HAL
open science

Étude rétrospective d'une file active de 43 patients atteints d'un syndrome de Sjögren dans un service de médecine interne et d'immunologie clinique au CHU de Bordeaux

Chandra Adjodah

To cite this version:

Chandra Adjodah. Étude rétrospective d'une file active de 43 patients atteints d'un syndrome de Sjögren dans un service de médecine interne et d'immunologie clinique au CHU de Bordeaux. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01017339

HAL Id: dumas-01017339

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01017339v1

Submitted on 2 Jul 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux Segalen

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014 N° 46

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 24 avril 2014

Par ADJODAH Chandra

Né le 4 juillet 1983 à l'Ile Maurice

Etude rétrospective d'une file active de 43 patients atteints d'un syndrome de Sjögren dans un service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique au CHU de Bordeaux.

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Patrick MERCIÉ

JURY

Le Président, Monsieur le Professeur Jean-Luc PELLEGRIN

Monsieur le Professeur Claude CONRI

Monsieur le Professeur Christian COMBE

Monsieur le Docteur David TOUBOUL

Mademoiselle le Docteur Marie-Quitterie PICAT

Monsieur le Professeur Patrick MERCIÉ

A mon Maître et Président de thèse,
Monsieur le Professeur Jean-Luc Pellegrin
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Service de Médecine Interne et de Maladies infectieuses
Hôpital Haut-Lévèque, Institut François Magendie, Pessac.
Vous me faites l'honneur de présider cette soutenance. J'ai pu apprécier la qualité de votre enseignement. Soyez assuré de mon profond respect.

A mon Maître,
Monsieur le Professeur Claude Conri
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Service de Médecine Interne et de Maladies Vasculaires
Hôpital Saint-André, Bordeaux.
Vous me faites l'honneur de juger ce travail. J'ai pu apprécier la qualité de vos visites et de votre enseignement « Quand tu passes à l'Unité 16, tu sauras tout faire… » m'a-t-on dit.

A Monsieur le Professeur Christian Combe
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Service de Néphrologie
Hôpital Pellegrin, Bordeaux.
Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Dr David Touboul,
Praticien Hospitalier
Service d'Ophtalmologie
Centre François-Xavier Michelet, Bordeaux.
Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Mademoiselle le Dr Marie-Quitterie Picat,
Assistante Hospitalo-Universitaire
Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement
Université Bordeaux Segalen.
Vous me faites honneur de juger ce travail. Merci de m'avoir guidé dans les méandres et les subtilités de l'analyse statistique. Soyez assurée de mon profond respect.

A mon Maître et Directeur de thèse
Monsieur le Professeur Patrick Mercié
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Service de Médecine Interne et d'immunologie clinique
Hôpital Saint-André, Bordeaux.
Vous m'avez guidé avec patience, gentillesse et une grande disponibilité. J'ai pu bénéficier de vos précieux conseils durant ce projet et apprécier la qualité de vos visites et de votre enseignement. Soyez assuré de mon profond respect. Avoir été votre interne pendant l'été 2011 fut un grand plaisir !

Ce travail est dédié à mes parents. Qui m'ont guidé sur le sentier de l'amour et de l'humilité.
A mon petit frère, Dhaval. A notre enfance merveilleuse et à nos deux chiens. A nos escapades lacustres à la recherche de têtards et de scarabées.

A ma Sisinette adorée et à notre Mathis tombé du ciel qui fête son premier anniversaire aujourd'hui.

A Patrick et Marie-Laure Hubert, à Paul-Vincent et Jordy. A nos vacances d'été passés ensembles à Peyrefaure.

A Marc et Luce.

A Roland et Diane et aux merveilleux moments passés au plus bel endroit du monde.

A Lucia de Zurich.

A Shashi, Kiran et Krishan.

A Pierre et à Simone. Merci pour tout.

A Madeleine et à Yves.

A Jean-Baptiste et à tes parents, Philippe et Marie-Noëlle. A nos balades à vélo à Fontainebleau. Tes encouragements. Ton soutien pendant ces longues années.

A Evelyne Dessoit.

A Beesham et à Ziahim, amis de toujours.

Aux Dr Jean-Baptiste Berneau, Yann Hemery, Chritophe D'Ivernois, François-Xavier Goudot et Jean-Luc Dequecker. A Sandrine Verdis et à Myriam Salha et à toute l'équipe. Aux bons moments passés ensembles. Inoubliables !

A Mme Grière de Pau.

Au Dr Amal Bennouna et Myriam.

Aux Docteurs Michel et Sylvie Coret d'Eysines.
A Mesdames Bernadette Villar, Chantal Bonnin et Christie Da Ros pour votre soutien tout au long de ce parcours.

A Jean-Etienne, et à ton aide pour les statistiques.

Au Dr Jean Schmidt. Merci d'avoir accepté d'être mon rapporteur de thèse.

Au Professeur Jean-Luc Schmit du Service de Maladies Infectieuses d'Amiens.

A Patrick GRECH
« Tu me reconnaitras, j'aurai un livre rouge dans les mains… »

Sommaire

INTRODUCTION 7

MATERIELS ET METHODES 9

Description de la population et critères de sélection 9

Les patients 9

Codage PMSI 9

Critères d'inclusion 9

Seuil de positivité 9

Biopsie des glandes salivaires accessoires 9

Le score de Chisholm et Mason comporte 4 stades 10

Le focus-score de Daniels 10

Classification 10

Critères d'exclusion 11

Marqueurs de maladie lymphomateuse 11

Traitement immunosuppresseur : définition de l'échec et du succès des thérapeutiques. 11

ANALYSE STATISTIQUE 12

RESULTATS 13

Biopsie de glandes salivaires accessoires 16

Bilan auto-immun 17

Atteinte parotidienne et bucco-dentaire et complications 18

Atteinte oculaire et palpébrale et complications. 18

XEROPHTALMIE ET XEROSTOMIE 19

PRINCIPALES MALADIES AUTO-IMMUNES RETROUVEES 19

Présentation d'une dysimmunité et d'un syndrome inflammatoire 20

ATTEINTES SYSTEMIQUES 20

MANISFESTATIONS EXTRA-GLANDULAIRES 21

EVOLUTION DU SYNDROME DE SJÖGREN VERS LA PATHOLOGIE LYMPHOMATEUSE 22

Documentation histologique 23

Histologie des lymphomes diagnostiqués 23

TRAITEMENTS 23

TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES 23

TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS 25

Autres complications du syndrome de Sjögren 27

Ostéoporose cortisonée 27

Syndrome de Sjögren et vitamine D 28

COMPARAISON ENTRE LES CRITERES DU GROUPE DE CONSENSUS AMERICANO EUROPEEN ET CEUX DE L'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY. 28
CONCORDANCE CALCULEE 28
DISCUSSION 30
Historique des Classifications 30
Discordances entre le codage PMSI et les critères AECG et ACR. 32
Revue de la littérature : les points intéressants et les limites de notre étude 34
L'étude de la glande salivaire et de la sécrétion salivaire 34
Traitements symptomatiques de la xérostomie 34
Traitements sialagogues 35
Le syndrome de l'œil sec : physiopathologie, implications et traitement. 35
Les manifestations extra glandulaires retrouvées 37
Fatigue et dépression 37
Manifestations respiratoires 37
Manifestations rénales 37
Manifestations cutanées. 38
Manifestations neurologiques 38
Pathologies thyroïdiennes 38
Association à d'autres maladies auto-immunes 38
Association entre lupus érythémateux et syndrome de Sjögren. 39
Association entre Polyarthrite rhumatoïde et syndrome de Sjögren 40
Association entre syndrome de Sharp et syndrome de Sjögren 40
Maladie de Sjögren et la progression vers le lymphome 40
Le syndrome de Sjögren : une maladie gynécologique 41
Traitement immunosuppresseur du syndrome de Sjögren 42
La corticothérapie 42
Les antipaludéens de synthèse 42
Les immunosuppresseurs 43
La biothérapie 43
Le système BAFF/récepteurs 43
Le rituximab 45
Les cellules mésenchymateuses en thérapie cellulaire 45
Vitamine D et syndrome de Sjögren 46
Vers un consensus ? 46
Les limites de notre étude. 47
CONCLUSION 48

BIBLIOGRAPHIE..... 49

ANNEXES..... 56

ANNEXE 1 : Critères du Groupe de Consensus Américano-Européen (AECG) pour le syndrome de Goujerot-Sjögren (2002)..... 56

ANNEXE 2: Preliminary criteria proposed by the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance endorsed by the American College of Rheumatology (ACR 2012). 57

ANNEXE 3 : Comparaison des méthodes utilisées dans la documentation de la kératoconjonctivite sèche :..... 58

ABREVIATIONS..... 59

SERMENT MEDICAL 60

Etude rétrospective d'une file active de 43 patients atteints d'un syndrome de Sjögren dans un service de Médecine Interne et d'Immunologie clinique au CHU de Bordeaux. 61

Etude rétrospective d'une file active de 43 patients atteints d'un syndrome de Sjögren dans un service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique au CHU de Bordeaux.

INTRODUCTION

Le syndrome de Sjögren primaire est une affection auto-immune, inflammatoire et rhumatismale caractérisée par une kératoconjonctivite sèche et une xérostomie provoquées par une inflammation des glandes salivaires et lacrymales. [1,3]. Le syndrome peut se présenter sous la forme de ces signes cliniques uniquement et est alors appelé « syndrome de Sjögren » primaire, non-associé à une autre maladie auto-immune, comme un lupus, une polyarthrite rhumatoïde etc. Si une autre maladie dysimmunitare est diagnostiquée de façon concomitante ou différée dans le temps, il est alors connu comme syndrome de Sjögren secondaire [4]. Il est fondamental de distinguer le syndrome de Sjögren primaire du syndrome sec provoqué par une condition auto-immune sous-jacente. En effet, la maladie primaire est associée à un plus fort risque de présenter non seulement des manifestations auto-immunes, mais aussi des complications systémiques et une évolution vers le lymphome [68-72].

Cette distinction est parfois difficile [24] car il manque un test diagnostique spécifique de la maladie, notamment dans les premiers stades de la pathologie. La sécheresse buccale, et/ou oculaire, est fréquente dans la population générale et les causes sont variées.

Depuis 1975, plusieurs critères de classification ont été mis en place [1-10]. La communauté internationale a accepté la Classification Européenne pour le Syndrome de Sjögren, publiée en 1993 et validée par plusieurs études cliniques [12, 13, 15]. Les limites de cette classification sont un manque de spécificité et le fait qu'elle inclut des patients ne présentant pas des signes d'auto-immunité et d'inflammation.

La classification du Groupe de Consensus Américano-Européen (AECG), publiée en 2002 [19], prend en compte la présence d'une auto-immunité médiée par les anticorps anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La) [14], ou une inflammation des glandes salivaires démontrée par une sialadénite lymphocytaire focale, elle-même prouvée par un *focus score* > 1 sur une biopsie de glandes salivaires accessoires. Ces critères de classification sont souvent utilisés non seulement à visée diagnostique, mais aussi pour s'affranchir des critères d'exclusion de la maladie. Néanmoins, ces critères présentent le défaut d'inclure des symptômes subjectifs, des mesures physiologiques salivaire et oculaire [23] qui manquent de spécificité, ainsi que des examens alternatifs qui ne sont pas équivalents sur le plan diagnostique. Par exemple, le test oculaire au Rose Bengale peut être utilisé à la place du test de Schirmer pour documenter la xérophtalmie, même si les deux tests diffèrent en termes de spécificité et de sensibilité [11]. En outre, l'inclusion de symptômes concernant la xérophtalmie ou la xérostomie peut conduire à considérer certains patients comme symptomatiques alors qu'ils n'ont aucun signe de dysimmunité ou aucune lésion de sialadénite [24]. Les mesures physiologiques tels que la mesure du flux salivaire sans stimulation, le test de Schirmer, ainsi que la scintigraphie salivaire sont certes très utiles dans l'évaluation de la fonction salivaire et lacrymale, mais manquent de spécificité pour le syndrome de Sjögren.

Le diagnostic d'une maladie revêt tout de l'art médical, résumant la réflexion clinique, souvent très complexe et tortueuse du praticien. Les critères de classification servent bien souvent, comme un outil, pour limiter l'inclusion de faux positifs dans la démarche diagnostique. Bien que ces critères (AECG) ne soient pas faits pour être utilisés dans la démarche diagnostique de patients présentant un syndrome sec, ils sont souvent utilisés comme tel. Dans la pratique courante, le diagnostic de la maladie de Sjögren est difficile. Les patients sont encore plus exigeants car ils demandent le plus souvent un nom à leur maladie. Toute la difficulté du clinicien réside dans le fait qu'il doit leur

apporter non seulement un diagnostic sûr, mais aussi s'impliquer dans le soulagement de leurs divers symptômes. En effet, ces derniers sont souvent très invalidants sur le plan clinique, mais aussi traumatisants sur le plan psychologique [73].

Il est évident que le besoin d'une nouvelle classification se fasse ressentir parmi la communauté médicale internationale : les classifications actuelles datent d'un certain temps. En outre, nous assistons à l'arrivée de nouvelles molécules pouvant être utilisées comme agents thérapeutiques. Comme ces nouvelles molécules présentent des effets secondaires importants à considérer sur le plan thérapeutique, il est nécessaire d'avoir des critères de classification qui soient faciles à utiliser et qui aient une haute spécificité.

Ces nouveaux critères ont une double nécessité : se baser sur des tests purement objectifs, associés à des caractéristiques auto-immunes, orale et oculaire de la maladie, et d'autre part, d'inclure des tests alternatifs qui seraient équivalents sur le plan diagnostique.

Ce serait sans doute important d'évaluer la performance des critères AECG dans le diagnostic de la maladie de Sjögren. Depuis leur publication en 2002, ces critères n'ont pas fait l'objet d'évaluation durant ces dernières années. L' *« American College of Rheumatology »* (ACR) a validé en 2012 de nouveaux critères mis en place par la « *Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance »* [20,21]. Ces critères s'articulent autour de trois critères objectifs : la mesure de la xérostomie, la positivité des anticorps et la biopsie des glandes salivaires accessoires.

L'objectif principal de cette étude est de vérifier la performance des deux critères cités ci-dessus dans une population de patients atteints d'un Syndrome de Sjögren, issus d'une requête PMSI, portant sur une file active dans un service de Médecine Interne et d'immunologie Clinique de l'Hôpital Saint-André au CHU de Bordeaux. Les données recueillies ont été comparées aux données les plus courantes et pertinentes de la littérature scientifique. Le deuxième objectif est de différencier les maladies de Sjögren primaire et secondaire en fonction des critères du Consensus et de faire le point sur les méthodes diagnostiques et thérapeutiques. L'association à d'autres maladies auto-immunes a été recherchée, ainsi que les complications diverses. L'implication des divers traitements, non seulement symptomatiques, mais aussi curatifs - dont la biothérapie - sur le plan rhumatologique, neurologique, ophtalmologique, stomatologique et psychologique, ainsi que la qualité de vie a été appréciée dans la mesure du possible lors du rassemblement des données rétrospectives de l'étude.

MATERIELS ET METHODES

Description de la population et critères de sélection

Les patients

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant inclus initialement des patients provenant de la file active du Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique de l'Hôpital Saint-André à Bordeaux selon une recherche PMSI réalisée en entre le 1er janvier 2009 et le 30 novembre 2011. Ces patients étaient aussi suivis et pris en charge dans les services de Neurologie, Néphrologie, Hématologie, Ophtalmologie et Stomatologie du CHU de Bordeaux. Les caractéristiques des patients, à la fois qualitatives et quantitatives ont été regroupées sur une période de 14 mois (de septembre 2012 à novembre 2013) dans une banque de données reposant sous la forme d'un fichier type *Excel*. Les données brutes ont été revues et compilées puis réajustées pour être interprétables par le logiciel *Epi Info™ 7*.

A chacun des patients était attribué un numéro afin de le rendre anonyme sur le fichier *Excel*. Les principaux antécédents étaient pris en compte. Les antécédents gynéco-obstétriques chez les patientes étaient notés. Les signes généraux annonciateurs de maladies systémiques auto-immunes ainsi que la date de début des signes et la date du diagnostic de la maladie de Sjögren ont été également recueillis dans la base de données.

Codage PMSI

Le codage PMSI se fait le plus souvent par le clinicien en charge du patient

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion ont reposé sur les signes subjectifs et objectifs de sécheresse buccale et oculaire, ainsi que sur la réalisation d'une biopsie des glandes salivaires accessoires. Le profil immunologique biologique a été également recueilli : taux respectifs des anticorps anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La) (méthode ELISA). Le diagnostic repose *in fine* sur l'avis du praticien en charge du patient.

Seuil de positivité

Le seuil de positivité du laboratoire d'Immunologie du CHU de Bordeaux était de 2 UI/mL pour les anticorps anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La) avant l'année 2003 (technique ELISA BioAdvance) ; depuis l'année 2003, il est de 40 UI/mL (technique Luminex, Fidis Theradiag). En ce qui concerne la recherche du facteur rhumatoïde, le seuil est de 30 UI/mL (technique Luminex, Fidis Thradiag) à partir de l'année 2003 ; avant cette année, le test au latex Waaler-Rose, qualitatif était utilisé. Les sérologies de l'hépatite C et du VIH ont été recherchées par les techniques en vigueur dans les laboratoires du CHU de Bordeaux, ainsi que les analyses d'urines et les électrophorèses des protéines.

Biopsie des glandes salivaires accessoires

Les résultats des biopsies ont été récupérés dans les comptes-rendus anatomopathologiques du Service de Pathologie du CHU de Bordeaux. Ils comprenaient le score de Chisholm et Mason en fonction du focus-score retenu par l'anatomopathologiste, et la description histologique de l'infiltration lymphocytaire [5, 11].

Le score de Chisholm et Mason comporte 4 stades :

Le stade zéro correspond à l'absence totale d'infiltrat lymphocytaire. Le stade 1 correspond à un infiltrat léger. Le stade 2 correspond à un infiltrat un peu plus important, mais comportant moins de 50 cellules lymphocytaires par 4 mm2 de tissu glandulaire. Le stade 3 correspond à un foyer de plus de 50 cellules lymphocytaires par 4 mm2. Le stade 4 correspond à une infiltration plus importante, réalisant plus d'un foyer de 50 cellules par 4 mm2 de tissu.

Le focus-score de Daniels [5]

Il est surtout utilisé dans l'évaluation des nouveaux critères ACR. Les résultats sont donnés en « focus score », correspondant au nombre de foyers lus par l'anatomopathologiste. Un focus-score de 1 correspond à un stade 3 de Chisholm et Mason. Seuls les stades 3 et 4 (focus score ≥ 1) sont caractéristiques de la maladie.

Classification

Les autres anomalies biologiques recueillies ont été : le profil du complément, la biologie standard, les anticorps anti-nucléaires (méthode d'immunoflurorescence indirecte), le facteur rhumatoïde, les cytopénies dont la lymphopénie, la cryoglobulinémie, l'hypergammaglobulinémie, les sérologies de l'hépatite C et le virus de l'immunodéficience humaine.

Les manifestions cliniques diverses comprennent les manifestations rhumatologique, neurologique, hématologique, rénale, oculaire et stomatologique. Des manifestations plus précises du syndrome sec ont été recueillies lorsqu'elles étaient présentes dans le dossier, à savoir la sécheresse pharyngée, nasale, vaginale, cutanée, labiale et la dysphonie. Les complications diverses ont aussi été répertoriées.
Les complications buccales comme la parotidite, la parotidomégalie, l'abcès, les caries et le déchaussement dentaires, ainsi que les complications oculaires comme la kératite, l'uvéite et les dysfonctions meibomiennes ont aussi été recherchées.
La recherche d'une pathologie lymphomateuse incluait la description des signes cliniques et biologiques précurseurs de lymphome ainsi qu'une description histologique de la nature de ces différents processus malins.

Concernant les différents traitements relevés chez ces patients, ils ont été classés comme traitement symptomatique et étiologique à la fois sur le versant buccal, salivaire et lacrymal. Les traitements systémiques sont aussi rapportés et une attention particulière sur les différentes chimiothérapies médicamenteuses, notamment la biothérapie et les traitements immunosuppresseurs est donnée : les durées respectives, la tolérance, l'efficacité et la notion de succès ou d'échec des différentes molécules sont prises en compte.

Les divers types d'imagerie dont a bénéficié chaque patient sont recueillis. De plus, une enquête sur l'ostéodensitométrie osseuse en fonction des T-scores est réalisée. De même, le taux de vitamine D, et son implication dans la sévérité du syndrome de Sjögren est pris en compte chez 33 patients.

Finalement, les syndromes secs sont classés comme maladie de Sjögren primaire et secondaire, et dans ce deuxième cas, la pathologie sous-jacente est recherchée et notée.

La majeure partie de ce travail s'articule autour des critères AECG (***cf annexe 1***) concernant la présence au moment du diagnostic des symptômes objectifs et subjectifs salivaire et ophtalmique et ayant subi un codage particulier.

Les dossiers ont été réétudiés une deuxième fois directement à partir du fichier *Excel* pour les classer selon les critères ACR (***cf annexe 2***) car ces critères ont été publiés en avril 2012, soit à mi-parcours de notre étude. La réalisation du dosage qualitatif et quantitatif des anticorps anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La) ainsi que la réalisation de la biopsie des glandes salivaires accessoires et le score de Chisholm et Mason a été soigneusement recherchée. Concernant les critères ACR qui ne prend en considération que le focus score, il a été convenu avec des confrères anatomopathologistes qu'un focus score ≥ 1 correspondait bien au minimum à un score de Chisholm et Mason à 3. Quant au score de coloration ophtalmique > 3, il a été admis que la présence d'une kératoconjonctivite sèche invalidante retrouvée dans le dossier y correspond. Les données recueillies apprécient non seulement si l'information a bel et bien été recherchée mais aussi si elle manque dans le dossier. Ces données sont ensuite notées comme positives, négatives ou manquantes dans les grilles.

Critères d'exclusion

Les malades qui présentaient une infection par le Virus de l'Immuno Déficience Humaine (stade SIDA on non) et une hépatite C, une radiothérapie cervicale, un lymphome, la prise de médicaments anti cholinergiques avant le diagnostic du syndrome sec étaient inclus dans la grille de recueil de données mais exclus de l'analyse statistique, puisqu'un diagnostic de syndrome de Sjögren ne pouvait être retenu. Ces critères d'exclusion se retrouvent dans la définition du Groupe de Consensus Américano-Européen. Quant aux patients présentant une sarcoïdose, il était vérifié que celle-ci était guérie avant de les inclure dans l'analyse statistique.

D'autre part, 5 patientes ont été exclues de l'analyse statistique car en relisant les dossiers, il est vu que deux d'entre elles présentaient un syndrome SAPS (syndrome asthénie-polyalgie-sécheresse), une troisième présentait un syndrome sec liée à l'âge, une quatrième présentait un syndrome sec dans le cadre d'une fibromyalgie et une cinquième présentait un syndrome sec lié aux effets secondaires d'un anti dépresseur. Il ne s'agissait donc pas de syndromes de Sjögren.

Marqueurs de maladie lymphomateuse

Les marqueurs associés à la maladie lymphomateuse chez les patients atteints de maladie de Sjögren primaire étaient pris en compte chez les patients présentant d'emblée une parotidomégalie, des adénopathies, une splénomégalie ou une immunoglobuline monoclonale, une cryoglobulinémie et une augmentation de la β-2-microglobuline. Une brève enquête, sur la progression et l'avènement du lymphome chez certains de ces patients a été réalisée.

Traitement immunosuppresseur : définition de l'échec et du succès des thérapeutiques.

Lors de la prescription des thérapeutiques diverses dans le cadre de la maladie, les cliniciens ont débuté par des molécules en pallier, allant souvent de l'administration des antipaludéens de synthèse et/ou des corticoïdes à des molécules immunosuppressives tels que le méthotrexate, la cyclophosphamide et la biothérapie à base de rituximab. Ainsi la définition de l'échec ou du succès du ou des traitements provient de l'appréciation clinique et biologique du clinicien prescripteur. La notion de l'apparition des effets secondaires fait partie de la décision de ce dernier.

ANALYSE STATISTIQUE

Les variables quantitatives sont exprimées sous la forme de moyennes et de fréquences. Le degré de concordance entre les critères AECG, les critères ACR et les diagnostics retenus par le codage PMSI a été calculé par le test de concordance Kappa de Cohen [35,36].

Comme le diagnostic de la maladie est obtenu par 6 critères (AECG) ou 3 critères (ACR), la définition d'un « gold standard » basé sur la définition d'un groupe de cas et témoins identifiés par les cliniciens n'a pas été pratiquée pour cette étude sur la maladie de Sjögren. En outre, ces diagnostics reposent sur les mêmes tests qui figurent dans les critères utilisés. L'avis du clinicien considéré comme expert aurait pu être utilisé comme « gold standard » ; cependant dans notre population, il n'existe quasiment que des patients chez qui a été diagnostiquée la maladie. De ce fait, les calculs de sensibilité et de spécificité seront inexorablement biaisés. La concordance entre les deux classifications, l'AECG et l'ACR a donc été calculée par un test de kappa.

RESULTATS

Notre étude s'articule autour d'un groupe de 53 patients identifiés à partir d'une enquête PMSI faite dans le Service de Médecine Interne de l'Hôpital Saint-André au CHU de Bordeaux.

De ces 53 patients, un patient de sexe masculin a été exclu car il ne présentait aucun argument pour un syndrome de Sjögren. En examinant le dossier médical, je me suis rendu compte qu'il y avait une erreur dans le diagnostic chez ce patient.

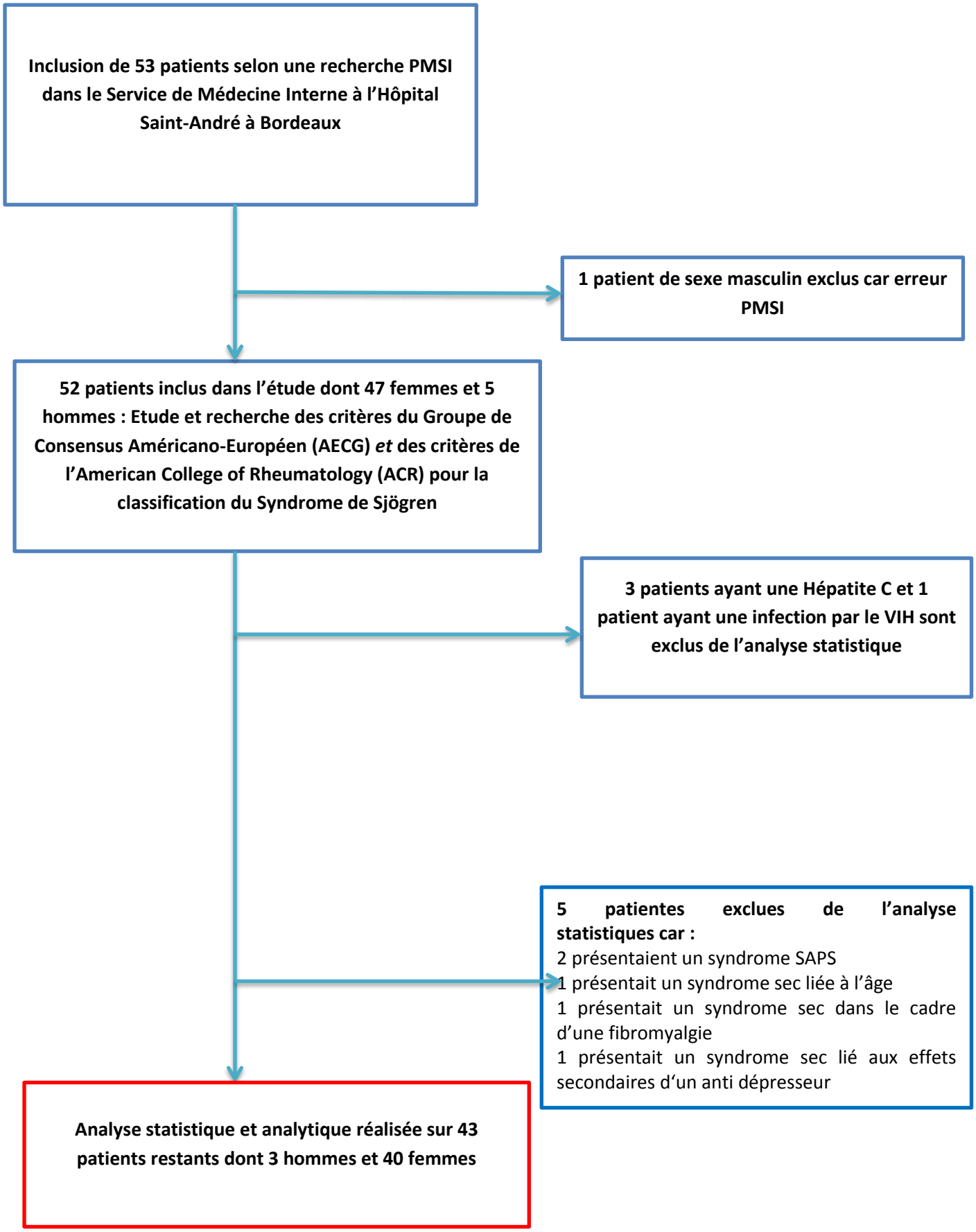
De ces 52 patients restants, 4 patients présentent des critères d'exclusion du syndrome de Sjögren, à savoir 3 ayant une hépatite C et un patient chez qui a été diagnostiqué une infection par le VIH. Les critères d'exclusion que présentaient les patients selon les critères du Groupe de Consensus Américano-Européens, à savoir la radiothérapie cervicale et céphalique, l'infection par le VHC ou le VIH, le SIDA, la sarcoïdose, la maladie du greffon contre l'hôte (GVH), l'utilisation de médicaments anticholinergiques et la présence d'un lymphome préexistant sont résumées dans le **Tableau 1.**

Tableau 1. Caractéristiques cliniques des patients présentant les critères de non-inclusion dans l'analyse statistique

	Nombre de sujets / pourcentage	Caractéristiques
Infection VHC	3 (5,7%)	a. Contractée avant la consultation pour syndrome sec b. Syndrome sec associée à une infection par le VHC et une cirrhose biliaire (A3F3) primitive et une sarcoïdose c. Syndrome sec associée à une hépatite C active (A3F4).
Infection VIH	1 (1.9%)	Syndrome sec apparu après la primo-infection VIH
SIDA	0	
GVH	0	
Médicaments anticholinergiques	0	
Lymphome pré-existant	0	

La population étudiée est résumée dans le ***flow chart*** ci-dessous :

***Flow chart* illustrant la population incluse et l'analyse statistique**



Parmis ces **43 patients** finalement inclus dans l'analyse statistique, il y avait 40 (93%) femmes et 3 (7%) hommes, soit un sex-ratio de 13 : 1.
La moyenne d'âge de la population incluse est de 59,3 ans.

La moyenne de délai entre le début des premiers symptômes et le diagnostic de la maladie est de 7,7 années. La majorité des syndromes de Sjögren est diagnostiquée à 1 an de l'évolution des syndromes secs. Le délai de diagnostic le plus long est de 28 ans.

Les signes annonciateurs de maladies systémiques à savoir une asthénie, des arthralgies d'horaire inflammatoire, des myalgies, une fébricule, une impression de diminution de la qualité de vie ainsi qu'un amaigrissement au moment du diagnostic du syndrome sec sont représentés dans le **Tableau 2.**

Les autres signes cliniques de sècheresse présentés par les patients pendant les consultations avec le clinicien ont aussi été analysées. Ces signes cliniques étaient soient présentés d'emblée au moment du diagnostic de la maladie, soit retrouvés plus tard chez le patient durant les consultations. Ces signes cliniques, bien que ne faisant pas partie des critères du Groupe de Consensus Américano-Européen sont souvent présentées par les patients même s'ils n'en parlent pas directement au clinicien. Ces signes de sécheresse sont certes très invalidants.

Parmi ces signes cliniques on retrouve notamment : la xérorhinie, la sécheresse du conduit auditif externe, la sécheresse de la filière laryngo-pharyngée, la dysphonie, la xérose cutanée et la sécheresse vaginale occasionnant une dyspareunie. Les atteintes bucco-dentaires sont la stomatodynie, la cheilodynie et la survenue de caries. Ils sont résumés dans le **Tableau 3.**

Les signes subjectifs oculaire et salivaire sont résumés dans les **Tableaux 4 et 5** et les signes objectifs oculaire et salivaire dans les **Tableaux 6 et 7**.

Tableau 2. Signes cliniques précédant le diagnostic de syndrome sec chez les 43 patients.

Asthénie n ; (%)	Myalgies	Arthralgies	Diminution de la qualité de vie	Fébricule	Amaigrissement involontaire	Syndrome de Raynaud
37 (86)	24 (56)	38 (88)	42 (97)	9 (21)	19 (44)	19 (44)

Tableau 3. Autres atteintes de la sécheresse des muqueuses recensées chez les 43 patients.

	Xérorhinie n ; (%)	Sécheresse auriculaire	Sécheresse laryngo-pharyngée	Dysphonie	Xérose cutanée	Sécheresse vaginale Dyspareunie	Stomatodynie	Chéilodynie	Caries
Symptôme présent	**9 (21)**	**0 (15)**	**13 (30)**	**10 (23)**	**17 (39)**	**12 (28)**	**17 (39)**	**7 (16)**	**13 (30)**
Symptôme non-recherché	**17 (39)**	**9 (21)**	**15 (35)**	**14 (33)**	**18 (42)**	**26 (61)**	**11 (26)**	**11 (26)**	**19 (44)**

Tableau 4. Symptômes subjectifs oculaires

	Nombre (%)
Yeux secs depuis > 3 mois et utilisations de larmes artificielles	18 (41)
Totalité des 3 items recherchés	16 (37)
Aucune symptomatologie	3 (6)
Symptomatologie inconnue	6 (12)
Total	43

Tableau 5. Symptômes subjectifs buccaux

	Nombre/(%)
Bouche sèche > 3 mois	8(19)
Gonflement parotidien	1 (2)
Bouche sèche > 3 mois avec consommation de liquides	20(47)
Totalité des 3 items	11(26)
Aucune symptomatologie	2 (4)
Symptomatologie inconnue	1 (1)
Total	43

Tableau 6. Signes objectifs d'atteinte oculaire

	Nombre (%)
Test de Schirmer ≤ 5 mm/5 min	17 (40)
Score de Van Bijsterveld *	3 (7)
Aucun examen oculaire objectif	22 (51)
Inconnu	1 (2)
Total	43

Le nombre de patients chez qui le test de Schirmer a été positif est de 11. Un seul patient avait un score de Van Bijsterveld > 4.

**cf annexe 3*

Tableau 7. Signes objectifs d'atteinte salivaire

	Nombre/(%)
Scintigraphie salivaire	5 (12)
Scintigraphie parotidienne	0
Flux salivaire sans stimulation	2 (5)
Les trois examens objectifs	0
Aucun examen objectif	34 (79)

Le nombre de patient chez qui la scintigraphie salivaire était en faveur d'une atteinte inflammatoire de la glande salivaire est de 2. Les deux patients avaient un flux salivaire sans stimulation ≤ 1,5 ml/15 min (0,1 ml/min).

Biopsie de glandes salivaires accessoires

La réalisation ou non de la biopsie de glandes salivaires accessoires a été appréciée et les résultats inclus dans le **Tableau 8**. Le score de Chisholm et Mason et la description histologique de l'infiltration lymphocytaire ont été recherchés.

Tableau 8. Nombre et caractéristiques des biopsies tissulaires réalisées chez les 43 patients.

	Nombre/(%)
Pas de biopsie réalisée	4 (11)
Biopsie de glandes salivaires accessoires réalisée	38 (88)
Biopsie d'une glande lacrymale	1 (1)

La description histologique retrouvée dans les courriers ainsi que le score de Chisholm et Mason sont résumés dans le **Tableau 9**.

Tableau 9. Description histologique et score de Chisholm et Mason chez les 43 patients.

Centre germinatif lymphocytaire		Cellules épithélioïdes		Infiltrat lymphocytaire pré-canalaire		Stade de Chisholm et Mason	
Absence	34 (79)	Absence	32 (74)	Absence	18 (42)	0	8 (19)
Présence	0	Présence	2 (4)	Présence	14 (33)	1	2 (4)
						2	2 (4)
						3	14 (33)
						4	10 (23)
						Inconnu	7 (16)

Bilan auto-immun

La recherche des bilans auto-immuns, réalisée au moment du diagnostic de la maladie a été entreprise et décrite dans le **Tableau 10**. Les taux des anticorps sont représentés sous forme de moyennes.

Tableau 10. Bilan biologique des anticorps. Nombre de patients ayant un taux d'anticorps positif ou négatif.

	Ac Anti SS a 52 Kd	Taux moyen UI/L	Ac Anti SS a 60 Kd	Taux moyen UI/L	Ac Anti SS a 52 Kd	Taux moyen UI/L
Non réalisé	2 (5)		2 (5)		2 (5)	
Réalisé	41 (95)	140	41 (95)	83	41 (95)	45
Anticorps positifs	29		25		17	
Anticorps négatifs	14		18		26	

Le **tableau 10 bis** résume les données concernant la positivité de la biopsie des glandes salivaires accessoires (score de Chisholm et Mason ≥ 3), en fonction du nombre de patients ayant un taux d'anticorps anti-SS-A (Ro) positif.

Tableau 10 bis. Nombre de patients ayant un score de Chisholm et Mason ≥ 3 en fonction de la positivité des anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La)

	Biopsie des glandes salivaires		Total
	positive	négative	
Anticorps anti SS a positif	20	5	29
Anticorps anti SS b positif	4	6	14
Total	24	12	

Les résultats concernant le facteur rhumatoïde, le complément et les anticorps anti nucléaires sont inclus dans le **Tableau 11**.

Tableau 11 : Recherche du facteur rhumatoïde et du complément avec leurs taux respectifs. Nombre de patients ayant un taux de facteur rhumatoïde positif ou négatif.

	Facteur Rhumatoïde	Taux moyen UI/L	Complément C3	Taux moyen g/L	Complément C4	Taux moyen g/L
Non réalisé	8 (18)		3 (7)		3 (7)	
Réalisé	33 (77)	221	37 (86)	1,14	37 (86)	0,25
Positif	23					
Négatif	18					

Atteinte parotidienne et bucco-dentaire et complications.

Les atteintes bucco-dentaires et parotidiennes dues au syndrome sec buccal ont été recherchées et détaillées dans le **Tableau 12** ci-dessous. Ces atteintes bucco-dentaires et parotidiennes ont été découvertes, soit au moment du diagnostic soit au cours de l'évolution de la maladie notamment durant les hospitalisations ou consultations majoritairement faites dans les services de Stomatologie du CHU de Bordeaux.

Tableau 12. Atteintes salivaire et stomatologique de la xérostomie.

	Présence	Absence	Non recherché
Parotidite	11 (26)	32 (74)	
Parotidomégalie	8 (19)	35 (81)	
Déchaussement dentaire	15 (35)	19 (44)	9 (21)
Carie dentaire	13 (30)	11 (26)	19 (44)
Lymphadénopathie cervicale	4 (9)	39 (91)	
Abcès dentaire	7 (16)	30 (69)	6 (14)

Atteinte oculaire et palpébrale et complications.

Les atteintes oculo-palpébrales ont été répertoriées et résumées dans le **Tableau 13** ci-dessous. La plupart de ces atteintes ont été traitées dans le Service d'Ophtalmologie du CHU de Bordeaux.

Tableau 13. Atteinte oculaire et palpébrale de à la xérophtalmie.

	Nombre/(%)	
	Présence	Absence
Kératite ponctuée superficielle	19 (44)	24 (55)
Ulcère cornéen	6 (14)	37 (86)
uvéite	4 (9)	39 (91)
Dysfonction meibomienne	5 (12)	37 (87)

XEROPHTALMIE ET XEROSTOMIE

Les analyses portant sur les associations entre la positivité des anticorps anti-SS-A et anti-SS-B et la présence d'une sialadénite lymphocytaire confirment qu'il est 3,0 (IC 95% : 2,61 – 3,22 ; p = 0,142) fois plus probable d'avoir une sérologie positive avec sialadénite lymphocytaire (score de Chisholm et Mason ≥ 3 ; focus-score ≥ 1) que sans sialadénite. La moyenne du taux d'anticorps anti-SS-A 52Kd chez les patients présentant une score de Chisholm et Mason ≥ 3 est de 140 UI/L, le taux moyen d'anticorps anti-SS-A 60 Kd est de 94 UI/L et le taux moyen des anticorps anti-SS-B est de 51 UI/L.
L'analyse statistique n'a pas pu être faite concernant la mesure du lien entre le fait d'avoir des symptômes subjectifs oculaires et le fait d'avoir une vraie sécheresse oculaire mesurée objectivement soit par le test de Schirmer et/ou l'examen au vert de lissamine car ces test objectifs n'ont pas été réalisés chez 22 patients sur 43, soit 51% des patients. De même, le lien entre la déclaration d'avoir une xérostomie et la mesure objective de la xérostomie par des examens objectifs soit par la scintigraphie salivaire parotidienne soit par la mesure du flux salivaire sans stimulation n'a pu être étudiée car ces mesures n'ont pas été réalisées chez 34 patients, soit 79 % d'entre eux.

Nous avons aussi essayé de faire le lien entre les patients présentant des symptômes subjectifs oculaire et buccale (critères AECG) et le fait d'avoir une véritable maladie de Sjögren. Il est retrouvé que parmi les 38 patients présentant une xérophtalmie et 40 présentant une xérostomie, 26 (66%) étaient diagnostiqués maladie de Sjögren primaire et 3 (7%) maladie de Sjögren secondaire.
En outre, l'étude montre que, parmi ces 38 patients présentant une xérostomie, 19 présentent une kératite ponctuée superficielle, retrouvée à l'examen ophtalmologique, soit 50%.

Nous notons également que parmi les patients atteints d'une véritable maladie de Sjögren, 10 (23%) d'entre eux ont présenté une parotidite, 8 (18%) ont une parotidomégalie et 12 (28%) ont des déchaussements dentaires et des caries.

PRINCIPALES MALADIES AUTO-IMMUNES RETROUVEES

Un résumé concernant les maladies auto-immunes présentées par les patients lors de la consultation a été fait. Ces maladies auto-immunes sous-jacentes illustrent souvent une maladie de Sjögren secondaire ; elles ont été recherchées lors de l'interrogatoire ou découvertes sur le bilan auto-immun prescrit. Ou alors, les malades consultaient déjà pour le suivi d'une maladie auto-immune quelconque et déclaraient ensuite un syndrome sec. Ces maladies auto-immunes, faisant le lit d'un syndrome sec secondaire ont été répertoriées et analysées. Ci-joint leur description dans le **Tableau 14 ci-après**.

Tableau 14 : Maladies auto immunes associées

Maladie auto-immune associée	Nombre/(%)
Aucune	28 (65)
Lupus érythémateux	3 (7)
Polyarthrite rhumatoïde	2 (4)
Spondylarthopathie ankylosante	2 (4)
Cirrhose biliaire primitive	1 (2)
CREST syndrome	1 (2)
Polymyosite	2 (4)
Pseudopolyarthrite rhizomélique	1 (2)
Purpura thrombopénique idiopathique	2 (4)
Syndrome des antiphospholipides	2 (4)
Syndrome des antisynthétases	1 (2)
Sclérodermie systémique	2 (4)
Syndrome de Sharp	2 (4)
Thyroïdite d'Hashimoto	3 (4)
	Total : 24

Tableau 15. Associations de syndromes dysimmunitaires retrouvés

	Fréquence
Polyendocrinopathie auto immune (Maladie de Biermer, diabète type 1 et atteinte surrénalienne)	1
Sclérodermie et Polymyosite	1
Syndrome de Sharp et Polymyosite	1
CREST syndrome	1
Cirrhose biliaire primitive et Syndrome des anti-synthétases	1
Lupus érythémateux disséminé et SAPL	1
Thyroïdite d'Hashimoto et Pseudo polyarthrite rhizomélique	1

Présentation d'une dysimmunité et d'un syndrome inflammatoire

Mis à part le bilan auto-immun, intéressant les anticorps anti-nucléaires, un bilan dysimmunitaire réalisé au préalable chez ces patients a été recherché. Il comprend : la recherche de complexes immuns circulants, les anti coagulants circulants lupiques, l'anticorps anti$ß_2$GP1, la mesure de la vitesse de sédimentation (VS), l'électrophorèse des protéines sanguines et la mesure du taux de gammaglobulines, la recherche d'un pic monoclonal éventuel, le dosage pondéral des immunoglobulines et les taux moyens d'immunoglobuline A, G et M, ainsi que la recherche de cryoglobulines. Ces résultats sont rapportés dans le **Tableau 16** ci-dessous.

Tableau 16. Bilan dysimmunitaire biologique et protéinogramme.

	Présence	Absence	Taux moyen	
Complexes immuns circulants	5 (11)	38 (88)		
Anti-cardiolipine	19 (44)	19 (44)		
Anticorps anti-β2GP1	17 (40)	21 (49)		
Vitesse de sédimentation	0	43 (100)	39 mm 1ère H	
Electrophorèse des protéines sériques	43 (100)			
Hypergammaglobulinémie	32 (74)	11 (26)		
Taux moyen des gammaglobulines (g/L)			20	
Pic monoclonal	6 (14)	37 (86)		
Dosage pondéral des immunoglobulines	39 (91)	2 (5)	Ig A	2,93
			Ig G	16,2
			Ig M	1,8
Cryoglobulines	21 (49)	22 (51)		
ANCA	39 (91)	3 (7)		

ATTEINTES SYSTEMIQUES

Les principales atteintes du syndrome de Sjögren ont été recherchées. Elles comprennent notamment l'atteinte neurologique, hématologique et rénale. Ces trois atteintes ont été soigneusement relevées puis inscrites dans le **Tableau 17** suivant.

Tableau 17. Principales atteintes systémiques du syndrome de Sjögren retrouvées.

Atteinte neurologique		Atteinte hématologique		Taux moyen	Atteinte rénale	
Sensitive pure	4 (9)	Anémie vraie	14 (33)	10,8 g/dL	Hypokaliémie	8 (19)
Motrice	4 (9)	Lymphopénie CD4	33 (77)	443/mm^3	Acidose tubulaire distale	1 (2)
Axonale	7 (16)	Lymphopénie CD8	34 (79)	269/mm^3	Néphrocalcinose	1 (2)
Axonale cryoglobulinémique	1 (2)	Adénopathie > 1cm	14 (33)		Amino acidurie	0
Paires crâniennes	2 (5)	Adénopathie > 2cm	4 (9)		Atteinte cryoglobulinémique	3 (7)
Radiculopathie	1 (2)	Splénomégalie	7 (16)		Néphropathie tubulo-interstitielle	7 (16)
Vascularite cérébrale	1 (2)				Insuffisance rénale	9 (21)
Démyélinisation cérébrale	2 (5)				Hématurie microscopique	2 (5)
					HLM	12 (28)
					Protéinurie	12 (28)

MANISFESTATIONS EXTRA-GLANDULAIRES

Ainsi ce travail permet de retrouver d'autres atteintes systémiques, notamment rénale, neurologique et hématologique. La prévalence de plusieurs cas d'inflammation du système nerveux central et périphérique a été soulignée, notamment une vascularite cérébrale et deux cas de démyélinisation cérébrale ont été retrouvés. Des cas de neuropathie périphérique tel que 15 cas de neuropathies sensitivo-motrices ont été répertoriées, dont une neuropathie cryoglobulinémique. Les atteintes rénales sont majoritairement représentées par la néphrite tubulo-interstitielle (7 cas) et par 9 cas d'insuffisance rénale. Il est retrouvé un cas de néphrocalcinose et une atteinte de néphropathie cryoglobulinémique et d'acidose tubulaire distale.

Sont également mis en évidence, trois cas de thyroïdite d'Hashimoto et une atteinte endocrinienne auto-immune réalisant un tableau de polyendocrinopathie auto-immune avec une maladie de Biermer associée à un diabète de type 1 et un syndrome de Sjögren.

Nous avons aussi retrouvé de fortes associations entre les différentes présentations du syndrome de Sjögren et les caractéristiques sérologiques d'auto immunité. Ainsi, chez les patients atteints d'un syndrome de Sjögren primaire, la moyenne du taux de facteur rhumatoïde s'élève à 222 UI/L ; ceux atteints d'un syndrome de Sjögren secondaire ont un taux moyen de facteur rhumatoïde à 63 UI/L, soit un taux moyen de facteur rhumatoïde 3,4 fois plus élevé (IC 95% : 2,9 – 3,8 ; p = 0,72) chez ceux ayant un syndrome de Sjögren primaire que chez ceux ayant un syndrome de Sjögren secondaire. De la même façon, le taux moyen de facteur rhumatoïde est de 165 UI/L chez les patients ayant une sialadénite lymphocytaire objectivée par un score de Chisholm et Mason ≥ 3, alors que chez ceux n'exprimant pas de sialadénite, le taux moyen avoisine les 96 UI/L, soit 1,6 fois plus fréquent (IC 95% : 1,4 – 2,1 ; p = 0,03) d'avoir un taux de facteur rhumatoïde élevé que chez ceux ayant une réelle sialadénite lymphocytaire.

Le taux moyen de gammaglobulines chez les sujets ayant une sialadénite lymphocytaire objectivée par un score de Chisholm et Mason ≥ 3 est de 24 grammes (IC 95% : 9 - 33) alors que chez les sujets n'ayant pas de sialadénite, il est de 18 grammes (IC 95% : 8 – 30 ; p : 0,64).

Le taux moyen d'hypocomplémentémie C3 chez les patients présentant une sialadénite lymphocytaire objectivée par un score de Chisholm et Mason ≥ 3 est de 1,08g/L (IC 95 : 0,60-1,25) et de 1,12 g/L (IC 95 : 0,85-1,50) chez ceux n'ayant pas de sialadénite lymphocytaire. Concernant le taux d'hypocomplémentémie C4, il est de 0,20 g/L (IC 95 : 0,11-0,30) chez ceux ayant une sialadénite lymphocytaire focale objectivée par un score de Chisholm et Mason à 4 et de 0,23g/L (IC95 : 0,16-0,29) chez ceux n'ayant pas de sialadénite lymphocytaire.

Nous n'avons pas pu analyser les signes biologiques de dysimmunité et les manifestations extraglandualaires en utilisant les données objectives de la xérophtalmie car les tests objectifs de recherche de xérophtalmie n'ont pas été faits dans plus de 51% des patients.

EVOLUTION DU SYNDROME DE SJÖGREN VERS LA PATHOLOGIE LYMPHOMATEUSE

Le syndrome de Sjögren est à la frontière entre les maladies auto-immunes et la prolifération lymphomateuse [68,69]. Les signes généraux de maladie lymphomateuse se retrouvent souvent intriqués dans les signes classiques de maladies auto-immunes, notamment l'asthénie, un fébricule, une grande fatigue [73,75], un amaigrissement involontaire. Plus spécifiquement, l'apparition des adénopathies, une splénomégalie, une parotidomégalie et une fatigue intense poussent souvent le clinicien à rechercher une prolifération lymphomateuse, notamment par l'imagerie [78].

Les deux tableaux qui suivent présentent les signes cliniques recherchés quand une prolifération lymphomateuse est suspectée, à savoir les signes généraux décrits ci-dessus, la parotidomégalie, la splénomégalie et la survenue d'adénopathies [69].

Les signes biologiques annonciateurs de prolifération lymphomateuse sont aussi décrits. Ces résultats biologiques ont été recherchés lors de la suspicion clinique du lymphome. Ensuite, une description histologique du type de lymphome retrouvé a été présentée avec présence éventuelle d'une anomalie cyto-génétique [76].

Les **Tableaux 18, 19** et **20** résument ces données.

Tableau 18. Signes cliniques pouvant accompagner un lymphome présentés par les patients.

	Nombre (%)
Signes généraux	4 (7)
Adénopathies	5 (12)
Splénomégalie	2 (5)
Parotidomégalie	3 (7)

Tableau 19 : Signes biologiques prédictifs de prolifération lymphomateuse

	Nombre/(%)
Apparition immunoglobuline monoclonale	5 (12)*
Apparition chaîne légère	3 (7)
Augmentation du taux de $ß_2$-microglobuline	5 (12)
Hyperéosinophilie récente	5 (12)

*** Aucun purpura hypergammaglobulinique de Waldenström n'a été retrouvé.**

Documentation histologique

Tableau 20. Principales biopsies tissulaires effectuées

	Nombre/(%)
Biopsie cutanée	8 (17)
Biospie ostéomédullaire	13 (27)
Biospie ganglionnaire	5 (10)

Ainsi, nous voyons que la biopsie ostéo-médullaire est la plus souvent réalisée, la plupart du temps dans un contexte d'anémie centrale, associée à des anomalies des autres lignées sanguines. Quant à la biopsie ganglionnaire, elle est réalisée dans un contexte d'adénomégalie suspecte, devant des signes généraux de fatigue, de sueurs nocturnes, et associés à une fébricule.

Histologie des lymphomes diagnostiqués

Le type histologique des pathologies lymphomateuses répertoriées est décrit dans le **Tableau 21** ci-dessous.

Tableau 21. Types histologiques des lymphomes diagnostiqués dans notre étude.

	Nombre/(%)
Lymphome de la zone marginale	0
A grandes cellules	1 (2)
Monocytoïde	0
MALT	0
Manteau *	1 (2)*

*** : localisation orbitaire**

TRAITEMENTS

Cette partie va résumer en deux catégories les traitements instaurés par le ou les clinicien(s), pour chaque spécialité d'organe. La première décrit les soins uniquement à visée symptomatique [22,30], dans le but de soulager les patients de notre population de leur syndrome sec à proprement parler. La deuxième partie résume le traitement à visée systémique de la maladie, faisant appel dans la majorité des cas à un traitement immunosuppresseur. A noter, qu'il n'existe pas de traitement curatif du syndrome de Sjögren [27]. Le traitement immunosuppresseur est surtout utile pour ralentir l'évolution de la maladie [22].

TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Les traitements symptomatiques prescrits par le clinicien pour soulager la sécheresse muqueuse sont d'utilisation locale, à visée ophtalmique, salivaire, nasale, vaginale et cutanée. D'autres soins plus spécialisés sont prescrits par les ophtalmologistes et les stomatologistes. Ensuite, vient le traitement de la douleur par diverses molécules qui seront résumées dans le **Tableau 22** suivant.

Tableau 22 : Traitement symptomatique du syndrome sec oculaire

Xérophtalmie	Traitement instauré (Nombre/%)
Larmes artificielles	36 (84)
Gel lacrymal	35 (81)
Correction optique solaire	3 (7)
Obturateur méatique	11 (26)
Chauffage des paupières	0
Hygiène des cils	4 (9)
Lunette à chambre humide	4 (9)
Occlusion canal lacrymal inférieur	2 (5)
Greffe de membrane amniotique	2 (5)
Confection de sérum autologogue	1 (3)

Tableau 23 : Traitement symptomatique du syndrome sec buccal

Xérostomie	Traitement instauré (nombre/%)
Substitut salivaire	25 (58)
Bromhexine*	3 (7)
Anétholtrithione†	14 (33)
Emollient labial	3 (7)
Chlorydrate de pilocarpine	28 (65)
Teinture de Jaborandi	2 (5)
Céviméline‡	1 (2)

*** Bisolvon® † Sulfarlem® ‡ Evoxac®**

Le traitement symptomatique du syndrome de Sjögren comporte surtout des substituts, salivaire et lacrymal, afin de soulager les symptômes très invalidants de la sécheresse buccale et oculaire, ainsi que de prévenir leurs multiples complications citées dans les **Tableaux 12 et 13** (*cf supra*).

Il existe aussi des traitements qui augmentent la sécrétion salivaire, appelés sialagogues, comme la pilocarpine et la céviméline [55]. La pilocarpine est un parasympathicomimétique agissant sur le récepteur muscarinique M3, augmentant ainsi la sécrétion salivaire. Elle est présente dans la préparation magistrale appelée « teinture de Jaborandi ». La céviméline est également un parasympathicomimétique et agoniste muscarinique [56].

Tableau 24 : Soins dentaires et de parodontie

	Traitement instauré (nombre/%)
Prophylaxie fluorée	4 (9)
Soins dentaires et gingivaux	17 (40)

Tableau 25. Traitement des muqueuses diverses

	Traitement instauré (nombre/%)
Emollient cutané	9 (20)
Humidificateur nasal	1 (2)
Lubrifiant vaginal	4 (9)

L'utilisation d'antalgiques est nécessaire au cours du syndrome de Sjögren. Les antalgiques sont prescrits afin de soulager les arthro-myalgies, les douleurs neuropathiques et les douleurs dues aux parotidites, uvéites et kératites. Les principales molécules antalgiques ont été répertoriées et inscrites dans le **tableau 26** ci-dessous.

Tableau 26 : Liste des principaux antalgiques et anxiolytiques prescrits.

Antalgiques utilisés	Traitement instauré (nombre/%)
Pallier 1	43 (100)
Rivotril	3 (7)
Gabapentine	6 (14)
Benzodiazépines*	20 (47)

***Les benzodiazépines utilisés sont prescrits à visée anxiolytique principalement.**

TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

Les traitements immunosuppresseurs du syndrome de Sjögren ont été recherchés et résumés dans le tableau suivant. Il s'agit principalement de traitements systémiques, administrés par voie orale. Ils comprennent la corticothérapie et les antipaludéens de synthèse prescrits pour leurs actions immunosuppressives. Ensuite, l'utilisation d'autres agents immunosuppresseurs a été étudiée et répertoriée dans le **tableau 27** suivant.

Tableau 27 : Utilisations de molécules immunosuppressives dans le syndrome de Sjögren

Molécules immunosuppressives	(nombre/%)
Corticothérapie systémique	35 (81)
Hydroxychloroquine	32 (74)
Méthotrexate	7 (16)
Mycophénolate de Mofétil	7 (16)
Azathioprine	2 (5)
Cyclophosphamide	4 (9)
Infliximab	3 (7)
Rituximab	7 (16)
Immunoglobulines polyvalentes	5 (13)
Ciclosporine Collyre	11 (26)

Les données concernant les divers traitements du syndrome de Sjögren administrés aux patients de notre population ont été résumés dans le tableau suivant. Ils reprennent les différentes molécules prescrites en fonction de l'évolution de la maladie. La notion d'échec ou de succès du traitement est recherchée, ainsi que la durée des différentes lignes de traitement. De ce fait, en fonction de la réponse aux traitements initiaux, le praticien va utiliser d'autres molécules immunosuppressives en pallier.

Tableau 28 : Durée et efficacité des différents traitements immunosuppresseurs.

Traitement immunosuppresseur	(nombre/%)	Durée moyenne/mois	Echec	Succès
	Première ligne			
Corticoïdes	19 (44)	89	7	12
Hydroxy chloroquine	20 (47)	62	12	8
Aucun	8 (19)			
	Deuxième ligne			
Corticoïdes	14 (33)	55	4	10
Hydroxy chloroquine	11 (26)	36	8	3
Méthotrexate	2 (5)	6,5	2	0
Rituximab	2 (5)	36	1	1
5 ASA	1 (3)	24	0	1
Aucun	17 (40)			
	Troisième ligne			
Corticoïdes	2 (5)	16	0	1
Infliximab	2 (5)	41	1	1
Rituximab	2 (5)	4,5	0	2
Mycophénolate de mofétil	2 (5)	4	0	2
Méthotrexate	4 (9)	15	4	0
Immunoglobuline	1 (2)	64	0	1
Aucun	34 (79)			
	Quatrième ligne			
Cyclophosphamide	1 (3)	4	0	1
Mycophénolate de mofétil	2 (5)	42	0	2
Rituximab	3 (7)	21	1	2
Aucun	40 (93)			

Les corticoïdes sont le plus souvent utilisés en premier lieu dans la maladie de Sjögren, dans la phase aigüe douloureuse articulaire. Les antipaludéens de synthèse comme l'hydroxy chloroquine sont maintenant utilisés à titre systématique, sauf contre-indication, dans la maladie bien qu'il n'y ait pas de recommandation officielle. L'efficacité est surtout basée sur des données physiopathologiques connues actuellement. Ces deux traitements, souvent associés suffisent dans la majorité des cas à maintenir une certaine immunodépression. Cependant, dans les atteintes viscérales, quand les corticoïdes ne suffisent pas, il est courant de retrouver l'utilisation d'autres molécules immunosuppressives tels que le méthotrexate, le mycophénolate de mofétil et plus souvent les biothérapies tel que l'infliximab et le rituximab.

Ainsi, il est démontré que le traitement immunosuppresseur est adapté en fonction de l'évolution de la maladie. Les manifestations extra-glandulaires, à savoir l'atteinte neurologique, hématologique et rénale requièrent un traitement plus agressif. Les antipaludéens de synthèse sont appropriés chez les patients présentant une asthénie associée à des arthralgies et des myalgies [22]. Les corticoïdes et agents immunosuppresseurs sont plutôt utilisés pour des atteintes systémiques sévères.

Autres complications du syndrome de Sjögren

La vie du patient ou de la patiente atteint(e) d'un syndrome de Sjögren peut être émaillée de plusieurs complications qui grèvent le pronostic vital et diminuent la qualité de vie. Les diverses complications dues à la maladie elle-même ou dues aux divers traitements immunosuppresseurs ont été recherchées au cours de ce travail. Ils sont représentés dans le **Tableau 29** suivant. Ces multiples atteintes d'organe occupent une place prépondérante dans l'évolution de la maladie. Ces complications méritent d'être dépistées dès le moindre symptôme.

Tableau 29 : Complications retrouvées au cours du syndrome de Sjögren

	(nombre/%)	Documentation histologique
Complications infectieuses	20 (47)	
Pneumopathie interstitielle lymphoïde	4 (9)	3 biopsies pulmonaires
Neuropathie périphérique	6 (14)	7 biopsies neuro-musculaires
Néphropathie interstitielle	1 (2)	4 biopsies rénales
Myopathie cortisonée	6 (14)	
Vascularite du système nerveux central	3 (7)	
Troubles anxio-dépressifs	32 (75)	
Trouble du sommeil	28 (65)	

Ostéoporose cortisonée

La corticothérapie générale et les antipaludéens de synthèse sont utilisés majoritairement dans le traitement du syndrome de Sjögren. La corticothérapie est même utilisée à très petite dose au long cours pour éviter que la maladie ne récidive, ce qui reste une notion très discutable aujourd'hui [118]. Néanmoins, la corticothérapie est associée à des effets secondaires bien connus et bon nombre des patientes développent une ostéoporose cortisonée, voire une myopathie cortisonée après vingt ans voire plus de traitement. Des données concernant les effets secondaires sur le tissu osseux ont été recherchées, notamment en retrouvant des courriers sur des études ostéodensitométriques effectuées à la recherche d'une éventuelle ostéoporose. *In fine*, 6 cas de myopathie cortisonée ont été authentifiés.

Vingt patientes sur les 43 patients (soit 47%) ont bénéficié d'une ostéodensitométrie. Les résultats montrent un t-score moyen à -1,4. Le t-score minimal est de -3,7 et la valeur modale du t-score est de -2,4. Le **tableau 30** résume la distribution de l'atteinte osseuse retrouvée chez ces vingt patientes.

Tableau 30 : Atteinte osseuse chez les patientes traitées par corticothérapie pour un syndrome de Sjögren

	(nombre/%)
T-score normal	5
Ostéopénie : -2,5 < T-score < -1	6
Ostéoporose : T-score < -2,5	4

Syndrome de Sjögren et vitamine D

Une attention a été portée sur le taux de vitamine D retrouvée chez les patients atteints de syndrome de Sjögren. La limite de cette étude porte sur le très petit nombre de patients inclus, soit seulement 27 car l'idée ne m'est venue qu'à mi-parcours de la relecture des dossiers. Néanmoins, ces résultats confirment une franche hypovitaminose D chez les 27 patientes étudiées [81]. Ce qui est mis en évidence, est que le dosage n'a pas été fait systématiquement chez les patients, ou alors le clinicien ne l'avait pas fait si le médecin traitant des patients l'avait préalablement dosé. Sur les 27 patients restants, 19 (44%) avaient un taux de 25-hydroxy cholécalciférol très bas, soit un taux moyen de 18,2 ng/ml. la carence en vitamine D est fréquemment retrouvée chez les patients atteints de maladies auto-immunes. Certains considèrent même que c'est un facteur de risque majeur de la maladie [79,80].

COMPARAISON ENTRE LES CRITERES DU GROUPE DE CONSENSUS AMERICANO EUROPEEN ET CEUX DE L'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY.

CONCORDANCE CALCULEE

Chaque patient a été réévalué concernant la présentation du syndrome de Sjögren en fonction des critères AECG et ceux de l'ACR. Ces données initialement recueillies uniquement selon les critères AECG ont été résumées dans un tableau Excel, puis exportées vers le logiciel Epi Info®.

Le tableau Excel a été remis à jour concernant les critères de la dernière classification ACR. Il a ensuite été effectué une comparaison entre ces deux classifications et une comparaison entre les critères AECG et les données issues de la requête PMSI du Service de Médecine Interne.

Ces résultats sont présentés sous forme de tests de concordance de Kappa de Cohen [36] qui quantifie le degré de concordance entre ces deux classifications, ainsi que la concordance entre les critères AECG et la requête PMSI. Le **Tableau 31** résume les données de ces deux classifications et les compare aux données du codage PMSI.

Tableau 31 : Comparaison entre les classifications ACR, AECG et la requête PMSI

	Codage PMSI	Critères AECG	Critères ACR
Syndrome de Sjögren primaire	**29 (67)**	**29 (67)**	**28 (65)**
Syndrome de Sjögren secondaire	**8 (19)**	**4 (9)**	
Syndrome de Sjögren non déterminé	**0**	**0**	**1 (2)**

Tableau 32 : Concordance calculée entre les critères AECG, ACR et la requête PMSI

Concordance calculée	Test de kappa
AECG/ACR	0,657
AECG/PMSI Sjögren primaire	0,798
AECG/PMSI Sjögren secondaire	0,385

Ainsi trois comparaisons ont été faites, la première entre les critères AECG et ceux de l'ACR, la deuxième entre les critères AECG et la requête PMSI, classant les patients classés comme ayant un syndrome de Sjögren primaire, et la troisième, entre les critères AECG et la requête PMSI classant les patients comme ayant un syndrome de Sjögren secondaire.

Nous voyons qu'il y a un fort accord entre les critères AECG et l'ACR, un accord presque parfait entre les critères AECG et les patients classés comme ayant un syndrome de Sjögren primaire et un accord modéré entre les critères AECG et les patients classés comme ayant un syndrome de Sjögren secondaire selon la requête PMSI.

Il est clair que la concordance entre les critères AECG et ceux de l'ACR est moins élevée que celle entre ceux de l'AECG et le PMSI classant les patients atteints d'un syndrome de Sjögren primaire, car la subjectivité rapportée par les patients a été omise selon les critères de l'ACR qui ne conçoit que la preuve objective de la xérophtalmie, l'histologie et la positivité des anticorps anti SSa et/ou anti SSb. La différence de concordance entre les critères AECG et le codage PMSI classant les patients ayant un syndrome de Sjögren primaire et ceux ayant un syndrome de Sjögren secondaire est importante car il a était très difficile de classer les patients comme ayant un syndrome de Sjögren secondaire dû au fait que chez une majorité du groupe de patients, les examens objectifs de mesure de la sécheresse salivaire et oculaire n'ont pas été réalisés.

DISCUSSION

Le diagnostic du syndrome de Sjögren, troisième maladie auto immune après la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique [9,63] est difficile, plus particulièrement au début des premiers symptômes, notamment quand ceux-ci sont présents dans une forme modérée gênant la vie courante telle qu'une asthénie au long cours avec l'installation insidieuse d'une sécheresse oculaire et/ou buccale. En outre, le clinicien peut facilement se tromper de par un profil auto immun biologique rassurant ou sans spécificité au début de la maladie. Il faut souligner l'importance fondamentale d'un suivi régulier des patients.

Le diagnostic requiert souvent une approche multidisciplinaire entre médecins internistes, généralistes, ophtalmologiste et néphrologues. Les symptômes de sécheresse sont communs et non spécifiques, et il n'existe aucun « gold standard » comme test diagnostic. Onze classifications ont vu le jour depuis les années soixante [9-18]. La dernière classification, celle du Groupe de Consensus Américano-Européen (AECG) datant de 2002 a été acceptée et utilisée tant en clinique qu'à des fins de recherche et a été citée plus de 1500 fois dans la littérature médicale [19]. Les critères AECG ont une meilleure spécificité [45] car ils intègrent l'évidence d'une auto-immunité prouvée par la présence des anticorps anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La) et/ou une sialadénite lymphocytaire focale avec un focus score ≥ 1 au niveau des glandes salivaires accessoires. Néanmoins, ils incluent des symptômes subjectifs et des mesures physiologiques de la sécrétion salivaire et lacrymale qui manquent de spécificité, ainsi que plusieurs méthodes alternatives de la mesure objective de la sécrétion salivaire et lacrymale qui ne sont pas équivalentes sur le plan diagnostique. Par exemple, le test de Schirmer peut être utilisé à la place de la coloration oculaire au Rose Bengale bien que ces deux tests diffèrent en termes de spécificité et de sensibilité [50]. En outre, l'inclusion de symptômes tels que la xérostomie et/ou la xérophtalmie peuvent mener à une classification inexacte de patients asymptomatiques comme nous le montrons plus loin. Les mesures physiologiques du flux salivaire sans stimulation et la scintigraphie salivaire sont surtout utiles dans l'évaluation de la fonction salivaire et manquent de spécificité dans le syndrome de Sjögren.

Historique des Classifications

L'origine des critères AECG provient de la révision des critères de la classification européenne (*« Preliminary European Classification Criteria »*) validés en 1996 par la *European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's syndrome* [64,66]. Ces critères étaient basés sur 6 items, à savoir : (1) la présence de symptômes subjectifs oculaires, (2) des symptômes subjectifs buccaux, (3) la présence de signes objectifs de xérostomie (définis par le test de Schirmer et/ou le Rose Bengale), (4) l'atteinte des glandes salivaires objectivée par la sialographie parotidienne, la scintigraphie et la mesure du flux salivaire sans stimulation, (5) la présence d'une sialadénite lymphocytaire focale objectivée sur la biopsie d'une glande salivaire accessoire et (6) la positivité des anticorps anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La).

La présence de 4 des 6 items avait une sensibilité de 93,5% et une spécificité de 94 % pour diagnostiquer un syndrome de Sjögren primaire [65]. Ces critères de la classification européenne ont été critiqués notamment parce que le diagnostic de la maladie pouvait être établi en l'absence des auto-anticorps et de sialadénite lymphocytaire. En outre, 2 des 6 items prenaient en considération des plaintes subjectives oculaire et buccale. Or ces symptômes rapportés par les patients sont hautement subjectifs et sont influencés par divers facteurs, notamment l'angoisse et l'âge des patients, sans oublier la prise de médicaments. Il est aussi très difficile de faire le diagnostic au moment où la maladie débute avec des signes de sécheresse imprécis et des anticorps ayant un profil douteux si ces critères peu spécifiques sont utilisés.

Ainsi, les critères AECG imposent la positivité de la sialadénite lymphocytaire sur la biopsie ou la présence d'anticorps anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La). En outre, chaque item est défini de façon plus

précise : le test de Schirmer doit être réalisé avec des paillettes de papiers standards sur des yeux non-anesthésiés et clos. Le Rose Bengale n'étant pas disponible dans plusieurs pays, d'autres teintures ont été proposées pour le remplacer, à savoir le vert de lissamine et la fluorescéine. Le *break-up film time* manque de spécificité et n'est pas inclus dans les deux classifications. Les critères AECG définissent la positivité de la biopsie des glandes salivaires accessoires par la présence d'un focus de lymphocytes et spécifient qu'il doit être adjacent à un acinus/4mm^2 de tissu glandulaire ayant un aspect normal. Il y a aussi un consensus sur la liste des critères d'exclusion. Par exemple, le terme « médicaments anticholinergiques » remplace « les médicaments antidépresseurs, antihypertenseurs, parasympatholytiques et les neuroleptiques ». La présence d'une infection par l'hépatite C est prise en considération par les nouveaux critères AECG car la sécheresse des muqueuses est considérée comme une des manifestations extra-hépatiques classiques de l'infection par le virus de l'hépatite C et doit être différencié du syndrome de Sjögren.

Les critères AECG comprennent 6 items : deux subjectifs et quatre objectifs **(*cf* annexe 1).** Ils comprennent outre la plainte subjective du patient, une mesure objective de la sècheresse oculaire et buccale, ainsi que la preuve histologique sur une biopsie des glandes salivaires accessoires et la recherche d'auto anticorps. Il est obligatoire que la biopsie des glandes salivaires accessoires ***ou*** la recherche des anticorps anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La) soit positive.

Les nouveaux critères proposés par la *« Sjögren International Collaborative Clinical alliance »* ont été validés par *« l'American College of Rheumatology »* [20, 21,22]. Ces derniers sont centrés autour de seulement 3 critères objectifs **(*cf* annexe 2).** Ils ont l'avantage de s'affranchir de la subjectivité que présentent les patients durant la consultation. Aucun des critères mis en place depuis 1965 n'ont été approuvés par *« l'American College of Rheumatology »* [18, 37-44]. Les critères ACR requièrent la positivité des anticorps anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La) (ou la positivité du facteur rhumatoïde et des anticorps anti-nucléaires ≥ 1 : 320), une kératoconjonctivite sèche objectivée avec un score de coloration oculaire ≥ 3 à la coloration par le vert de lissamine et la présence d'une sialadénite lymphocytaire avec un focus score ≥ 1 focus/4 mm^2 à la biopsie des glandes salivaires accessoires. Pour classer un patient comme ayant un syndrome de Sjögren, il faut que ce dernier obéisse à deux critères objectifs sur trois. De surcroît, la classification ACR ne fait plus la distinction entre syndrome de Sjögren primaire et secondaire.

Notre étude s'est portée initialement sur la vérification des critères AECG chez les patients considérés comme ayant un syndrome de Sjögren selon le PMSI interrogé. La vérification des dossiers a été également faite en utilisant les critères de l'ACR. Les résultats obtenus ont ensuite été comparés.

Une revue de la littérature, montre que la prévalence du syndrome de Sjögren primaire, estimée selon les critères européens (Preliminary European Criteria), varie d'un minimum de 0,35 (IC 95% : 0,17 – 0,65) à un maximum de 3,59 (IC 95% : 2,43 – 5,08). Selon les critères de Copenhague, elle varie de 0,77 (IC 95% 0,44 – 1,25) à 2,7 (IC 95% 1 – 4,5). En se basant sur les critères AECG, elle varie de 0,05 (IC 95% 0,048 – 0,052) à 0,6 (IC 95% 0,24 – 1,39) [2, 17, 45, 48]. Notre étude n'a pas permis de calculer une prévalence de la maladie car la population choisie comportait une grande proportion de patients malades en cours de traitement, voire même décédés. Mais ce qu'il est intéressant de noter chez ces trois critères, c'est la diminution des chiffres de la prévalence au fur et à mesure que les classifications évoluent dans le temps.

Ainsi, trois études - une en Norvège et les deux autres en Turquie [16, 48,52] - donnent une idée de la prévalence de la maladie surtout quand cette dernière est comparée en utilisant à la fois les critères européens (Preliminary European Criteria) et les critères AECG. Les trois études montrent clairement que la prévalence du syndrome de Sjögren est inférieure quand les critères AECG sont utilisés. Cela démontre encore une fois leur plus grande spécificité. D'une façon générale, la prévalence du syndrome de Sjögren est de 1,67 – 2,5 fois plus élevée en se basant sur les critères

européens versus les critères AECG. La rigueur que comportent les critères AECG leur permet d'identifier les patients vraiment malades parmi ceux présentant un syndrome sec.
D'ailleurs les critères AECG sont utilisés actuellement pour inclure des patients dans des études cliniques randomisées, comme celles comparant l'efficacité du rituximab, et d'autres molécules ciblant les lymphocytes B, sur les manifestations extra-glandulaires systémiques de la maladie comme nous en reparlerons plus loin [25, 26, 53, 54].

Discordances entre le codage PMSI et les critères AECG et ACR.

Dans un contexte clinique particulier, face au patient, le diagnostic résultera de l'intégration et l'interprétation des données cliniques, anamnestiques, biologiques et histopathologiques [66,67]. La présentation clinique de la maladie est souvent très complexe car elle peut se présenter seule, ou associée à d'autres maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique ou la sclérodermie systémique. Il s'agit alors d'un syndrome de Sjögren secondaire [78].

La discordance entre les critères ACR et AECG (test de Kappa calculé à 0,657), appliqués à notre population de patients et recueillis selon une requête PMSI, s'explique par le recueil inexact des éléments d'information.

Dans notre étude, seulement 17 patients sur les 43 patients inclus ont bénéficié d'un test de Schirmer, soit 40% d'entre eux. Vingt-six patients, soit 60 % n'avaient pas eu recours à cet examen pourtant fort utile. En effet, réaliser cet examen, facile et rapide, aurait permis de s'affranchir des difficultés diagnostiques majeures chez certains patients. Les critères ACR ne peuvent être validés que si deux items objectifs sur trois sont retrouvés, la recherche objective de la xérophtalmie faisant partie intégrante de ces trois critères.

Ainsi nous avons onze patients chez qui la difficulté diagnostique s'est fait ressentir car tous les critères diagnostiques n'étaient pas retrouvés dans les dossiers, à la fois pour la classification AECG et celle de l'ACR.

En ce qui concerne la concordance entre les critères AECG et la requête PMSI sur les patients atteints d'un syndrome de Sjögren primaire, nous avons un test de kappa calculé à 0,798. Une étude faite par Rasmussen A *et al.* en janvier 2014 avait permis de calculer la concordance entre les critères AECG et ACR avec un score de kappa à 0,81 [34].

Pour classer un patient comme ayant un syndrome de Sjögren primaire selon les critères AECG, il faut la présence de 4 items sur 6 avec la présence obligatoire des preuves histologique et sérologique, ou la présence de 3 des 4 items objectifs, notamment une xérostomie objectivée par sialographie ou la scintigraphie salivaire ou la mesure du flux salivaire sans stimulation et la xérophtalmie mesurée par le test de Schirmer ou la coloration par le vert de lissamine. En parcourant les dossiers, nous avons rencontré le même dilemme, celui de ne pas avoir la totalité des examens afin de porter une décision diagnostique.

Ceci a été encore plus difficile chez les patients qui exprimaient bien une xérostomie et une xérophtalmie au début du suivi médical mais chez qui les premiers bilans auto-immuns n'avaient pas objectivé pas de dysimmunité. Nous avons bel et bien 12 patients soit 28 % qui n'avaient pas de dysimmunité au début de leur prise en charge. En outre, nous avons remarqué que certains patients se présentant pour un syndrome sec buccal n'avaient pas de sialadénite lymphocytaire focale à la biopsie des glandes salivaires accessoires : le score de Chisholm et Mason était à zéro.

La concordance entre les critères AECG et la requête PMSI sur les patients ayant un syndrome de Sjögren secondaire est calculée avec un test de kappa à 0,385.

Chez les patients ayant un syndrome de Sjögren secondaire, il faut, selon les critères AECG, recueillir non seulement la plainte subjective de la xérostomie et de la xérophtalmie, mais aussi avoir des examens objectifs oculaire et salivaire (positivité du test de Schirmer ou de la coloration au vert de lissamine et de la scintigraphie salivaire) pour porter la décision diagnostique. Or nous retrouvons que ces examens objectifs n'ont pas été réalisés. En parcourant les dossiers, nous retrouvons que seulement 3 patients (7%) ont bénéficié d'un test au vert au lissamine tandis que 22 patients soit (51%) n'ont pas eu d'examen oculaire. De surcroît, seulement 5 d'entre eux ont eu une scintigraphie salivaire et 2 ont bénéficié d'une mesure du flux salivaire sans stimulation. Aucun n'a bénéficié d'une scintigraphie parotidienne. En résumé, 34 patients, soit 79%, n'ont pas eu d'examen objectif salivaire.

Il est observé une certaine tendance chez les cliniciens à ne pas avoir recours aux explorations salivaires. Bien évidemment l'examen clinique buccal et surtout l'interrogatoire (la sensation quotidienne de bouche sèche depuis plus de 3 mois, la survenue des épisodes récidivants ou permanents de gonflement parotidien et la consommation fréquente de liquides pour avaler les aliments secs) permettent de confirmer la xérostomie. D'autant plus que chez certains patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde ou une sclérodermie systémique et présentant une xérophtalmie, la recherche objective d'une xérostomie parait souvent inutile par le clinicien.

En ce qui concerne la biopsie des glandes salivaires accessoires, il faudrait souligner que 4 patients, soit 11% n'ont pas bénéficié de la biopsie des glandes salivaires accessoires. Or la présence d'une sialadénite lymphocytaire prouvée par la biopsie et l'analyse histologique demeure la pierre angulaire du diagnostic de la maladie, que ce soit par les critères AECG ou ACR. Evoquons par exemple, le cas d'une patiente octogénaire qui présente un lymphome malin non hodgkinien à grandes cellules après plus de trente ans d'évolution d'un syndrome de Sjögren primaire. Lorsque la maladie lymphomateuse s'est déclarée, ni biopsie, ni bilan sérologique n'ont été réalisés. Par contre, se plaignant d'une xérophtalmie très sévère et invalidante, un test de Schirmer ainsi qu'un test au vert de lissamine ont été réalisés. Ces derniers ont confirmé un score de coloration oculaire > 3 à l'examen à la lampe à fente.

Une autre notion fondamentale mérite d'être exposée : celle de répéter les examens objectifs oculaire, sérologique et histologique dans le temps. Nous avons constaté que 12 patients avaient une histologie douteuse à la biopsie des glandes salivaires accessoires, soit 28 %. Parmi ces patients, 8 avaient un score de Chisholm et Mason à zéro, 2 avaient un score à 1, et 2 avaient un score à 2 au début de leur prise en charge. Or il est très difficile de trancher sur l'état de leur maladie car les résultats histologiques font partie intégrante de la décision diagnostique [67]. En intégrant les données histologiques ci-dessus à la présence des anti-SS-A (Ro), anti-SS-B (La) et aux données objectives des explorations salivaires et accessoires, le clinicien ne peut émettre un diagnostic. Cela démontre clairement qu'il est nécessaire, voire fondamental de répéter les biopsies et la recherche des anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La) dans le temps quand la suspicion clinique est forte. Par exemple, une patiente avait consulté pour un syndrome sec occulo-buccal au début de l'histoire de sa maladie. A ce moment-là, le taux des anticorps anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La) était non-significatif ; le facteur rhumatoïde était à 11 UI/L. La biopsie des glandes salivaires accessoires ne retrouvait pas de sialadénite, mais une fibrose de la glande. Il a été difficile de classer cette patiente comme ayant un syndrome de Sjögren primaire ou secondaire à ce moment-là. Elle a par la suite développé une néphropathie interstitielle. Cela démontre bien qu'il est important de répéter les biopsies et les sérologies lors suivi des patients.

Il est aussi important de noter que certains patients ne bénéficient pas d'un bilan exhaustif de la maladie lorsque celle-ci est émaillée par de nouvelles poussées inflammatoires voire la survenue d'une maladie lymphomateuse. Prenons le cas d'un patient connu pour avoir un syndrome de

Sjögren primaire qui présentera un lymphome après plus de vingt ans d'évolution de la maladie. Il a bénéficié d'une biopsie ganglionnaire confirmant la présence d'une prolifération lymphomateuse du manteau avec une localisation orbitaire. Cependant, la recherche d'anticorps anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La) n'a pas été refaite. Ce patient a bénéficié d'une chimiothérapie par rituximab qui s'est avérée être un échec.

Revue de la littérature : les points intéressants et les limites de notre étude

Le Syndrome de Sjögren est une maladie affectant le plus souvent la femme en période de péri-ménopause, avec un sex-ratio de 9 : 1 [17, 45]. Dans notre étude, nous avons une population de 40 femmes et 3 hommes, soit un ratio de 13 : 1.

Le syndrome de Sjögren a la particularité d'être associé à une prédisposition génétique de la maladie : il est fréquent de retrouver plusieurs membres d'une même fratrie présentant une maladie auto-immune (risque estimé à environ 30%), voire l'association de plusieurs maladies auto-immunes chez le même individu [17]. Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité sont considérés comme les principaux facteurs prédisposant au développement de maladies auto-immunes, notamment en ce qui concerne le syndrome de Sjögren. Il a été démontré que les haplotypes DRB1*0301-DQB1*0201-DQA1*0501 sont responsables de la réponse anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La) et de la manifestation de la maladie [82]. En outre, il n'a pas été retrouvé de distribution géographique particulière de la maladie [66,83].

L'étude de la glande salivaire et de la sécrétion salivaire

Notre étude démontre clairement que la fonction salivaire n'est pas explorée de façon systématique. Nous rapportons que 34 patients, soit 79 % n'ont pas eu recours à des explorations salivaires, ainsi que 4 patients n'ont pas bénéficié de biopsie des glandes salivaires accessoires. Or, l'histologie de la glande demeure importante dans la décision diagnostique. Cependant l'importance de l'histologie de la glande salivaire accessoire n'a été que très peu étudiée individuellement selon les dernières méta-analyses [84].

En ce qui concerne les critères ACR, nous savons bien que la recherche des symptômes objectifs salivaires ne fait plus partie de la classification [21] (***cf annexe 2***). En fait, l'évaluation et l'utilité de la recherche de l'atteinte salivaire font toujours partie d'un débat au sein de la communauté internationale, notamment par la mesure du flux salivaire non-stimulé, la scintigraphie parotidienne, la sialographie et d'autres méthodes telles que l'imagerie par résonnance magnétique nucléaire et l'échographie salivaire [85]. Il a même été suggéré que l'échographie salivaire parotidienne puisse donner autant d'information utile que la biopsie des glandes salivaires accessoires, sachant que l'échographie est moins onéreuse et invasive qu'un examen anatomopathologique [86,87]. La présence d'une hétérogénéité échogène au niveau du parenchyme salivaire est classique avec une sensibilité de 63 % et une spécificité de 95 %. L'inclusion des données échographiques pourrait augmenter la performance diagnostique des critères AECG [58].

Nous avons montré dans notre étude les effets de la xérostomie sur la muqueuse buccale : 15 patients (soit 35%) ont subi des déchaussements dentaires, 7 ont des abcès dentaires et 13 des caries, 11 une parotidite, 13 une sécheresse invalidante de la filière laryngo-pharyngée avec 10 d'entre eux une dysphonie. Les douleurs buccales et les cheilodynies sont également fréquentes.

Traitements symptomatiques de la xérostomie

Le traitement de la xérostomie comprend des mesures non-pharmacologiques telles que l'hydratation optimale, l'éviction du café, de l'alcool et du tabagisme, l'utilisation de chewing-gums sans sucre et des pastilles au maltose, une hygiène buccodentaire optimale et méticuleuse

(comprenant une visite régulière chez le dentiste), l'arrêt des traitements provocant une sécheresse buccale, l'application de gels fluorés et les traitements efficaces de toute candidose buccale peuvent soulager de bien des maux. Les moyens pharmacologiques incluent les substituts salivaires contenant des mucines, la carboxy méthylcellulose et l'hydroxy méthylcellulose qui sont disponibles sous la forme de gels lubrifiants, de gargarismes, de sprays, de pastilles etc. Une étude Cochrane récente a revu 36 études randomisées incluant en tout 1597 sujets et analysé les effets des différents substituts salivaires comprenant les pastilles, les sprays, les bains de bouche, gels et huiles lubrifiantes, les chewing-gums et a conclu qu'aucune de ces méthodes n'était efficace vis-à-vis des symptômes de la xérostomie [88]. Les effets des substituts salivaires chez les patients ayant un syndrome de Sjögren ont été évalués dans 4 études randomisées [89]. Trois des quatre études démontrent une efficacité des substituts salivaires vis-à-vis des symptômes invalidants de la xérostomie. Cependant aucune d'entre elle n'a prouvé son efficacité dans l'augmentation de la sécrétion salivaire.

Traitements sialagogues

Les sialagogues sont prescrits chez les patients présentant des symptômes de xérostomie modérée et sévère avec sécheresse invalidante ainsi qu'une fonction glandulaire résiduelle très altérée. Les agonistes muscariniques comme la pilocarpine et la céviméline ont tous les deux des bénéfices sur la sécheresse oculaire et buccale comme l'ont prouvé de multiples essais randomisés [55,56]. En outre, ils augmentent le flux salivaire et lacrymal et améliorent le score de coloration oculaire. Les effets secondaires les plus fréquents sont la pollakiurie, la transpiration et les flushs cutanés. Les agents mucolytiques tels que la bromhexine sont utilisés dans la xérostomie bien que l'efficacité de ce-dernier n'ait pas été prouvée.

Dans notre étude, nous assistons à une utilisation non-optimale de ces agents sécrétagogues car seulement 58 % des patients bénéficient d'un traitement par des substituts salivaires. La pilocarpine n'est utilisée que chez 65 % d'entre eux et la céviméline chez seulement 1 patient, obtenu en l'achetant aux Etats-Unis. Seulement trois bénéficient d'un émollient labial alors que la cheilodynie est un symptôme invalidant. De la même façon, la prophylaxie fluorée n'est entreprise que chez 4 patients et les soins dentaires et gingivaux prodigués chez seulement 17 patients.

Le syndrome de l'œil sec : physiopathologie, implications et traitement.

L'évaluation de la sécheresse oculaire est primordiale chez les patients chez qui un syndrome de Sjögren est suspecté, et ce, d'autant plus que le critère fait partie des critères AECG et ACR. La sécheresse oculaire est un symptôme très fréquent. La rareté du film lacrymal est une situation très complexe. Depuis ces dernières années, beaucoup de progrès ont été fait dans la compréhension de la structure des éléments du film lacrymal et de la surface oculaire.

La structure du film lacrymal peut être divisée en une partie antérieure lipidique, une couche intermédiaire aqueuse et une couche profonde mucineuse. Les cellules épithéliales, les glandes lacrymales et les glandes de Meibomius produisent les constituants de ces diverses couches. La surface oculaire est considérée comme une unité fonctionnelle et ses constituants sont représentés par les glandes lacrymales, l'épithélium cornéen, l'épithélium conjonctival, le fil lacrymal et les glandes de Meibomius sur le bord palpébral. La surface oculaire est essentielle pour la fonction visuelle et est considérée comme une interface entre l'environnement externe et le sujet. Le clignement palpébral est essentiel pour maintenir une unité de surface oculaire fonctionnelle. La xérophtalmie a été définie par la *Dry Eye Workshop* en 2007 [91]. Ce rapport précise que la xérophtalmie résulte de la conjoncture de divers facteurs, dont l'augmentation de l'osmolarité du film lacrymal et l'inflammation de la surface oculaire [89].

Le film lacrymal subit un perpétuel changement et des modifications dans la qualité et la quantité de larmes produites [90]. L'homéostasie est maintenue par une fine régulation entre la prolifération et la migration des cellules épithéliales ainsi que la perméabilité des vaisseaux sanguins. Un autre point important entrant en jeu est la régulation nerveuse. Il existe un fin réseau de récepteurs qui analysent la composition du film lacrymal, envoyant des informations afférentes au système nerveux central qui génère des réponses efférentes afin de réguler et maintenir efficiente la composition et le volume des larmes optimisant ainsi le rôle de protection contre les lésions dues à la xérophtalmie.

L'inflammation de la surface oculaire est le résultat de plusieurs mécanismes : diminution du volume des larmes, instabilité du film lacrymal, lésions épithéliales et hyperosmolarité du film lacrymal [92].
L'œil sec du patient atteint d'un syndrome de Sjögren est dû principalement à l'inflammation auto-immune des glandes lacrymales [91].

D'autre part, l'influence des médicaments, dont les anticholinergiques et les antidépresseurs, est bien connue pour altérer le film lacrymal.

Notre étude permet de retrouver les atteintes de la xérophtalmie, à savoir la kératite ponctuée superficielle chez 19 patients soit 44%, un ulcère cornéen chez 6 patients et une dysfonction meibomienne chez 5 patients.

Le traitement de l'œil sec est classique : l'utilisation de larmes artificielles chez 36 patients (84%) et du gel lacrymal chez 35 patients (81%). 11 patients ont bénéficié d'obturateur méatique et 4 ont été soulagés par des lunettes à chambre humide.

L'ophtalmologiste joue un rôle crucial dans le diagnostic de la xérophtalmie. Un examen clinque approfondi s'intéressant à la morphologie palpébrale et oculaire et un examen à la lampe à la fente est primordial. Le test de Schirmer (sensibilité de 50%) [11] et la coloration de la surface oculaire ont l'avantage d'être reproductibles et faciles à réaliser. Les colorations telles que la fluorescéine et le vert de lissamine sont les plus utilisés. Le Rose Bengale est de moins en moins utilisé car il est souvent moins bien toléré par le patient. (***cf annexe 3***)

Le traitement vise à rendre le film lacrymal optimal, à diminuer l'inflammation de la surface oculaire, à stimuler la cicatrisation épithéliale, à améliorer la réponse neuro-endocrine et à augmenter la sécrétion lacrymale. La qualité de vie des patients en dépend étroitement.

Les méthodes non-pharmacologiques de prise en charge de la xérophtalmie comprennent : l'éviction du tabac, la limitation de la lecture prolongée, de la vision prolongée des écrans d'ordinateur et la station prolongée dans des endroits à basse humidité et enfumées [93].

L'éviction de médicaments aggravant la sécheresse oculaire est aussi importante, notamment les bêtabloquants, les antidépresseurs et les antihistaminiques.
En revanche, les analogues lacrymaux, soit les larmes artificielles, comprenant une solution hypotonique et les émulsions contenant des hyaluronates et de l'hydroxypropylméthyl-cellulose soulagent très bien. Des plaquettes à diffusion lente sont très prometteuses notamment chez les patients tolérant mal les collyres. La ciclosporine A en collyre a également montré de bons résultats chez les patients souffrant de kératoconjonctivite sèche [94].

Nous décrivons le cas unique de deux patientes ayant un syndrome de Sjögren primaire selon les critères AECG. La pathologie s'est manifestée par plusieurs atteintes systémiques dont une néphropathie rénale avec acidose tubulaire distale. La première patiente a bénéficié d'une biopsie d'une glande lacrymale qui objectivait une atteinte inflammatoire des glandes lacrymales. Elle a également bénéficié d'une électrolyse des cils pour un trichiasis invalidant ayant provoqué une blépharoconjonctivite. La condition inflammatoire était si importante qu'elle a par la suite développé une pemphigoïde cicatricielle entrainant une fibrose conjonctivale. Une greffe de membrane

amniotique a alors été réalisée avec succès. La deuxième patiente a aussi bénéficié d'une greffe de membrane amniotique et d'une confection de sérum autologue pour une xérophtalmie très importante.

Les manifestations extra glandulaires retrouvées

Le syndrome de Sjögren présente plusieurs manifestations systémiques. Il est connu que 30 à 70% des patients présentent des manifestations systémiques avant ou après le diagnostic grevant le pronostic vital [95-98]. Notre étude permet de retrouver 24 cas de maladies auto-immunes associées soit chez 56% de la population.

Fatigue et dépression

Parmi les maîtres symptômes annonciateurs, figurent en premier la fatigue, présente chez environ 70% des patients [99]. Les moyens pour évaluer celle-ci sont décevants, car la fatigue revêt une composante non seulement physique mais aussi psychique. Le score ESSPRI (EULAR Sjögren Syndrome Patient Reported Index) est le seul score permettant de chiffrer la fatigue (cotée de 0 à 100) [57]. Une corrélation a été faite entre la fatigue et la dépression ; une explication biologique et immunologique serait à la base de ces manifestations. Dans notre étude, 37 patients présentent une asthénie intense, soit 86 %, 32 présentent un syndrome anxio-dépressif soit (75%) et 28 se plaignent de troubles du sommeil, soit 65 %.

Manifestations respiratoires

Les manifestations respiratoires sont aussi fréquentes et sont cliniquement parlantes chez environ 10 % des patients [100]. La pneumopathie interstitielle lymphoïde est la manifestation la plus fréquente. Nous avons répertorié 4 (9%) patients présentant ce type d'atteinte pulmonaire, tous traités initialement par corticoïdes puis par immunosuppresseurs.

Manifestations rénales

Quant à la pathologie rénale, elle est dominée par l'atteinte tubulo-interstitielle dans environ 5 % des cas, pouvant apparaitre avant le début du syndrome sec [100]. L'acidose tubulaire distale est la plus fréquente des présentations de la néphropathie. La glomérulonéphrite est plus rarement retrouvée ; elle est étroitement associée à une hypocomplémentémie C4 profonde et une cryoglobulinémie mixte. Dans notre étude, 7 patients (16%) ont eu une néphropathie tubulo-interstitielle. Une protéinurie faible (< 1g) est retrouvée chez ces patients. 8 patients présentaient une hypokaliémie nécessitant une substitution potassique. Une patiente avait une néphrocalcinose. Nous avons 3 patients ayant une atteinte rénale cryoglobulinémique, dont une patiente présentant un syndrome des anti-phospholipides et une cryoglobulinémie. Devant une glomérulonéphrite rapidement progressive, cette patiente avait bénéficié d'une ponction biopsie rénale objectivant des lésions de micro-angiopathie thrombotique. Sa maladie a nécessité la prescription de méthotrexate, puis du rituximab. Une deuxième patiente présentait un tableau de sclérodermie systémique associé à un syndrome de Sjögren secondaire. Les anticorps anti-centromères étaient positifs. Elle avait également une insuffisance rénale. La ponction biopsie rénale a révélé une sclérose glomérulaire minime associée à une endartérite fibreuse des artérioles et surtout un infiltrat interstitiel lymphocytaire important. Devant l'échec du méthotrexate, elle a bénéficié d'un traitement immunosuppresseur par cyclophosphamide.

Manifestations cutanées.

Nous n'avons rapporté aucune manifestation cutanée de la maladie à type de purpura hypergammaglobulinémique ou de vascularite urticarienne classiquement décrits dans la littérature. Une patiente a présenté un érythème noueux associé à des arthralgies et un syndrome sec. Les manifestations cutanées sont dominées surtout par la xérose et la chéilite, soit 17 (39 %) et 7 (16%) patients respectivement. A noter que la xérose et ses complications (lichénification, prurit, rhagade) sont souvent non-recherchés à l'examen clinique, soit chez environ 18 (42%) patients. Il est aussi intéressant de noter que les émollients labiaux ne sont souvent pas prescrits. Ainsi seulement 9 patients (20%) ont bénéficié d'une crème émolliente pour la xérose.

Manifestations neurologiques

La prévalence de l'atteinte neurologique au cours du syndrome de Sjögren varie de 2 à 60%. La polyneuropathie sensitive est la plus fréquente de ces manifestations [103,104]. Les atteintes du système nerveux périphérique incluent la polyneuropathie sensitivo-motrice, la polyradiculonévrite, la mononévrite multiple et les atteintes du système nerveux autonome, ainsi que des paires crâniennes. Les atteintes du système nerveux central sont moins fréquentes avec des tableaux évoquant une sclérose en plaques, une myélite transverse, une méningite aseptique, une névrite optique et une encéphalopathie diffuse [105]. Notre étude a permis de retrouver 4 cas de neuropathie sensitive pure et 4 cas d'atteinte sensitivo-motrice, soit environ 8% des patients. Il a aussi été retrouvé un cas de neuropathie axonale cryoglobulinémique et deux cas d'atteintes des paires crâniennes. Un cas de vascularite cérébrale et un cas de démyélinisation cérébrale ont été aussi retrouvés. Nous décrivons également le cas d'une patiente qui présentait un syndrome sec oculaire et buccal ayant débuté à l'âge de 35 ans. La recherche des anticorps anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La) était revenue négative à plusieurs reprises. La biopsie des glandes salivaires accessoires n'avait pas été faite à ce moment-là. La patiente a présenté un tableau de troubles vésico-sphinctériens vers l'âge de 45 ans associés à une hémiparésie. La biopsie des glandes salivaires n'a pas retrouvé de sialadénite lymphocytaire. Les cliniciens n'ont pas retrouvé d'arguments en faveur d'une neuropathie due au syndrome de Sjögren. Le diagnostic qui a été retenu est celui d'une encéphalopathie inflammatoire d'origine inconnue.

Pathologies thyroïdiennes

La pathologie thyroïdienne est aussi retrouvée chez les patients atteints du syndrome de Sjögren. Il est rapporté dans la littérature qu'environ 20% des patients atteints d'un syndrome de Sjögren présentent également une thyroïdite auto-immune, principalement une thyroïdite d'Hashimoto et de façon plus rare, une maladie de Basedow [102]. Plus de 50 % d'entre eux vont développer un tableau d'hypothyroïdie infra clinique. Les anticorps anti-thyroperoxydase et anti thyroglobuline sont fréquemment retrouvés comme stigmates biologiques d'auto-immunité thyroïdienne. Notre enquête a permis de retrouver 3 cas de thyroïdite d'Hashimoto, soit 7% de la population. Il a aussi été retrouvé un patient présentant une poly-endocrinopathie auto-immune associant une maladie de Biermer, un diabète de type 1 et une atteinte surrénalienne.

Association à d'autres maladies auto-immunes

Le syndrome de Sjögren peut se manifester isolément ou être associé à une autre condition auto-immune sous-jacente notamment une polyarthrite rhumatoïde ou un lupus érythémateux systémique : maladie de Sjögren secondaire selon les critères AECG. Cette dénomination a lieu même si le syndrome de Sjögren a été diagnostiqué plusieurs années avant la maladie princeps [106].

Le syndrome de Sjögren a été décrit comme associé à plusieurs maladies auto-immunes qui sont à la fois spécifiques d'organe ou d'expression systémique. En 2005, Lazarus *et al* ont décrit une série de 114 patients atteints d'un syndrome de Sjögren primaire, chez qui 13 maladies auto-immunes associées ont été retrouvées [107]. En tout, 38 patients (33%) avaient une maladie auto-immune, 7 (6%) avaient deux maladies auto-immunes et 2 (2%) patients en avaient trois. La dysimmunité la plus fréquente est la thyroïdite d'Hashimoto (14%). Très récemment, Amador-Patarroyo *et al* ont montré la manifestation d'une polyautoimmunité provenant d'une cohorte de 410 patients ayant un syndrome de Sjögren dont 134 sujets (32,6%) présentaient une polyautoimmunité. La thyroïdite d'Hashimoto figurait parmi la maladie auto-immune la plus fréquente (21,5%) [108]. La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux disséminé était de 8%. Il est évident qu'environ un tiers des patients atteints d'un syndrome de Sjögren présentent une maladie auto-immune concomitante. Cette notion de contexte auto-immun commun est fondamentale et la recherche d'une polyautoimmunité doit être entreprise chez tout patient atteint d'un syndrome de Sjögren.

Notre étude a retrouvé 24 cas de maladies auto-immunes associées au syndrome de Sjögren (56%). Nous avons répertorié 3 cas de thyroïdite d'Hashimoto, 3 cas de lupus érythémateux disséminé dont 2 cas de syndrome des antiphospholipides associés, 2 cas de polyarthrite rhumatoïde, 1 cas de cirrhose biliaire primitive, 3 cas de sclérodermie systémique dont 2 cas de CREST syndrome, 2 cas de polymyosite, 2 cas de syndrome de Sharp, 1 cas d'un syndrome des antisynthétases, 1 cas de pseudo polyarthrite rhizomélique et 2 cas de purpura thrombopénique idiopathique.

Nous avons aussi répertorié plusieurs associations de maladies auto-immunes au syndrome de Sjögren secondaire. Ainsi, nous avons retrouvé un cas de polyendocrinopathie auto-immune associant une maladie de Biermer, un diabète de type 1 et une atteinte surrénalienne, un cas de sclérodermie et de polymyosite associée, un cas de syndrome de Sharp, un cas associant cirrhose biliaire et syndrome des anti-synthétases et un cas associant une thyroïdite d'Hashimoto et une peudo polyarthrite rhizomélique.

Association entre lupus érythémateux et syndrome de Sjögren.

La relation entre le syndrome de Sjögren et le lupus érythémateux disséminé a été examinée dans une récente méta-analyse par Yao *et al* [109]. Dans une population de 2489 sujets, la prévalence du syndrome de Sjögren est de 18%. Les caractéristiques cliniques de cette association chez ces patients sont : un âge plus élevé, une augmentation de la fréquence des ulcères oraux et des arthrites, une protéinurie et des atteintes du système nerveux central. En ce qui concerne les auto-anticorps, les anticorps anti-ADN double brins existaient dans les deux groupes comparés, alors que les anticorps anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La) étaient les plus fréquents ; les anticorps anti-Sm et les anticorps anti cardiolipides étaient plus spécifiques de la maladie lupique. En résumé, l'association entre un syndrome de Sjögren et un lupus érythémateux disséminé est marquée par une atteinte d'organe moins importante, un profil d'anticorps plus spécifique et un pronostic moins grave.

Dans notre étude, le nombre de patients atteints d'un lupus et présentant un syndrome de Sjögren est peu important : nous avons répertorié seulement 3 cas de lupus érythémateux disséminé. Deux de ces patients ont eu une réponse clinique favorable avec une efficacité des corticoïdes et des antipaludéens de synthèse. Une autre patiente avait un syndrome des antiphospholipides associée à la maladie lupique. Elle avait aussi exprimé une anémie, une thrombopénie auto-immune et une cryoglobuline. Devant une insuffisance rénale, elle a bénéficié d'une ponction biopsie rénale qui a objectivé des lésions de microangiopathie thrombotique et une glomérulonéphrite rapidement progressive. Sa maladie a nécessité la prescription de méthotrexate, puis du rituximab.

Association entre Polyarthrite rhumatoïde et syndrome de Sjögren

La polyarthrite rhumatoïde est associée à la fois au syndrome de Sjögren et aux syndromes secs. Dans une étude espagnole comportant une cohorte de patients présentant une polyarthrite rhumatoïde, la prévalence du syndrome de Sjögren était estimée à 17% après une évolution de dix ans de la maladie [110]. Notre étude retrouve deux cas de polyarthrite rhumatoïde dont une patiente présentant un taux du facteur rhumatoïde à 111 UI/L ; les deux sont traités par corticoïdes et antipaludéens de synthèse avec un bon contrôle clinique de la maladie.

Association entre syndrome de Sharp et syndrome de Sjögren

Il n'y a pas d'étude faite sur l'association entre une connectivite mixte et la prévalence du syndrome de Sjögren. Néanmoins, il est décrit la positivité des anticorps anti-RNP chez 4% des patients présentant un syndrome de Sjögren sans expression clinique de la connectivite mixte [111]. Certains auteurs avancent l'hypothèse que la présence d'un syndrome de Sjögren serait protectrice chez les patients présentant une maladie auto-immune tels qu'une sclérodermie avec une fibrose pulmonaire [112]. Nous avons retrouvé deux patients ayant un syndrome de Sjögren associé à un syndrome de Sharp. L'un des patients a bénéficié d'un traitement par acide mycophénolique.

Maladie de Sjögren et la progression vers le lymphome

Le *primum movens* du syndrome de Sjögren est constitué par un infiltrat inflammatoire des glandes exocrines, constitué majoritairement par des lymphocytes B et T activés [113,114]. Les lésions provoquées par la réponse immune sont dues à l'apoptose des cellules épithéliales glandulaires illustrée par la notion d'épithélite [115]. Ces lésions sont médiées par plusieurs cytokines pro inflammatoires provenant des lymphocytes T *helper* [116]. La dysrégulation immunitaire est la résultante de plusieurs facteurs intriqués : un substratum génétique, divers phénotypes HLA et un polymorphisme génétique codant pour divers cytokines résultant de l'interaction avec l'environnement (rôle de divers virus incriminé dont l'Epstein Barr Virus) associé à un milieu hormonal particulier [116].

La physiopathologie du syndrome de Sjögren est sous-tendue par la sialadénite lymphocytaire péri canalaire. Dans les premiers stades de la maladie, des infiltrats lymphocytaires focaux apparaissent autour des lobules glandulaires. L'infiltration lymphocytaire dans l'espace autour des lobules et des canaux provoque progressivement une atrophie des acini. L'infiltrat lymphocytaire se répand ensuite de la région péricanalaire jusqu'au parenchyme aboutissant à une désorganisation de l'architecture de la glande salivaire elle-même. En outre, l'infiltrat lymphocytaire initie des lésions péricanalaires avec la formation simultanée de lésions myoépithéliales ce qui provoque le dépôt de matériel hyalin au niveau de la lumière des canaux excréteurs. Certains auteurs parlent de lésions de « sialadénite myoépithéliale » [117].

Selon les recommandations internationales [19,21], les critères histologiques rentrant dans la définition du syndrome de Sjögren sont à la fois qualitatifs et quantitatifs : un focus doit être composé d'au moins 50 lymphocytes en région péricanalaire ; 1 focus doit être retrouvé sur une surface tissulaire d'au moins 4 mm^2.

La complication majeure du syndrome de Sjögren demeure le lymphome. Les patients atteints d'un syndrome de Sjögren ont entre 10 et 50 fois plus de risque de développer un lymphome que les sujets sains. Selon les dernières méta-analyses, le risque de développer un lymphome chez les sujets atteints d'un syndrome de Sjögren est estimé entre 2 et 9% [104].

La glande parotide est atteinte dans la grande majorité des cas et le lymphome le plus retrouvé est le lymphome de la zone marginale des muqueuses. Les autres types de lymphomes, bien que rares chez

les patients atteints du syndrome de Sjögren sont le lymphome B à grandes cellules, le lymphome à cellule T et le lymphome de Hodgkin [72].

Bien que l'infiltrat lymphocytaire des glandes salivaires soit fait majoritairement de lymphocytes T, le développement du lymphome est constitué de lymphocytes B activés. Les cellules lymphomateuses au niveau de la zone marginale sont des cellules de taille moyenne au phénotype CD 20.

Les facteurs de risque pour développer un lymphome ont été identifiés chez les patients ayant un syndrome de Sjögren et sont notamment une hypocomplémentémie C4 récente, une cryoglobulinémie mixte et un purpura vasculaire. Ces patients présentant ces signes biologiques et cliniques devraient bénéficier d'un suivi plus rapproché.

Dans notre étude, 4 patients ont présenté des signes généraux de lymphome ; 3 d'entre eux ont présenté un tableau de parotidomégalie et des adénopathies qui ont fait suspecter une prolifération monoclonale. Parmi eux, retrouvé 2 patients ont présenté un lymphome (soit 4,6% de la population étudiée) : ces deux patients, ont chacun présenté après plus d'une dizaine d'années d'évolution de leur syndrome de Sjögren une altération de l'état général associée à une grande asthénie et une perte de poids (chiffrée à environ 10% du poids corporel). Ils présentaient tous deux également un léger fébricule [77]. Les deux patients avaient un taux du complément C4 bas et une splénomégalie retrouvée à l'examen tomodensitométrique du corps entier.

Un des patients a développé un lymphome du manteau avec une localisation orbitaire de ce lymphome et une atteinte des glandes lacrymales. Ce patient avait un syndrome de Sjögren évoluant depuis plus d'une dizaine d'années et présentait depuis trois ans une tuméfaction orbitaire unilatérale dont la biopsie a mis en évidence un lymphome du manteau résistant à toute chimiothérapie. Ce patient est décédé il y a un an après des cures de chimiothérapie incluant le rituximab.

Une deuxième patiente octogénaire ayant présenté un lymphome à grandes cellules avait un syndrome de Sjögren primaire évoluant depuis plus de vingt ans. Elle présentait depuis trois ans des adénopathies cervicales associées une parotidomégalie. Elle présentait également une cryoglobulinémie et une hypergammaglobulinémie mais le pic monoclonal n'avait pas été recherché sur les prises de sang récentes. Cette patiente présentait aussi des signes neurologiques dans le cadre du syndrome de Sjögren, à savoir une neuropathie sensitive objectivée à l'électromyogramme et une ataxie proprioceptive. Son syndrome sec oculaire et salivaire, très invalidant avait bénéficié de traitements symptomatiques classiques. Elle avait également bénéficié d'une chimiothérapie par rituximab.
A noter que ces deux patients présentaient une parotidomégalie [72].

Le syndrome de Sjögren : une maladie gynécologique

Le syndrome de Sjögren est une maladie auto-immune atteignant plus particulièrement la femme. Nous avons retrouvé un sex-ratio de 13 : 1 dans notre étude. La sécheresse vaginale et la dyspareunie sont fréquemment retrouvées mais non recherchées à l'interrogatoire. La vie sexuelle de la femme et du couple en est altérée [118, 119,120].
Dans notre étude, nous avons retrouvé 12 patientes ayant manifesté une sécheresse vaginale (28%) alors que le symptôme n'a pas été recherché chez 26 d'entre elles (61%). La prescription de lubrifiant vaginal n'est retrouvée que chez 4 patientes.

La prédisposition féminine de la maladie en péri-ménopause peut être expliquée par les hormones sexuelles jouant un rôle régulateur primordial. Les œstrogènes ont un effet protecteur sur les cellules glandulaires acineuses les protégeant contre l'apoptose alors que la carence œstrogénique a un effet apoptotique majeur sur ces glandes exocrines. Ces mêmes cellules exocrines convertissent

l'hormone mâle, la testostérone en dihydrotestostérone qui a un effet anti-apoptotique. Chez les femmes ayant une carence œstrogénique, la dihydroépiandrostérone produite au niveau des surrénales est convertie en dihydrotestostérone dans les glandes exocrines. Chez les patientes ayant un syndrome de Sjögren, ce mécanisme est altéré induisant une apoptose des cellules sécrétrices au niveau des acini. La clairance de ce lot de matériel cellulaire apoptotique peut induire une diminution de l'auto tolérance chez les patients prédisposés génétiquement [121.

Nous pensons que la prise ne charge de ces patientes doit se faire de façon conjointe afin de leur permettre de retrouver une qualité de vie la plus optimale possible.

Traitement immunosuppresseur du syndrome de Sjögren

Nous avons vu plus haut les traitements symptomatiques du syndrome de Sjögren. Les traitements administrés à visée immunosuppressives permettent un ralentissement de la progression de la maladie. Il n'y a pas de traitement curatif à proprement parler. Les traitements immunosuppresseurs utilisés modifient les divers mécanismes de la réaction inflammatoire et sa pérennisation.

La corticothérapie

Les corticoïdes permettent de ralentir la réaction inflammatoire au niveau des glandes salivaire et lacrymale. Cependant il n'y pas de preuves que la corticothérapie augmente la sécrétion salivaire et lacrymale [122]. Néanmoins, l'utilisation chronique de la corticothérapie a des effets secondaires indésirables. La corticothérapie est utilisée pour traiter les manifestations extra-glandulaires aigues douloureuses de la maladie ou les poussées de parotidite inflammatoire.

Dans notre étude, 35 patients bénéficient d'un traitement par corticothérapie (81%). L'efficacité a été retrouvée chez 12 patients sur 19 lorsqu'elle est prescrite en première ligne. L'efficacité est obtenue dans 10 cas sur 14 lorsqu'elle prescrite en deuxième ligne après une première prescription d'antipaludéen de synthèse. Lorsque l'efficacité n'est pas obtenue après ces deux premières molécules, le clinicien a recours à d'autres molécules immunosuppressives comme le méthotrexate (4 patients), l'acide mycophénolique (2 patients) et le cyclophosphamide (1 patient). Ces molécules sont utilisées quand des atteintes d'organes se manifestent, notamment des atteintes neurologiques, néphrologiques et pulmonaires.

Les antipaludéens de synthèse

L'antipaludéen de synthèse le plus prescrit est l'hydroxychloroquine connu pour améliorer le syndrome sec et les symptômes tels que la fatigue, les arthralgies et myalgies [123,124]. En outre, l'hydroxychloroquine pourrait augmenter la sécrétion salivaire en inhibant la choline estérase glandulaire [125], diminuer les paramètres inflammatoires biologiques et les anomalies immunologiques tels que l'hypergammaglobulinémie, les taux d'immunoglobuline G et M, les taux d'anticorps anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La). Il faut noter qu'une diminution du **facteur BAFF** dans le film lacrymal a été observée chez les patients bénéficiant d'un traitement par hydroxychloroquine [124].
De surcroit, l'hydroxychloroquine a récemment montré des résultats intéressants notamment des propriétés anti-néoplasiques. La molécule semble prévenir les mutations dans les cellules à fort index mitotique et augmenter la réparation et la protection de l'ADN [126] chez les patients atteints de maladie lupique. Ceci est fort intéressant car les patients ayant un syndrome de Sjögren ont un risque élevé de développer une maladie lymphomateuse.

Dans notre étude, les antipaludéens de synthèse ont été utilisés en première ligne chez 20 patients (47%) avec une efficacité retrouvée chez 8 patients. En deuxième ligne, le traitement a été utilisé chez 11 patients avec une efficacité retrouvée chez 3 patients. Cependant les patients ont bénéficié

dans 80% des cas d'un traitement par corticothérapie en première ligne. L'hydroxycholroquine est utilisé dans 70% des cas. Il serait sans doute plus judicieux de prescrire un antipaludéen de synthèse sur une longue durée de temps plutôt qu'une corticothérapie prolongée en tenant compte des effets secondaires néfastes sur la trame osseuse.

Les immunosuppresseurs

Les molécules tels que la ciclosporine A, l'azathioprine, le méthotrexate et l'acide mycophénolique sont tous utilisés sur une base empirique dans le traitement du syndrome de Sjögren. Peu d'études ont été publiées. Les conclusions sont difficiles à interpréter. Ces molécules sont utilisées dans le traitement des manifestations extra-glandulaires adaptées à l'atteinte spécifique d'organe [127]. Dans notre étude, ces molécules ont été utilisées en troisième ligne, voire en quatrième ligne quand la corticothérapie et les antipaludéens de synthèse n'ont pas montré d'efficacité.

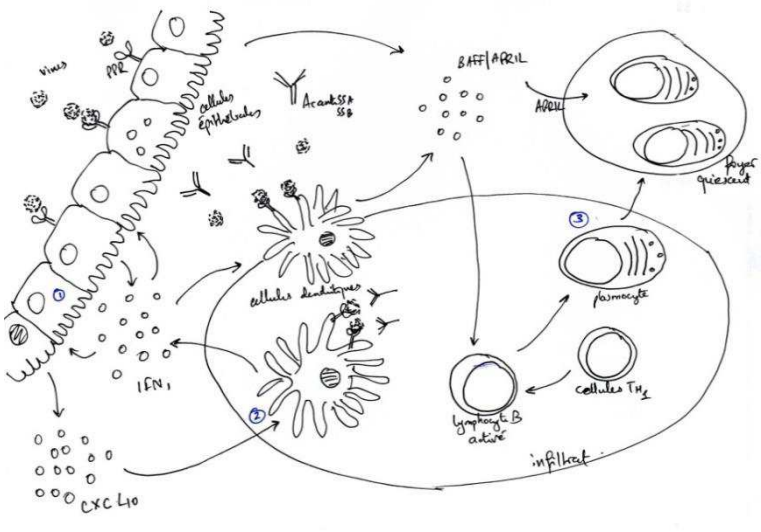
La biothérapie

Aucune molécule n'a été approuvée dans le traitement du syndrome de Sjögren selon les recommandations internationales. Cependant certaines études ont analysé les résultats thérapeutiques obtenus suite à l'utilisation de ces molécules : les anti-TNFα (éthanercept, infliximab) et les anticorps anti monoclonaux : l'anti CD20 et l'anti CD 22.

Le système BAFF/récepteurs

En même temps que le rôle des auto-anticorps était remis en lumière dans les maladies auto-immunes, a été mise en évidence en 1999 une nouvelle cytokine de la famille du TNF appelée BAFF (B Cell Activator of the TNF family) ou BLyS (*B lymphocyte stimulator*), jouant un rôle fondamental dans l'activation des lymphocytes B. Ce médiateur est présent sur la membrane des monocytes et des cellules dendritiques et peut être sécrété. Il se fixe sur des récepteurs présents sur le lymphocyte B (BAFF-R et TACI) et entraîne une activation des lymphocytes B. Cette activation concerne essentiellement les lymphocytes B auto-réactifs. En effet, les souris transgéniques pour BAFF (BLys) présentent des signes évoquant à la fois une polyarthrite, un lupus et un SGS. Une augmentation de BAFF (BLyS) a été retrouvée dans le sérum de patients atteints de diverses maladies auto-immunes, mais principalement le syndrome de Sjögren. Le taux de BAFF est corrélé au taux de gammaglobulines et au taux des auto-anticorps (facteur rhumatoïde, anticorps anti-SS-A). La **figure 1** illustre les différents acteurs impliqués dans la survenue du syndrome de Sjögren [140].

Figure 1. Les différents acteurs impliqués dans la physiopathologie du Syndrome de Sjögren



Les différentes voies de l'inflammation sont représentées par les voies 1 à 3.
(1) L'interaction des particules virales contenant de l'ADN ou de l'ARN résulte dans la production d'interféron de type 1 (IFN 1) des cytokines (ex. BAFF) et/ou des chimiokines (ex. CXCL10) par les cellules épithéliales et les cellules dendritiques.
(2) Les CXCL10 attirent de nombreuses cellules, notamment celles de la voie TH 1 et des plasmoblastes, mais aussi des cellules dendritiques plasmocytoïdes qui sécrètent des quantités importantes d'interféron de type 1.
(3) Les glandes sécrétrices contiennent tous les éléments pour débuter la réponse auto-immune. Les plasmocytes se réfugient dans des foyers quiescents pour être réactivés de nouveau.

Cette cytokine BAFF, qui joue un rôle dans l'activation des lymphocytes B, est présente dans l'infiltrat lymphoïde, envahissant les glandes salivaires et peut également être exprimée par les cellules épithéliales salivaires elles-mêmes, cellules cibles de l'auto-immunité, sous l'influence de diverses cytokines dont encore les interférons (interféron α ou γ). BAFF est connu depuis quelques années pour être un facteur de survie des lymphocytes B. Son rôle potentiellement pathogène a été mis en évidence chez les souris transgéniques chez lesquelles il entraine hypergammaglobulinémie, positivité du facteur rhumatoïde et des anticorps antinucléaires ainsi que des manifestations cliniques lupiques rénales puis des lésions de sialadénites. BAFF appartient à la superfamille des *tumor necrosis factor* (TNF). Chez un sujet sain, il est principalement exprimé au niveau des cellules mononuclées sanguines à l'exception des lymphocytes B ainsi qu'au niveau des macrophages et des cellules dendritiques [138].

BAFF possède trois récepteurs, *Transmembrane activator and Calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor* (TACI), *B cell maturation antigen* (BCMA) et *BAFF-Receptor* (BAFF-R). TACI, BCMA et BAFF-R sont essentiellement exprimés par les lymphocytes B à différents stades de leur maturation et d'activation et ont pour particularité de ne pas avoir de séquence-signal ni de domaine de mort.

BAFF jouerait un rôle dans les réponses humorales en favorisant la commutation isotypique des classes d'immunoglobulines indépendamment du système CD40/CD40L en présence d'IL-10 ou de TGF-ß et la sécrétion d'anticorps par les plasmoblastes notamment par le biais d'un accroissement de leur survie [138].

Il existe actuellement de nombreuses preuves, directes ou indirectes, de l'importance de BAFF dans la physiopathologie du syndrome de Sjögren. Au niveau du sang circulant, des taux parfois très augmentés de BAFF ont été retrouvés, en corrélation avec le titre des anti-SSa et anti-SSb et de l'hypergammaglobulinémie. De plus, les lymphocytes T circulants des patients atteints de syndrome de Sjögren sécrètent des taux plus élevés que ceux des sujets sains y compris en l'absence de toute stimulation. Cette augmentation des concentrations sériques de BAFF pourrait ainsi être responsable de la répartition anormale des sous-populations B périphériques au cours du syndrome de Sjögren.

Une augmentation de la concentration de BAFF est décrite chez certains patients atteints du syndrome de Sjögren. Cette surexpression de BAFF est également retrouvée au niveau des lésions de sialadénite et plus spécifiquement au niveau des infiltrats lymphocytaires de même qu'au niveau des cellules épithéliales salivaires. Cette hyperproduction locale et systémique de BAFF entraînerait donc une survie prolongée des lymphocytes B par l'intermédiaire d'une résistance augmentée à l'apoptose, notamment à celle induite par la tolérance périphérique, permettant le maintien d'une stimulation pathologique responsable de la production d'auto-anticorps ainsi que du risque d'évolution vers une hémopathie lymphoïde maligne.

L'essai Beliss ciblant la voie BAFF dans le syndrome de Sjögren (belimumab) est actuellement terminé et semble montrer une amélioration de l'activité de la maladie sans amélioration objective du syndrome sec. Les résultats définitifs sont attendus prochainement [139].

Après trois études dans lesquelles les anti-TNFα ont démontré une amélioration des symptômes glandulaires et extra-glandulaires, deux autres études randomisées n'ont pas montré la supériorité de l'infliximab comparé au placebo [128]. Depuis, aucune autre étude n'a été entreprise. Il a même été retrouvé des niveaux élevés de BAFF et une augmentation de l'activation de la voie de l'IFN de type 1 dans le sérum des patients traités par l'éthanercept [129]. Depuis que BAFF et l'IFN type 1 semblent être impliqués dans la physiopathologie du syndrome de Sjögren, les anti-TNF ne sont pas recommandés chez les patients présentant des maladies auto-immunes [130].

Le rituximab

Le rituximab a montré son efficacité dans le contrôle des manifestations extraglandulaires tels que l'arthrite inflammatoire, les vascularites cutanées associées aux cryoglobulines, la fatigue et la qualité de vie. Néanmoins, un effet très modeste a été retrouvé sur le syndrome sec [131].

Le rituximab est un anticorps monoclonal ciblant le CD20 et permettant de diminuer le taux de lymphocytes B.

Dans une étude récente, 20 patients atteints d'un syndrome de Sjögren primaire avec une altération de la sécrétion salivaire ont été traités avec du rituximab et comparés à 10 patients prenant un placebo [132]. En comparant avec les valeurs de base, le rituximab améliore significativement la sécrétion salivaire stimulée et diminue le nombre de lymphocytes B, le taux de facteur rhumatoïde, le flux salivaire non stimulé, la fonction glandulaire lacrymale, la fatigue et la qualité de vie, ainsi que le syndrome sec. Néanmoins l'effet thérapeutique a duré 24 semaines et le flux salivaire stimulé a diminué quand les lymphocytes B CD20 ont recommencé à infiltrer les glandes salivaires. Malgré ces résultats encourageants, il a été démontré que le traitement par rituximab ne change pas les caractéristiques des populations clonales en expansion au sein de parenchyme salivaire chez les patients atteints du syndrome de Sjögren [131].

Dans l'étude TEARS (Tolerance and Efficacy of Rituximab in primary Sjögren syndrome) menée en France qui a inclus 122 patients, les résultats sont décevants quant au soulagement des symptômes de fatigue, de douleur et de sécheresse [137]. Néanmoins il a été démontré une augmentation du flux salivaire et une amélioration de la sécheresse d'un site unique ou des scores de fatigue chez les sujets ayant reçu le rituximab. Ces données montrent que bien qu'il y ait une amélioration modérée des signes subjectifs et objectifs, le rituximab ne peut être prescrit à une large population de patients. L'Etude TRACTISS (*Anti-B-cell Therapy In Patients with Primary Sjögren Syndrome*) est en cours au Royaume-Uni [59].

La présence de clones cellulaires sécrétant des immunoglobulines avant et après le traitement par rituximab incite à penser que ces cellules persistent au sein des glandes salivaires et lacrymales des patients atteints du syndrome de Sjögren, malgré la déplétion lymphocytaire B par le traitement anti CD20. Ceci pourrait expliquer la rechute des symptômes après le traitement [131].

Dans notre étude, l'infliximab a été utilisé en troisième ligne chez deux patients et une efficacité thérapeutique a été retrouvée chez l'un d'entre eux. Le rituximab a été utilisée en troisième ligne de traitement après échec de la corticothérapie, des anti-paludéens de synthèse et des molécules immunosuppressives. Il a été utilisé chez deux patients en première ligne avec succès. En quatrième ligne, il a été utilisé chez trois patients présentant des atteintes d'organe sévères ; deux patients ont montré une certaine efficacité.

D'autres molécules sont en cours d'évaluation, dont la cible reste les protéines de surface des lymphocytes B : l'anti CD22 (épratuzumab), la cytokine de l'homéostasie lymphocytaire B (BAFF), l'interleukine 6 (Etude ETAP en France) et la lymphotoxine-beta.

Les cellules mésenchymateuses en thérapie cellulaire

Les cellules souches mésenchymateuses multipotentes sont caractérisées par leur capacité de se différencier en plusieurs sous-types cellulaires dont les ostéoblastes, les chondrocytes, adipocytes etc. Ils se retrouvent dans le cordon ombilical et dans la moelle hématopoïétique, le tissus graisseux et au niveau de la pulpe dentaire [133]. Les cellules souches mésenchymateuses expriment peu le Complexe Majeur d'Histocompatibilité de Classe 1 et diminuent l'expression des molécules de surface du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de Classe 2. Il est fort possible que ces cellules

pourraient échapper au système immunitaire allogénique. Plusieurs chercheurs de la communauté internationale suggèrent que ces cellules pourraient bénéficier d'une transplantation chez les sujets atteints de maladies auto-immunes tels que la maladie de Crohn, la sclérose en plaque et le lupus érythémateux disséminés [134-136].

Vitamine D et syndrome de Sjögren

Les facteurs environnementaux et hormonaux ont une implication dans la physiopathologie du syndrome de Sjögren. La vitamine D, hormone lipidique et non vitamine à proprement parler, est certainement impliquée dans l'expression de la maladie.

Les taux de vitamine D et les présentations cliniques du syndrome de Sjögren ont été étudiés dans une cohorte multicentrique internationale [79]. Les taux de vitamine D ont été mesurés chez 176 patients atteints du syndrome de Sjögren et 163 témoins en bonne santé. La neuropathie périphérique était retrouvée chez 23% des patients atteints du syndrome de Sjögren chez qui les taux étaient mesurées à 18,6 +/- 5,5 ng/mL versus 22,6 +/- 8 ng/mL (p = 0,04). La maladie lymphomateuse était retrouvée chez 4,3% des patients atteints d'un syndrome de Sjögren qui avaient des taux de vitamine D encore plus bas, 13,2 +/- 6,25 ng/mL, que chez les patients ayant un syndrome de Sjögren sans maladie lymphomateuse (taux à 22 +/- 8 ng/mL p = 0,03).

Cependant, il n'a pas été trouvé de lien entre le taux de vitamine D et le taux d'anticorps ainsi que l'expression clinique des manifestations du syndrome de Sjögren.

Cette étude nous montre que c'est la première fois qu'un lien éventuel a été réalisé entre le taux de vitamine D et la prévalence de la neuropathie périphérique. En résumé, il semble que le déficit en vitamine D puisse jouer un rôle important dans la pathogenèse de la neuropathie périphérique chez les patients atteints d'un syndrome de Sjögren et qu'il serait intéressant de mesurer les taux et de corriger tout déficit [79,81].

Les patients atteints d'un syndrome de Sjögren ont un risque plus élevé de présenter un lymphome non-hodgkinien [80]. Bien que la relation entre le taux de vitamine D et le risque de survenue de lymphome n'a pas été rapportée récemment, il y a quelque évidence des études cas-témoins qu'un apport alimentaire pauvre en vitamine D est associé à une augmentation du risque de développer un lymphome dans la population normale [81]. La vitamine D et ses métabolites ont un effet antiprolifératif sur les cellules lymphomateuses en induisant une down-régulation de l'expression du récepteur à la vitamine D [80].

La recherche des taux bas de vitamine D pourraient être couplée à celle de l'hypocomplémentémie et de la cryoglobulinémie dans le pronostic de la survenue d'un lymphome chez les patients atteints d'un syndrome de Sjögren.

Dans notre étude, il a été retrouvé une franche hypovitaminose D chez les 27 patients étudiés, 19 (44%) avaient un taux de 25-hydroxy cholécalciférol très bas, soit un taux moyen de 18,2 ng/ml.

Vu les associations entre l'hypovitaminose D et les complications sévères du syndrome de Sjögren, il est important de doser cette hormone et de supplémenter chaque patient atteint d'un syndrome de Sjögren.

Vers un consensus ?

La comparaison entre les critères AECG et la nouvelle classification ACR montre bien qu'aucune classification n'est supérieure à l'autre dans le classement d'un patient ayant un syndrome de Sjögren. La classification ACR, trop spécifique pourrait être utilisée pour des études plus rigoureuses

afin de privilégier sa haute spécificité et réduire le risque d'inclure des patients dans des protocoles ayant un fort risque d'effets secondaires, alors que les critères AECG pourraient être utilisés à des fins de recherche moins risquées.

Il serait intéressant de noter que la validation des critères ACR nécessite l'intervention d'un ophtalmologiste afin d'objectiver la kératoconjonctivite sèche. Or la présence d'un spécialiste des yeux peut ne pas être disponible dans toutes les parties du globe, en particulier dans les zones reculées et rurales. Ceci s'applique aussi à la disponibilité d'un anatomopathologiste pour la lecture des lames. Quant aux tests de Schirmer et la mesure du flux salivaire non-stimulée, ils peuvent être réalisés au cabinet médical sans nécessité de matériel sophistiqué. Ainsi, les sujets ayant présenté un syndrome sec oculaire et buccal, chez qui la présence d'anticorps anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La) sont positifs, ainsi que le test de Schirmer et la mesure du flux salivaire non-stimulé, les critères AECG peuvent être appliqués. Si les critères ne sont pas retrouvés, le clinicien pourrait demander une biopsie des glandes salivaires accessoires ou un examen ophtalmologique spécialisé.

En outre, les critères ACR et AECG n'ont aucune valeur pronostique quant au devenir des patients atteints d'un syndrome de Sjögren. Aucun des items, mis à part la biopsie des glandes salivaires accessoires permet de prédire le devenir des patients concernant la survenue d'une prolifération lymphomateuse et un éventuel décès [77]. Les seuls signes biologiques de mauvais pronostic du syndrome de Sjögren tels que l'hypocomplémentémie, la gammapathie monoconale et la vascularite cutanée ne sont pas inclus dans ces deux critères.

Nos connaissances scientifiques sur le syndrome de Sjögren sont assez faibles car c'est une maladie qui revêt plusieurs causes intriquées : bases physiopathologiques auto-immunes, génétiques, environnementales et hormonales complexes. Il est aussi démontré que les individus présentant une maladie auto-immune, qu'elle soit spécifique d'organe ou systémique ont une très forte susceptibilité de développer une autre maladie associée. De ce fait, cela parait avoir peu d'importance et peut même prêter à confusion de faire la distinction entre un syndrome de Sjögren primaire ou secondaire. Le diagnostic du syndrome de Sjögren devrait être donné à tous ceux qui remplissent les critères cités ci-dessus tout en faisant le diagnostic de toute atteinte d'organe retrouvée.

Les limites de notre étude.

Notre étude a comme principale limite un faible effectif de sujets inclus. Nous avions initialement 53 patients et avons exclus 5 patients ne répondant pas aux critères AECG. Puis, en parcourant les dossiers, nous avons exclus 5 patients ne présentant pas de syndrome de Sjögren, mais des syndromes secs fonctionnels.

C'est une étude rétrospective sur des dossiers de patients examinés. De ce fait seuls les faits des comptes rendus ont pu être examinés, ainsi que les résultats des biologies. L'examen clinique n'a pu être réalisé. Quand l'information recherchée était présente, elle était notée. Quand elle était absente dans le dossier sachant qu'elle devait être recherchée, l'information était enregistrée comme une donnée manquante.

L'auteur était seul dans son travail. Le biais de classement dû à la subjectivité de l'auteur ne peut être écarté bien que la procédure du recueil des données était standardisée.

CONCLUSION

Le syndrome de Sjögren est une maladie qui ne se résume pas qu'à une maladie « de la bouche et des yeux secs ». Cette maladie est très invalidante et est le reflet d'une intense activation dysimmunitaire sous-jacente et d'une rupture de la tolérance. De surcroit, elle constitue un risque très important dans la progression vers le lymphome. Elle est associée à une profonde diminution de la qualité de la vie et à des atteintes d'organes qui grèvent le pronostic vital. La recherche est très active sur ce syndrome et a aussi pour but non seulement d'améliorer la classification des patients en ayant recours à des critères plus objectifs, notamment ceux du groupe de Consensus Américano-Européen (2002) et ceux de *l'American College of Rheumatology* (2012) mais aussi à essayer de résoudre les différents mécanismes complexes de la physiopathologie de ce syndrome. Tout ceci dans le but de découvrir des approches thérapeutiques ciblées, comme c'est le cas avec les molécules dirigées contre les lymphocytes B activés. Notre étude a permis d'apprécier les diagnostics dans une file active de patients selon les critères Américano-Européens et de les comparer avec la nouvelle classification de l'A*merican College of Rheumatology*. Il est clair que le diagnostic de la maladie est très difficile. Il est fondamental que le clinicien puisse systématiquement avoir la preuve objective de la maladie, tant au niveau clinique, biologique et histologique. De ce fait la biopsie des glandes salivaires accessoires, la recherche des anticorps spécifiques et la confirmation d'une kératoconjonctivite sèche par une méthode validée demeure le trépied diagnostique. La recherche d'une maladie auto-immune associée est cruciale, ainsi qu'une atteinte d'organe spécifique. Ces manifestations extra glandulaires imposent un traitement spécifique « fait sur mesure ». Il est aussi important de surveiller de très près les patients présentant une hypocomplémentémie, une cryoglobuline et un taux bas de vitamine D sérique ainsi que l'apparition d'une vascularite cutanée car ce sont les signes précurseurs de lymphome.

BIBLIOGRAPHIE

1. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I Arthritis Rheum.2008;58:15–25.
2. Gøransson LG, Haldorsen K, JG, Harboe E, Jonsson MV, Skarstein K, Time K, Omdal R. The point prevalence of clinically relevant primary Sjögren's syndrome in two Norwegian counties. Scand J Rheumatol. 2011;40:221–4.
3. Fox RI. Sjögren's syndrome. Lancet. 2005;366:321–31.
4. Amador-Patarroyo MJ, Arbelaez JG, Mantilla RD, et al. Sjögren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. J Autoimmun. 2012;39:199–205.
5. Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome Assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. Arthritis Rheum. 1984;27:147–56.
6. Reichlin M, Scofield RH. Ro (SS-A) antibodies. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL, editors. Textbook of Autoantibodies. 2nd. Amsterdam: Elsevier; pp. 2006pp. 783–8.
7. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. Medicine. 2008;87:210–9.
8. Anaya JM, Delgado-Vega AM, Castiblanco J. Genetic basis of Sjögren's syndrome. How strong is the evidence? Clin Dev Immunol. 2006;13:209–22.
9. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, et al. Sjögren's Syndrome A Clinical, Pathological, and Serological Study of Sixty-Two Cases. Medicine (Baltimore) 1965;44:187–231.
10. Shearn MA. Sjögren's syndrome. In: Smith LH, editor. Major Problems in Internal Medicine Vol II.Philadelphia: WB Saunders Co; pp. 1971pp. 12–4.
11. Daniels TE, Silverman S, Jr, Michalski JP, et al. The oral component of Sjögren's syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1975;39:875–85.
12. Ohfuji T. Review on research reports; Annual report of the ministry of Health and Welfare: Sjögren's disease Research Committee; Japan. 1977.
13. Homma M, Tojo T, Akizuki M, et al. Criteria for Sjögren's syndrome in Japan. Scand J Rheumatol.1986;61(Suppl):26–7.
14. Manthorpe R, Frost-Larsen K, Isager H, et al. Sjögren's syndrome. A review with emphasis on immunological features. Allergy. 1981;36:139–53.
15. Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, et al. Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Scand J Rheumatol. 1986;61(Suppl):22–5.
16. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Oder G, Ulusoy R, Mete N, et al. Prevalence of Sjögren’s syndrome in Izmir, Turkey. Ann Rheum Dis 2004;63(Suppl. I):503.
17. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren’s syndrome. Autoimmun Rev 2010 Mar;9(5):A305e10.
18. Fujibayashi T. Revised diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Rheumatology (Oxford)2000;24:421–8.
19. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis. 2002;61:554–8.
20. Vitali C, Bootsma H, Bowman SJ, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: we actually need to definitively resolve the long debate on the issue. Ann Rheum Dis Published online first. 2012 Dec 21; doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202565.
21. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. New Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A data-driven expert-clinician consensus approach within the SICCA Cohort. Arthritis Care Res.2012;64:475–87.10.1002/acr.21591.
22. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. JAMA 2010 Jul 28;304(4):452e60.
23. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. Arch Ophtal. 1969;82:10–4.
24. Jonsson R, Vogelsang P, Volchenkov R, et al. The complexity of Sjögren's syndrome: novel aspects on pathogenesis. Immunol Lett. 2011;141:1–9.

25. Devauchelle-Pensec V, Morvan J, Rat AC, Jousse-Joulin S, Pennec Y, Pers JO,et al. Effects of rituximab therapy on quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 2011 Jan-Feb;29(1):6e12.
26. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamminga N,et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2010 Apr;62(4):960e8.
27. Saraux A. The point on the ongoing B-cell depleting trials currently in progress over the world in primary Sjögren's syndrome. Autoimmun Rev 2010 Jul ; 9(9):609e14.
28. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. Am J Ophtalmol.2010;149:405–15.
29. Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, et al. Validation of different sets of criteria for the diagnosis of Sjögren's syndrome in Japanese patients. Mod Rheumatol. 2013;23:219–25.
30. Yazdani C, McLaughlin T, Smeeding JE, et al. Prevalence of treated dry eye disease in a managed care population. Clin Ther. 2001;23:1672–82.
31. Vitali C, Moutsoupoulos HM, Bombardieri S, et al. The European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis. 1994;53:637–47.
32. Bootsma H, Spijkervet FKL, Kroese FGM, et al. Toward New Classification Criteria for Sjögren's Syndrome? Arthritis Rheum. 2013;65:21–3.
33. Milic V, Petrovic R, Boricic I, et al. Ultrasonography of major salivary glands could be an alternative tool to sialoscintigraphy in the American-European classification criteria for primary Sjögren's syndrome. Rheumatology (Oxford) 2012;51:1081–5.
34. Rasmussen A,Ice JA, Li H, et al. Ann. Comparison of the American-European Consensus Group Sjögren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterized sicca cohort. Rheum Dis 2014;73:31–38.
35. Cohen J. Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. Psychological Bulletin 1968;70:213-20
36. Viera AJ, Garrett JM.Understanding Interobserver Agreement : The Kappa Statistic. Fam Med. 2005 May;37(5):360-3
37. 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.
38. Shearn MA. Major Problems in Internal Medicine. Vol. 2. Philadelphia: WB Saunders; 1971. Sjögren's syndrome.
39. Daniels TE, Silverman S, Jr, Michalski JP, Greenspan JS, Sylvester RA, Talal N. The oral component of Sjögren's syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1975;39(6):875–85.
40. Ohfuji T. Review on research reports. Annual report of the ministry of Health and Welfare: Sjögren's disease Research Committee; Japan. 1977.
41. Homma M, Tojo T, Akizuki M, Yamagata H. Criteria for Sjögren's syndrome in Japan. Scand J Rheumatol Suppl. 1986;61:26–7.
42. Manthorpe R, Frost-Larsen K, Isager H, Prause JU. Sjögren's syndrome. A review with emphasis on immunological features. Allergy. 1981;36(3):139–53.
43. Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, Moutsopoulos HM. Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Scand J Rheumatol Suppl. 1986;61:22–5.
44. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. Arthritis Rheum. 1986;29(5):577–85.
45. Binard A, Devauchelle-Pensec V, Fautrel B, Jousse S, Youinou P, Saraux A. Epidemiology of Sjögren's syndrome: where are we now? Clin Exp Rheumatol 2007 Jan-Feb;25(1):1e4.
46. Daniels TE, Criswell LA, Shiboski C, Shiboski S, Lanfranchi H, Dong Y, et al. An early view of the international Sjögren's syndrome registry. Arthritis Rheum. 2009;61(5):711–4.
47. Classification and Response Criteria Subcommittee of the American College of Rheumatology Committee on Quality Measures. Development of Classification and Response Criteria for Rheumatologic Diseases. Arth Rheum. 2006;55:348–52.

48. Haugen AJ, Peen E, Hultén B, Johannessen AC, Brun JG, Halse AK, et al. Estimation of the prevalence of primary Sjögren's syndrome in two age-different community-based populations using two sets of classification criteria: the Hordaland Health Study. Scand J Rheumatol 2008 Jan-Feb;37(1)
49. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiødt M, Wu A, Lanfranchi H, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. Arthritis Rheum. 2011;63(7):2021–30.
50. Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. Ophthalmology.1992;99(4):605–17.
51. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. Am J Ophthalmol. 2009;149(3):405–15.
52. Birlik M, Akar S, Gurler O, Sari I, Sarioglu S, Birlik B, et al. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in an urban population of Izmir, Turkey. AnnRheum Dis 2004;63
53. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, Combe B, Hachulla E, Meyer O, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome : results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. Ann Rheum Dis 2013
54. St Clair EW, Levesque MC, Prak ET, Vivino FB, Alappatt CJ, Spychala ME, et al. Rituximab therapy for primary Sjögren's syndrome: an open-label clinical trial and mechanistic analysis. Arthritis Rheum 2013
55. Brito-Zerón P[1], Sisó-Almirall A, Bové A, Kostov BA, Ramos-Casals M. Primary Sjögren syndrome: an update on current pharmacotherapy options and future directions. Expert Opin Pharmacother. 2013 Feb;14(3):279-89.
56. Effect of Pilocarpine on impaired salivary secretion in patients with Sjögren's syndrome. Jorkjend L, Bergenholtz A, Johansson AK, Johansson A. Swed Dent J. 2008 ; 32(2):49-56.
57. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 2010;69 : 1103e9.
58. De Vita S, Lorenzon G, Rossi G, Sabella M, Fossaluzza V. Salivary gland echography in primary and secondary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 1992;10:351e6.
59. Brown S, Navarro Coy N, Pitzalis C, Emery P, Pavitt S, Gray J, et al. The TRACTISS Protocol: a randomised double blind placebo controlled clinical TRial of Anti-B-Cell Therapy in patients with primary Sjögren's syndrome. BMC Musculoskelet Disord 2014;15:21.
60. Daniels T, Greenspan JS, Cox D, Criswell LA, DeSouza Y, Dong Y. Objective Measures in Sjögren's Syndrome Associated with each other but not with Sicca Symptoms; Analysis of 564 Enrollees in the SICCA International Registry and Repository. Arthritis Rheum. 2007;56(9):S446.
61. Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. Ann Rheum Dis. 2009;68(8):1310–5.
62. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis. 70(8):1363–8.
63. Moutsopoulos HM, Webber BL, Vlagopoulos TP, Chused TM, Decker JL. Differences in the clinical manifestations of sicca syndrome in the presence and absence of rheumatoid arthritis. Am J Med.1979;66(5):733–6.
64. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary classification criteria for Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum1993*,*36*:*340*–7.
65. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases. Results of a prospective multicentre study. *Ann Rheum Dis1996*;*55*:*116*–21.
66. C. Maldini, R. Seror, O. Fain, R. Dhote, Z. Amoura, M. De Bandt *et al.* Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a French multi-racial/ethnic area. Arthritis Care Res Hob (2013)

67. Gran JT. Diagnosis and definition of primary Sjögren's syndrome. Scand J Rheumatol 2002:31:57-9
68. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in Sicca syndrome. Ann Intern Med 1978
69. Anderson LG, Talal N. The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjögren syndrome. Clin Exp Inmunol 1971
70. Moutsopoulus HM, Chused TM, Mann DL, et al. Sjo¨gren's syndrome (Sicca syndrome): current issues. Ann Intern Med 1980
71. Price EJ, Venables PJW. Dry eyes and mouth syndrome e a subgroup of patients presenting with Sicca symptoms. Rheumatology 2002
72. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis : from classification to increased neoplasias. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007 Dec:21(6):989-1010.
73. Hyphantis T, Mantis D, Voulgari PV, Tsifetaki N, Drosos AA. The psychological defensive profile of primary Sjögren's syndrome patients and its relationship to health-related quality of life. Clin Exp Rheumatol 2011 May_Jun; 29(3):485-93
74. Priori R, Iannuccelli C, Alessandri C, Modesti M, Antonazzo B, Di Lollo AC, et al. Fatigue in Sjögren's syndrome : relationship with fibromyalgia, clinical and biological features. Clin Exp Rheumatol 2010 Nov-Dec;28(6 Suppl. 63):S82-6.
75. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjögren's syndrome : risks, management, and prognosis. Rheum Dis Clin North Am 2008 Nov;34(4):921-33
76. Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Mortality in Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl.51):S66-71.
77. Theander E. Jacobson LT. Relationship of Sjögren's syndrome to other connective tissue and auto-immune disorders. Rheum Dis Clin North Am 2008 Nov;34(4):935-47.
78. Erten S, Sahin A, Altunoğlu A, Gemcioğlu E, Koca C. Comparison of plasma vitamin D levels in patients with Sjögren's syndrome and healthy subjects. Int J Rheum Dis. 2014 Jan 28.
79. Baldini C, Delle Sedie A, Luciano N, Pepe P, Ferro F, Talarico R, Tani C, Mosca M. Vitamin D in "early" primary Sjögren's syndrome: does it play a role in influencing disease phenotypes? Rheumatol Int. 2013 Oct 6.
80. Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas AG, López Hoyos M, Rozman B, Efes I, Shapira Y, Shamis A, Amital H, Youinou P, Shoenfeld Y. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjögren's syndrome. J Autoimmun. 2012 Sep;39(3):234-9.
81. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya JM: HLA andSjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. Autoimmun Rev 2012, 11:281–287.
82. Piram M, Maldinia C, Mahr A: Effect on race/ethnicity on risk, presentation and course of connective tissue diseases and primary systemic vasculitides. Curr Opin Rheum 2012, 24:193–200.
83. Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Marcorelles P, Pers JO, Saraux A, Devauchelle-Pensec V: Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: a systematic review. Autoimmun Rev 2013, 12:416–420.
84. Tzioufas AG, Moutsopoulos HM: Ultrasonography of salivary glands: an evolving approach for the diagnosis of Sjögren's syndrome. Nat Clin Pract Rheumatol 2008, 4:454–455.
85. Salaffi F, Carotti M, Iagnocco A, Luccioli F, Ramonda R, Sabatini E, De Nicola M, Maggi M, Priori R, Valesini G, Gerli R, Punzi L, Giuseppetti GM, Salvolini U, Grassi W: Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy.Rheumatology (Oxford) 2008, 47:1244–1249.
86. Milic V, Petrovic R, Boricic I, Radunovic G, Marinkovic-Eric J, Jeremic P, Damjanov N: Ultrasonography of major salivary glands could be an alternative tool to sialoscintigraphy in the American-European classification criteria for primary Sjögren's syndrome. Rheumatology 2012.
87. Furness S, Worthington HV, Bryan G, Birchenough S, McMillan R: Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. Cochrane Database Syst Rev 2011
88. Thoft RA, Friend J: The X, Y, Z hypothesis of corneal epithelial maintenance. Invest Ophthalmol Vis Sci 1983, 24:1442.

89. Lemp MA: Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995, 21:221–232.
90. Dry Eye Workshop: The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. Ocul Surf 2007, 5:75–92.
91. Stern ME, Pflugfelder SC: Inflammation in dry eye. Ocul Surf 2004, 2:124–130.
92. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X, Tzioufas AG: Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome. Nat Rev Rheumatol 2012, 8:399–411.
93. Akpek EK, Lindsley KB, Adyanthaya RS, Swamy R, Baer AN, McDonnell PJ : Treatment of Sjögren's syndrome-associated dry eye an evidence-based review. Ophthalmology 2011, 118:1242–1252.
94. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals R, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, Font J, Ingelmo M: Primary Sjögren's syndrome. Clinical and Tincani et al. BMC Medicine 2013, 11:93. Medicine 2002, 81:270–280.
95. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM: Clinical evolution and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. Seminar Arthritis Rheum 2000, 29:296–304.
96. ter Borg EJ, Risselada AP, Kelder JC: Relation of systemic autoantibodies to the number of extraglandular manifestations in primary Sjögren's syndrome: a retrospective analysis of 65 patients in the Netherlands. Seminar Arthritis Rheum 2011, 40:547–551.
97. Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, Gottenberg JE, Mariette X, Ramos-Casals M, Ravaud P, Theander E, Tzioufas A, Vitali C: Outcome measures for primary Sjögren's syndrome. J Autoimmun 2012, 39:97–102.
98. Ng WF, Bowman SJ: Primary Sjögren's syndrome: too dry and too tired. Rheumatology 2012, 49:844–853.
99. Hatron PY, Tillie-Leblond I, Launay D, Hachulla E, Fauchais AL, Wallaert B : Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. Presse Med 2011, 40:e49–e64.
100. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, Mombelloni S, Baronio M, Cavazzana I, Viola BF, Valzorio B, Mazzucchelli C, Cattaneo R, Scolari F, Maiorca R: Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. Nephrol Dial Transplant 2001, 16:2328–2336.
101. Mavragani CP, Fragoulis GE, Moutsopoulos HM: Endocrine alterations in primary Sjögren's syndrome: an overview. J Autoimmun 2012, 39:354–358.
102. 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, 39:27–33.
103. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals R, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, Font J, Ingelmo M: Primary Sjögren's syndrome. Clinical and immunological disease patterns in a cohort of 400 patients. Medicine 2002, 81:270–280.
104. Chai J, Logigian EL: Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. Curr Opin Neurol 2010, 23:509–513.
105. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, Ghirardello A, Punzi L, Doria A: Overlap connective tissue disease syndromes. Autoimmun Rev 2013, 12:363–373.
106. Lazarus MN, Isenberg DA: Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 2005, 64:1062–1064.
107. Amador-Patarroyo MJ, Arbelaez JG, Mantilla RD, Rodriguez-Rodriguez A, Cárdenas-Roldán J, Pineda-Tamayo R, Guarin MR, Kleine LL, Rojas-Villarraga A, Anaya JM: Sjögren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. JAutoimmun 2012, 39:199–205.
108. Yao Q, Altman RD, Wang X: Systemic lupus erythematosus with Sjögren syndrome compared to systemic lupus erythematosus alone: a metaanalysis. J Clin Rheumatol 2012, 18:28–32.
109. Carmona L, González-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmartí R: Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. Ann Rheum Dis 2003, 62:897–900.
110. Ramos-Casals M, Nardi N, Brito-Zerón P, Aguiló S, Gil V, Delgado G, Bové A, Font J: Atypical autoantibodies in patients with primary Sjögren syndrome: clinical characteristics and follow-up of 82 cases. Semin Arthritis Rheum 2006, 35:312–321.

111. Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizonne M, Vacher-Lavenu MC, Sibilia J, Kahan A, Allanore Y: Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. Arthritis Rheum 2006, 54:2243–2249.
112. Singh N, Cohen PL: The T cell in Sjögren's syndrome: force majeure, not spectateur. J Autoimmun 2012, 39:229–233.
113. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Tobón GJ, Pers JO, Jousse-Joulin S, Saraux A: B cells in Sjögren's syndrome: from pathophysiology to diagnosis and treatment. J Autoimmun 2012, 39:161–167.
114. Varin MM, Guerrier T, Devauchelle-Pensec V, Jamin C, Youinou P, Pers JO: In Sjögren's syndrome, B lymphocytes induce epithelial cells of salivary glands into apoptosis through protein kinase C delta activation. Autoimmun Rev 2012, 11:252–258.
115. Manoussakis MN, Boiu S, Korkolopoulou P, Kapsogeorgou EK, Kavantzas N, Ziakas P, Patsouris E, Moutsopoulos HM: Rates of infiltration by macrophages and dendritic cells and expression of interleukin-18 and interleukin-12 in the chronic inflammatory lesions of Sjögren's syndrome: correlation with certain features of immune hyperactivity and factors associated with high risk of lymphoma development. Arthritis Rheum 2007, 56:3977–3988.
116. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK: Oral Pathology - Clinical pathological Correlations. 6th edition. New York, NY: Elsevier-Saunders; 2012.
117. Marchesoni D, Mozzanega B, De Sandre P, Romagnolo C, Gambari PF, Maggino T: Gynaecological aspects of primary Sjögren's syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995, 63:49–53.
118. Haga HJ, Gjesdal CG, Irgens LM, Ostensen M: Reproduction and gynaecological manifestations in women with primary Sjögren's syndrome: a case–control study. Scand J Rheumatol 2005, 34:45–48.
119. Tristano AG: The impact of rheumatic diseases on sexual function. Rheumatol Int 2009, 29:853–860.
120. Konttinen YT, Fuellen G, Bing Y, Porola P, Stegaev V, Trokovic N, Falk SS, Liu Y, Szodoray P, Takakubo Y: Sex steroids in Sjögren's syndrome. J Autoimmun 2012, 39:49–56.
121. Zen M, Canova M, Campana C, Bettio S, Nalotto L, Rampudda M, Ramonda R, Iaccarino L, Doria A: The kaleidoscope of glucorticoid effects on immune system. Autoimmun Rev 2011, 10:305–310.
122. Rihl M, Ulbricht K, Schmidt RE, Witte T: Treatment of sicca symptoms with hydroxychloroquine in patients with Sjögren's syndrome. Rheumatology (Oxford) 2009, 48:796–799.
123. Yavuz S, Asfuroğlu E, Bicakcigil M, Toker E: Hydroxychloroquine improves dry eye symptoms of patients with primary Sjögren's syndrome. Rheumatol Int 2011, 31:1045–1049.
124. Dawson LJ, Caulfield VL, Stanbury JB, Field AE, Christmas SE, Smith PM : Hydroxychloroquine therapy in patients with primary Sjögren's syndrome may improve salivary gland hypofunction by inhibition of glandular cholinesterase. Rheumatology (Oxford) 2005, 44:449–455.
125. Doria A, Arienti S, Rampudda M, Canova M, Tonon M, Sarzi-Puttini P : Preventive strategies in systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev 2008, 7:192–197.
126. Iaccarino L, Rampudda M, Canova M, Della Libera S, Sarzi-Puttinic P, Doria A: Mycophenolate mofetil: what is its place in the treatment of autoimmune rheumatic diseases? Autoimmun Rev 2007, 6:190–195.
127. Atzeni F, Doria A, Carrabba M, Turiel M, Sarzi-Puttini P: Potential target of infliximab in autoimmune and inflammatory diseases. Autoimmun Rev 2007, 6:529–536.
128. Mavragani CP, Niewold TB, Moutsopoulos NM, Pillemer SR, Wahl SM, Crow MK: Augmented interferon-alpha pathway activation in patients with Sjögren's syndrome treated with etanercept. Arthritis Rheum 2007, 56:3995–4004.
129. Tzioufas AG, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM: Pathogenesis of Sjögren's syndrome: what we know and what we should learn. J Autoimmun 2012, 39:4–8.
130. Hamza N, Bootsma H, Yuvaraj S, Spijkervet FK, Haacke EA, Pollard RP, Visser A, Vissink A, Kallenberg CG, Kroese FG, Bos NA: Persistence of immunoglobulin-producing cells in parotid

salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome after B cell depletion therapy. AnnRheum Dis 2012, 71:1881–1887.
131. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamminga N, Brouwer E, Kallenberg CG, Bootsma H: Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2010, 62:960–968.
132. Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, Teoh NK, Wegener WA, Goldenberg DM,Pradier O: Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: an open-label phase I/II study. Arthritis Res Ther 2006, 8:R129.
133. Makino Y, Yamaza H, Akiyama K, Ma L, Hoshino Y, Nonaka K, et al. Immune therapeutic potential of stem cells from human supernumerary teeth. J Dent Res 2013
134. Forbes GM, Sturm MJ, Leong RW, Sparrow MP, Segarajasingam D, Cummins AG, et al. A phase 2 study of allogeneic mesenchymal stromal cells for luminal Crohn's disease refractory to biologic therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2014
135. Keyszer G, Christopeit M, Fick S, Schendel M, Taute BM, Behre G, et al. Treatment of severe progressive systemic sclerosis with transplantation of mesenchymal stromal cells from allogeneic related donors: report of five cases. Arthritis Rheum 2011
136. Divi Cornec a,b, Christophe Jamin b, Jacques-Olivier Pers b. Sjögren's syndrome: Where do we stand, and where shall we go? Journal of Autoimmunity
137. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. J Exp Med, 1999, 190 : 1697-1710.
138. Martel C, Jauberteau M-O, Vidal E, Fauchais A-L. Physiopathologie du syndrome de Goujerot-Sjögren primitif. Rev Med Interne (2014).
139. Gottenberg JE.Syndrome de Sjögren primitif : avancées physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques. Revue du Rhumatisme 76 (2009) 944–948

ANNEXES

ANNEXE 1 : Critères du Groupe de Consensus Américano-Européen (AECG) pour le syndrome de Goujerot-Sjögren (2002)

CRITERES D'INCLUSION

1. **SYMTOMES SUBJECTIFS OCULAIRES**
   Au moins l'un des trois critères ci-dessous
   - Sensation quotidienne, persistante et gênante d'yeux secs depuis plus de 3 mois
   - Sensation fréquente de « sable dans les yeux »
   - Utilisation de larmes artificielles plus de 3 fois par jour

2. **SYMPTOMES SUBJECTIFS BUCCAUX**
   Au moins l'un des trois critères ci-dessous
   - Sensation quotidienne de bouche sèche depuis plus de 3 mois
   - A l'âge adulte, épisodes récidivants ou permanents de gonflement parotidien
   - Consommation fréquente de liquides pour avaler les aliments secs

3. **SIGNES OBJECTIFS D'ATTEINTE OCULAIRE**
   Au moins l'un des deux tests ci-dessous positifs
   - Test de Schirmer ≤ 5 mm/5 min
   - Score de van Bijstervald ≥ 4 (après examen au vert de Lissamine)

4. **SIGNES OBJECTIFS D'ATTEINTE SALIVAIRE**
   Au moins l'un des trois tests ci-dessous positifs :
   - Scintigraphie salivaire
   - Scintigraphie parotidienne
   - Flux salivaire sans stimulation : Normale ≤ 1,5mL/15 min (0,1 mL/min)

5. **SIGNES HISTOLOGIQUES**
   Sialadénite avec un *focus-score* ≥ 1 sur la biopsie de glandes salivaires accessoires oui ❑ non❑
   N.B : focus-score : nombre de foyers par 4 mm^2 de tissu glandulaire ; un foyer étant défini par l'agglomérat d'au moins 50 cellules mononucléées)

6. **AUTO-ANTICORPS**
   - Présence d'anticorps anti-SS-A (Ro) ou anti-SS-B (La)
   - Présence d'anticorps antinoyaux
   - Positivité du facteur rhumatoïde
   - Complément CH50 C3 C4

Le diagnostic de syndrome de Goujerot-Sjögren primitif est porté devant la présence de 4 items sur 6 avec présence obligatoire de l'item 5 (histologie) ou de l'item 6 (sérologie), ou la présence de 3 des 4 items objectifs (items 3 à 6). Le diagnostic de syndrome de Goujerot-Sjögren secondaire est porté devant la présence de l'item 1 ou 2 associé à deux des items 3, 4, 5.

ANNEXE 2: Preliminary criteria proposed by the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance endorsed by the American College of Rheumatology (ACR 2012).

INCLUSION CRITERIA

1. OCULAR SUBJECITVE SYMPTOMS
None

2. ORAL SUBJECTIVE SYMPTOMS
None

3. OBJECTIVE EVIDENCE OF OCULAR INVOLVEMENT

Keratoconjunctivitis sicca with ocular staining score > 3 *
(Assuming that individual is not currently using daily eye drops for glaucoma and has not had corneal surgery or cosmetic eyelid surgery in the 5 years).

4**. OBJECTIVE EVIDENCE OF SALIVARY GLAND INVOLVEMENT**
None

5. HISTOPATHOLOGY
Labial salivary gland biopsy exhibiting focal lymphocytic sialadenitis with a focal score ≥ 1 focus/4 mm^2

6. AUTOANTIBODIES
Positive serum anti-SSA/Ro and/or anti-SSB/La or (positive rheumatoid factor and ANA titer ≥ 1:320)

Classification rules
The classification of SS, which applies to individuals with signs/symptoms that may be suggestive of SS, will be met in patients who have at least 2 of the 3 objective features previously described.
This classification eliminates the distinction between primary and secondary forms of SS.

EXCLUSION CRITERIA

Prior diagnosis of any of the following conditions would exclude participation in SS studies or therapeutic trials because of the overlapping clinical features or interference with criteria tests.

1. History of head and neck radiation treatment
2. Hepatitis C infection
3. AIDS
4. Sarcoidosis
5. Amyloidosis
6. Graft versus host disease
7. IgG4-related disease

***Use of lissamine green and fluorescein**

Les critères ACR datent de 2012 et ont été approuvés par le Collège Américain de Rhumatologie. Il faut avoir deux critères objectifs sur trois pour classer un patient comme atteint d'un syndrome de Sjögren. Cette classification ne fait plus la distinction entre syndrome de Sjögren primaire ou secondaire.

ANNEXE 3 : Comparaison des méthodes utilisées dans la documentation de la kératoconjonctivite sèche :

La méthode de van Bijsterveld (critères AECG) et celle de la coloration oculaire (critères ACR)

Score de van Bijsterveld

Conjunctiva (Lissamine Green*) and Cornea (Fluorescein)	
Score	Spots
0	None
1	Sparsely scattered
2	Densely scattered
3	Confluent spots

* Lissamine Green or Rose Bengal

Positive ≥ 4

Score maximum (3+3+3) = 9

Ocular staining score

Conjunctiva: Lissamine Green		Cornea: Fluorescein	
Grade	Dots	Grade	Dots
0	0 - 9	0	0
1	10 - 32	1	1 - 5
2	33 - 100	2	6 - 30
3	>100	3	>30

Patches of confluent staining = +1
Staining in papillary area = +1
One or more filaments = +1

Positive ≥ 3

Score Maximum (9+3) = 12

Le score de van Bijsterveld permet de calculer un total de 9 points par œil et est considéré comme positif si un score ≥ 4 est obtenu pour un œil. Le score de coloration oculaire permet de calculer un score maximum de 12 points par œil et est considéré positif si le score est ≥ 3 par œil.

ABREVIATIONS

AECG **American-European Consensus Group (classification criteria)**

ACR **American College of Rheumatology**

Anti TNFα **Anti Tumor Necrosis Factor α**

BAFF **B Cell Activator of the TNF family**

GVH ***Graft Versus Host***

VHC **Virus de l'hépatite C**

VIH **Virus de l'immunodéficience humaine**

PMSI **Programme de Médicalisation des systèmes d'information**

SAPS **Syndrome asthénie-polyalgie-sécheresse**

SIDA **Syndrome de l'immunodéficience acquise**

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Etude rétrospective d'une file active de 43 patients atteints d'un syndrome de Sjögren dans un service de Médecine Interne et d'Immunologie clinique au CHU de Bordeaux.

Introduction: Le syndrome de Sjögren est la troisième affection auto-immune après le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite rhumatoïde caractérisée par une xérophtalmie et une xérostomie invalidantes associé à un terrain dysimmunitaire marqué par des anticorps spécifiques et une sialadénite lymphocytaire. Des atteintes systémiques sont possibles dont le plus redoutable est le lymphome. Nous avons vérifié la performance des critères américano-européens (AECG 2002) et de l'*American College of Rheumatology* (ACR) dans une population atteints d'un syndrome de Sjögren dans un Service de Médecine Interne à Bordeaux et apprécié l'association à d'autres maladies auto-immunes.
Matériel et Méthodes:43 patients atteints d'un syndrome de Sjögren issus d'une requête PMSI ont été étudiés rétrospectivement et classés selon les deux critères cités.
Résultats : Selon l'interrogatoire du PMSI, 29 patients (67%) ont un syndrome de Sjögren primaire et 8 (19%) un syndrome secondaire. 29 patients (67%) sont atteints d'un syndrome de Sjögren primaire et 4 (9%) d'un syndrome secondaire selon les critères AECG. 28 patients (65%) sont atteints d'un syndrome de Sjögren selon les critères ACR. Le test de kappa de concordance entre les critères AECG et ACR est 0.657. Il est de 0.798 entre les critères AECG et le PMSI pour le syndrome de Sjögren primaire et de 0.385 pour le syndrome de Sjögren secondaire. La discordance résulte du fait que les examens objectifs dont la recherche d'une kératoconjonctivite sèche ne sont pas recherchés systématiquement ni répéter dans le temps pour la biopsie salivaire. La xérophtalmie est traitée dans 84% des cas, la xérostomie chez 58% des cas. Les atteintes rénales, neurologiques, pulmonaires et thyroïdiennes sont de 20%, 22%, 9% et 7% respectivement. Deux cas de lymphomes sont retrouvés et 24 cas (56%) de maladies auto-immunes dont 3 lupus.
Conclusion : Le diagnostic est difficile et la recherche des signes objectifs de la maladie doit être systématique.

A retrospective study about an active list of 43 patients presenting a Sjögren syndrome in an Internal Medecine and Clinical Immunology ward at the teaching hospital of Bordeaux.

Introduction: Sjögren syndrome is the third auto-immune disease after systemic lupus erythematosus and rheumatoid polyarthritis. It is mainly concerned with invalidating xerostomia and xerophthalmia associated with specific antibodies and lymphocytic sialadenitis. Systemic forms of the disease are frequent with lymphoma being the most dreaded condition. We have evaluated the performance of the 2002 American-European and 2012 American College of Rheumatology criteria in a population of patients with Sjögren syndrome in an Internal Medicine Ward at Bordeaux and verified the association with other auto-immune diseases.
Methods: 43 patients with Sjögren syndrome from an active list from a computerized database were retrospectively studied and classified using the two sets of criteria.
Results: 29 patients (67%) had primary Sjögren syndrome and 8 (19%) had secondary Sjögren syndrome using the AECG criteria. 28 patients (65%) had a Sjögren syndrome using the ACR criteria. Kappa concordance tests when comparing AECG with ACR criteria is 0.657, AECG with primary Sjögren syndrome from the database is 0.798 and AECG with secondary Sjögren syndrome from the database is 0.385. The discordance stems from the fact that objective measures concerning keratoconjunctiva sicca are not carried out systematically. Similarly, minor labial biopsies are not repeated during the disease's progression. Xerophthalmia is treated in 84% of the patients, xerostomia in 58%. Renal, neurological, pulmonary and thyroid impairment cases happen in respectively 20%, 22%, 9% and 7% of the time. Two cases of lymphoma and 24 cases (56%) of associated auto-immune diseases were found, 3 of which systemic lupus erythematosus.
Conclusion: The diagnostic of Sjögren syndrome is most difficult and objective signs of the disease and the association with other auto-immune conditions have to be systematically investigated and measured over time.

Mots clés :

Syndrome de Sjögren
Xérostomie
Xérophtalmie
Auto-immunité

Key words :

Sjögren syndrome
Xerostomia
Xerophtalmia
Auto immunity