclenchants, notamment les efforts physiques ou les changements de température. La douleur peut être particulièrement intense, entraînant d'importantes conséquences sur la situation sociale et psychologique du patient, jusqu'à une dépendance aux analgésiques **(16)**. L'ENMG est classiquement normal.

Les critères diagnostiques des NPF ont été établis en 2008 par *Devigili et al.* **(17)**. La NPF est définie par la présence d'au moins deux des trois items suivants :

- des signes cliniques d'atteinte des petites fibres (troubles de la sensibilité thermoalgique et/ou allodynie et/ou hyperalgie) ;
- une diminution des seuils de sensibilité thermique évalués par le test quantitatif de sensibilité ou une anomalie significative des potentiels évoqués laser ;
- une réduction de la densité intra-épidermique des fibres nerveuses, les petites fibres nerveuses intra-épidermiques étant visualisées par un marquage avec l'anticorps anti-PGP 9.5 (Protein Gene Product 9.5, dirigée contre une protéine neuronale) ;
- une raréfaction des FNIE distales (normale >7 fibres/mm) et/ou une raréfaction des FNIE proximales (normale >10 fibres/mm).

La NPF est idiopathique dans 40 à 50% des cas **(11-15,17)**. Son association à diverses pathologies inflammatoires, paranéoplasiques ou dysmétaboliques laisse sous-entendre un mécanisme dysimmunitaire, et semble impliquer le système immunitaire adaptatif, cytokinique et oxydatif **(tableau1) (11)**. La prise en charge thérapeutique de ces patients est complexe et nécessite une approche multidisciplinaire. Si la prise en charge d'une pathologie associée peut permettre d'améliorer la symptomatologie, elle est souvent insuffisante. Il n'y a pas aujourd'hui de traitement permettant une efficacité complète dans tous les cas, suscitant un sentiment d'impuissance envers ces patients.

Les traitements symptomatiques utilisés sont ceux habituellement recommandés au cours des douleurs neuropathiques, les principales classes étant les antiépileptiques et les antidépresseurs (en première intention la prégabaline, la gabapentine, la duloxétine ou l'amitriptyline) **(18-20)**. L'ensemble de la littérature disponible concernant les immunoglobulines polyvalentes suggère une possible efficacité **(21-23)**.

Les neuropathies des petites fibres dans le cadre du SSp

Au sein des différentes atteintes systémiques du SSp, les neuropathies périphériques touchent en moyenne 20% des patients (5 à 60%) **(24-28)**. Ces neuropathies peuvent précéder le diagnostic du SSp ou survenir dans un délai assez court après le diagnostic **(24-27)**. Cette variabilité de prévalence est probablement multifactorielle, pouvant être expliquée par : la période de réalisation des études (à une époque où les critères diagnostiques du syndrome de Sjögren étaient encore en évolution), le mode de recrutement (service de Médecine Interne ou Neurologie), l'utilisation de critères d'inclusion différents en fonction des études, ou la réalisation d'examens électrophysiologiques non systématiques chez des patients ayant des douleurs neuropathiques avec un examen neurologique limité **(24,25)**.

Le spectre clinique de l'atteinte neurologique périphérique dans le SSp est large et concerne tous les segments du système nerveux périphérique (moteur, sensitif ou autonome). Les atteintes les plus fréquemment décrites sont les neuropathies sensorielles, dont font partie les neuropathies ataxiques démyélinisantes, la neuropathie axonale chronique douloureuse et la neuronopathie sensitive pure (ganglionopathie de la racine dorsale de la moelle épinière très évocatrice du SSp), qui peuvent être à l'origine de tableaux douloureux chroniques **(24-28)**. Elles peuvent coexister chez un même patient et présentent un caractère pronostique certain, du fait de leur morbidité, leur impact sur la qualité de vie, et du retard diagnostique fréquent **(24,25)**. Des études ont permis de confirmer les liens existants entre : atteinte du système nerveux central et périphérique au cours du SSp, existence de facteurs de risque d'une atteinte neurologique périphérique, de mécanismes vascularitiques et/ou de l'infiltration lymphocytaire **(25-31)**.

Plus de 40% des patients atteints de SSp présentent des douleurs neuropathiques chroniques à ENMG normal **(30,31)**. Pour ces patients, le diagnostic de fibromyalgie ou de somatisation dépressive est alors souvent porté par excès **(11,32,33)**. Plusieurs études concordantes ont pu déterminer que la NPF était à l'origine de plus de 90% de ces tableaux douloureux **(30-41)**. Le SSp concerne 0,5 à 30% des causes de NPF pures, ces dernières représenteraient 25 à 35% des neuropathies associées au SSp. De ce fait, elle est la plus fréquente des atteintes neurologiques périphériques du SSp **(11,17,25,39)**. Sur le plan physiopathologique, il semblerait qu'une coopération lymphocytaire B et T médiée par une agression anticorps-dépendante, l'IL17 et une cytotoxicité des CD8, expliquerait la raréfaction des FNIE proximales et distales **(24,40-46)**. Des infiltrats inflammatoires vasculaires ou péri-vasculaires, avec ou sans nécrose, ont été observés dans des spécimens de biopsies de nerfs périphériques dans quelques études, mais sont anecdotiques **(35)**.

Ces dernières décennies ont permis de définir les caractéristiques cliniques et biologiques des patients SSp atteints de NPF **(32-43)**. Celles-ci sont généralement présentes chez des patients plus âgés (plus de 50 ans), avec un syndrome sec plus marqué **(32-43)**. La présentation clinique est typiquement longueur dépendante (LD), touchant les extrémités **(32)**. Certains patients décrivent une topographie non-longueur dépendante (NLD), avec une atteinte du tronc, de la face ou du scalp **(38,39)**. Le tableau douloureux est associé dans plus de 50% des cas à une dysautonomie **(32,33,38,40-43)**. Sur le plan biologique, les anticorps anti-SSA et anti-SSB sont moins présents, tout comme les signes d'activité B pour la plupart absents **(32,33,40-43)**. La NPF peut précéder ou non l'apparition du syndrome sec **(32,33)**, et peut revêtir un tableau aigu voir subaigu mais reste plus volontiers chronique **(33)**. C'est souvent un historique douloureux long, chronique et source d'une altération importante de la qualité de vie, interagissant avec dépression et anxiété (qui ont une prévalence élevée dans le SSp) **(16)**.

Le traitement des NPF au cours du SSp est actuellement non codifié, par manque d'études randomisées. Les traitements antalgiques neurotropes basés sur les antidépresseurs et antiépileptiques peuvent aggraver le syndrome sec par leur effets anticholinergiques **(18,20,30,31)**. Une corticothérapie ou des traitements immunosuppresseurs ont été utilisés mais sans succès notable **(30,36,41)**. En revanche, une amélioration spectaculaire mais transitoire a été rapportée grâce aux immunoglobulines intraveineuses (IG IV) dans des petites séries non contrôlées **(21-23,38,47)**. Il a été rapporté une possible amélioration d'une neuropathie sensitive focale par rituximab (375 mg/m² par semaine pendant quatre semaines consécutives) après échec d'un traitement corticoïde à forte dose **(48, 49)**.

Rationnel de l'étude

Il est parfois difficile cliniquement de distinguer une atteinte différente ou associée aux grosses fibres myélinisées d'une atteinte des petites fibres ainsi que le caractère longueur dépendant ou non (**36,37,39,41**). Deux études font état de l'existence concomitante des NPF et de l'atteinte des grosses fibres dans 40-45% des cas, qualifiant la NPF de mixte (**37,41**). Les processus physiopathologiques communs existant entre NPF et atteintes neurologiques périphériques des grosses fibres myélinisées suggèrent l'existence d'un possible continuum sans qu'il soit réellement mis en évidence en l'état actuel de nos connaissances. *Devigili et al.* ont retrouvé que 15% des patients atteints de NPF développeraient une neuropathie des grosses fibres au cours des deux premières années d'évolution (**17**). A notre connaissance, aucune étude ne fait l'état du profil évolutif des patients ayant une NPF dans le cadre d'un SSp, notamment vers une atteinte des grosses fibres.

I. MATERIELS ET METHODES :

Notre étude est basée sur l'analyse d'une cohorte monocentrique du CHU de Limoges de patients atteints d'un SSp, ayant bénéficié d'une biopsie cutanée à la recherche d'une NPF dans le cadre d'un bilan de douleurs neuropathiques au sein du Centre national de Référence des Neuropathies Périphériques.

Tous les patients inclus étaient âgés d'au moins 18 ans et étaient affiliés à un régime de sécurité sociale. Le diagnostic de SSp reposait sur les critères américano-européens de 2002 (**annexe 4**), étant donné que les patients pouvaient être recrutés avant la publication des critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR) de 2012 ou de l'ACR/Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) de 2016 pour le SSp (**7,8**). Tous les patients qui présentaient d'autres étiologies potentielles de NPF ont été exclus (éthylisme chronique, diabète, amylose) (**11**).

L'objectif principal de cette étude était de déterminer la prévalence des neuropathies touchant les grosses fibres myélinisées et amyéliniques lors du suivi de la NPF, que l'on définira comme NPF mixte (NGF).

Les objectifs secondaires consistaient à comparer les NPF qualifiées de pure, c'est-à-dire sans qu'elles n'évoluent en neuropathies des grosses fibres, et les NGF, en termes d'évolution des symptômes neurologiques, de consommation médicamenteuse d'antalgiques, d'activité ESSDAI, et enfin l'efficacité des éventuels traitements immunosuppresseurs ou immuno-modulateurs sur l'évolution des patients atteints de NPF, afin de mettre en évidence des facteurs prédisposants à l'évolution en neuropathie des grosses fibres.

I.1. Recueil de données

Les données cliniques, biologiques, électriques et anatomopathologiques ont été recueillies. Le diagnostic de NPF a été posé selon les critères diagnostiques des NPF établis en 2008 par *Devigili et al.* (**17**). Une raréfaction des FNIE distales (normale >7 fibres/mm) et/ou une raréfaction des FNIE proximales (normale >12 fibres/mm), associées à des douleurs neurogènes définissaient la NPF (**17**). La recherche d'une NPF a été réalisée par biopsie cutanée, d'un diamètre de 3 mm, selon la technique dite « *punch biopsy* » sous anesthésie locale. Deux biopsies étaient réalisées aux membres inférieurs, en proximal (20cm en dessous de l'épine iliaque antéro-inférieure) et en distal (10cm au-dessus de la malléole externe). Afin de déterminer si l'atteinte était longueur dépendante (LD) ou non (NLD), nous nous sommes basés sur l'étude de *Provitara et al.* à l'aide d'un ratio FNIE distale/ FNIE proximale. Un « cut off » de 0,48 a été utilisé pour distinguer une NPF NLD (ratio>0.48) d'une NPF LD (ratio<0.48) (**50**). Nous avons détaillé la biopsie cutanée décrivant l'atteinte quantitative des fibres nerveuses intra-épidermiques (FNIE) en nombre de fibres/mm, la présence de dégénérescence axonale, et l'atteinte qualitative de la densité des fibres nerveuses sous-épidermiques (FNSE) (0= absence de fibre, + = atteinte sévère, ++ = réduction de la densité, +++ = atteinte normale) (**54**).

Le recueil de données rétrospectif au diagnostic du SSp a été effectué à partir des données informatisées du patient, et comprend: les caractéristiques démographiques (âge au diagnostic de SSp, sexe, présence d'une fibromyalgie, présence d'une dépression, maladies

auto-immunes associées et leurs natures), la présence de manifestations glandulaires et extra-glandulaires avec leurs intensités selon le score ESSDAI (**annexe 6, 51**), la présence d'une lymphopathie, la présence d'une cryoglobuline, la présence de facteur anti-nucléaires (FAN), la présence de spécificité anti-SSA et/ou anti-SSB, les données biologiques d'activité lymphocytaire B (présence d'une hypergammaglobulinémie et/ou d'un pic monoclonal, d'un facteur rhumatoïde (FR), le taux de bêta2microglobuline, les facteurs de la voie classique et alterne du complément), l'historique des différentes thérapeutiques utilisées, immuno-modulatrices ou non (antalgiques notamment de pallier II et/ou III, neuroanalgésiques, antidépresseurs avec activité neuroanalgésique ou non).

Ont été recueillis au diagnostic de NPF :

- le délai d'apparition entre les douleurs neuropathiques et le SSp,
- le délai d'apparition entre le diagnostic de NPF et le diagnostic de SSp,
- les différents signes physiques et cliniques objectifs et subjectifs de neuropathies périphériques, notamment les caractéristiques des douleurs neuropathiques,
- les données de l'ENMG (vitesse, amplitude et latences des ondes de conduction sensitives et motrices des quatre membres),
- les caractéristiques propres des NPF à la biopsie cutanée des petites fibres,
- la modification de la stratégie thérapeutique à visée antalgique et immunosuppressive/immunomodulatrice.

Au décours du suivi de la NPF et des NGF, nous avons recueilli :

- le délai d'apparition de neuropathies périphériques des grosses fibres depuis le diagnostic de NPF et leur nature en fonction de l'ENMG (axonale ou démyélinisante),
- l'aggravation d'un syndrome sec (définie en termes d'intensité ressentie, de complications buccales type mycose, de déchaussement dentaire, mais également de kératite récidivante ou ulcère cornéen concernant les complications ophtalmiques),
- les différents signes physiques et cliniques objectifs et subjectifs de neuropathies périphériques recueillis, notamment les caractéristiques des douleurs neuropathiques,
- les derniers ENMG de suivi,
- l'évolution du SSp avec les atteintes extra-glandulaires et leur intensité selon le score ESSDAI.

Devant l'absence de critère standardisé concernant l'évaluation thérapeutique de manière objective disponible dans la littérature, nous avons défini la réponse au traitement selon la manière suivante :

- l'amélioration des douleurs neuropathiques,
- s'il existe une amélioration des douleurs neuropathiques, l'existence de récurrence ultérieure,
- s'il n'existe pas d'amélioration des douleurs neuropathiques, l'existence d'une aggravation.

Tous les patients atteints de NPF ont été divisés en deux sous-groupes. D'un côté les patients présentant une NPF LD, de l'autre les patients présentant une NPF NLD, selon les critères sus-cités **(50)**.

L'échelle DN4 a été utilisée pour distinguer les douleurs neuropathiques des douleurs non neuropathiques car cette échelle est validée à la fois en français et en anglais : elle a montré une excellente sensibilité et spécificité pour les douleurs neuropathiques. En outre, elle ne nécessite aucune formation particulière **(Annexe 5) (52)**. Les échelles d'évaluation subjectives telles que l'échelle visuelle analogique (EVA) globale et spécifique, le score ESSPRI, et les échelles attestant de la qualité de vie quotidienne des patients n'ont pu être réalisées de manière rétrospective. L'examen clinique permettait d'exclure l'existence de troubles moteurs. L'existence de signes en faveur d'une atteinte dysautonomique était systématiquement recherchée à l'interrogatoire et à l'examen clinique.

Tous les patients avaient bénéficié, lors de l'apparition de douleurs neuropathiques, d'un ENMG. Ont été recueillies les caractéristiques démyélinisantes ou non, la présence ou non de lésions axonales, les valeurs de conductions sensitives et motrices aux membres supérieurs (MS, au moins deux nerfs moteurs, médian ou ulnaire, et un nerf sensitif, radial) et aux membres inférieurs (MI, au moins deux nerfs moteurs, fibulaire commun ou tibial, et un nerf sensitif, sural). Un examen de détection à l'aiguille était pratiqué dans au moins un muscle des MI (tibial antérieur) et un muscle des MS (premier interosseux dorsal). Nous avons pris comme références les normales correspondantes provenant du service du Centre national de Référence des Neuropathies Périphériques **(Annexe 7)**.

I.2. Analyse statistique

Les variables quantitatives continues ont été exprimées en moyenne \pm écart-type et les variables qualitatives en pourcentages. Le test χ^2 de Pearson est utilisé pour comparer les variables qualitatives entre les différents groupes de patients. Le test t de Student ou l'analyse de variance étaient utilisés pour comparer des variables quantitatives qui suivent une distribution normale.

Pour les variables non distribuées normalement, le test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer des variables quantitatives entre les deux groupes. La valeur $p < 0,05$ est considérée comme significative. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R (version 3.2.2).

II. RESULTATS

II.1. Epidémiologie et caractéristiques cliniques et biologiques du SSp avant la suspicion de NPF

Sur un total de 178 patients pris en charge dans le cadre d'une suspicion de NPF, nous avons inclus 32 patients (18%), tous de sexe féminin, d'âge moyen de 53+/-14 ans, atteints d'un SSp selon les critères américano-européens de 2002 (syndrome sec buccal subjectif et objectif [respectivement 85% n=27, 60% n=19], syndrome sec oculaire subjectif et objectif [respectivement 94% n=30, 85% n=27], infiltrat lymphocytaire de grade supérieur ou égal à III de Chisholm à la biopsie de glandes salivaires accessoires [81%, n=26], positivité des FAN [82%, n=26], des anticorps anti-SSA /Ro [32%, n=10], et des anti-SSB/La [10%, n=3]). Les patients SSp avec NPF avaient moins de FAN (n=18 79% *versus* n=8 89%) et d'antiSSA (n=7 29% *versus* n=3 33%) que les patients SSp sans NPF, sans différence significative (**tableau 1**).

Vingt-huit patients (87%) présentaient au moins une atteinte systémique du SSp. Les complications systémiques du SSp attestées par le score ESSDAI semblaient plus importantes chez les patients SSp avec NPF, sans différence significative (6 [2, 10.5] *versus* 2 [2, 5], $p=0.1451$). Elles comprenaient les atteintes articulaires (82%, n=26), les poussées de tuméfactions glandulaires (16%, n=5), les atteintes neurologiques centrales (12%, n=4), les atteintes hématologiques (12%, n=4), l'altération de l'état général (10%, n=3), les lymphadénopathies (6%, n=2), les atteintes cutanées (8%, n=3, dont 2 patients atteints de vascularite cutanée), l'atteinte pulmonaire (6%, n=2). Aucun patient n'avait de lymphome. Les atteintes neurologiques centrales, cutanées, la lymphadénopathie et les signes généraux étaient exclusifs aux patients SSp avec NPF, sans différence significative (**tableau 1**).

Sur le plan biologique, les signes d'activité du score ESSDAI (comprenant une hypergammaglobulinémie ou un composant monoclonal ou une hypogammaglobulinémie ou l'activation du complément) concernaient 8 patients (25%). Deux patients avaient une cryoglobulinémie. Le taux de bêta2microglobuline était normal chez tous les patients.

Sept patients (22%) présentaient une maladie auto-immune associée sans différence significative entre les patients SSp avec NPF et les patients sans NPF. Dans le groupe de patients SSp avec NPF, un patient avait un syndrome de chevauchement associé à une thyroïdite de Basedow, un patient avait une thyroïdite de Basedow, un patient avait une polychondrite atrophiante (PCA), un patient avait une thyroïdite d'Hashimoto, un patient avait une thyroïdite d'Hashimoto et une spondylarthrite ankylosante, un patient avait un seul épisode étiqueté lupus cutané chronique avant le diagnostic de SSp sans récurrence d'éruption photosensible. Chez les patients SSp sans NPF, un patient avait une cholangite auto-immune associée à une thyroïdite d'Hashimoto.

Les traitements pris avant la suspicion de NPF étaient comparables entre les groupes (**tableau 2**). Le traitement symptomatique se composait de : substitut lacrymal et salivaire (54%, n=17), sécrétagogue (68%, n=21), antalgique supérieur au palier I (64%, n=19), antalgique neurotrope (44%, n=14), antidépresseur (35%, n=11). Quarante-quatre pourcent des patients (n=14) ont déjà bénéficié de l'hydroxychloroquine. Six patients (19%) ont bénéficié d'une corticothérapie, dont 3 patients d'une corticothérapie au long cours (un patient pour une vascularite à cryoglobuline, un patient dans le cadre d'une PCA, une

patiente dans le cadre de poussées articulaires du SSp), et trois patients par boli de méthylprednisone (un patient pour une atteinte neurologique centrale, un patient dans le cadre de poussées articulaires, une patiente dans le cadre d'une bronchiolite associée au SSp). Huit patients (25%) ont reçu un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur, dont un patient traité par cyclophosphamide et methotrexate sur des poussées articulaires et ganglionnaires du SSp, un patient traité successivement par methotrexate, rituximab, myfortic dans le cadre d'une vascularite à cryoglobuline, 6 patients traités par salazopyrine et/ou colchicine sur des poussées articulaires du SSp.

Deux patients avaient été traités par immunoglobulines intraveineuses (IG IV), dont un patient dans le cadre d'une poussée cutané-neurologique d'une vascularite à cryoglobuline juste avant le diagnostic de NPF, pour 3 cures, avec absence d'efficacité. L'autre patient a bénéficié de 2 cures, arrêtées pour méningite aseptique, dans le cadre d'une atteinte neurologique centrale du SSp.

Sur le plan descriptif, les patients avec NPF LD semblaient avoir plus d'atteintes systémiques du SSp que les patients avec NPF NLD (respectivement n=13, 93% *versus* n=8, 80%) sans que l'ESSDAI ne soit plus élevé (6 [2,10] *versus* 8 [2,16]). De même, les patients avec NPF LD avaient déjà consommé plus de substituts lacrymaux et salivaires, de sécrétagogue et d'hydroxychloroquine que les patients avec une NPF NLD (**tableau 2**).

Tableau 1 : caractéristiques générales des patients avant la suspicion de NPF

	SSp avec NPF			SSp sans NPF	TOTAL SSp	<i>p value</i> NPF vs sans NPF
	Total N=23	NPF LD N=13	NPF NLD N=10	N=9	N=32	
	Moyenne ± Ecart type ou Effectif (%)					
Age- années	54+/-9	53+/-10	56+/-7	51± 20	53±14	<i>N.S</i>
Caractéristiques du SSp au diagnostic- no (%)						
Syndrome sec oculaire objectif	20 (88%)	11 (86%)	9 (90%)	7 (78%)	27 (86%)	<i>N.S</i>
Syndrome sec oculaire subjectif	21 (92%)	13 (100%)	8 (80%)	9 (100%)	30 (94%)	<i>N.S</i>
Syndrome sec buccal objectif	15 (65%)	5 (64%)	7 (70%)	4 (45%)	19 (60%)	<i>N.S</i>
Syndrome sec buccal subjectif	20 (83%)	13 (100%)	7 (70%)	7 (78%)	30 (86%)	<i>N.S</i>
Stade Chisholm BGSA III/IV (%)	8(34%)/9(39%)	5(38%)/4(31%)	3(30%)/5(50%)	4 (44%) /5 (56%)	12(38%) /14(44%)	<i>N.S</i>
FAN positifs- no (%)	18 (79%)	10 (71%)	9 (90%)	8 (89%)	26 (81%)	<i>N.S</i>
SSA/Ro positifs- no (%)	7 (29%)	4 (29%)	3 (30%)	3 (33%)	10 (32%)	<i>N.S</i>
SSB/La positifs- no (%)	3 (13%)	2 (14%)	1 (10%)	0	3 (10%)	<i>N.S</i>

	SSp avec NPF			SSp sans NPF	TOTAL SSp	<i>p value</i> NPF vs sans NPF
	Total N=23	NPF LD N=13	NPF NLD N=10	N=9	N=32	
	Moyenne ± Ecart type ou Effectif (%)					
Age- années	54+/-9	53+/-10	56+/-7	51± 20	53±14	<i>N.S</i>
Atteintes systémiques (attestées par l'ESSDAI)						
Nombre de patients – no (%)	20 (88%)	13 (93%)	8 (80%)	8 (89%)	28 (88%)	<i>N.S</i>
ESSDAI score moyen	6 [2,10.5]	6 [2,10]	8 [2,16]	2 [2,5]	4 [2.00, 7.25]	<i>0.1451</i>
ESSDAI par atteinte – no (%) ; †						
Signes généraux : (activité faible)	3(13%)	0	3 (30%)	0	3 (10%)	<i>N.S</i>
Lymphopathie :						
activité faible :	1(4%)	1 (7%)	0	0	1 (3%)	<i>N.S</i>
Activité modérée :	1(4%)	0	1 (10%)	0	1 (3%)	
Atteinte articulaire :						
Activité faible :	18(79%)	10 (80%)	8 (80%)	8 (73%)	26 (82%)	<i>N.S</i>
Activité élevée :	1 (4%)	1 (7%)	0	0	1 (3%)	
Atteinte glandulaire :	4 (17%)	1 (7%)	3 (30%)	1 (9%)	5 (16%)	<i>N.S</i>
Atteinte cutanée :						<i>N.S</i>
Activité faible :	1 (4%)	0	1 (10%)	0	1 (3%)	
Activité élevée :	2 (8%)	1 (7%)	1 (10%)	0	2(6%)	
Atteinte pulmonaire : (Activité faible)	1 (4%)	0	1 (10%)	1 (11%)	2 (6%)	<i>N.S</i>
Atteinte neurologique centrale :						
Activité modérée :	2 (9%)	2 (15%)	0	0	2 (6%)	<i>N.S</i>
Activité élevée :	2 (9%)	1 (8%)	1 (10%)	0	2 (6%)	
Atteinte hématologique :						
Activité faible	2 (9%)	2 (15%)	0	1 (11%)	3 (10%)	<i>N.S</i>
Activité modérée	1 (4%)	0	1 (10%)	0	1 (3%)	
Domaine biologique :						
Activité faible	4 (17%)	2 (14%)	2 (20%)	2 (22%)	6 (19%)	<i>N.S</i>
Activité modérée	2 (8%)	1 (7%)	1 (10%)	0	2 (6%)	
Maladie auto-immune associée no (%)	6 (26%)	5 (38%)	1 (10%)	1 (11%)	7 (22%)	<i>N.S</i>
Présence d'une cryoglobuline- no (%)	1 (4%)	0	1 (11%)	1 (9%)	2 (6%)	<i>N.S</i>
Facteur rhumatoïde positif- no (%)	1 (7%)	0	1 (10%)	0	1 (3%)	<i>N.S</i>
Taux beta2microglobuline moyen (g/l)	2.10 [1.8, 2.6]	2.1[1.6, 2.6]	2.6[2.1, 3.1]	2.22 [2.10, 2.30]	2.12 [1.80, 2.48]	<i>N.S</i>

† seules sont mentionnées les activités selon le score ESSDAI présentes de chaque atteinte clinique des patients

Tableau 2 : caractéristiques des traitements de la cohorte

	SSp avec NPF			SSp sans NPF	TOTAL SSp	<i>P value</i> <i>NPF vs sans NPF</i>
	Total N=23	NPF LD N=13	NPF NLD N=10	N=9	N=32	
	Moyenne ± Ecart type ou Effectif (%)					
Traitements antérieurs à la NPF- no (%)						
Substituts lacrymaux- no (%)	12 (52%)	9 (62%)	3 (30%)	5 (55%)	19 (54%)	<i>N.S</i>
Substituts salivaires- no (%)	13 (57%)	8 (62%)	5 (50%)	4 (45%)	17 (53%)	<i>N.S</i>
Sécrétagogue- no (%)	14 (64%)	9 (62%)	5 (57%)	7 (78%)	21 (68%)	<i>N.S</i>
Hydroxychloroquine – no (%)	10 (43%)	9 (62%)	2 (20%)	4 (45%)	14 (44%)	<i>N.S</i>
Corticothérapie- no (%)	4 (17%)	2 (15%)	2 (20%)	2 (22%)	6 (19%)	<i>N.S</i>
Immunosuppresseurs/immunomodulateur- no (%)	5 (22%)	3 (23%)	2 (20%)	3 (33%)	8 (25%)	<i>N.S</i>
Immunoglobulines intraveineuses						
No (%)	2 (8%)	1 (11%)	1 (10%)	0	2 (6%)	<i>N.S</i>
Nombre moyen de cures	2+/-1	2	3	-	-	
Antalgiques palier > I- no (%)	14 (65%)	7 (62%)	7 (70%)	5 (63%)	19 (64%)	<i>N.S</i>
Antalgiques neurotropes- no (%) \downarrow	10 (42%)	6 (43%)	4 (40%)	4 (44%)	14 (44%)	<i>N.S</i>
Antidépresseurs- no (%) $\downarrow\downarrow$	7 (29%)	5 (36%)	2 (20%)	4 (44%)	11 (35%)	<i>N.S</i>
Stratégie thérapeutique depuis la biopsie cutanée - no (%)						
Substituts lacrymaux- no (%)	14 (61%)	9 (69%)	5 (50%)	3 (38%)	17 (55%)	<i>N.S</i>
Substituts salivaires- no (%)	15 (65%)	8 (62%)	7 (70%)	3 (38%)	18 (59%)	<i>N.S</i>
Sécrétagogue- no (%)	15 (65%)	9 (69%)	6 (67%)	4 (44%)	19 (59%)	<i>N.S</i>
Hydroxychloroquine – no (%)	6 (25%)	4 (29%)	2 (20%)	2 (18%)	8 (24%)	<i>N.S</i>
Corticothérapie : no (%)						
Total	10 (43%)	8 (62%)	2 (20%)	1 (9%)	11 (36%)	<i>N.S</i>
Indication: NPF	7 (70%)	7 (87%)	0	0	7 (20%)	
Indication: autre	3 (30%)	1 (13%)	2 (100%)	1 (100%)	4 (13%)	
Immunosuppresseurs/immunomodulateur- no (%)	5 (22%)	2 (26%)	3 (30%)	0	5 (16%)	<i>N.S</i>
Immunoglobulines intraveineuses						
No (%)	6 (22%)	4 (31%)	2 (20%)	0	6 (19%)	<i>N.S</i>
Nombre moyen de cures	7+/-8	4+/-2	14+/-10	-	-	
Antalgiques palier > I- no (%)	18 (78%)	12 (85%)	7 (78%)	4 (45%)	22 (73%)	<i>N.S</i>
Antalgiques neurotropes- no (%)	19 (83%)	13 (93%)	7 (70%)	7 (88%)	26 (84%)	<i>N.S</i>
Antidépresseurs- no (%)	17 (74%)	9 (69%)	8 (80%)	6 (75%)	23 (74%)	<i>N.S</i>

\downarrow Principaux neurotropes utilisés : lyrica, laroxyl, rivotril, gabapentine

$\downarrow\downarrow$ Principaux antidépresseurs utilisés : antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

II.2. Caractéristiques cliniques et paracliniques neurologiques lors de la suspicion de NPF

Les caractéristiques des atteintes neurologiques des patients de notre cohorte lors de la suspicion de NPF sont résumées dans le **tableau 3** ; elles étaient globalement comparables, hormis sur le score DN4 où les patients SSp avec NPF se plaignaient plus que les patients SSp sans NPF (6[5,6] *versus* 4 [4,5], $p=0.0423$).

Les douleurs neuropathiques apparaissaient de 2 à 10 ans après le diagnostic du SSp (5 ans en moyenne), sauf pour 4 patients qui ont manifesté des douleurs neuropathiques moins d'un an après le diagnostic de SSp. Par ailleurs, les douleurs neuropathiques sont apparues entre 1 et 10 ans avant le diagnostic de SSp pour 4 patients. Pour 9 patients (28%), celles-ci s'apparentaient à une fibromyalgie. Les patients atteints de NPF semblaient présenter plus de symptômes dépressifs que les patients sans NPF ($n = 13$ 54% *versus* $n = 4$ 36%) sans différence significative.

Les symptômes douloureux les plus fréquents étaient à type de brûlures (85%, $n=27$), fourmillements (53%, $n=17$), décharges (56%, $n=18$), et picotements (19%, $n=6$). Les douleurs étaient principalement localisées aux membres inférieurs (94% $n=30$), aux membres supérieurs (66%, $n=21$), et à moindre mesure au niveau de la face, des parties antérieures et dorsales du tronc (moins de 10% des patients). Les autres signes cliniques non explorés par le score DN4 concernaient l'allodynie (25%, $n=8$), l'hypoesthésie sensitive (6%, $n=2$) et l'hypoesthésie vibratoire (14%, $n=4$). Aucun patient ne présentait de déficit moteur. Il existait une anomalie des ROT achilléens et rotuliens chez 4 patients (15%). Trente-deux pourcent des patients ($n=10$) présentaient des signes végétatifs : les plus fréquents étaient la dyshidrose (12%, $n=4$), la constipation (9%, $n=3$), les flushs (6%, $n=2$), l'hypotension orthostatique (6%, $n=2$), la gastroparésie (6%, $n=2$).

Soixante-neuf pourcent des patients ($n=22$) ont bénéficié d'un ENMG dès la suspicion de NPF (**tableau 4**). Les latences motrices des nerfs sciatiques poplités externes (SPE) semblent diminuées de manière bilatérale chez les patients SSp avec NPF mais aussi chez les patients sans NPF. Les ondes F sont également diminuées sur les SPE et les nerfs sciatiques poplités internes (SPI), de manière bilatérale, et sur le nerf ulnaire droit, sans différence apparente entre les patients avec NPF ou sans NPF. Sur les paramètres sensitifs, il n'existe aucune anomalie sur les vitesses de conduction, quels que soient les groupes étudiés. En revanche, les patients avec NPF ont une amplitude de conduction sensitive plus abaissée, sans être anormale, par rapport aux patients sans NPF sur les nerfs suraux droit (15.56 [7.53, 23.6] μV *versus* 23 [10.3, 35.7] μV , $p=$) et gauche (15.56 [7.96, 23.2] μV *versus* 22.1 [12.9, 31.3] μV), sans différence statistiquement significative (données comparées aux normes annotées en **annexe 7**).

Parmi les 32 patients ayant bénéficié d'une biopsie cutanée, 23 avaient une NPF confirmée (72%). Le délai diagnostique par rapport au SSp était en moyenne de 5 ans, 5 patients dont le délai était situé entre 2 et 11 mois après le SSp, un patient ayant présenté une NPF 5 mois avant le diagnostic de SSp, 2 patients dont le diagnostic était concomitant (**tableau 3**). Les caractéristiques de la biopsie cutanée des patients de notre cohorte sont détaillées dans le **tableau 5**. Les patients atteints de NPF avaient une raréfaction de la densité des FNIE en proximal et distal significativement plus faible que les patients SSp sans NPF (**tableau 5**, $p < 0.0001$), avec une raréfaction des fibres proximales moyennes de 7.66 [4.49, 10.83] fibres/mm et des fibres distales de 4.23 [1.85, 6.61] fibres/mm. Les patients SSp sans NPF avaient une densité moyenne des FNIE proximales (13.7 \pm 2.59 fibres/mm) et distales (12 \pm 2.83 fibres/mm) normale.

Treize patients (57%) avaient une NPF LD, avec une raréfaction de la densité des FNIE, prédominante en distal plutôt qu'en proximal (densité moyenne des FNIE respective de 3 [1.35, 4.65] fibres/mm *versus* 8.3 [5.78, 10.82] fibres/mm). Dix patients (43%) avaient une NPF NLD avec une raréfaction de la densité des FNIE, prédominante en proximal plutôt

qu'en distal (densité moyenne des FNIE respective de 6.9 [3.9, 6.9] fibres/mm *versus* 5.7 [1.3.9, 7.5] fibres/mm).

La raréfaction des FNIE était accompagnée de signes de dégénérescence axonale précoce dans 7 cas (23% n=3 en proximal, n=4 en distal), sans différence apparente selon le caractère LD ou NLD. En revanche, il existait une raréfaction significative de la densité des FNSE distales, ainsi qu'une raréfaction non significative des FNSE proximales exclusivement chez les patients SSp avec NPF (respectivement [n=11, 48%], $p=0.0344$ et [n=8 33%], $p=0.0889$), sans différence apparente selon la longueur-dépendance ou non (**tableau 5**).

La stratégie thérapeutique des patients après la suspicion de NPF est décrite dans le **tableau 2**. Il n'y a pas de différence statistiquement significative quels que soient les groupes entre les traitements symptomatiques et les traitements non symptomatiques, notamment par corticoïdes ou IG IV.

Le nombre de patients ayant pris des substituts lacrymaux (55% n=17), des substituts salivaires (58%, n=18), des sécrétagogues (59%, n=19) est resté globalement stable. En revanche, le nombre de patients ayant consommé des antalgiques supérieurs au palier I (73%, n=22), des antalgiques neurotropes (84%, n=28) et des antidépresseurs (74%, n=23) avait augmenté depuis le diagnostic de NPF, ou l'apparition de douleurs neuropathiques sans NPF.

Le nombre de patients traités par immunosuppresseurs n'a pas changé (16%, n=5), ceux-ci ayant été prescrits hors cadre du diagnostic de NPF. En revanche, les patients ont pris moins d'hydroxychloroquine (24%, n=8). Chez les patients avec NPF, 4 patients ont arrêté l'hydroxychloroquine, dont 3 patients pour inefficacité et un patient pour toxicité oculaire. Chez les patients non porteurs d'une NPF, 2 patients ont arrêté l'hydroxychloroquine pour inefficacité, dont un pour intolérance digestive.

Une corticothérapie avait été prescrite chez 11 patients (36%) dont 10 patients (43%) avec NPF. Six de ces 11 patients (54%) ont été traités dans le cadre de la NPF, avec une corticothérapie entre 20 et 25mg/j pendant 1 à 3 mois. Chez les 4 autres patients, celle-ci était prescrite au long cours pour une vascularite à cryoglobuline, une poussée de PCA ; deux autres patients étant traités par boli de méthylprednisone pour une atteinte neurologique centrale du SSp (dont un patient avec une découverte concomitante à la NPF).

Six patients (25%) SSp avec NPF ont été traités par immunoglobulines intraveineuses, avec un nombre moyen de 7 cures. Cette thérapeutique a été initiée chez 29% des patients NPF LD (n=4) et 20% des patients NPF NLD (n=2).

Tableau 3 : caractéristiques cliniques neurologiques lors de la suspicion de NPF

	SSp NPF			SSp non NPF	TOTAL	<i>P value NPF vs sans NPF</i>
	Total N=23	NPF LD N=13	NPF NLD N=10	N=9	N=32	
	Moyenne ± Ecart type ou Effectif (%)					
<u>Délai apparition des douleurs neuropathiques/ SSp (années):</u>	5.00 [1.5, 9.5]	6[2, 8]	6[2, 8]	3.5 [1.75, 10.3]	5. [1.5, 10.]	<i>N.S</i>
<u>Présence d'une fibromyalgie- no (%) :</u>	6 (25%)	4 (29%)	2 (20%)	3 (33%)	9 (29%)	<i>N.S</i>
<u>Présence d'une dépression- no (%) :</u>	13 (57%)	9 (48%)	4 (40%)	4 (44%)	17 (53%)	<i>N.S</i>
<u>Signes cliniques neurologiques- no (%) :</u>						
<u>Allodynie :</u>	6 (25%)	4 (31%)	2 (20%)	2 (22%)	8 (25%)	<i>N.S</i>
<u>ROT diminués ou absents:</u>						
Achilléen	3 (13%)	2 (15%)	1 (10%)	1 (11%)	4 (13%)	<i>N.S</i>
Rotulien	3 (13%)	2 (15%)	1 (10%)	1 (11%)	4 (13%)	
<u>Hypoesthésie vibratoire:</u>	4 (17%)	2 (15%)	2 (20%)	0	4 (14%)	<i>N.S</i>
<u>Hypoesthésie sensitive autre :</u>	1 (4%)	0	1 (20%)	1 (8%)	2 (6%)	<i>N.S</i>
<u>Score DN4 moyen</u>	6 [5, 6]	6[5, 6]	6[5, 6]	4 [4, 5.]	5.5 [4, 6]	0.0423
<u>Topographie des douleurs :</u>						
Tronc	2 (8%)	2 (14%)	0	1 (9%)	3 (9%)	<i>N.S</i>
Face	2 (8%)	2 (14%)	0	1 (11%)	3 (9%)	
Membre supérieur	17 (74%)	10(77%)	7 (70%)	4 (45%)	21 (66%)	
Membre inférieur	21 (92%)	12(93%)	9 (90%)	9 (100%)	30 (94%)	
<u>Type de douleur :</u>						
Engourdissement	2 (8%)	0	2 (20%)	1 (9%)	3 (9%)	<i>N.S</i>
Fourmillement	12 (52%)	6 (46%)	6 (60%)	5 (55%)	17 (53%)	
Décharge	14 (61%)	7 (54%)	7 (70%)	4 (45%)	18 (56%)	
Brulure	20 (87%)	11(86%)	9 (90%)	7 (82%)	27 (85%)	
Picotement	6 (25%)	4 (29%)	2 (20%)	0	6 (19%)	
Hyperalgie	4 (17%)	2 (15%)	2 (20%)	1 (9%)	5 (16%)	
<u>Signes végétatifs :</u>						
Total	8 (33%)	4 (31%)	4 (40%)	2 (22%)	10 (31%)	<i>N.S</i>
Dyshidrose	3 (13%)	2 (14%)	1 (10%)	1 (9%)	4 (12%)	
Flush	2 (8%)	1 (7%)	1 (10%)	0	2 (6%)	
Gastroparésie	1 (4%)	0	1 (10%)	1 (9%)	2 (6%)	
Constipation	1 (4%)	1 (5%)	0	2 (22%)	3 (9%)	
Hypotension orthostatique	2 (8%)	1 (7%)	1 (10%)	0	2 (6%)	
<u>Délai apparition NPF/ SSp (année)</u>	5 ± 5	5+/-4	5+/-5	-	-	<i>NA</i>

Tableau 4 : paramètres de l'ENMG des patients de la cohorte lors de la suspicion de NPF

	SSp NPF			SSp non NPF	TOTAL	<i>p value</i> NPF vs Sans NPF
	Total N=23	NPF LD N=13	NPF NLD N=10	N=9	N=32	
	Moyenne ± Ecart type ou Effectif (%)					
ENMG-no (%)	17 (74%)	12 (92%)	5 (50%)	5 (56%)	22 (69%)	
Paramètres ENMG – no (%):						
Conduction motrice :						
<u>Vitesse :</u>						
Médian droit	51.9 [41.4, 62.5]	54.1 [51.3, 57.7]	49 [41.7, 63.3]	68 [68.00, 68.00]	54 [43.4, 64.5]	N.S
SPE droit (sous col-cheville)	49.3 [43.4, 62.2]	49.3 [34.3, 64.3]	50.5 [47.4, 53.6]	48.6 [43.6, 53.2]	49.2 [39.9, 58.4]	
SPE gauche (sous col-cheville)	48 [42.2, 53.8]	49.8 [43.5, 56.3]	46.6 [43.8, 49.4]	53.2 [44.5, 61.5]	50 [42.5, 57.5]	
Ulnaire droit (sous coude-poignet)	62.1 [59.9, 64.3]	63 [60.9, 65]	60.5 [59, 62]	69 [55.8, 82.2]	63.5 [55.8, 71.2]	
<u>Amplitude :</u>						
Médian droit	7.66 [4.28, 11.04]	6.2 [4.1, 8.3]	9 [8, 10]	6.5	7.5 [4.12, 10.9]	N.S
SPE droit (sous col-cheville)	8.29 [5.8, 10.8]	9.1 [7.3, 10.9]	6.4 [4, 8.8]	9.4 [8.6, 10.2]	8.5 [6.5, 10.5]	
SPE gauche (sous col-cheville)	9 [6.4, 11.6]	9.5 [7.22, 11.8]	8.4 [6.1, 10.7]	10.1 [8.9, 11.3]	9.2 [7.2, 11.2]	
Ulnaire droit (sous coude-poignet)	6.31 [5.63, 7]	6 [5.5, 6.5]	6.32 [5.9, 6.7]	6 [5.5, 6.5]	6.2 [5.5, 6.9]	
SPI droit (sous genou-malléole interne)	7.27 [3.5, 11.07]	7.3 [3.6, 10.9]	7.2 [3.8, 10.6]	5.2 [2.2, 8.2]	6.9 [3.5, 10.3]	
SPI gauche (sous genou-malléole interne)	7.77±4.7	8.4±4.45	6.4±4.3	6.4±4.45	7.7±4.35	
<u>Latence :</u>						
SPE droit (sous col-cheville)	4.73 [1.25, 8.2]	3.3 [0.9, 6.2]	7.9 [4.9, 11]	4.3 [2.3, 6.3]	4.4 [1.7, 7.1]	N.S
SPE gauche (sous col-cheville)	4.6 [1.2, 8]	3.6 [1.3, 5.9]	6.9 [3.9, 9.9]	4 [2.3, 5.7]	4.3 [1.7, 6.9]	
Ulnaire droit (sous coude-poignet)	7.79 [5.9, 9.7]	8.9 [7.1, 10.6]	6.6 [5.9, 7.3]	9.6 [7.2, 12]	8.3 [6.3, 10.3]	
SPI droit (sous genou-malléole interne)	8.24 [4.9, 11.5]	9.9 [7.1, 13]	4.6 [3.8, 5.4]	11.1 [3.86, 18.3]	8.9 [3.9, 14]	
SPI gauche (sous genou-malléole interne)	8.86 [4.86, 12.86]	10.1 [6.5, 13.7]	5.5 [2.7, 8.3]	10.4 [4.65, 16.15]	9 [4, 13]	
<u>Onde F :</u>						
Ulnaire droit	28.27 [26.2, 30.4]	27.5 [26.7, 28.2]	30 [29, 31]	25.8 [22.9, 28.7]	25.4 [22.9, 27.9]	N.S
SPE droit	44.3 [27.6, 61]	48 [33, 63]	37.8 [35.6, 40.2]	32.7 [11.1, 54]	44.3 [24.3, 64.3]	
SPI droit	52.6 [47.9, 57.3]	51.3 [49.04, 53.5]	54.9 [48, 62]	49.6 [46.3, 53.9]	52.2 [47.7, 56.7]	
SPI gauche	51.75 [46.7, 56.8]	51 [47.9, 54.1]	53.5 [48.2, 58.8]	48.4 [44.7, 52.06]	51.8 [47.3, 56.3]	
SPE gauche	51.36 [42.7, 60]	51.8 [41.8, 61.8]	50.4 [45.6, 55.2]	37.5 [16.5, 58.5]	48.1 [33.1, 64.1]	
Conduction sensitive :						
<u>Vitesse :</u>						
Nerf sural droit	50.7 [44.3, 57.1]	51.1 [44.34, 57.9]	49.5 [46.9, 52.1]	52.1 [42.7, 61.5]	51 [43.8, 58.2]	N.S
Nerf sural gauche	47.78 [41.1, 54.5]	48.4 [40.5, 56.3]	45.8 [43.5, 48.1]	50.1 [38.4, 61.8]	47.9 [38.7, 57.1]	N.S
Nerf radial droit	63.61 [58.06, 69]	64 [58.3, 69.7]	63.3 [58.7, 67.9]	-	-	N.A
<u>Amplitude :</u>						
Nerf sural droit	15.56 [7.53, 23.6]	17 [8.5, 25.5]	12.1 [6.7, 17.5]	23 [10.3, 35.7]	15.6 [5.3, 25.8]	0.1704
Nerf sural gauche	15.56 [7.96, 23.2]	17 [9.5, 24.5]	12.3 [7.1, 17.5]	22.1 [12.9, 31.3]	15.6 [7.1, 24.1]	0.1221
Nerf radial droit	34.1 [11, 57.2]	32.5 [6.5, 58.5]	36.8 [20.1, 52.7]	-	-	N.A

Tableau 5 : caractéristiques de la biopsie cutanée des petites fibres des patients de la cohorte

	SSp NPF			SSp non NPF	TOTAL	<i>p value</i> <i>NPF vs</i> <i>sans NPF</i>
	Total N=23	NPF LD N=13	NPF NLD N=10	N=9	N=32	
	Moyenne ± Ecart type ou Effectif (%)					
Distale :						
Raréfaction des FNIE (fibres/mm)	4.23 [1.85, 6.61]	3 [1.35, 4.65]	5.7 [1.3.9, 7.5]	12 [9.17, 14.83]	6.49 [3.89, 9.09]	<0.0001
Signe précoce de dégénérescence- no (%)	3 (14%)	1 (11%)	2 (20%)	1 (9%)	4 (13%)	N.S
Densité sous épidermique – no (%):						0.0344
+	6 (26%)	5 (38%)	1 (10%)	0	6 (19%)	
++	5 (21%)	2 (14%)	3 (30%)	0	5 (14%)	
+++	10 (42%)	5 (36%)	5 (50%)	9 (100%)	19 (59%)	
Proximale :						
Raréfaction des FNIE (fibres/mm)	7.66 [4.49,10.83]	8.3 [5.78, 10.82]	6.9 [3.9, 6.9]	13.7 [11.1, 16.3]	9.43 [6.55, 12.3]	<0.0001
Signe précoce de dégénérescence- no (%)	3 (14%)	1 (11%)	2 (20%)	0	3 (10%)	N.S
Densité sous épidermique – no (%):						0.0889
+	1 (4%)	1 (7%)	0	0	1 (3%)	
++	7 (29%)	5 (32%)	2 (20%)	0	7 (19%)	
+++	13 (56.5%)	6 (46%)	7 (70%)	9 (100%)	23 (72%)	

II.3. Caractéristiques évolutives des patients de la cohorte après la biopsie cutanée

La cohorte a été suivie sur 11 ans en moyenne depuis le diagnostic de SSp (**tableau 6**).

Les atteintes systémiques nouvelles ou non résolutes concernaient 24 patients de la cohorte (77%), sans différence significative entre les groupes. Celles-ci sont dominées par les atteintes articulaires (68%, n=21), neurologiques périphériques (n=5, 15%), neurologiques centrales (18%, n=6), poussées de tuméfactions glandulaires (13%, n=4), atteintes pulmonaires (13%, n=4), altération de l'état général (9%, n=3), lymphadénopathie (6%, n=2), atteintes hématologiques (6%, n=2). Les atteintes neurologiques centrales et périphériques, les signes généraux et la lymphadénopathie étaient exclusifs aux patients avec NPF, de même que les signes d'activité biologique (6%, n=2). Le facteur rhumatoïde est présent pour 3 patients (9%), avec un taux moyen de bêta2microglobuline normal.

Après les différentes stratégies thérapeutiques sus citées, le syndrome sec était aggravatif dans 19% des cas (n=6) notamment chez les patients SSp avec NPF (22%, n=5), sans différence significative avec les patients SSp sans NPF. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur les critères d'efficacité thérapeutique sur les douleurs neuropathiques, neuf patients (28%) déclarant une amélioration des symptômes douloureux, dont 6 patients (25%) traités dans le cadre de la NPF. Parmi ces 6 patients, 2 patients (30%) ont été traités par corticoïdes, 3 patients (50%) par IG IV. Quatre des six patients (67%) présentaient une récurrence des douleurs neuropathiques au décours du suivi (deux patients traités par corticoïdes, et 3 patients traités par IG IV). Chez vingt-six patients (76%) les douleurs neuropathiques persistaient, dont 17 patients (75%) pris en charge pour leur NPF (4 patients traités par corticoïdes, et 3 patients traités par IG IV). Trois de ces patients (17%) aggravaient leurs symptômes douloureux (un patient traité par corticoïdes, aucun traité par IG IV).

Il est à noter que, parmi les patients traités par IG IV après le diagnostic de NPF, deux patients avaient bénéficié d'IG IV pour l'évolution en neuropathie des grosses fibres : un patient avait bénéficié de 24 cures mensuelles à 0,4g/kilo/cure, suivies d'une perfusion hebdomadaire à domicile au long cours, l'autre patient avait débuté les cures d'immunoglobulines intraveineuses à raison de 2g/kilo/cure, sur une poussée cutanée et neurologique sous la forme d'une neuropathie axonale de vascularite à cryoglobuline. Pour les autres patients, un avait bénéficié de 5 cures mensuelles à 0,4g/kg/cure, un autre avait reçu 5 cures mensuelles à 1g/kg/cure puis une nouvelle série de 5 cures devant une récurrence douloureuse de sa NPF 8 mois après (traitement poursuivi à raison de 12 cures mensuelles devant l'apparition d'une neuropathie des grosses fibres et l'absence de contrôle des douleurs neuropathiques). Enfin, deux patients avaient reçu 3 cures mensuelles à raison de 2g/kilo/cure (**tableau 6**).

Les symptômes persistants ou récidivants les plus fréquemment décrits étaient à type de brûlures (82%, n=26), décharges (66%, n=21), fourmillements (66%, n=21). Ils étaient principalement localisés aux membres inférieurs (87%, n=27), aux membres supérieurs (49%, n=15), toujours à moindre mesure au niveau de la face, des parties antérieures et dorsales du tronc (moins de 10% des patients). Les signes physiques retrouvés une allodynie (13%, n=4), une anomalie des ROT achilléens et rotuliens (13%, n=4) et des membres supérieurs (8%, n=3), l'hypoesthésie vibratoire (19%, n=6), cette dernière étant exclusive aux patients avec NPF. Aucun cas ne présentait de déficit moteur. Les atteintes végétatives étaient globalement stables (24%, n=8) (**tableau 6**).

Une neuropathie touchant les grosses fibres apparaissait chez 5 patients (16%). Elle concernait uniquement les patients SSp avec une NPF (n=5, 22%), avec un délai moyen d'apparition par rapport au diagnostic de NPF de 2 ans. Parmi ces 5 patients, la neuropathie axonale pure était statistiquement la plus représentée par rapport à l'atteinte démyélinisante pure ([n=4, 80%] versus [n=1, 20%], $p=0.0050$) (**tableau 6**). Ces neuropathies étaient purement sensitives.

Tableau 6 : caractéristiques évolutives de la cohorte après la biopsie cutanée

	SSp avec NPF			SSp non NPF	TOTAL	<i>p value</i> NPF vs sans NPF
	Total N=23	NPF LD N=13	NPF NLD N=10	N=9	N=32	
	Moyenne ± Ecart type ou Effectif (%)					
Caractéristique du SSp extraneurologique - no (%)						
Nombre de patient moyen- no (%)	19 (83%)	11 (79%)	8 (80%)	5 (63%)	24 (77%)	<i>N.S</i>
ESSDAI score moyen	8 [0,8]	6 [0,14]	11 [5.16]	3[0,6]	5 [0,10]	<i>N.S</i>
ESSDAI détaillé par atteinte – no (%) :±						
Signes généraux : (activité faible)	3 (13%)	0	3 (30%)	0	3 (9%)	<i>N.S</i>
Lymphopathie : (Activité modérée)	2 (8%)	1 (7%)	1 (10%)	0	2 (6%)	<i>N.S</i>
Atteinte articulaire :						
Activité faible :	16 (70%)	8 (62%)	8 (80%)	4 (45%)	20 (65%)	<i>N.S</i>
Activité élevée :	1 (4%)	1 (7%)	0	0	1 (3%)	
Atteinte glandulaire : (activité faible)	3 (13%)	0	3 (30%)	1 (9%)	4 (12%)	<i>N.S</i>
Atteinte pulmonaire : (Activité faible)	3 (13%)	2 (14%)	1 (10%)	1 (9%)	4 (12%)	<i>N.S</i>

	SSp avec NPF			SSp non NPF	TOTAL	<i>p value</i>
	Total N=23	NPF LD N=13	NPF NLD N=10	N=9	N=32	<i>NPF vs sans NPF</i>
	Moyenne ± Ecart type ou Effectif (%)					
Atteinte neurologique centrale :						
Activité modérée :	4 (17%)	2 (14%)	2 (20%)	0	4 (12%)	<i>N.S</i>
Activité élevée :	2 (8%)	1 (7%)	1 (10%)	0	2 (6%)	
Atteinte hématologique : (Activité faible)	1 (4%)	1 (7%)	0	1 (8%)	2 (6%)	<i>N.S</i>
Domaine biologique :(activité faible)	2 (14%)	1 (7%)	1 (10%)	0	2 (6%)	<i>N.S</i>
Facteur rhumatoïde - no (%) :	3 (23%)	1 (7%)	2 (20%)	0	3 (9%)	<i>N.S</i>
Béta2microglobuline - no (%) :	2.1 [1.8, 2.5]	2 [2,2.4]	2.6 [2,3.3]	2.14	2.1 [1.8, 2.4]	<i>N.S</i>
Aggravation du syndrome sec- no (%) :	5 (22%)	4 (31%)	1 (10%)	1 (8%)	6 (19%)	<i>N.S</i>
Efficacité thérapeutique - no (%) :						
Persistance des douleurs neuropathiques :	17 (75%)	10 (77%)	7 (70%)	7 (75%)	23 (74%)	
- Aggravation des douleurs :	3 (17%)	1 (9%)	2 (30%)	1 (3%)	4 (17%)	<i>N.S</i>
Amélioration des douleurs neuropathiques :	6 (25%)	4 (29%)	2 (20%)	3 (33%)	9 (28%)	
- Récidive des douleurs :	4 (66%)	3 (75%)	1 (50%)	0	4 (44%)	
Signes cliniques neurologiques persistants – no (%) :						
Allodynie :	3 (13%)	1 (8%)	2 (20%)	1 (9%)	4 (13%)	<i>N.S</i>
ROT diminués ou absents :						
Achilléen	3 (13%)	1 (8%)	2 (20%)	0	3 (9%)	
Rotulien	3 (13%)	2 (14%)	2 (20%)	1 (9%)	4 (13%)	<i>N.S</i>
Autre	1 (3%)	0	1 (10%)	1 (9%)	2 (6%)	
Hypoesthésie vibratoire :	6 (25%)	3 (21%)	3 (30%)	0	6 (19%)	<i>N.S</i>
Score DN4 moyen	5 [4, 6]	5 [4, 6]	5 [4, 6]	6.5 [5, 7.25]	5 [4, 6]	<i>N.S</i>
Topographie des douleurs :						
Tronc	1 (4%)	1 (7%)	0	1(13%)	2 (6%)	
Face	1 (4%)	1 (7%)	0	2 (25%)	3 (9%)	<i>N.S</i>
Membre supérieur	10 (42%)	5 (36%)	5 (50%)	5 (63%)	15 (48%)	
Membre inférieur	20 (87%)	12 (93%)	8 (80%)	7 (88%)	27 (87%)	
Type de douleur :						
Fourmillement	14 (61%)	7 (54%)	7 (70%)	7 (88%)	21 (68%)	
Décharge	15 (65%)	8 (62%)	7 (70%)	6 (75%)	21 (68%)	<i>N.S</i>
Brulure	20 (87%)	12 (93%)	8 (80%)	6 (75%)	26 (84%)	
Picotement	2 (8%)	1 (7%)	1 (10%)	1 (9%)	3 (9%)	
Hyperalgie	3 (13%)	1 (7%)	2 (20%)	1 (9%)	4 (12%)	
Signes végétatifs :						
no	6 (25%)	2 (14%)	4 (40%)	2 (20%)	8 (26%)	
Dyshidrose	3 (13%)	1 (7%)	2 (20%)	1 (9%)	4 (13%)	<i>N.S</i>
Gastroparésie	3 (13%)	1 (7%)	2 (20%)	0	3 (9%)	
Constipation	1 (4%)	1 (7%)	0	1 (9%)	2 (6%)	
Apparition d'une neuropathie des grosses fibres						
No (%)	5 (22%)	2 (14%)	3 (30%)	0	5 (16%)	<i>N.S</i>
Axonale/démyélinisante – no	4/1	2/0	2/1	0	4/1	0.0050
Délai apparition neuropathie grosse fibre/NPF (année)	2+/-2	1.5+/-1	2+/-3	-	-	<i>NA</i>

II.4. Comparatif entre les patients avec NPF pure et les patients avec NPF mixte (NGF)

Les caractéristiques initiales des patients ayant évolué en neuropathie touchant les grosses fibres sont résumées dans le **tableau 7**.

L'âge moyen au diagnostic du SSp de ces patients était de 55 ans. Il n'y avait pas de différence significative sur les critères diagnostiques du SSp par rapport aux patients ayant une NPF pure, avec une BGSA contributive au diagnostic chez 2 patients (40%), des FAN étaient présents chez 4 patients (80%), de spécificité SSA/Ro chez 2 patients (40%) et SSB/La chez un patient (20%). Un patient (20%) présentait une maladie auto-immune associée (lupus cutané éteint), ce même patient ayant une vascularite à cryoglobuline. Cent pourcent des patients avec une NPF mixte avaient une atteinte systémique (n=5) alors qu'elles concernaient 84% des patients (n=15) des NPF pures. Il n'y avait pas de différence significative de ces atteintes systémiques entre les deux groupes (score ESSDAI moyen de 6 [2, 10.5]), représentées par les atteintes articulaires (n=5, 100%), glandulaires (n=2, 40%), les signes généraux (n=2, 40%), les atteintes hématologiques (n=2, 40%) pour les patients avec une NPF mixte. Deux de ces patients (20%) avaient une hypergammaglobulinémie, un patient un facteur rhumatoïde élevé.

Sur le plan thérapeutique du SSp, il n'existait aucune différence significative chez les patients avec NPF mixte par rapport aux patients avec une NPF pure (**tableau 8**). Les substituts salivaires (n=4, 80%), les sécrétagogues (n=4, 80%), les substituts lacrymaux (n=3, 60%), les antalgiques de palier >I (n=3, 75%) étaient les principaux traitements symptomatiques utilisés avant le diagnostic de NPF. Deux patients (40%) avaient déjà pris de l'hydroxychloroquine. Un seul patient avait déjà bénéficié d'une corticothérapie, seul patient ayant bénéficié d'un traitement immunosuppresseur et par IG IV dans le cadre d'une vascularite à cryoglobuline.

L'examen neurologique lors de la suspicion de NPF était comparable entre les deux groupes (**tableau 7**). Chez les patients atteints de NPF mixte, les douleurs neuropathiques apparaissaient en moyenne en 4 ans après le diagnostic de SSp, dont trois patients ayant eu des douleurs neuropathiques au moins 7 ans après, 2 patients en moins d'un an. Ils ne se plaignaient pas plus que les patients atteints de NPF pure selon le score DN4. Le type de douleurs neuropathiques était similaire à la présentation de la cohorte (brûlures {n=4, 80%}, fourmillements {n=3, 60%}, picotements et décharges {n=2, 40%}), de même que la topographie, prédominante aux membres inférieurs (membres inférieurs {n=5 100%}, membres supérieurs {n=3, 60%}), sans atteinte d'autre segment du corps, par rapport aux patients avec NPF pure. Les signes végétatifs étaient peu représentés (n=2, 20%), et étaient similaires à la cohorte. Les ROT étaient abolis ou diminués chez deux patients (40%), avec une hypoesthésie vibratoire et une allodynie chez un patient (20%).

Tableau 7 : comparatif des caractéristiques initiales des patients SSp avec NPF pure et NPF mixte

	NPF pure N= 18	NPF mixte N=5	NPF total N=23	<i>p value</i>
	Moyenne ± Ecart type ou Effectif (%)			
Age au diagnostic du SSp (années)	55+/-10	55+/-4	55+/-9	<i>N.S</i>
Diagnostic de SSp- no (%) :				
<u>Syndrome sec oculaire objectif</u>	17 (95%)	3 (60%)	20 (87%)	<i>0.1073</i>
<u>Syndrome sec oculaire subjectif</u>	17 (95%)	4 (80%)	21 (92%)	<i>N.S</i>

	NPF pure N= 18	NPF mixte N=5	NPF total N=23	<i>p value</i>
	Moyenne ± Ecart type ou Effectif (%)			
<u>Syndrome sec buccal objectif</u>	12 (67%)	3 (60%)	15 (67%)	<i>N.S</i>
<u>Syndrome sec buccal subjectif</u>	16 (89%)	4 (80%)	20 (87%)	<i>N.S</i>
<u>Stade Chisholm BGSA III/IV (%)</u>	7 (39%)/8 (44%)	1(20%)/1 (20%)	8(34%)/9 (39%)	<i>N.S</i>
<u>FAN positifs</u>	14 (79%)	4 (80%)	18 (79%)	<i>N.S</i>
<u>Anti-SSA/Ro</u>	5 (28%)	2 (40%)	7 (30%)	<i>N.S</i>
<u>Anti-SSB/La</u>	2 (11%)	1 (20%)	3 (13%)	<i>N.S</i>
<u>MAI associée- no (%)</u>	5 (28%)	1 (20%)	6 (26%)	<i>N.S</i>
<u>Cryoglobuline no (%)</u>	0	1 (20%)	1 (4%)	<i>0.2174</i>
<u>Atteinte systémique du SSp – no (%)</u>				
<u>Nombre de patients</u>	15 (84%)	5 (100%)	20 (87%)	<i>N.S</i>
<u>ESSDAI score</u>	4 [2, 9.25]	7 [4, 12]	6 [2, 10.5]	<i>0.1747</i>
<u>Signes généraux</u>	1 (5%)	2 (40%)	3(13%)	<i>0.1073</i>
<u>Signes glandulaires</u>	2 (10%)	2 (40%)	4 (17%)	<i>0.1937</i>
<u>Signes articulaires</u>	14 (78%)	5 (100%)	19 (82%)	<i>N.S</i>
<u>Signes hématologiques</u>	1 (6%)	2 (40%)	3 (12%)	<i>0.1073</i>
<u>Atteinte cutanée</u>	2 (12%)	1 (20%)	3 (12%)	<i>N.S</i>
<u>Atteinte neurologique centrale</u>	3 (17%)	1 (20%)	4 (18%)	<i>N.S</i>
<u>Signes activité domaine biologique- no (%)</u>	4 (28%)	2 (40%)	6 (26%)	<i>N.S</i>
<u>Facteur rhumatoïde élevé – no (%)</u>	0	1 (20%)	1 (6%)	<i>N.S</i>
<u>Signes neurologiques :</u>				
<u>Score DN4</u>	6+/-1	6+/-2	6+/-1	<i>N.S</i>
<u>Délai survenue de douleurs neuropathiques/SSp (années)</u>	6+/-5	4+/-4	6+/-4	<i>N.S</i>
<u>Type de douleur :- no (%)</u>				
Fourmillements	9 (50%)	3 (60%)	12 (52%)	<i>N.S</i>
Décharges	12 (67%)	2 (40%)	14 (61%)	
Brulures	16 (89%)	4 (80%)	20 (87%)	
Picotements	4 (22%)	2 (40%)	6 (25%)	
Hyperalgies	3 (18%)	1 (20%)	4 (17%)	
<u>Topographie des douleurs : - no (%)</u>				
Membres supérieurs	14 (78%)	3 (60%)	17 (74%)	<i>N.S</i>
Membres inférieurs	16 (89%)	5 (100%)	21 (92%)	
Tronc	3 (17%)	0	3 (10%)	
Face	2 (11%)	0	2 (9%)	
<u>Allodynie – no (%)</u>	5 (28%)	1 (20%)	6 (25%)	<i>N.S</i>
<u>Signes végétatifs :No (%)</u>				
Total	6 (33%)	2 (40%)	8 (35%)	<i>N.S</i>
Dyshidrose	2 (11%)	1 (20%)	3 (13%)	
Bouffée de chaleur	2 (11%)	0	2 (9%)	
Gastroparésie	0	1 (20%)	1 (4%)	
Hypotension orthostatique	1 (6%)	1 (20%)	2 (9%)	
<u>ROT abolis ou diminués.No (%)</u>	4 (22%)	2 (40%)	6 (26%)	<i>N.S</i>
<u>Hypoesthésie No (%)</u>				
Vibratoire	3 (17%)	1 (20%)	4 (17%)	<i>N.S</i>
Autre	0	1 (20%)	1 (4%)	

Tableau 8 : traitement reçu par les patients ayant une NPF

	NPF pure N= 18	NPF mixte N=5	NPF total N=23	<i>p value</i>
	Moyenne ± Ecart type ou Effectif (%)			
Traitements antérieurs – no (%)				
Substituts lacrymaux- no (%)	9 (50%)	3 (60%)	12 (52%)	<i>N.S</i>
Substituts salivaires- no (%)	9 (50%)	4 (80%)	13 (58%)	<i>N.S</i>
Sécrétagogue- no (%)	10 (59%)	4 (80%)	14 (64%)	<i>N.S</i>
Hydroxychloroquine – no (%)	8 (44%)	2 (40%)	10 (43%)	<i>N.S</i>
Corticothérapie- no (%) _{↓↓↓}	3 (17%)	1 (20%)	4 (17%)	<i>N.S</i>
Immunosuppresseurs/immunomodulateurs - no (%)	4 (22%)	1 (20%)	5 (22%)	<i>N.S</i>
Immunoglobulines intraveineuses	1 (5%)	1 (20%)	2 (8%)	<i>N.S</i>
Antalgiques palier > I- no (%)	11 (61%)	3 (75%)	14 (64%)	<i>N.S</i>
Antalgiques neurotropes- no (%) _{↓↓}	8 (44%)	2 (40%)	10 (42%)	<i>N.S</i>
Antidépresseurs- no (%) _{↓↓↓}	5 (28%)	2 (40%)	7 (29%)	<i>N.S</i>
Traitement depuis le diagnostic de NPF – no (%)				
Substituts lacrymaux	11 (61%)	3 (60%)	14 (61%)	<i>N.S</i>
Substituts salivaires	11 (61%)	4 (80%)	15 (65%)	<i>N.S</i>
Sécrétagogue	13 (69%)	4 (80%)	15 (65%)	<i>N.S</i>
Hydroxychloroquine	4 (22%)	2 (40%)	6 (25%)	<i>N.S</i>
Corticoïdes:	8 (44%)	2 (40%)	10 (43%)	<i>N.S</i>
pour NPF	6 (75%)	1 (50%)	7 (64%)	<i>N.S</i>
Immunoglobulines intraveineuses	2 (11%)	4 (80%)	6 (25%)	0.0078
Immunosuppresseurs/immunomodulateurs	3 (17%)	2 (40%)	5 (22%)	<i>N.S</i>
Antalgiques palier > I	14 (78%)	4 (80%)	18 (78%)	<i>N.S</i>
Antalgiques neurotropes	14 (78%)	5 (100%)	19 (83%)	<i>N.S</i>
Antidépresseurs	13 (72%)	4 (80%)	17 (74%)	<i>N.S</i>

Les 5 patients avec une NPF mixte avaient bénéficié d'un ENMG, lors de la suspicion de NPF (**tableau 9**). Sur les paramètres moteurs, seule la vitesse de conduction du nerf médian était significativement plus faible chez les patients avec NPF pure par rapport aux patients avec NPF mixte (49.1 m/s [37, 61.3] *versus* 57.7 m/s [57.2, 58.2], $p=0.0201$). De plus les amplitudes du SPE droit étaient significativement plus faibles chez les patients atteints de NPF mixte par rapport aux patients avec NPF pure (4.2µV [3.4, 5] *versus* 9.6µV [9.1, 11.1], $p=0.0031$) à l'inverse des amplitudes du nerf ulnaire (7.2µV [6.7, 7.4] *versus* 6.1µV [5.8, 6.4], $p=.0043$). Enfin, les latences distales du SPE droit étaient significativement plus hautes chez les patients avec NPF mixte par rapport aux patients avec NPF pure (10.4 ms [9.2, 11.6] *versus* 3ms [1.6, 4.4], $p=0.0032$) de même que le SPE gauche (9.2ms [7.6, 10.8] *versus* 3ms [2.4], $p=0.0179$), contrairement aux latences du SPI droit (5.5 ms [2.3, 8.7] *versus* 9 ms [5.9, 12], $p=0.0573$) et gauche (4.3 ms [3.5, 5.1] *versus* 10.5 ms [7.3, 13.8], $p=0.0027$). Sur les paramètres sensitifs, les vitesses de conduction sensitive n'étaient pas anormales quel que soit le groupe. En revanche, il était mis en évidence une amplitude des potentiels sensitifs significativement plus basse chez les patients avec une NPF mixte par rapport aux patients avec une NPF pure dans le nerf sural droit (7.6µV [4, 11.2] *versus* 18µV [10.6, 25.4], $p=0.0178$), le nerf sural gauche (8.7 µV [4.3, 13.1] *versus* 18µV [11, 25], $p=0.0294$), sans qu'elles ne soient anormalement basses par rapport aux valeurs de référence du service.

Tableau 9 : caractéristiques ENMG initiales chez les patients avec NPF

	NPF pure N= 19	NPF mixte N=5	NPF total N=24	<i>p value</i>
	Moyenne ± Ecart type ou Effectif (%)			
ENMG-no (%)	16 (84%)	5 (100%)	21 (92%)	
Paramètres ENMG :				
Conduction motrice :				
<u>Vitesse :</u>				
Médian droit	49.1 [37, 61.3]	57.7 [57.2, 58.2]	51.98 [41.4, 62.6]	0.0201
SPE droit (sous col-cheville)	49.5 [35.2, 63.8]	48.8 [40.1, 57.5]	49.3 [36.9, 62.3]	<i>N.S</i>
SPE gauche (sous col-cheville)	50 [44,56]	45.2 [41.8, 48.6]	48 [42.2, 53.8]	<i>N.S</i>
Ulnaire droit (sous coude-poignet)	62.4 [60,64.8]	61.2 [59.3, 63.1]	62.1 [58.8, 63.2]	<i>N.S</i>
<u>Amplitude :</u>				
Médian droit	6.5 [4.8, 8.2]	11.1 [5.3, 16.9]	7.66 [4.3, 11]	<i>N.S</i>
SPE droit (sous col-cheville)	9.6 [9.1, 11.1]	4.2 [3.4, 5]	8.29 [5.8, 10.8]	0.0031
SPE gauche (sous col-cheville)	9.9 [9.1, 10.7]	6.1 [2.3, 10.3]	9 [6.4, 11.6]	<i>N.S</i>
Ulnaire droit (sous coude-poignet)	6.1 [5.8, 6.4]	7.2 [6.7, 7.4]	6.31 [5.6, 7]	0.0043
SPI droit (sous genou-malléole interne)	6.8 [3,10.6]	9 [5.1, 12.9]	7.27 [3.5, 11.1]	<i>N.S</i>
SPI gauche (sous genou-malléole interne)	7.6 [2.9, 12.4]	8.3 [2.9, 13.7]	7.77 [4.1, 10.5]	<i>N.S</i>
<u>Latence :</u>				
SPE droit (sous col-cheville)	3 [1.6, 4.4]	10.4 [9.2, 11.6]	4.73 [1.25, 8.2]	0.0032
SPE gauche (sous col-cheville)	3 [2,4]	9.2 [7.6, 10.8]	4.6 [1.2, 8]	0.0179
Ulnaire droit (sous coude-poignet)	7.8 [6.2, 9.4]	6.9 [6.3, 7.8]	7.79 [5.9, 9.7]	<i>N.S</i>
SPI droit (sous genou-malléole interne)	9 [5.9, 12]	5.5 [2.3, 8.7]	8.24 [4.9, 11.5]	0.0573
SPI gauche (sous genou-malléole interne)	10.5 [7.3, 13.8]	4.3 [3.5, 5.1]	8.86 [4.9, 12.9]	0.0027
<u>Onde F :</u>				
Ulnaire droit	27.8 [26.8, 28.8]	30.3 [26.3, 34.3]	28.27 [26, 30.4]	
SPE droit	46.9 [54.9, 61]	35.9 [11.9, 60]	44.3 [27.6, 61]	<i>N.S</i>
SPI droit	52 [47,56]	52.9 [46.5, 59.3]	52.6 [47.9, 57.3]	
SPI gauche	52 [48.4, 55.6]	53.6 [41.4, 65.8]	51.75 [46.7, 56.7]	
SPE gauche	51.4 [41.4, 61.4]	51.3 [46.8, 55.8]	51.36 [42.7, 60]	
Conduction sensitive :				
<u>Vitesse :</u>				
Nerf sural droit	52.2 [45.9, 58.5]	47.1 [43.8, 50.4]	51 [43.8, 58.3]	
Nerf sural gauche	47.7 [40.1, 55.6]	47.4 [43.1, 50.1]	47.9 [38.7, 57.1]	<i>N.S</i>
Nerf radial droit	64.7 [59.7, 70.7]	61.1 [57.3, 64.9]	62.9 [57.4, 68.4]	
<u>Amplitude :</u>				
Nerf sural droit	18 [10.6, 25.4]	7.6 [4,11.2]	15.6 [5.3, 25.9]	0.0178
Nerf sural gauche	18 [11,25]	8.7 [4.3, 13.1]	15.6 [7.1, 24.1]	0.0294
Nerf radial droit	38.6 (26.1)	24.1 (11.8)	34.12 (23.30)	<i>N.S</i>

Il n'existait pas de différence significative sur les données de la biopsie cutanée entre les deux groupes. Chez les patients avec une NPF mixte, le délai diagnostique de la NPF par rapport au SSp était en moyenne de 3 ans. Chez 3 patients (60%), le délai diagnostique était de moins d'un an. Ils présentaient tous une raréfaction des FNIE nerveuses distales (4.51±/1.79 fibres/mm). Quatre patients (80%) présentaient une raréfaction des FNIE proximales (7.31±/4.03 fibres/mm). Trois patients (60%) présentaient une NPF NLD, 2 patients (40%) une NPF LD. Un patient (20%) présentait des signes précoces de dégénérescence distale et

proximale. Quatre patients (80%) présentaient une densité des FNSE diminuée en distal, deux patients (40%) en proximal (**tableau 10**).

Tableau 10 : caractéristiques de la biopsie cutanée des patients avec NPF pure par rapport aux patients avec NPF mixte au diagnostic de NPF

	NPF pure N= 18	NPF mixte N=5	NPF total N=23	<i>p value</i>
	Moyenne ± Ecart type ou Effectif (%)			
Biopsie cutanée :				
<u>Distale :</u>				
Raréfaction des FNIE (mm)	4.51+/-2.57	4.51+/-1.79	4.23+/-2.38	<i>N.S</i>
Signe précoce de dégénérescence- no (%)	2 (12%)	1 (20%)	3 (14%)	<i>N.S</i>
Densité sous épidermique – no (%):				<i>N.S</i>
+	4 (22%)	2 (40%)	6 (26%)	
++	3 (18%)	2 (40%)	5 (21%)	
+++	9 (50%)	1 (20%)	10 (42%)	
<u>Proximale :</u>				
Raréfaction des FNIE (mm)	7.31+/-3.	7.31+/-4.03	7.66+/-3.17	<i>N.S</i>
Signe précoce de dégénérescence- no (%)	2 (12%)	1 (20%)	3 (14%)	<i>N.S</i>
Densité sous épidermique – no (%):				<i>N.S</i>
+	1 (5%)	0	1 (4%)	
++	5 (29%)	2 (40%)	7 (29%)	
+++	10 (59%)	3 (60%)	13 (56.5%)	
Délai apparition NPF/SSp (années)	6+/-5	3+/-5	5+/-5	<i>N.S</i>
NPF LD/ NPF NLD – no (%)	11 (61%)/7 (39%)	2 (40%)/3 (60%)	13 (57%)/10 (43%)	<i>N.S</i>

La stratégie thérapeutique mise en place après le diagnostic de NPF des patients avec une NPF mixte est résumée dans le **tableau 8**. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative par rapport aux patients avec NPF pure concernant les traitements symptomatiques, leur consommation suivant la même tendance que l'ensemble de la cohorte, c'est-à-dire une hausse de prescription (**tableau 8**). Un seul patient avec une NPF mixte avait bénéficié d'une corticothérapie dans le cadre de la NPF alors qu'elle concernait 6 patients avec une NPF pure (*N.S*). En revanche, il y avait plus de patients avec NPF mixte qui avaient bénéficié d'IG IV par rapport aux patients NPF pures ($\{n=4 (80\%)\}$ *versus* $\{n=2 (11\%)\}$, $p = 0.0078$). Il est à noter que deux de ces patients étaient traités pour l'évolution vers une neuropathie axonale (un patient atteint d'une vascularite à cryoglobuline). Un de ces patients bénéficiait ensuite de cures une fois par semaine permettant une stabilisation des signes neurologiques.

Les caractéristiques de l'évolution des patients NPF ayant évolué vers une neuropathie des grosses fibres sont détaillées dans le **tableau 11**. Au cours de l'évolution, les atteintes systémiques du SSp sont comparables entre les deux groupes, sur le nombre d'atteintes, le score ESSDAI, et les signes biologiques, dominées par les atteintes articulaires, glandulaires, les signes généraux, les atteintes neurologiques centrales et la progression en neuropathie des grosses fibres. Aucun des patients avec une NPF mixte n'avait d'atteinte hématologique, ni de signe d'activité biologique.

De même, il n'existait pas de différence statistiquement significative sur l'efficacité thérapeutique. Chez les patients avec NPF mixte, il persistait des douleurs neuropathiques chez 2 patients (40%) (un seul patient traité par IG IV), dont un patient présentant une aggravation de celles-ci et qui n'avait pas bénéficié de corticothérapie ou d'IG IV dans le cadre de la NPF. Trois patients (60%) amélioraient leurs douleurs neuropathiques, tous présentaient une récurrence ultérieure (tous traités par IG IV, dont un patient par corticoïdes). Parmi ces trois patients, un patient avait bénéficié d'une corticothérapie, trois patients d'immunoglobulines intraveineuses. Le type de douleurs neuropathiques persistantes ou récidivantes était stable par rapport à la présentation initiale (brûlures {n=4, 80%}, décharges {n=2,40%}, fourmillements {n=2, 40%}, N.S), de même que la topographie (membres inférieurs {n=4, 80%}, membres supérieurs {n=2 40%}, N.S). Les signes végétatifs étaient stables également (n=2, 40%). Les signes cliniques étaient évolutifs de manière statistiquement significative sur l'hypoesthésie vibratoire ({n=4, 80%} versus {n=2, 11%}, $p=0.0078$), et l'hypoesthésie sensitive autre ({n=2, 40%} versus {n=4, 80%}, $p=0.0395$) Aucun patient ne présentait de déficit moteur.

L'évaluation ENMG finale ne retrouvait pas de différence significative entre les patients avec NPF pure et NPF mixte sur les paramètres moteurs (**tableau 12, annexe 8**). Il n'existe pas d'aggravation apparente des vitesses de conduction motrice ni des ondes F quel que soit le type de NPF (**tableau 12, annexe 8**). En revanche, seules les amplitudes motrices des SPE semblent apparemment baisser au cours du temps pour les patients avec une NPF pure, alors qu'il n'existe pas de variation de celles-ci chez les patients atteints de NPF mixte (**tableau 12, annexe 8**). De même, la latence de conduction des SPE des patients avec NPF pure semblent visuellement augmenter au cours du temps, alors qu'elles restent stables chez les patients atteints de NPF mixte (**tableau 12, annexe 8**). Sur les paramètres sensitifs, les vitesses de conduction étaient restées apparemment stables quel que soit le groupe (**tableau 12, annexe 8**). En revanche, les amplitudes étaient franchement abaissées et anormales de manière significative chez les patients avec NPF mixte par rapport aux patients avec NPF pure sur le nerf sural droit (4.6 μ V [3.2, 5.3] versus 22.3 μ V [15.5, 29.1], $p=0.0061$), et le nerf radial droit (20.9 [13.4, 28.5] versus 45 [29.9,65.1], $p=0.0397$), à la limite de la significativité sur le nerf sural gauche (6.1 μ V [4.5, 7.7] versus 22.3 μ V [11.2, 37.8], $p=0.0571$)(**tableau 12, annexe 8**). Les amplitudes des potentiels sensitifs ne s'étaient pas visuellement aggravées par rapport à l'ENMG initial chez les patients atteints de NPF pure (**tableau 12, annexe 8**).

Tableau 11 : comparatif des caractéristiques évolutives des patients avec NPF

	NPF pure N= 18	NPF mixte N=5	NPF total N=23	<i>p value</i>
	Moyenne \pm Ecart type ou Effectif (%)			
Evolution clinique et biologique – no (%)				
Nombre atteintes systémiques- no (%)	14 (78%)	5 (100%)	19 (83%)	<i>N.S</i>
ESSDAI score	7+/-8	14+/-6	8+/-8	<i>N.S</i>
Signes généraux	1 (6%)	2 (40%)	3 (13%)	<i>N.S</i>
Atteintes glandulaires	1 (6%)	2 (40%)	3 (13%)	<i>N.S</i>
Atteintes articulaires	13 (73%)	4 (80%)	17 (74%)	<i>N.S</i>
Lymphadénopathie	2 (11%)	0	2 (8%)	<i>N.S</i>
Atteintes musculaires	0	1 (20%)	1 (4%)	<i>N.S</i>
Atteintes cutanées	0	1 (20%)	1 (4%)	<i>N.S</i>

	NPF pure N= 18	NPF mixte N=5	NPF total N=23	<i>p value</i>
	Moyenne ± Ecart type ou Effectif (%)			
Atteintes pulmonaires	2 (11%)	1 (20%)	3 (13%)	<i>N.S</i>
Atteintes neurologiques centrales	5 (27%)	1 (20%)	6 (25%)	<i>N.S</i>
Atteintes hématologiques	1 (5%)	0	1 (4%)	<i>N.S</i>
Signes d'activité biologique :	2 (11%)	0	2 (8%)	<i>N.S</i>
Facteur rhumatoïde - no (%)	2 (11%)	1 (20%)	3 (13%)	<i>N.S</i>
Aggravation du syndrome sec- no (%)	3 (17%)	2 (40%)	5 (22%)	<i>N.S</i>
Efficacité thérapeutique : no (%)				
<u>Persistance des douleurs neuropathiques :</u>	15 (83%)	2 (40%)	17 (74%)	0.0886
- Aggravation des douleurs :	2 (13%)	1 (50%)	3 (17%)	<i>N.S</i>
<u>Amélioration des douleurs neuropathiques :</u>	3 (16%)	3 (60%)	6 (25%)	<i>N.S</i>
- Récidive des douleurs :	1 (30%)	3 (100%)	4 (66%)	<i>N.S</i>
Signes neurologiques				
<u>Allodymie:</u>	5 (27%)	0	5 (21%)	<i>N.S</i>
<u>ROT diminués ou absents :</u>				
Achilléen	1 (6%)	2 (40%)	3 (13%)	
Rotulien	1 (6%)	2 (40%)	3 (13%)	<i>N.S</i>
Autre	0	1 (20%)	1 (4%)	
<u>Hypoesthésie vibratoire:</u>	2 (11%)	4 (80%)	6 (25%)	0.0078
<u>Hypoesthésie autre</u>	0	2 (40%)	2 (8%)	0.0395
<u>Score DN4 moyen</u>	5+/-2	5+/-4	5+/-2	<i>N.S</i>
<u>Topographie des douleurs :</u>				
Membre supérieur	8 (44%)	2 (40%)	10 (42%)	
Membre inférieur	16 (89%)	4 (80%)	20 (87%)	<i>N.S</i>
Autre	3 (17%)	0	3 (13%)	
<u>Type de douleur :</u>				
Fourmillement	12 (67%)	2 (40%)	14 (61%)	
Décharge	13 (67%)	2 (40%)	15 (65%)	<i>N.S</i>
Brulure	16 (89%)	4 (80%)	20 (88%)	
<u>Signes végétatifs- no (%)</u>				
Total	4 (21%)	2 (40%)	6 (25%)	
Dyshidrose	2 (11%)	1 (20%)	3 (13%)	<i>N.S</i>
Bouffée de chaleur	1 (6%)	0	1 (4%)	
Gastroparésie	2 (11%)	1 (20%)	3 (13%)	

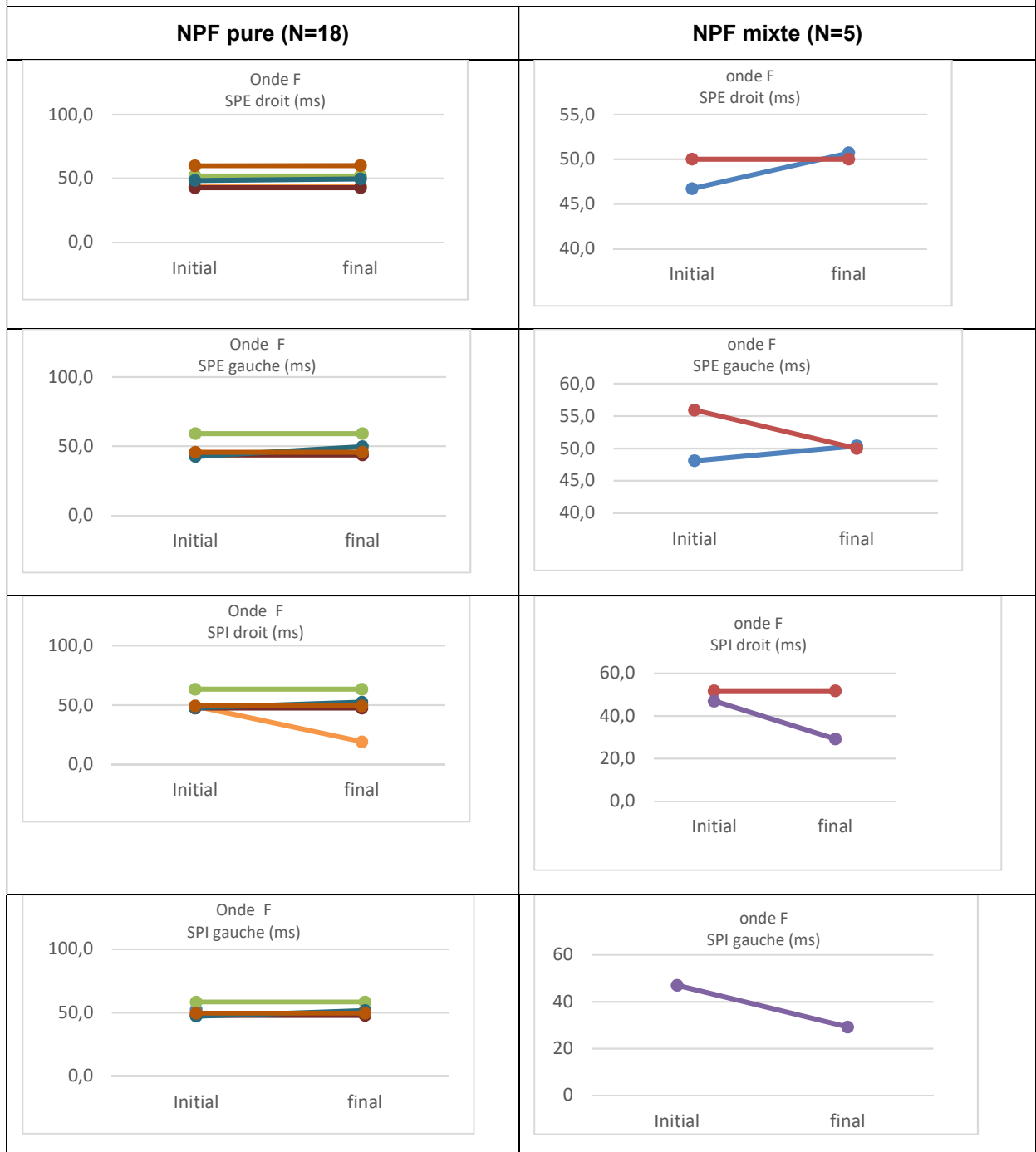
Tableau 12 : comparatif des ENMG à l'état initial et les ENMG en fin de suivi des patients avec NPF

Conduction motrice	
NPF pure (N=18)	NPF mixte (N=5)
<p>vitesse SPE droit (sous col-cheville) (m/s)</p>	<p>vitesse SPE droit (sous col-cheville) (m/s)</p>
<p>vitesse SPE gauche (sous col-cheville) (m/s)</p>	<p>vitesse SPE gauche (sous col-cheville) (m/s)</p>
<p>amplitude de conduction SPE droit (sous col-cheville) (µV)</p>	<p>amplitude de conduction SPE droit (sous col-cheville)(µV)</p>
<p>amplitude de conduction SPE gauche (sous col-cheville) (µV)</p>	<p>amplitude de conduction SPE gauche(sous col-cheville) (µV)</p>
<p>amplitude de conduction SPI droit (sous genou-malléole interne) (µV)</p>	<p>amplitude de conduction SPI droit (sous genou-malléole interne) (µV)</p>

Conduction motrice

NPF pure (N=18)	NPF mixte (N=5)
<p>amplitude de conduction SPI gauche(sous genou-malléole interne) (μV)</p>	<p>amplitude de conduction SPI gauche (sous genou-malléole interne) (μV)</p>
<p>Latence de conduction SPE droit(sous col-cheville) (ms)</p>	<p>latence de conduction SPE droit (sous col-cheville)(ms)</p>
<p>Latence de conduction SPE gauche (sous col-cheville) (ms)</p>	<p>latence de conduction SPEgauche (sous col-cheville)(ms)</p>
<p>Latence de conduction SPI droit (sous genou-malléole interne) (ms)</p>	<p>latence de conduction SPIdroit(sousgenou-malléole interne) (ms)</p>
<p>Latence de conduction SPI gauche (sous genou-malléole interne) (ms)</p>	<p>latence de conduction SPI gauche (sous genou-malléole interne) (ms)</p>

Conduction motrice



Conduction sensitive																			
NPF pure (N=18)	NPF mixte (N=5)																		
<p>Vitesse nerf sural droit (m/s)</p> <table border="1"> <caption>Vitesse nerf sural droit (m/s) - NPF pure</caption> <thead> <tr><th>Initial</th><th>Final</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>~58</td><td>~60</td></tr> <tr><td>~55</td><td>~58</td></tr> <tr><td>~50</td><td>~52</td></tr> </tbody> </table>	Initial	Final	~58	~60	~55	~58	~50	~52	<p>vitesse nerf sural droit (m/s)</p> <table border="1"> <caption>vitesse nerf sural droit (m/s) - NPF mixte</caption> <thead> <tr><th>Initial</th><th>Final</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>~50</td><td>~55</td></tr> <tr><td>~45</td><td>~48</td></tr> </tbody> </table>	Initial	Final	~50	~55	~45	~48				
Initial	Final																		
~58	~60																		
~55	~58																		
~50	~52																		
Initial	Final																		
~50	~55																		
~45	~48																		
<p>Vitesse nerf sural gauche (m/s)</p> <table border="1"> <caption>Vitesse nerf sural gauche (m/s) - NPF pure</caption> <thead> <tr><th>Initial</th><th>Final</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>~55</td><td>~58</td></tr> <tr><td>~45</td><td>~48</td></tr> <tr><td>~40</td><td>~42</td></tr> </tbody> </table>	Initial	Final	~55	~58	~45	~48	~40	~42	<p>vitesse nerf sural gauche (m/s)</p> <table border="1"> <caption>vitesse nerf sural gauche (m/s) - NPF mixte</caption> <thead> <tr><th>Initial</th><th>Final</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>~50</td><td>~48</td></tr> <tr><td>~45</td><td>~42</td></tr> </tbody> </table>	Initial	Final	~50	~48	~45	~42				
Initial	Final																		
~55	~58																		
~45	~48																		
~40	~42																		
Initial	Final																		
~50	~48																		
~45	~42																		
<p>Vitesse nerf radial droit (m/s)</p> <table border="1"> <caption>Vitesse nerf radial droit (m/s) - NPF pure</caption> <thead> <tr><th>Initial</th><th>Final</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>~70</td><td>~65</td></tr> <tr><td>~60</td><td>~58</td></tr> </tbody> </table>	Initial	Final	~70	~65	~60	~58	<p>vitesse nerf radial droit (m/s)</p> <table border="1"> <caption>vitesse nerf radial droit (m/s) - NPF mixte</caption> <thead> <tr><th>Initial</th><th>Final</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>~65</td><td>~62</td></tr> <tr><td>~55</td><td>~50</td></tr> </tbody> </table>	Initial	Final	~65	~62	~55	~50						
Initial	Final																		
~70	~65																		
~60	~58																		
Initial	Final																		
~65	~62																		
~55	~50																		
<p>amplitude nerf sural droit (µV)</p> <table border="1"> <caption>amplitude nerf sural droit (µV) - NPF pure</caption> <thead> <tr><th>Initial</th><th>Final</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>~35</td><td>~30</td></tr> <tr><td>~28</td><td>~25</td></tr> <tr><td>~22</td><td>~20</td></tr> <tr><td>~15</td><td>~14</td></tr> </tbody> </table>	Initial	Final	~35	~30	~28	~25	~22	~20	~15	~14	<p>amplitude nerf sural droit (µV)</p> <table border="1"> <caption>amplitude nerf sural droit (µV) - NPF mixte</caption> <thead> <tr><th>Initial</th><th>Final</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>~8</td><td>~5</td></tr> <tr><td>~5</td><td>~4</td></tr> <tr><td>~4</td><td>~3</td></tr> </tbody> </table>	Initial	Final	~8	~5	~5	~4	~4	~3
Initial	Final																		
~35	~30																		
~28	~25																		
~22	~20																		
~15	~14																		
Initial	Final																		
~8	~5																		
~5	~4																		
~4	~3																		
<p>amplitude nerf sural gauche (µV)</p> <table border="1"> <caption>amplitude nerf sural gauche (µV) - NPF pure</caption> <thead> <tr><th>Initial</th><th>Final</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>~45</td><td>~48</td></tr> <tr><td>~25</td><td>~28</td></tr> <tr><td>~20</td><td>~22</td></tr> <tr><td>~10</td><td>~12</td></tr> </tbody> </table>	Initial	Final	~45	~48	~25	~28	~20	~22	~10	~12	<p>amplitude nerf sural gauche (µV)</p> <table border="1"> <caption>amplitude nerf sural gauche (µV) - NPF mixte</caption> <thead> <tr><th>Initial</th><th>Final</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>~6</td><td>~6</td></tr> <tr><td>~4</td><td>~6</td></tr> <tr><td>~4</td><td>~5</td></tr> </tbody> </table>	Initial	Final	~6	~6	~4	~6	~4	~5
Initial	Final																		
~45	~48																		
~25	~28																		
~20	~22																		
~10	~12																		
Initial	Final																		
~6	~6																		
~4	~6																		
~4	~5																		
<p>amplitude nerf radial droit (µV)</p> <table border="1"> <caption>amplitude nerf radial droit (µV) - NPF pure</caption> <thead> <tr><th>Initial</th><th>Final</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>~60</td><td>~60</td></tr> <tr><td>~50</td><td>~52</td></tr> </tbody> </table>	Initial	Final	~60	~60	~50	~52	<p>amplitude nerf radial droit (µV)</p> <table border="1"> <caption>amplitude nerf radial droit (µV) - NPF mixte</caption> <thead> <tr><th>Initial</th><th>Final</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>~35</td><td>~30</td></tr> <tr><td>~25</td><td>~25</td></tr> <tr><td>~8</td><td>~10</td></tr> </tbody> </table>	Initial	Final	~35	~30	~25	~25	~8	~10				
Initial	Final																		
~60	~60																		
~50	~52																		
Initial	Final																		
~35	~30																		
~25	~25																		
~8	~10																		

III. DISCUSSION

III.1. Prévalence de la NPF au cours du SSp et profil clinico-biologique : intérêt de la biopsie cutanée

Parmi les 32 patients atteints de SSp de notre cohorte, 23 (69%) avaient une NPF confirmée à la biopsie cutanée. Cette prévalence corrobore les quatre études précédentes concernant l'imputabilité de la NPF dans les tableaux douloureux chroniques au cours du SSp, de *Fauchais et al*, de *Chai et al*, de *Sène et al* et *Goransson et al* (**30, 37, 38, 34**). La première mettait en évidence une NPF dans plus de 90% des cas d'une cohorte de 14 patients SSp avec douleurs neuropathiques à ENMG normal (**30**). La deuxième étude concernait 20 patients SSp avec une symptomatologie à type de *burning feet*, et mettait en évidence une NPF pure à ENMG normal chez 7 patients (35%), en plus de 6 patients (30%) ayant une NPF considérée comme mixte, définie comme associée à une neuropathie des grosses fibres à l'ENMG (**37**). Dans la troisième étude, la NPF était la neuropathie associée au SSp la plus fréquente chez 30 patients atteints de neuropathies périphériques associées au SSp, (30%) (**38**). En revanche, la dernière étude a rapporté une prévalence moindre de 6% de patients atteints d'une NPF NLD parmi les 34 patients ayant une neuropathie périphérique sensitive pure chez 62 patients atteints d'un SSp(**34**). Cette variabilité de prévalence des NPF dans le SSp provient des critères d'inclusions différents des études précédentes.

De même, le profil du SSp des patients avec NPF de notre cohorte est représentatif des études antérieures, sans toutefois montrer de différences par rapport aux patients sans NPF se présentant avec des douleurs neuropathiques. Tous étaient de sexe féminin, d'un âge moyen de 53 ans, et plus de 80% d'entre eux présenteront un SSp sur la base d'un syndrome sec occulo-buccal subjectif et/ou objectif, une BGSA contributive et des FAN positifs, dont moins d'un tiers était de spécificité SSA/Ro ou SSB/La (**4, 7, 28, 30, 39, 55**). Une seule étude a retrouvé une prévalence presque équivalente d'hommes et de femmes(**41**). Le fait qu'il n'y ait pas 100% des patients avec des FAN positifs et/ou une BGSA contributive provient de l'évolution des critères diagnostiques du SSp depuis la découverte de la pathologie dans les années 1980, certains de nos patients ayant été diagnostiqués dans les années 1990-2000. Cette classification a tendance à être plus précise et objective afin de porter un diagnostic de certitude des patients suspects de SSp, quel que soit le mode d'entrée dans la maladie (**7, 55, 56**). En effet, la prévalence des atteintes systémiques du SSp était forte et variée dans notre cohorte (87%), dominées par les atteintes articulaires et les poussées de tuméfactions glandulaires (critères aux pondérations les plus faibles sur le score ESSDAI), mais les atteintes neurologiques centrales, cutanées et la lymphadénopathie (critères aux pondérations les plus fortes) étaient exclusives aux patients SSp avec NPF. Ces dernières concernaient un nombre faible de patients (moins de 20%), suffisant pour expliquer le score ESSDAI élevé des patients avec NPF. Nos constatations sont en désaccord avec la littérature seulement sur la prévalence des atteintes systémiques (souvent faible) et l'âge (patients généralement plus âgés) (**30, 36, 38, 56**). Nous soulignons un SSp peu ou moyennement actif selon le score ESSDAI des patients SSp atteints de douleurs neuropathiques. Ce constat est d'autant plus vrai que notre prévalence des signes d'activité biologique est faible dans notre cohorte (n=6, 25%), en accord avec la littérature portant sur les neuropathies sensitives au cours du SSp (**8,28, 34-39, 41, 56, 59**).

De manière générale, les manifestations cliniques neurologiques périphériques précèdent le diagnostic de SSp en particulier le syndrome sec, mais peuvent être concomitantes ou survenir après avec un délai variable comme nous le décrivons (**26, 41**). Ceci est probablement expliqué par le mode de recrutement différent suivant les cohortes, nos patients étant suivis en médecine interne ou en rhumatologie alors que la plupart des études sont formées de patients suivis en neurologie.

La symptomatologie neurologique que nous décrivons était typiquement en accord avec les études de patients suspects de NPF, nos patients atteints de NPF se plaignant plus de douleurs de type neuropathique que les patients sans NPF, selon le score DN4 (**30, 38, 41**). En revanche la prévalence des signes végétatifs chez les patients atteints de NPF dans notre cohorte était moins importante que dans la littérature, sans différence significative avec les patients sans NPF, (33% n=8 *versus* 22% n=2) alors qu'ils représentent environ 50-70% selon les études (**17, 30, 38, 39**). Ces signes végétatifs restent très évocateurs dès lors que l'on suspecte une NPF et sont à rechercher de manière systématique, notamment la dyshidrose, la gastroparésie et les flushs. Le caractère rétrospectif de notre étude peut induire un biais de sous-représentation des signes végétatifs.

A notre connaissance, aucune étude n'a analysé de manière précise les caractéristiques évolutives ENMG des patients avec NPF par rapport aux autres types de patients. Nous ne mettons pas en évidence de caractéristiques spécifiques sur les conceptions motrices, ce qui est attendu dans la NPF qui est une neuropathie sensitive. En revanche, il se pourrait que les amplitudes de conceptions puissent être abaissées sans être anormales chez ces patients, suggérant un mécanisme d'axonopathie prépondérant. Le faible échantillon de notre cohorte explique le manque de puissance statistique. L'analyse précise de l'altération précoce des paramètres sensitifs de l'ENMG peut être intéressante chez les patients suspects de NPF, mais ne doit pas surseoir à la biopsie cutanée des petites fibres, dont nous confirmons l'intérêt dans le diagnostic positif des NPF, avec les critères diagnostiques de l'étude de *Devigili et al.* (**17, 50, 54**).

Parmi les 23 patients atteints de NPF, 13 avaient une NP LD (56%), 10 une NPF NLD (44%), prenant en compte les critères diagnostiques de *Provitera et al.* (52). Nos constatations diffèrent de la littérature, avec une prévalence variable d'environ 50 à 75% des patients SSp présentant une NPF NLD, suggérant l'existence d'une ganglionopathie des petites fibres dans le SSp (**37, 43, 61-64**). Cependant, la définition de la longueur dépendance diffère selon les études (**39, 43, 61-64**).

Ce constat est controversé par certaines études ayant montré qu'il peut s'agir d'un véritable continuum entre les atteintes LD et les atteintes NLD, soit entre ganglionopathie des petites fibres et axonopathie distale (**30, 36, 37, 41**). L'étude prospective récente de *Birnbaum et al.* portant sur 23 patients SSp avec une NPF prouvée par biopsie cutanée a mis en évidence chez 11 patients ayant des douleurs neuropathiques de type LD : 10 patients qui présentaient une dégénérescence axonale, et un seul patient une ganglionopathie. Les biopsies cutanées de ces patients confirmaient une réduction des FNIE distales avec une densité des FNIE proximales normale (70 %), ou une réduction plus sévère des FNIE distales par rapport aux FNIE proximales (30 %). A l'inverse, chez 12 patients présentant des douleurs de type NLD, 6 (50%) présentaient une diminution de la densité des FNIE plus sévère en proximal, les 6 autres ayant au contraire des résultats de biopsie cutanée suggérant une dégénérescence axonale. Nous retrouvons des résultats comparables : tous les patients atteints de NPF de notre étude présentaient une raréfaction des FNIE

proximales et distales, les patients avec une NPF LD avaient une raréfaction des FNIE largement prédominante en distal contrairement aux patients NPF NLD dont la raréfaction des FNIE distales et proximales était équivalente. Cependant la topographie des douleurs suivait une disposition LD, soit un gradient proximo-distal. Il existe donc une absence de corrélation entre la présentation clinique et histologique quelque soit le caractère LD ou non **(41)**.

L'ensemble de ces résultats montre toute la complexité des manifestations neurologiques du SSp. Ces constatations suggèrent que les douleurs de la NPF peuvent coexister indépendamment aux quatre membres dans au moins 70% des cas comme le souligne la cohorte française de 14 patients SSp avec des douleurs neuropathiques de *Fauchais et al.* **(30)**. De plus, la topographie des douleurs neuropathiques n'est pas un marqueur fiable pour différencier le caractère longueur dépendant ou non **(30, 39)**. Le clinicien prenant en charge des patients atteints de SSp doit être attentif à l'apparition de tout type de douleurs neuropathiques, associées à une symptomatologie faisant évoquer l'atteinte du système nerveux autonome, incitant à réaliser une biopsie cutanée de manière systématique chez ces patients, à la recherche d'une NPF. Enfin, même lorsque les patients atteints de NPF ne présentent pas de symptômes de SSp et ne répondent pas initialement aux critères du SSp, nos résultats suggèrent une vigilance clinique longitudinale attentive toute particulière aux patients avec un profil immunologique faiblement actif, quelles que soient les atteintes systémiques du SSp.

III.2. Autres intérêts de la biopsie cutanée des petites fibres dans les NPF associées au SSp

La biopsie cutanée est très informative pour le bilan diagnostique des NPF associées au SSp, et a permis une avancée considérable notamment pour tenter de préciser s'il peut exister un lien entre NPF et neuropathie des grosses fibres. En effet, dans les études portant sur la neuropathie diabétique ou associée au VIH, il a été montré qu'une altération de plus en plus accrue de la densité dans les FNIE est associée au développement d'une neuropathie symptomatique et à la progression de la neuropathie **(10,11)**. Une revue de la littérature par *Lauria et al.* suggère que plus l'atteinte des FNIE est sévère, plus la douleur est intense et plus il y a un risque de développer une neuropathie périphérique. Cela serait d'autant plus vrai que les fibres proximales sont intactes **(63)**. Cette étude suggère également que la biopsie cutanée serait intéressante lors du suivi des patients traités par des agents neuro-protecteurs, notamment sur l'apparition d'une dégénérescence axonale ou leur régénérescence, outre le suivi clinique et ENMG. Néanmoins, ces constatations se basent sur l'extrapolation d'études menées principalement chez les patients diabétiques ou VIH **(63)**.

A contrario, nous avons constaté une raréfaction des FNIE distales et proximales comparable entre les NPF pures et les NPF mixtes, constat comparable aux études précédentes portant sur l'étude de neuropathies mixtes **(36,37)**. La première est l'étude de *Mori et al.* qui retrouvait sur la biopsie de nerf sural chez 9 des 18 patients une perte prépondérante des petites fibres **(36)**. De même, l'étude de *Chai et al.*, portant sur 13 patients atteints de SSp, mettait en évidence 6 patients avec une NPF mixte, décrite comme ayant une densité réduite des FNIE, soit une morphologie anormale, associée aux anomalies ENMG **(37)**.

Les signes actifs de dégénérescence étaient peu présents chez les patients atteints de NPF, sans différence significative quelle que soit l'évolution en neuropathie des grosses fibres dans notre étude. Certaines études suggèrent que ces aspects microscopiques de processus de dégénérescence active puissent être un marqueur précoce de neuropathie des grosses fibres, bien que les neuropathies axonales puissent être diagnostiquées sans que l'examen clinique ou les biopsies cutanées ne suggèrent l'existence préalable de NPF, en particulier les signes de dégénérescences (**36, 41, 63, 64**). Cet aspect est souligné par le fait qu'un seul patient de notre cohorte de SSp sans NPF présentait des signes précoces de dégénérescence, sans avoir développé de neuropathie des grosses fibres ni des petites fibres.

En revanche, nous avons constaté une baisse significative de la densité des FNSE chez les patients SSp avec NPF, prédominante sur les fibres distales. D'un point de vue anatomique, les FNSE font suite aux FNIE, pour se réunir sous la forme d'un nerf, par regroupement de plusieurs fibres. *Moravcova et al.* est la seule étude à avoir analysé séparément les FNIE des FNSE sur la comparaison de 99 patients ayant une neuropathie périphérique quelle que soit la cause (dont 56 patients NPF et 41 patients neuropathie mixte), par rapport à 37 volontaires sains (**65**). Cette étude ne concernait aucun patient atteint de SSp. Cinquante pourcent des patients atteints de neuropathie dans leur étude présentaient à la fois une raréfaction des FNIE et des FNSE, avec une sensibilité et une spécificité diagnostiques de NPF améliorée (respectivement de 0.92 et de 0.88). Leur analyse démontrerait également que, les scores cliniques reflétant l'implication des grosses fibres, les données de l'ENMG seraient corrélées de manière significative avec les valeurs de la densité des FNSE, indépendamment de la raréfaction des FNIE, suggérant l'utilité de leur analyse complémentaire dans la suspicion d'extension en neuropathie des grosses fibres. Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence des résultats comparables, compte-tenu de l'absence dans notre étude de différence significative sur l'altération des FNSE proximales et distales entre NPF pure et NPF mixte.

III.3. Evolution en neuropathie des grosses fibres ou continuum ? Intérêt d'un suivi par ENMG

A notre connaissance, nous sommes la seule étude à faire état du profil évolutif des patients SSp atteints de NPF, tant sur le plan des atteintes systémiques que neurologiques périphériques. Il n'y avait aucune différence significative entre les patients avec NPF et sans NPF sur l'incidence des atteintes systémiques, les atteintes neurologiques centrales et les signes généraux étant exclusifs aux patients avec NPF. De même, la prévalence des signes d'activité biologique était faible. Par ailleurs, sur le plan neurologique, les symptômes persistants que présentaient les trois quarts des patients atteints de NPF suivaient les mêmes caractéristiques qu'au diagnostic initial de NPF, sans différence significative avec les patients sans NPF. Ces constatations supposent que les NPF dans le SSp ont une évolution insidieuse, avec des répercussions majeures sur la qualité de vie telles que l'on peut observer au cours d'autres symptômes douloureux chroniques au cours du SSp (tableaux fibromyalgiques) (**32,33**).

Nous avons observé une incidence d'évolution en neuropathie des grosses fibres des SSp avec NPF, chez 14 % des patients de notre cohorte, soit 20% des NPF, dans les 2 ans après le diagnostic de NPF. L'étude rétrospective ayant mené aux recommandations sur le

diagnostic de NPF de *Devigili et al.* a fait état d'une incidence de 13% de leurs patients ayant une NPF qui ont évolué en neuropathie des grosses fibres dans les 2 ans, quelle que soit la cause. Ils ont classé ces patients comme ayant une forme mixte de neuropathie (c'est à dire ayant une atteinte des petites et des grosses fibres) (17). Aucun de ces patients n'avait de SSp. Cette constatation n'a été décrite que pour les neuropathies diabétiques, et n'a été que supposée chez les patients atteints de SSp, sur la base de biopsies cutanées ou nerveuses d'études très hétérogènes. L'étude de *Mori et al.* portant sur 92 patients SSp avec atteinte neurologique périphérique a révélé une perte prédominante sur les grandes fibres dans la neuropathie ataxique sensorielle, tandis qu'une perte prédominante sur les petites fibres a été observée dans la neuropathie sensorielle douloureuse (36). L'étude de *Chai et al.* a montré que jusqu'à 45% des patients atteints de SSp peuvent présenter une NPF associée à une atteinte des grandes fibres (37). Plus récemment, *Birnbaum et al.* ont mis en évidence une NPF associée à une neuropathie des grosses fibres pour 10 patients (43%) (41). Ces entités dans les deux dernières études étaient qualifiées de mixtes (37, 41).

Nos patients ayant évolué en neuropathie des grosses fibres ont présenté une forme axonale sensitive pure de manière significative à l'ENMG. Un seul patient a présenté une forme démyélinisante. La prévalence des neuropathies des grosses fibres associées aux NPF est essentiellement axonale sensitive (37, 39, 41). Des cas d'atteintes des petites fibres dans les neuropathies démyélinisantes ataxiantes dans le cadre du SSp ont été rapportés dans la littérature mais de manière moins classique (36).

Le constat majeur de notre étude est qu'aucun signe clinico-biologique avant le diagnostic de NPF ne permet de distinguer les patients qui auront une atteinte des grosses fibres des autres patients. En effet, concernant nos 5 patients avec une neuropathie des grosses fibres, il n'y avait aucune différence significative concernant le diagnostic du SSp, l'âge au diagnostic, les atteintes systémiques et signes d'activité biologique, notamment la présence d'une cryoglobulinémie. Ceci confirme les impressions de la littérature, où les signes d'activation B sont plus souvent associés à la neuropathie motrice sans NPF (24,28, 29, 41). De même, nous n'avons pas trouvé de différence significative sur le profil des FAN entre les patients avec NPF mixte et NPF pure. Deux études de grande ampleur contredisent nos faits : l'étude de *Sène et al.* portant sur 120 patients atteints de SSp avec des douleurs neuropathiques a objectivé que les patients atteints d'une neuropathie axonale sensitive pure (55% avaient une NPF) étaient, comparativement aux patients atteints de neuropathie sensitivomotrice, significativement plus vieux (58 versus 49 ans), moins immunogènes (hypergammaglobulinémie pour 37% versus 67% des patients), avec moins de FAN (60% versus 90% des patients), moins d'anticorps anti-SSA et anti-SSB (respectivement 40 % versus 72% et 15% versus 41% des patients), avec plus d'atteintes centrales associées (15% versus 2% des patients). Leur analyse multivariée montrait que les anti-SSA et le facteur rhumatoïde étaient négativement associés à la présence d'une NPF (respectivement, odds ratio [OR], 0,4 ; IC à 95 %, 0,16-0,80 ; p = 0,018 OR, 0,3 ; IC à 95 %, 0,1-0,7 ; p = 0,007) (28). *Birnbaum et al* corroborent ces résultats en rapportant le sexe masculin (p=0,04), l'anti-SSA/Ro 60 (p=0,01) et le facteur rhumatoïde (p=0,04), sans la présence de cryoglobuline, comme associés de manière indépendante au NPF mixte (41).

De même, nous ne mettons en évidence aucun signe clinique neurologique initial distinctif d'une atteinte ultérieure des grosses fibres, en accord avec les études concernant les neuropathies dites mixtes (37, 41). Il en est de même en ce qui concerne la biopsie cutanée, pour laquelle aucun des paramètres détaillés ne diffère dans notre étude entre les patients avec NPF pure et les patients avec NPF mixte. En effet, nos deux groupes présentaient une

raréfaction des FNIE équivalente. Par ailleurs, le caractère longueur dépendant ne semble pas influencer sur les résultats. Ces constatations sont en accord avec nos suggestions précédentes concernant le caractère longueur dépendant. L'analyse des FNSE paraissait intéressante sur le plan physiopathologique mais n'apparaît pas significativement contributive dans l'évolution en neuropathie des grosses fibres des patients avec NPF dans le SSp. L'ensemble de ces constatations est similaire aux études précédentes, montrant que les atteintes des petites fibres et des grosses fibres nerveuses sensibles peuvent se chevaucher, suggérant fortement que les formes individuelles de ces neuropathies ne seraient pas chacune une entité clinique absolue, mais partageraient un processus pathologique sous-jacent commun (36, 37, 41).

En revanche, les caractéristiques de l'ENMG lors de bilan de suspicion de NPF peuvent être intéressantes à prendre en compte pour juger du risque d'apparition d'atteinte des grosses fibres nerveuses. Nous mettons en évidence, outre l'altération significative précoce des amplitudes et des latences distales motrices infra-cliniques prédominantes aux membres inférieurs, une altération significative précoce des amplitudes sensibles dans les nerfs suraux des patients avec une NPF mixte.

Nos résultats sont comparables à une seule étude ancienne de 2005 de *Mori et al.* qui retrouvait des amplitudes des potentiels sensitifs normales des nerfs médians et suraux, respectivement dans 11 et 17% des cas, sans atteinte des conductions motrices, chez 18 de leurs patients atteints de neuropathie sensorielle douloureuse non ataxique (dont 9 patients étaient considérés comme ayant une NPF potentielle) (36). Nos observations corrélées à ces résultats suggèrent l'idée que les patients atteints de NPF pourraient présenter une atteinte infraclinique des fibres des gros nerfs, notamment des ganglions dorsaux de la moelle (26, 37, 41). De plus, l'ensemble de nos patients a évolué rapidement en neuropathie des grosses fibres. Ces constatations sont similaires aux précédentes études, suggérant un continuum entre la NPF et l'évolution en neuropathie des grosses fibres, ou bien une association non fortuite de mécanismes physiopathologiques différents des NPF pures (17, 37, 41). Il s'agirait alors plutôt de NPF mixte, plutôt que de NPF évoluant pour leur propre compte en neuropathie des grosses fibres, en parallèle de NPF pures. Nos résultats suggèrent donc d'assurer un suivi électro-clinique rapproché des patients atteints de NPF, la découverte d'une neuropathie mixte pouvant conduire à de nouvelles stratégies thérapeutiques. En effet, nos résultats suggèrent, outre l'absence de différence majeure sur l'évolution de la douleur, que les patients avec une NPF mixte présenteraient une ataxie proprioceptive et une hypoesthésie sensitive plus importantes que les patients avec NPF pure. De même, l'aggravation significative des critères d'amplitudes sensibles des patients avec NPF mixte par rapport aux patients avec NPF pure de notre étude semble correspondre aux constatations cliniques précitées. A notre connaissance, aucune étude ne fait ce constat, incitant à un suivi au long cours clinique, neurologique et électro-physiologique.

III.4. Place des thérapeutiques dans la NPF

Le traitement des NPF au cours du SSp est actuellement toujours non codifié, avec un degré de réponse thérapeutique variable suivant les études. *Devigili et al.* ont montré que 11% des patients avec une NPF présentaient une résolution de la symptomatologie douloureuse, et 30% une aggravation malgré le traitement, sans précision sur le type utilisé (17). Une

rémission spontanée des douleurs neuropathiques est survenue chez cinq patients (11%). La prise en charge thérapeutique se constitue habituellement de deux volets : le traitement symptomatique et le traitement spécifique, basés principalement sur la corticothérapie et/ou les IG IV. Nous obtenons des résultats différents sur l'ensemble de la cohorte, avec l'amélioration des douleurs neuropathiques pour 28 % des patients dont 44% récidiveront, contre 74% des patients pour qui la douleur a persisté, sans différence significative entre les patients avec NPF et sans NPF. Parmi les patients de notre cohorte atteints de NPF, 6 patients (25%) ont amélioré leurs symptômes douloureux avec la prise en charge thérapeutique, sans différence significative entre les patients avec NPF mixte et NPF pure ([n=3, 60%] versus [n=3 16%], $p=N.S$) ; il en est de même pour les patients avec des douleurs persistantes ([n=2 40%] versus [n=15, 83%], $p=0.0886$). Ces résultats sont difficiles à interpréter et manquent de puissance statistique du fait du faible effectif et de l'hétérogénéité des deux groupes comparés (n=5 versus n=18).

Le traitement symptomatique est basé sur des médicaments qui ont pour but de soulager les douleurs neuropathiques, sans effet sur le processus immunologique sous-jacent. Le type de traitement symptomatique utilisé dans notre étude était représentatif des études antérieures, notamment aux recommandations sur la prise en charge des douleurs neuropathiques (18-20). En revanche, l'aggravation ou la persistance du syndrome sec, par effet anticholinergique des traitements, explique l'augmentation de substituts salivaires chez l'ensemble de nos patients avec NPF, qu'elle ait évolué en neuropathie des grosses fibres ou non, sans différence significative par rapport aux patients sans NPF. Nos constatations sont en accord avec *Birnbaum et al.* avec environ 80% de leurs patients qui cumulaient ≥ 2 traitements symptomatiques, sans aucune différence dans la fréquence du traitement symptomatique et les classes des médicaments prescrits pour la douleur neuropathique (41).

Nous avons observé une efficacité très contrastée de la corticothérapie dans notre étude. Une amélioration des douleurs neuropathiques a été observée chez seulement 6 patients avec NPF dans notre cohorte. Deux de ces six patients avaient été traités par une corticothérapie dans le cadre de la NPF dont un patient a évolué en neuropathie des grosses fibres par la suite, avec une récurrence douloureuse ultérieure. Il est à noter que les 4 autres patients ayant évolué en neuropathie des grosses fibres n'ont pas bénéficié de corticothérapie dans le cadre de la NPF. En revanche, chez les autres patients traités dans le cadre de la NPF par corticoïde (soit n=4), ceux-ci ont permis une stabilisation des douleurs neuropathiques avec un seul cas d'aggravation des douleurs malgré la corticothérapie seule. Nos constatations sont également retrouvées dans d'autres études, avec amélioration, mais aussi inefficacité voire aggravation des douleurs neuropathiques sous corticoïdes (30, 36, 41). L'absence d'efficacité des corticoïdes doit être pondérée dans notre étude, de part notre faible effectif, mais également en raison de lésions séquellaires déjà évoluées et donc inaccessibles à cette thérapeutique, de même qu'aux traitements immunosuppresseurs ou immuno-modulateurs (30). Nous ne pouvons conclure quant à l'impact des corticoïdes sur la progression en neuropathie des grosses fibres. *Mori et al.* a montré un taux de réponse à la corticothérapie (attesté sur les échelles de RANKIN ou sur l'amélioration subjective des douleurs neuropathiques à 1 mois) différent selon la forme de neuropathie (36). En effet, d'après eux, la mononeuropathie multiple et la neuropathie crânienne multiple ont montré la réponse la plus favorable à la corticothérapie, alors que la neuropathie sensorielle a montré une réponse favorable à la corticothérapie dans seulement 18% des cas, pour une réponse totale estimée à 40% de toutes les neuropathies de l'étude. L'efficacité de la corticothérapie dans la NPF associée au SSp reste jusqu'alors discutée de part l'absence d'études

randomisées disponibles, et des données restreintes aux séries de cas ou aux sous groupes de patients d'études complexes, avec des protocoles de traitements différents (30, 36, 39, 41).

Parmi les 6 patients avec NPF de notre cohorte améliorant leurs symptômes, 3 patients ont été traités par IG IV dont 2 ont évolué en neuropathie des grosses fibres par la suite, avec une récurrence douloureuse ultérieure. Les 3 autres patients traités par IG IV ont présenté une stabilisation des douleurs neuropathiques, dont 2 patients traités pour l'évolution en neuropathie axonale. Le bénéfice du traitement par IG IV dans les NPF chez les patients atteints d'un SSp montre généralement une amélioration rapide, franche mais transitoire des scores de douleur. Ces études ont été réalisées sur une durée de suivi courte (21-23, 36, 41, 59, 66). Nous avons constaté des résultats similaires dans notre étude, sur un très faible échantillon de patients traités par IG IV (n=6), avec des doses et durées variables. Les résultats des études sont contradictoires en termes d'efficacité, la plupart des traitements par IG IV n'étant poursuivi que 3 ou 6 mois. *Mori et al* ont constaté un taux de réponse favorable aux IG IV pour la polyradiculonévrite, la neuropathie sensorielle douloureuse et la neuropathie ataxique sensorielle (respectivement de 100%, 67% et 23%) (36). Cependant, ces réponses thérapeutiques favorables ont été plutôt de courte durée. Dans le suivi à long terme, ces patients ont finalement montré une progression des symptômes. A l'inverse, dans l'étude de *Pindi et al* les 12 patients atteints pour la plupart d'un SSp répondaient à un traitement mensuel par immunoglobulines (moyenne de 3 à 50 mois), jusqu'à une dose de 2g/kilo/cure. La réponse était sur l'appréciation d'EVA et l'échelle de RANKIN. Le descriptif de leurs patients ne déplorait aucune évolution en neuropathie des grosses fibres (66). Dans notre étude, nous avons rapporté le cas d'un seul patient traité au long cours dans le cadre de l'évolution en NGF, permettant une rémission prolongée de ses symptômes jusqu'à une récurrence récente mais tolérable. Ces résultats sont encourageants, mais restent à confirmer dans des études randomisées prospectives, incluant des évaluations objectives standardisées par la mesure de la densité des FNIE et/ou des méthodes neurophysiologiques spécifiques pour tester les petites fibres nerveuses, en plus des scores visuels analogiques de la douleur et des questionnaires cliniques. A notre connaissance, une seule étude prospective randomisée en double aveugle est en cours pour évaluer l'efficacité des IGIV contre placebo dans les NPF pures et idiopathiques (67). Par ailleurs, un PHRC est débutée récemment sur l'intérêt des IG IV *versus* placebo chez les patients atteints de neuropathies des grosses fibres (protocole TINISS, NCT03700138) de l'équipe du Pr J. deSeze, étude à laquelle le CHU de Limoges participe.

Outre notre faible effectif de patients, une réelle comparabilité de nos résultats aux données de la littérature est difficile devant une diversité dans la définition de l'efficacité thérapeutique, mais aussi devant l'absence de données standardisées.

De même, les patients ont pris moins d'hydroxychloroquine au cours du suivi dans notre cohorte, principalement pour des raisons d'inefficacité sur les douleurs neuropathiques, comme il est constaté dans les études antérieures (36, 41).

Enfin, nos résultats suggèrent des défis thérapeutiques. Premièrement, il se peut qu'il n'y ait qu'une fenêtre limitée pour intervenir avant que des dommages irréversibles ne se produisent. Les données portant sur la physiopathologie suspectée des NPF montrent comment un diagnostic plus précoce de la NPF par la réalisation d'une biopsie cutanée est nécessaire (36). De plus, les médicaments contre la douleur neuropathique, efficaces dans la NPF, peuvent aggraver les symptômes du syndrome sec du SSp, mais aussi la fatigue et

les troubles cognitifs. Ces effets secondaires peuvent être atténués en augmentant lentement les doses de médicaments et en utilisant des médicaments ayant des mécanismes d'action différents.

En outre, d'autres pistes thérapeutiques peuvent être envisagées. La capsacaine est intéressante de part sa capacité à entraîner une récupération de la perte sensorielle de l'innervation cutanée superficielle thermo-algésique, par le biais d'une « reprogrammation » des FNIE (68, 69). Cependant son mécanisme d'action exact est encore inconnu. Il pourrait agir par le biais des canaux ioniques voltage dépendants.

Récemment, des études sur les dérivés du cannabis et les douleurs neuropathiques ont fait l'état de perspectives intéressantes dans les douleurs neuropathiques non cancéreuses, de par leurs effets analgésiques et anti-inflammatoires (70, 71). L'utilisation des dérivés du cannabis reste également à évaluer dans cette indication.

Des études récentes montrent également une efficacité de l'activité physique adaptée dans les syndromes douloureux de type fibromyalgique du SSp sans qu'une telle approche n'ait été testée sur les patients atteints de NPF.

III.5. Limites de l'étude

Comme toute étude rétrospective, notre travail présente des biais. Ceux-ci sont en partie liés aux données manquantes et à l'hétérogénéité des groupes (tous les patients atteints de NPF n'ont pas eu d'ENMG à l'état de suspicion de NPF ni au décours de l'évolution, et tous n'ont pas bénéficié d'IG IV ou de corticothérapie). De plus, nous n'avons pas pu utiliser de critère subjectif d'appréciation de la douleur neuropathique par le biais d'échelles visuelles ou numériques telles que les échelles EVA ou RANKIN ou ESSPRI, pour standardiser l'évaluation de l'efficacité thérapeutique. L'évolution des critères diagnostiques du SSp depuis la découverte de la pathologie dans les années 1980 peut représenter un biais d'interprétation dans notre cohorte sur les facteurs de risque immunologiques d'évolution du SSp en neuropathie des grosses fibres. Nos résultats manquent également de puissance statistique de part l'échantillon trop faible, ne permettant notamment pas de conclure de manière précise à l'absence de facteurs de risque d'évolution en neuropathie des grosses fibres ou à une efficacité thérapeutique certaine.

Conclusion

Ainsi, l'identification précoce des patients présentant une NPF au cours du SSp ayant des douleurs neuropathiques permettrait un suivi rapproché de ces patients et l'identification rapide d'une évolution vers une extension des lésions neurologiques aux fibres myélinisées, classant la NPF en atteinte mixte. De même, l'étude concernant l'implication d'un processus vascularitique et/ou d'une infiltration locale lymphocytaire CD8, de même que la recherche d'une hyperactivation lymphocytaire B systémique dans les NPF pures et mixtes, permettrait à terme de proposer un traitement ciblé sur le processus physiopathologique.

Références bibliographiques

1. Fox R.I, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren syndrome. *Curr Opin Rheumatol*.2000;12:391–398.
2. Nocturne G, Seror R, Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Mariette X, Chiche L. Prevalence of primary Sjögren Syndrome: What if Sjögren was right after all? *Arthritis Care Res*. 2018;70:951-953.
3. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjögren's Syndrome. A Clinical, Pathological, and Serological Study of Sixty-Two Cases. *Medicine (Baltimore)*. 1965;44:187-231.
4. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Siso-Almirall A, Bosch X. Primary Sjogren syndrome.*BMJ* 2012; 344: e3821.
5. 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: 796– 803.
6. Fauchais AL, Martel C, Gondran G, Lambert M, Launay D, Jauberteau MO, et al. Immunological profile in primary Sjogren syndrome Clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease. *AutoimmunRev*. 2010;9: 595-599
7. 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;61:554-558.
8. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell L, Labetoulle M, Lietman T et al 2016 ACR-EULAR Classification Criteria for primary Sjögren’s Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts *Arthritis rheumatol*. 2017;69: 35-45
9. McCoy S, Baer A: Neurological Complications of Sjögren's Syndrome: Diagnosis and Management *CurrTreatmOptRheumatol*.2017 Dec;3(4):275-288
10. Lefaucheur J-P, Wahab A, Planté-Bordeneuve V, Sène D, Ménard-Lefaucheur I, Rouie D et al. Diagnosis of small fiber neuropathy: A comparative study of five neurophysiological tests. *Neurophysiol Clin* 2015 Dec;45(6):445-55.
11. Oaklander AL, Nolano M Scientific Advances in and Clinical Approaches to Small-Fiber Polyneuropathy: A Review *JAMA Neurol*2019 Oct 1; 76 (10):1240-1251.
12. Grayston R, Czanner G, ElhaddK, Goeble A, Frank B, Üçeyler N et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48: 933-940
13. Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: A burning problem. *Cleve Clin J Med*. 2009;76:297-305

14. Ebenezer G.J., Hauer P., Gibbons C., McArthur J.C., Polydefkis M. Assessment of epidermal nerve fibers: a new diagnostic and predictive tool for peripheral neuropathies *J Neuropathol Exp Neurol* 2007 ; 66: 1059-1073
15. Novak V., Freimer M.L., Kissel J.T., Sahenk Z., Periquet I.M., Nash S.M., et al. Autonomic impairment in painful neuropathy *Neurology* 2001; 56: 861-868
16. Bakkers M., Faber C.G., Hoeijmakers J.G.J., Lauria G., Merkies I.S.J. Small fibers, large impact: quality of life in small-fiber neuropathy *Muscle Nerve* 2014; 49: 329-336
17. Devigili G., Tugnoli V., Penza P., Camozzi F., Lombardi R., Melli G., et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology *Brain* 2008 ; 131: 1912-1925
18. National Institute for Healthcare and Care Excellence (NICE). Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. NICE Clinical Guidelines, No. 173 London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 Sep 22
19. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R.H., et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-173
20. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J., Baron R., Gourlay G.K., Haanpää M.L., et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (Suppl. 3) : S3-S14
21. Liu X, Treister R, Lang M, Oaklander AL. IVIg for apparently autoimmune small-fiber polyneuropathy: first analysis of efficacy and safety. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018
22. Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Koike H, Hattori N, Katsuno M et al. Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci* 2009; 279:57–61.
23. Wakasugi D, Kato T, Gono T, Ito E, Nodera H, Kawaguchi Y et al. Extreme efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for severe burning pain in a patient with small fiber neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 437–440.
24. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Mamali I, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, Dalakas MC Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: a critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms *J Autoimmun* 2012 Aug; 39(1-2):27-33.
25. Delalande S., de Seze J., Fauchais A.L., Hachulla E., Stojkovic T., Ferriby D., et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren's syndrome: a study of 82 patients *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 280-291
26. deSeze J., Delalande S., Vermersch P. Neurological manifestations in Sjögren's syndrome *Rev Med Interne* 2005; 26: 624-636
27. Birnbaum J. Peripheral nervous system manifestations of Sjögren's syndrome: clinical patterns, diagnostic paradigms, etiopathogenesis, and therapeutic strategies. *Neurologist*. 2010;16(5):287-297

28. Sène D, Jallouli M, Lefaucheur JP, Saadoun D, Costedoat-Chalumeau N, Maisonobe T et al peripheral neuropathies associated with primary sjogren syndrome immunologic profiles of non ataxix sensory neuropathie and sensorymotor neuropathy medicine balltimore , 2011 Mar;90(2):133-138.
29. Jamilloux Y, Magy L, Hurtevent JF, Gondran G, de Seze J, Launay D, et al. Immunological profiles determine neurological involvement in Sjogren's syndrome. *Eur J Intern Med.* 2014;25(2):177–181.
30. Fauchais A, Richard L, Gondran G, Ghorab K, Palat S, Bezanahary H, et al. Neuropathie des petites fibres au cours du syndrome de Sjögren primitif. Une expérience monocentrique, *Rev Med Int.* 2010;sous presse.
31. Sène D, Authier FJ, Amoura Z, Cacoub P, Lefaucheur JP. Small fibre neuropathy: Diagnostic approach and therapeutic issues, and its association with primary Sjögren's syndrome. *Rev Med Interne.* 2010;31:677-684.
32. Caro X.J., Winter E.F., Dumas A.J. A subset of fibromyalgia patients have findings suggestive of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and appear to respond to IVlg *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 208-211
33. Segal B, Bowman SJ, Fox PC, Vivino F, Murukutla N, Brodscholl J et al. Prevalence of sensory symptoms in primary Sjogren's syndrome (PSS) and relationship of neuropathic symptoms to depression and fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2007;56(suppl):S448.
34. Goransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, Harboe E, Mellgren SI, Omdal R. Peripheral neuropathy in primary sjogren syndrome: a population-based study. *Arch Neurol.* 2006;63:1612-5.
35. Goransson LG, Brun JG, Harboe E, Mellgren SI, Omdal R. Intraepidermal nerve fiber densities in chronic inflammatory autoimmune diseases. *Arch Neurol.* 2006;63:1410-3.
36. Mori K., Iijima M., Koike H., Hattori N., Tanaka F., Watanabe H., et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjogren's syndrome-associated neuropathy *Brain* 2005; 128: 2518-2534
37. Chai J, Herrmann DN, Stanton M, Barbano RL, Logigian EL. Painful small-fiber neuropathy in Sjogren syndrome. *Neurology.* 2005;65:925-927.
38. Sène.D, Cacoub.P, Authier.F.J, Haroche J, Créange A, Saadoun D et al. Sjogren syndrome-associated small fiberneuropathy , characterisation from a prospective series of 40 cases. *Medicine (Baltimore).* 2013
39. Lacout C, Cassereau J, Lozac'h P; Gury A, Ghali A, Lavigne C et alDifferences in clinical features between small fiber and sensitive large fiber neuropathies in Sjögren's syndrome. *European Journal of InternalMedicine.* 2020; 79: 58-62
40. Roguedas A, Lemasson G, Devauchelle V, Tobón G, Saraux A, Misery L, et al. Memory B-cell aggregates inskin biopsy are diagnostic for primary Sjögren's syndrome. *Journal of Autoimmunity.* 2010 ; 35 : 241-247
41. Birnbaum J, Lalji A, Saed A, Baer AN. Biopsy-Proven Small-Fiber Neuropathy in Primary Sjögren'sSyndrome:Neuropathic Pain Characteristics, Autoantibody Findings, and Histopathological Features. *Arthritis Care Res.* 2018; 71: 936-948

42. Low PA, Tomalia VA. Orthostatic hypotension: mechanisms, causes, management. *J Clin Neurol*.2015;11(3):220-226
43. Gottenberg JE, Busson M, Cohen-Solal J, Lavie F, Abbed K, Kimberly RP, et al. Correlation of serum B lymphocyte stimulator and beta2 microglobulin with autoantibody secretion and systemic involvement in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1050-5.
44. Pease CT, Shattles W, Charles PJ, Venables PJ, Maini RN. Clinical, serological, and HLA phenotype subsets in Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1989;7:185-90.
45. Kissel JT, Mendell JR. Neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *NeuromusculDisord*. 1996;6:3-18.
46. Fauchais AL, Boumediene A, Lalloue F, Gondran G, Loustaud-Ratti V, Vidal E, et al. Brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor correlate with T-cell activation in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2009;38:50-7.
47. Gaillet A, Champion K, Lefaucheur JP, Trout H, Bergmann JF, Sène D Intravenous immunoglobulin efficacy for primary Sjögren's Syndrome associated small fiber neuropathy *AutoimmunRev*. 2019 Nov;18(11):102387.
48. Seve P., Gachon E., Petiot P., Stankovic K., Charhon A., Broussolle C. Successful treatment with rituximab in a patient with mental nerve neuropathy in primary Sjögren's syndrome *Rheumatol Int* 2007 ; 28 : 175-177
49. Mekinian A, Ravaud P, Hatron PY, Larroche C, Leone J, Gombert B et al Efficacy of rituximab in primary Sjogren's syndrome with peripheral nervous system involvement: results from the AIR registry. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan; 71(1):84-7.
50. Provitera V, Gibbons CH, Wendelschafer-Crabb G, Donadio V, Vitale DF, Loavenbruck A and al The role of skin biopsy in differentiating small-fiber neuropathy from ganglionopathie *Eur J Neurol*. 2018 Jun;25(6):848-853.
51. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMDOpen* 2015;1:e000022.doi:10.1136/rmdopen-2014-00002
52. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H., Boureau F., Brochet B., Bruxelle J., et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) *Pain* 2005 ; 114 : 29-36
53. Serror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A et al EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome *Ann Rheum Dis* . 2011 Jun;70(6):968-72.
54. Magy L, Richard L, Vallat LM Usefulness of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy] *Presse Med*. 2012 Jun;41(6 Pt 1):575-579
55. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:210-219

56. Garcia-Carrasco M, Ramos Casals M, Rosas J, Pallarès L, Calvo-Alen J, Cervera R et al. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients *Medicine (Baltimore)*. 2002 Jul;81(4):270-80
57. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Stamboulis E, Routsias JG, Tzartos SJ, et al. Peripheral neuropathies in Sjögren syndrome: a new reap-praisal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:798-802
58. Grant IA, Hunder GG, Homburger HA, Dyck PJ. Peripheral neuropathy associated with sicca complex *Neurology*. 1997 Apr; 48(4):855-862.
59. Gorson KC, Herrmann DN, Thiagarajan R, Brannagan TH, Chin RL, Kinsella LJ, et al. Non-length-dependent small fibre neuropathy/ganglionopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:163–169
60. Lauria G, Sghirlanzoni A, Lombardi R, Pareyson D. Epidermal nerve fiber density in sensory ganglionopathies. *Muscle Nerve*. 2001;24:1034-1039.
61. Gono T, Kawaguchi Y, Katsumata Y, Takagi K, Tochimoto A, Baba S, et al. Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2010; 30: 485-490
62. Khan S, Zhou L. Characterization of non-length-dependent small-fiber sensory neuropathy *Muscle Nerve*. 2012 Jan;45 (1):86-91.
63. Sommer C, Lauria G. Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy *Lancet Neurol*. 2007 Jul;6 (7):632-42.
64. Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, Walk D. Morphological features of nerves in skin biopsies. *J Neurol Sci* 2006; 242: 15–21
65. Moravcova E, Bednarik J, Dusek L, Toyka KV, Sommer C. Diagnostic validity of skin biopsy, utilising intra- and subepidermal nerve fibre densities in painful sensory neuropathies. *J Neurol* 2006; 37 50-60
66. Pindi Sala T, Villedieu M, Damian L, Crave JC, Pautot V, Stojanovich L et al. Long-term efficacy of immunoglobulins in small fiber neuropathy related to Sjogren syndrome. *Journal of Neurology*; 267: 3499-3507
67. De Greef BTA, Geerts M, Hoeijmakers J, Faber CG, Merkies ISJ. Intravenous immunoglobulin therapy for small fiber neuropathy: study protocol for a randomized controlled trial *Trials*. 2016; 17: 330
68. Simone DA, Nolano M, Johnson T, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR. Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibers: correlation with sensory function. *J Neurosci* 1998; 18: 8947–8959
69. Malmberg AB, Mizisin AP, Calcutt NA, von Stein T, Robbins WR, Bley KR. Reduced heat sensitivity and epidermal nerve fiber immunostaining following single applications of a high-concentration capsaicin patch. *Pain* 2004; 111: 360–367

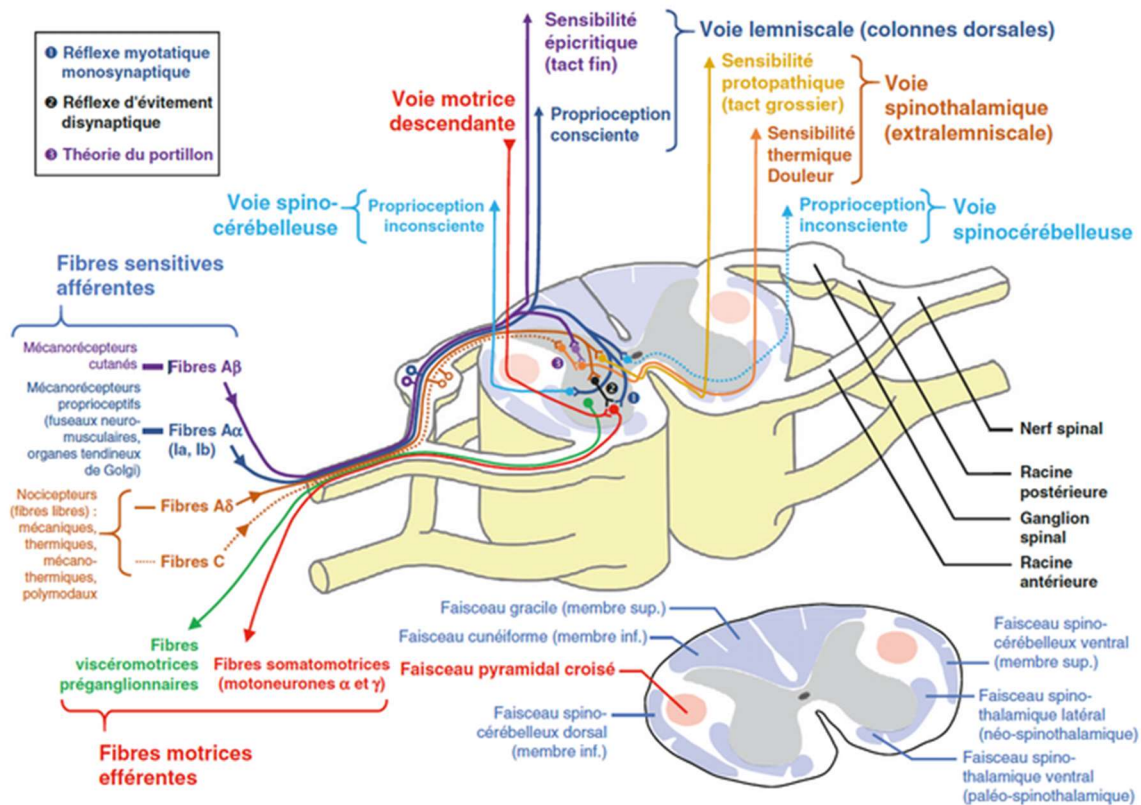
70. Inglet S, Winter B, Yost SE, Entringer S, Lian A, Biksacky M et al. Clinical Data for the Use of Cannabis-Based Treatments: A Comprehensive Review of the Literature *Ann Pharmacother.* 2020 Nov;54(11):1109-1143
71. Urits I, Borchart M, Hasegawa M, Kochanski J, Orhurhu V, Viswanath O. An Update of Current Cannabis-Based Pharmaceuticals in Pain Medicine *Pain Ther.* 2019 Jun; 8(1): 41–51.

Annexes

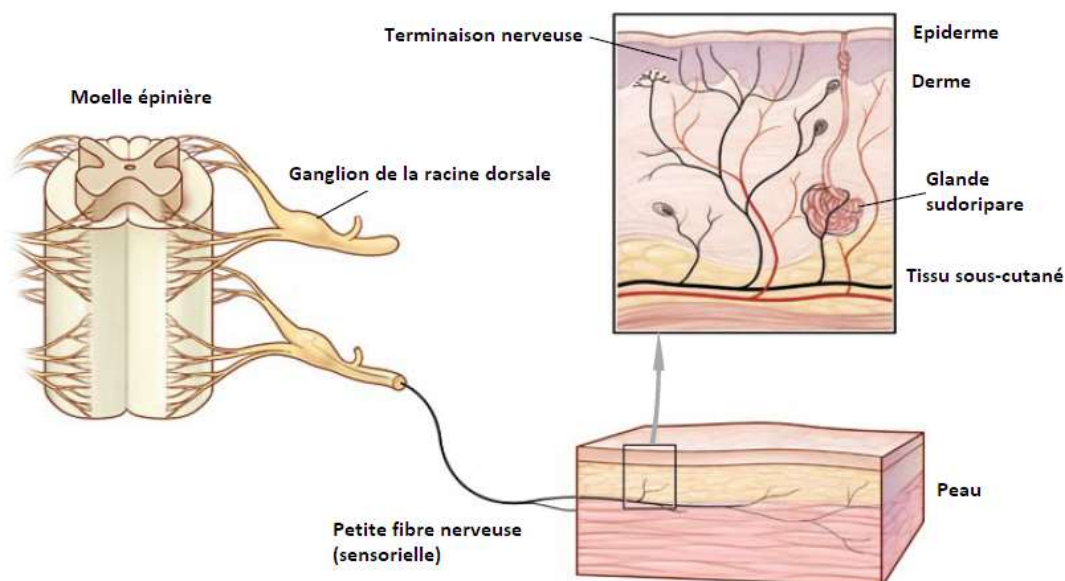
Annexe 1. Représentation schématique du système nerveux périphérique	54
Annexe 1.1. Système nerveux périphérique : fibres sensibles, nerf spinal et voies ascendantes. (Source : Collège National des Enseignants de Neurologie, mis à jour en 2019).....	54
Annexe 1.2. Représentation de l'innervation des petites fibres au niveau cutané. (extrait de l'article de Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: A burning problem. Cleve Clin J Med).....	54
Annexe 2.	55
Annexe 2.1. Arbre décisionnel pour le diagnostic des neuropathies périphériques. (Source : Collège National des Enseignants de Neurologie, mis à jour en 2019.)	55
Annexe 2.2. Différentes étiologies des NPF (11).....	55
Annexe 3. Symptômes cliniques pouvant faire évoquer une NPF (12-16).....	57
Annexe 4. Critères de classification americano-européens du syndrome de Sjögren (Vitali et al 2002).....	58
Annexe 5. Questionnaire douleurs neurogènes DN4 (Bouhassira D et al 2004)	59
Annexe 6. Score ESSDAI du syndrome de Gougerot-sjogren.....	60
Annexe 7. Valeurs normales des paramètres ENMG pour le service de neurologie du CHU de Limoges, appartenant au centre national de référence des neuropathies périphériques	62
Annexe 8. Caractéristiques ENMG lors de la dernière évaluation des NPF pures par rapport aux NPF mixtes	63

Annexe 1. Représentation schématique du système nerveux périphérique

Annexe 1.1. Système nerveux périphérique : fibres sensibles, nerf spinal et voies ascendantes. (Source : Collège National des Enseignants de Neurologie, mis à jour en 2019)

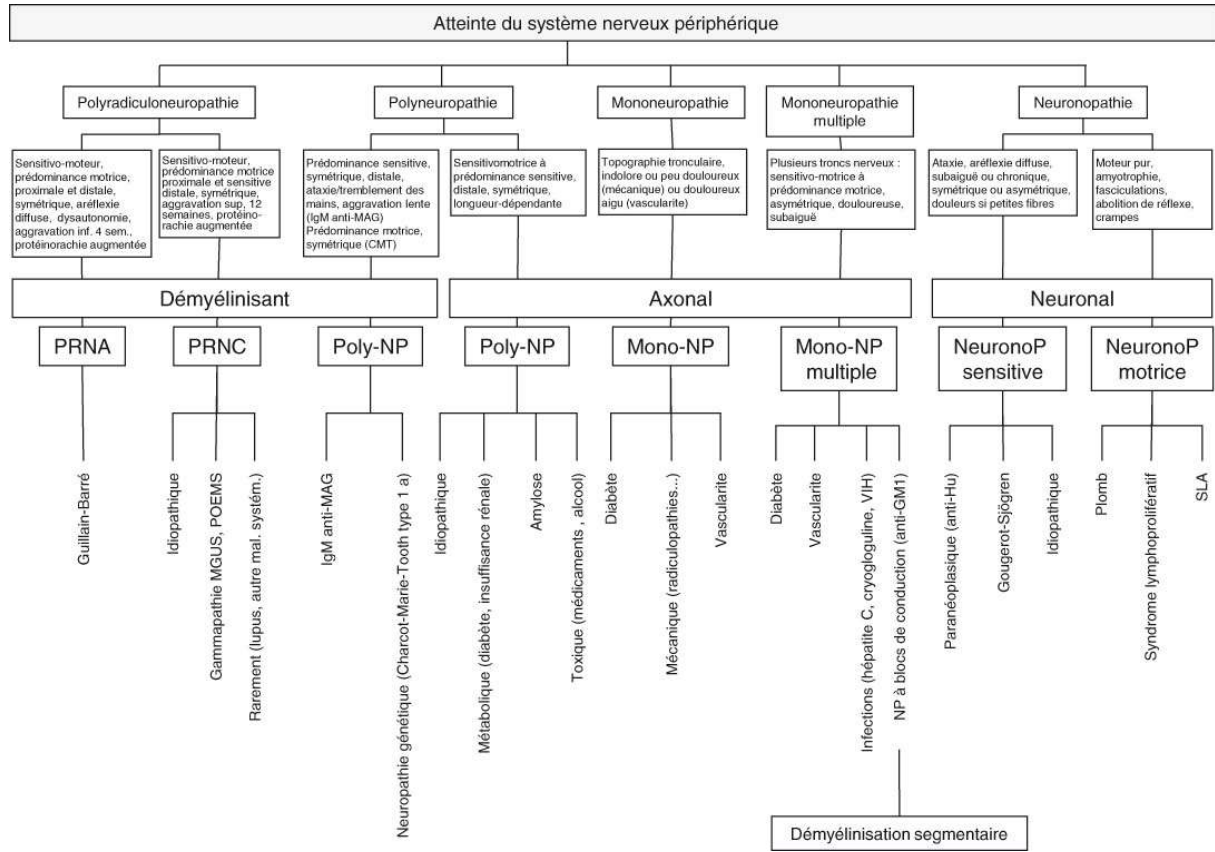


Annexe 1.2. Représentation de l'innervation des petites fibres au niveau cutané. (extrait de l'article de Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: A burning problem. Cleve Clin J Med)



Annexe 2.

Annexe 2.1. Arbre décisionnel pour le diagnostic des neuropathies périphériques. (Source : Collège National des Enseignants de Neurologie, mis à jour en 2019.)



Annexe 2.2. Différentes étiologies des NPF (11)

Diabète et intolérance au glucose
Alcoolisme
Médicaments : métronidazole, thalidomide, antirétroviraux, chimiothérapies
Drogues, traumatismes
Syndrome de Sjögren, lupus systémique, sclérodémie, connectivite mixte
Vascularite systémique
Sarcoïdose
Amylose familiale et acquise
Maladie de Fabry, Maladie de Tangier, neuropathies héréditaires (SCN9A, SCN10A)
Neuropathies médiées par anticorps (anti-canaux potassiques, anti-récepteurs nicotiques ganglionnaires)

Déficits en vitamine B12, B1, B6
Maladie cœliaque, Maladie de Crohn
VIH
Maladie de Lyme
Hypothyroïdie, Hyperlipidémie
Gammopathie monoclonale
Neuropathie paranéoplasique

Annexe 3. Symptômes cliniques pouvant faire évoquer une NPF (12-16)

Symptômes sensitifs
Douleurs continues (brûlures, fourmillements, sensation de froid, décharges électriques, picotements) avec exacerbations paroxystiques et recrudescence nocturne (jambes sans repos)
Allodynie au frottement
Hypoesthésies au chaud, au froid, à la piquûre
Rarement hypoesthésie proprioceptive
Hyperalgie
Dysautonomie (50% des cas)
Dyshidrose
Troubles vasomoteurs ou de la thermorégulation (bouffées de chaleur, érythermalgie)
Troubles digestifs (gastroparésie, diarrhée, constipation, pseudo-occlusion)
Troubles mictionnels (incontinence ou rétention), troubles de l'érection
Syndrome sec oculaire ou buccal
Troubles visuels (trouble de l'accommodation, photophobie, gêne de la vision de près, pupille d'Adie)
Hypotension orthostatique
Troubles du rythme cardiaque (extrasystoles, bradycardie ou tachycardie sinusale)

Annexe 4. Critères de classification americano-européens du syndrome de Sjögren (Vitali et al 2002)

1 – symptômes oculaires

au moins une réponse positive à l'une des 3 questions suivantes

- avez-vous ressenti une sensation d'œil sec quotidienne persistante gênante depuis plus de 3 mois ?
- avez-vous fréquemment l'impression d'avoir du sable ou du gravier dans les yeux ?
- utilisez-vous des larmes artificielles plus de trois fois par jour ?

2 - symptômes buccaux

au moins une réponse positive à l'une des 3 questions suivantes

- avez-vous quotidiennement la sensation d'avoir la bouche sèche depuis plus de 3 mois ?
- avez-vous des épisodes récidivants ou permanents de gonflement des parotides à l'âge adulte ?
- êtes vous obligé de boire fréquemment pour aider à avaler les aliments secs ?

3- signes oculaires

preuve objective de l'atteinte oculaire définie par la positivité d'au moins un des tests suivants :

- test de Schirmer ≤ 5 mm en 5 min
- Rose Bengale positif : ≥ 4 selon le score de Van Bijsterveld

4- signes histologiques

- focus score ≥ 1 sur une biopsie de glande salivaire accessoire

(foyer : agglomérat d'au moins 50 cellules mononuclées - focus score : nombre de foyers par 4 mm² de tissu glandulaire)

5 – signes d'atteinte des glandes salivaires

preuve objective de l'atteinte des glandes salivaires par la positivité de l'un des trois tests suivants :

- scintigraphie salivaire
- sialographie parotidienne
- flux salivaire non stimulé $\leq 1,5$ ml en 15 min

6 – autoanticorps

présence dans le sérum des anticorps suivants :

- anti SSA/Ro ou SSB/La ou les deux

Règles de classification : un syndrome de Sjögren primaire peut être défini par :

- 4 des 6 items définissent un syndrome de Sjögren primitif, à condition que l'item 4 (histologie) ou 6 (sérologie) soit positif
- présence de 3 des 4 critères objectifs (critères 3, 4, 5 et 6)

Critères d'exclusion :

- Antécédent d'irradiation de la tête et du cou, hépatite C, lymphome préexistant, SIDA, sarcoïdose, maladie du greffon contre l'hôte
- médicaments susceptibles d'entraîner une sécheresse : antidépresseurs, anti-hypertenseurs, neuroleptiques, para-sympathicolytiques.

Annexe 5. Questionnaire douleurs neurogènes DN4 (Bouhassira D et al 2004)

Cochez les réponses positives. Chaque réponse positive est cotée 1. Un score d'au moins 4/10 fait suspecter fortement une douleur neuropathique.

Interrogatoire du patient
Question 1 : La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ? Brûlure Sensation de froid douloureux Décharges électriques
Question 2 : La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ? Fourmillements Picotements Engourdissement Démangeaisons
Examen du patient
Question 3 : La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence ? Hypoesthésie du tact Hypoesthésie à la piqûre
Question 4 : La douleur est-elle provoquée ou augmentée par : Le frottement
Score total : /10

Annexe 6. Score ESSDAI du syndrome de Gougerot-sjogren

Merci de COCHER la case correspondant au niveau d'activité de la maladie atteinte par atteinte.

Le score de chaque domaine se calcule en multipliant le poids du domaine par le niveau d'activité. Le score total est la somme de tous les domaines.

ATTEINTE PULMONAIRE 5	
Attention : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires plutôt qu'à une activité de la maladie, ainsi que les manifestations pulmonaires non liées à la maladie (ex : tabac...)	<input type="checkbox"/>
Absence d'activité [0]	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	<input type="checkbox"/>

ATTEINTE RENALE 5	
Attention : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires plutôt qu'à une activité de la maladie, ainsi que les manifestations néphrologiques non liées à la maladie (Si une biopsie rénale a été réalisée, ce sont les données histologiques qui doivent être prises en compte pour la cotation de l'activité)	<input type="checkbox"/>
Absence d'activité [0]	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	<input type="checkbox"/>

ATTEINTE MUSCULAIRE 6	
Attention : ne pas coter les manifestations musculaires non liées à la maladie (ex : myopathie corticoquine...)	<input type="checkbox"/>
Absence d'activité [0]	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	<input type="checkbox"/>

SIGNES GENERAUX 3	
Attention : coter « absence d'activité » les signes généraux non liés à la maladie (fièvre d'origine infectieuse, perte de poids volontaire)	<input type="checkbox"/>
Absence d'activité [0]	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	<input type="checkbox"/>

LYMPHADENOPATHIES 4	
Absence d'activité [0]	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	<input type="checkbox"/>

ATTEINTE GLANDULAIRE 2	
Attention : ne pas coter les manifestations glandulaires non liées à la maladie (ex : lithiase, infection...)	<input type="checkbox"/>
Absence d'activité [0]	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	<input type="checkbox"/>

ATTEINTE ARTICULAIRE 2	
Attention : ne pas coter les manifestations arthralgiques non liées à la maladie (ex : arthrose...)	<input type="checkbox"/>
Absence d'activité [0]	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	<input type="checkbox"/>

ATTEINTE CUTANEE 3	
Attention : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires plutôt qu'à une activité de la maladie, ainsi que les manifestations cutanées non liées à la maladie.	<input type="checkbox"/>
Absence d'activité [0]	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	<input type="checkbox"/>

ATTEINTE NEUROLOGIQUE PERIPHERIQUE 5		
<i>Attention : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquentielles plutôt qu'à une activité de la maladie, ainsi que les manifestations neurologiques périphériques non liées à la maladie</i>		
Absence d'activité [0]	Absence d'atteinte neurologique périphérique active	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	Atteinte neurologique périphérique faiblement active: - Neuropathie axonale sensitive pure (prouvée par l'ENMG) - Névralgie du Trijumeau (V)	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	Atteinte neurologique périphérique modérément active prouvée par l'ENMG - Neuropathie axonale sensitivo-motrice pure sans déficit moteur - Neuropathie axonale sensitive pure associée à une cryoglobulinémie - Ganglionopathie avec ataxie modérée - Polyradiculonévrite (PIDC) avec retentissement fonctionnel modéré (déficit moteur maximal 4/5 ou ataxie modérée) Atteinte des nerfs crâniens d'origine périphérique (sauf trijumeau (V))	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	Atteinte neurologique périphérique très active prouvée par l'ENMG - Neuropathie axonale sensitivo-motrice pure avec déficit moteur \leq 3/5 - Atteinte neurologique périphérique liée à une vascularite (ex : mononévrite multiple...) - Ganglionopathie avec ataxie sévère - Polyradiculonévrite (PIDC) avec retentissement fonctionnel sévère (déficit moteur \leq 3/5, ou ataxie sévère)	<input type="checkbox"/>

ATTEINTE NEUROLOGIQUE CENTRALE 5		
<i>Attention : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquentielles plutôt qu'à une activité de la maladie, ainsi que les manifestations neurologiques centrales non liées à la maladie.</i>		
Absence d'activité [0]	Absence d'atteinte neurologique centrale active	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	Atteinte neurologique centrale modérément active - atteinte des nerfs crâniens d'origine centrale - névrite optique - lésions de la substance blanche mimant une SEP entraînant des troubles sensitifs ou troubles cognitifs avérés.	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	Atteinte neurologique centrale très active - Vascularite cérébrale (par exemple AVC ou AIT) - convulsions - myélite transverse. - méningite lymphocytaire - lésions de la substance blanche mimant une SEP avec déficit moteur	<input type="checkbox"/>

ATTEINTE HEMATOLOGIQUE 2		
<i>Attention : - pour les anémies, les neutropénies et les thrombopénies, seules les cytopénies auto-immunes sont à prendre en compte. Ne pas coter les cytopénies non liées à la maladie (ex : carenciales, ou cytopénies liées aux traitements comme par exemple les lymphopénies induites par le cyclophosphamide)</i>		
Absence d'activité [0]	Absence de cytopénie auto-immune	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	Cytopénie auto-immune avec: - neutropénie ($1000 <$ neutrophiles $<$ 1500/mm ³) - ou anémie ($10 <$ Hémoglobine $<$ 12g/dl) - ou thrombocytopénie ($100.000 <$ Plaquettes $<$ 150.000/mm ³) Ou lymphopénie ($500 <$ lymphocytes $<$ 1000/mm ³)	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	Cytopénie auto-immune avec: - neutropénie ($500 \leq$ neutrophiles \leq 1000/mm ³), - ou anémie ($8 \leq$ Hémoglobine \leq 10g/dl) - ou thrombocytopénie ($50.000 \leq$ Plaquettes \leq 100.000/mm ³) Ou lymphopénie (\leq 500/mm ³)	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	Cytopénie auto-immune avec: - neutropénie (neutrophiles $<$ 500/mm ³), - ou anémie (Hémoglobine $<$ 8 g/dl) - ou thrombocytopénie (Plaquettes $<$ 50.000/mm ³),	<input type="checkbox"/>

DOMAINE BIOLOGIQUE 1		
Absence d'activité [0]	Absence des signes biologiques (se trouvant aux niveaux d'activité faible et modérée)	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	- composant monoclonal - ou hypocomplémentémie (C4 ou C3 ou CH50 bas) - ou hypergammaglobulinémie ou taux d'IgG compris entre 16 et 20 g/L	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	- présence d'une cryoglobulinémie - ou hypergammaglobulinémie ou taux d'IgG $>$ 20 g/L - ou apparition d'une hypogammaglobulinémie ($<$ 5 g/L)	<input type="checkbox"/>

Annexe 7. Valeurs normales des paramètres ENMG pour le service de neurologie du CHU de Limoges, appartenant au centre national de référence des neuropathies périphériques

NERFS MOTEURS	LIN VCM m/s	LIN AMP mV	LSN LD ms	LSN F ms
MEDIAN	46	4	4	32
ULNAIRE	46	4.8	3.5	32
PERONIER PROFOND	40	2	5.6	55
TIBIAL	40	5	6.5	55

NERFS SENSITIFS	LIN VCS ms	LIN AMP μV
MEDIAN	47	7
ULNAIRE	48	5
SURAL	41	7
PERONIER SUPERFICIEL	41	7
RADIAL	48	10

Annexe 8. Caractéristiques ENMG lors de la dernière évaluation des NPF pures par rapport aux NPF mixtes

	NPF pure N= 18	NPF mixte N=5	NPF total N=24	<i>p value</i>
	Moyenne ± Ecart type ou Effectif (%)			
ENMG-no (%)	10 (53%)	5 (100%)	15 (62.5%)	<i>N.S</i>
Délai ENMG initial/ ENMG final (années)	11+/-6	11+/-6	11+/-6	<i>N.S</i>
Paramètres ENMG :				
Conduction motrice : - no (%)				
Vitesse :				
Médian droit	56.7 [51.9, 61.5]	52.8 [47.4, 58.2]	54.3 [49.1, 59.5]	<i>N.S</i>
SPE droit (sous col-cheville)	46.3 [31.7, 61]	45.8 [43.8, 48.8]	45.3 [35, 55.6]	
SPE gauche (sous col-cheville)	49.8 [45.7, 53.9]	45.8 [42.3, 49.3]	48.3 [44.1, 52.5]	
Ulnaire droit (sous coude-poignet)	58.8 [48.3, 69.2]	59.2 [52.7, 60.75]	59 [51.4, 66.5]	
Amplitude :				
Médian droit	8.5 [7.2, 9.8]	6.4 [5.5, 8.3]	7.5 [5.8, 9.2]	<i>N.S</i>
SPE droit (sous col-cheville)	3.6 [2.8, 4.4]	4 [1.8, 6.2]	3.7 [2.1, 5.3]	
SPE gauche (sous col-cheville)	3.7 [3.1, 4.3]	4 [3, 5]	3.8 [3, 4.8]	
Ulnaire droit (sous coude-poignet)	8.3 [6.7, 9.9]	7.3 [5.7, 8.9]	7.8 [6.3, 9.2]	
SPI droit (sous genou-malléole interne)	7.1 [3.7, 10.4]	12 [5.8, 18.2]	9.3 [4.9, 14.7]	
SPI gauche (sous genou-malléole interne)	11 [7.4, 14.6]	10.9 [7.5, 14.3]	10.9 [7.6, 14.2]	
Latence :				
SPE droit (sous col-cheville)	9.6 [9, 10.2]	10.2 [9.1, 11.3]	9.8 [8.9, 10.7]	<i>N.S</i>
SPE gauche (sous col-cheville)	9.6 [8.9, 10.7]	10 [9.2, 10.8]	9.8 [8.9, 10.7]	
Ulnaire droit (sous coude-poignet)	6 [5.3, 6.7]	6.2 [5.2, 7.2]	6.2 [5.4, 7]	
SPI droit (sous genou-malléole interne)	4.7 [1.4, 8]	5.3 [2.4, 8.2]	5.7 [2.1, 9.3]	
SPI gauche (sous genou-malléole interne)	5.1 [1.4, 8.8]	6.8 [2.9, 10.7]	5 [2, 8]	
Onde F :				
Ulnaire droit	27 [25, 29]	28 [24.2, 31.8]	28 [25, 31]	<i>N.S</i>
SPE droit	49.8 [43.4, 56.1]	50.9 [46.5, 55.3]	50.2 [44.8, 55.5]	
SPI droit	46.5 [31.5, 61.2]	48.3 [35.5, 63.1]	47.3 [34.1, 60.5]	
SPI gauche	51.3 [47.1, 55.5]	50.1 [48.4, 51.7]	51 [47.2, 54.7]	
SPE gauche	48.4 [42, 48.8]	48.5 [45.6, 54.5]	48.4 [43.3, 53.5]	
Conduction sensitive :- no (%)				
Vitesse :				
Nerf sural droit	51.8 [46, 59.6]	50.3 [44.4, 56.1]	51.2 [44.6, 56.8]	<i>N.S</i>
Nerf sural gauche	49.3 [41.6, 57]	48.2 [42.7, 53.7]	49 [42.3, 55.7]	
Nerf radial droit	61 [55.2, 65.8]	58.6 [51.8, 65.4]	59.5 [53.6, 65.5]	
Amplitude :				
Nerf sural droit	22.3 [15.5, 29.1]	4.6 [3.2, 5.3]	14.3 [3.9, 24.4]	0.0061
Nerf sural gauche	24.5 [11.2, 37.8]	6.1 [4.5, 7.7]	17.6 [4, 31.2]	0.0571
Nerf radial droit	45 [29.9, 65.1]	20.9 [13.4, 28.5]	29.9 [12.7, 47]	0.0397

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 mœurs 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.

Suivi longitudinal des neuropathies à petites fibres au cours du Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif

Introduction : le Syndrome de Sjögren primitif (SSp) peut se compliquer de neuropathie des petites fibres (NPF), dont le profil évolutif et thérapeutique est encore non élucidé.

Patients/méthode : évaluation rétrospective des caractéristiques initiales et évolutives des patients avec NPF d'une cohorte de 32 patients SSp avec douleurs neuropathiques, pour déterminer l'incidence d'atteinte des grosses fibres (NGF) par ENMG.

Résultats : 23 patients (69%) présentaient une NPF : ils se plaignaient plus de douleurs neuropathiques selon le score DN4 ($p=0.0423$), dès le diagnostic de SSp. Les fibres nerveuses intra épidermiques et les fibres nerveuses sous épidermiques distales ($p=0.0343$) étaient altérées. Une NGF apparaissait chez 5 patients de la cohorte, tous avec NPF ($n=5$, 22%) (délai : 2 ans). La neuropathie axonale était la plus représentée ($n=4,80\%$ $p=0.0050$). L'analyse univariée entre les patients NPF pure et NPF mixte (avec NGF) retrouve une différence sur les ENMG initiaux, avec une baisse d'amplitude motrice du nerf sciatique poplité externe (SPE) droit chez les NPF mixte ($p<0.005$), des latences motrices des SPE bilatéraux ($p<0.05$) et des amplitudes sensibles surales bilatérales ($p<0.05$).

Discussion : toute douleur neuropathique chez les patients SSp au profil immunologique faiblement actif doit motiver une biopsie cutanée à la recherche d'une NPF. Cette biopsie corrélée aux données de l'ENMG initial permet de distinguer un risque d'atteinte des grosses fibres dans les NPF (avec intérêt d'un suivi rapproché par ENMG).

Conclusion : des études standardisées permettraient de mieux distinguer les profils des patients NPF pure et mixte pour en préciser le traitement adéquat.

Mots-clés : neuropathie des petites fibres pures, neuropathie des petites fibres mixtes, biopsie cutanée des petites fibres, immunoglobulines intraveineuses

Longitudinal follow-up of small fiber neuropathy in primary Gougerot-Sjögren's syndrome

Introduction: Primary Sjögren's syndrome (PSS) may be complicated by small fiber neuropathy (SFN), the evolutionary and therapeutic profile of which is still unclear.

Patients/method: Retrospective evaluation of the initial and evolutionary characteristics of patients with MFN in a cohort of 32 SSp patients with neuropathic pain, to determine the incidence of large fiber neuropathy (LFN) by ENMG.

Results: 23 patients (69%) had MFN: they complained more of neuropathic pain according to the DN4 score ($p=0.0423$), as soon as SSp was diagnosed. Intraepidermal nerve fibers and distal subepidermal nerve fibers ($p=0.0343$) were altered. NGF occurred in 5 patients in the cohort, all with MPN ($n=5$, 22%) (time course: 2 years). Axonal neuropathy was the most represented ($n=4.80\%$ $p=0.0050$). The univariate analysis between pure MFN and mixed MFN (with NGF) patients found a difference on the initial ENMGs, with a decrease in motor amplitude of the right external popliteal sciatic nerve (EPS) in the mixed MFN ($p<0.005$), bilateral EPS motor latencies ($p<0.05$) and bilateral sural sensory amplitudes ($p<0.05$)

Discussion: Any neuropathic pain in SSp patients with a low immunological profile should motivate a skin biopsy to look for MFN. This biopsy correlated with the data of the initial ENMG makes it possible to distinguish a risk of damage to the large fibers in MFN (with interest of a close follow-up by ENMG).

Conclusion: Standardized studies would allow to better distinguish the profiles of pure and mixed MFN patients in order to specify the adequate treatment.

Keywords : pure small fiber neuropathy, mixed small fiber neuropathy, small fiber skin biopsy, intravenous immunoglobulin

