



**HAL**  
open science

# Évolution des paramètres immunologiques au cours du suivi des patients atteints du Syndrome de Sjögren primitif: données extraites de la cohorte nationale ASSESS

Paulina Szafors

## ► To cite this version:

Paulina Szafors. Évolution des paramètres immunologiques au cours du suivi des patients atteints du Syndrome de Sjögren primitif: données extraites de la cohorte nationale ASSESS. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-03246029

**HAL Id: dumas-03246029**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03246029>**

Submitted on 2 Jun 2021

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

**UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES**

**THESE**

Pour obtenir le titre de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Paulina SZAFORS**

Le 3 octobre 2018

**TITRE**

**Évolution des paramètres immunologiques au cours du suivi des patients atteints du Syndrome de Sjögren primitif : données extraites de la cohorte nationale ASSESS**

**Directeur de thèse : Pr Jacques MOREL**

**JURY**

Président : Pr Jacques MOREL

Assesseurs :

Pr Bernard COMBE

Pr Cédric LUKAS

Pr Cécile GAUJOUX-VIALA

**UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES**

**THESE**

Pour obtenir le titre de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par

**Paulina SZAFORS**

Le 3 octobre 2018

**TITRE**

**Évolution des paramètres immunologiques au cours du suivi des patients atteints du Syndrome de Sjögren primitif : données extraites de la cohorte nationale ASSESS**

**Directeur de thèse : Pr Jacques MOREL**

**JURY**

Président : Pr Jacques MOREL

Assesseurs :

Pr Bernard COMBE

Pr Cédric LUKAS

Pr Cécile GAUJOUX-VIALA

## ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### **PROFESSEURS HONORAIRES**

ALLIEU Yves	DIMEGLIO Alain	MEYNADIER Jean
ALRIC Robert	DU CAILAR Jacques	MICHEL François-Bernard
ARNAUD Bernard	DUBOIS Jean Bernard	MICHEL Henri
ASTRUC Jacques	DUMAS Robert	MION Charles
AUSSILLOUX Charles	DUMAZER Romain	MION Henri
AVEROUS Michel	ECHENNE Bernard	MIRO Luis
AYRAL Guy	FABRE Serge	NAVARRO Maurice
BAILLAT Xavier	FREREBEAU Philippe	NAVRATIL Henri
BALDET Pierre	GALIFER René Benoît	OTHONIEL Jacques
BALDY-MOULINIER Michel	GODLEWSKI Guilhem	PAGES Michel
BALMES Jean-Louis	GRASSET Daniel	PEGURET Claude
BALMES Pierre	GROLLEAU-RAOUX Robert	POUGET Régis
BANSARD Nicole	GUILHOU Jean-Jacques	PUECH Paul
BAYLET René	HERTAULT Jean	PUJOL Henri
BILLIARD Michel	HUMEAU Claude	PUJOL Rémy
BLARD Jean-Marie	JAFFIOL Claude	RABISCHONG Pierre
BLAYAC Jean Pierre	JANBON Charles	RAMUZ Michel
BLOTMAN François	JANBON François	RIEU Daniel
BONNEL François	JARRY Daniel	RIOUX Jean-Antoine
BOUDET Charles	JOYEUX Henri	ROCHFORT Henri
BOURGEOIS Jean-Marie	LAFFARGUE François	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BRUEL Jean Michel	LALLEMANT Jean Gabriel	SAINT AUBERT Bernard
BUREAU Jean-Paul	LAMARQUE Jean-Louis	SANCHO-GARNIER Hélène
BRUNEL Michel	LAPEYRIE Henri	SANY Jacques
CALLIS Albert	LESBROS Daniel	SENAC Jean-Paul
CANAUD Bernard	LOPEZ François Michel	SERRE Arlette
CASTELNAU Didier	LORIOT Jean	SIMON Lucien
CHAPTAL Paul-André	LOUBATIERES Marie Madeleine	SOLASSOL Claude
CIURANA Albert-Jean	MAGNAN DE BORNIER Bernard	THEVENET André
CLOT Jacques	MARY Henri	VIDAL Jacques
D'ATHIS Françoise	MATHIEU-DAUDE Pierre	VISIER Jean Pierre
DEMAILLE Jacques		
DESCOMPS Bernard		

#### **PROFESSEURS EMERITES**

ARTUS Jean-Claude	ROSSI Michel
BLANC François	SULTAN Charles
BOULENGER Jean-Philippe	TOUCHON Jacques
BOURREL Gérard	VOISIN Michel
BRINGER Jacques	ZANCA Michel
CLAUSTRES Mireille	
DAURES Jean-Pierre	
DAUZAT Michel	
DEDET Jean-Pierre	
ELEDJAM Jean-Jacques	
GUERRIER Bernard	
JOURDAN Jacques	
MAURY Michèle	
MILLAT Bertrand	
MARES Pierre	
MONNIER Louis	
PRAT Dominique	
PRATLONG Francine	
PREFAUT Christian	
PUJOL Rémy	

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

### **PU-PH DE CLASSE EXCEPTIONNELLE**

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)  
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé  
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie  
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale  
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation  
COMBE Bernard - Rhumatologie  
COSTA Pierre - Urologie  
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile  
COUBES Philippe - Neurochirurgie  
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie  
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire  
DAVY Jean Marc - Cardiologie  
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation  
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale  
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie  
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
ELIAOU Jean François - Immunologie  
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale  
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie  
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation  
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation  
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence  
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie  
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire  
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention  
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation  
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
MAUDELONDE Thierry - Biologie cellulaire  
MERCIER Jacques - Physiologie  
MESSNER Patrick - Cardiologie  
MOURAD Georges-Néphrologie  
PELLISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation  
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale  
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales  
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation  
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie  
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion  
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale  
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie  
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

### **PU-PH DE 1<sup>RE</sup> CLASSE**

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion

AVIGNON Antoine-Nutrition  
 AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie  
 BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie  
 BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale  
 BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
 BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
 BORIE Frédéric-Chirurgie digestive  
 BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
 CAMBONIE Gilles -Pédiatrie  
 CAMU William-Neurologie  
 CANOVAS François-Anatomie  
 CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion  
 CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
 COLSON Pascal-Anesthésiologie-réanimation  
 CORBEAU Pierre-Immunologie  
 COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques  
 COURTET Philippe-Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
 CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale  
 DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation  
 DAUVILLIERS Yves-Physiologie  
 DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale  
 DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire  
 DEMOLY Pascal-Pneumologie ; addictologie  
 DEREURE Olivier-Dermatologie - vénéréologie  
 DROUPY Stéphane -Urologie  
 DUCROS Anne-Neurologie -  
 FRAPIER Jean-Marc-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
 KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence  
 KOENIG Michel-Génétique moléculaire  
 LABAUGE Pierre- Neurologie  
 LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation  
 LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie  
 LECLERCQ Florence-Cardiologie  
 LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire  
 LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire  
 MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire  
 MATECKI Stéfan -Physiologie  
 MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie  
 MONDAIN Michel-Oto-rhino-laryngologie  
 MORIN Denis-Pédiatrie  
 NAVARRO Francis-Chirurgie générale  
 PAGEAUX Georges-Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
 PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
 PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
 PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie  
 PUJOL Pascal-Biologie cellulaire  
 PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie  
 QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)  
 SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
 TOUITOU Isabelle-Génétique  
 TRAN Tu-Anh-Pédiatrie  
 VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

#### **PU-PH DE 2EME CLASSE**

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
 BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
 BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie  
 CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire  
 CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
 CAPTIER Guillaume-Anatomie

CAYLA Guillaume-Cardiologie  
 CHANQUES Gérald-Anesthésiologie-réanimation  
 COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie  
 COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale  
 COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
 CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation  
 DAIEN Vincent-Ophtalmologie  
 DE VOS John-Cytologie et histologie  
 DORANDEU Anne-Médecine légale -  
 DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation  
 FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
 GARREL Renaud -Oto-rhino-laryngologie  
 GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie  
 GENEVIEVE David-Génétique  
 GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
 GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -  
 GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie  
 GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale  
 HAYOT Maurice-Physiologie  
 HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie  
 JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie  
 JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence  
 KALFA Nicolas-Chirurgie infantile  
 KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
 LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie  
 LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie  
 LAVIGNE Jean-Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
 LE MOING Vincent-Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
 LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
 LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
 LUKAS Cédric-Rhumatologie  
 MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
 MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale  
 MORANNE Olivier-Néphrologie  
 MOREL Jacques -Rhumatologie  
 NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
 NOCCA David-Chirurgie digestive  
 PANARO Fabrizio-Chirurgie générale  
 PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
 PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie  
 PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie  
 POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
 PRUDHOMME Michel-Anatomie  
 RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques  
 RIVIER François-Pédiatrie  
 ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques  
 ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion  
 ROUBILLE François-Cardiologie  
 SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation  
 SEGARBIEUX François-Neurochirurgie  
 SIRVENT Nicolas-Pédiatrie  
 SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire  
 SULTAN Ariane-Nutrition  
 THOUVENOT Éric-Neurologie  
 THURET Rodolphe-Urologie  
 VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie  
 VILLAIN Max-Ophtalmologie  
 VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
 VINCENT Thierry-Immunologie  
 WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

### 2<sup>ème</sup> classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIÈRE Laurent - Sociologie, démographie

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

### 2<sup>ème</sup> classe :

AMOUYAL Michel

## PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

DAVID Michel

RAMBAUD Jacques

## PROFESSEURS ASSOCIES – Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie)

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

### **MCU-PH Hors classe**

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RAMOS Jeanne-Anatomie et cytologie pathologiques

RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie

RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

STOEBNER Pierre -Dermato-vénéréologie

### **MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

ALLARDET-SERVENT Annick-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire

BOULLE Nathalie-Biologie cellulaire

BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie

BRET Caroline -Hématologie biologique

COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire

GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie

GIANSILY-BLAIZOT Muriel-Hématologie ; transfusion

GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire

LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion

LE QUINTREC Moglie-Néphrologie

MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie

MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire



PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire  
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction  
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie  
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie  
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie  
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie  
**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**  
BERTRAND Martin-Anatomie  
BRUN Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
DU THANH Aurélie-Dermato-vénérologie  
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire  
GOUZI Farès-Physiologie  
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie  
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire  
LESAGE François-Xavier-Médecine et Santé au Travail  
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales  
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale**

COSTA David  
FOLCO-LOGNOS Béatrice

#### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard  
GARCIA Marc  
MILLION Elodie  
PAVAGEAU Sylvain  
REBOUL Marie-Catherine  
SEGURET Pierre

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

#### **Maîtres de Conférences hors classe**

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

#### **Maîtres de Conférences de classe normale**

BECAMEL Carine - Neurosciences  
BERNEX Florence - Physiologie  
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé  
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire  
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire  
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques  
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques  
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques  
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé  
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé  
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques  
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé  
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques  
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences  
MOUTOT Gilles - Philosophie  
PASSERIEUX Emilie - Physiologie  
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie  
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

## PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie

BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

FAILLIE Jean-Luc-

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique

HERLIN Christian -Chirurgie plastique ; reconstructrice et esthétique ; brûlologie

HERRERO Astrid-Chirurgie générale

PANTEL Alix-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie-Thérapeutique, médecine d'urgence ; addictologie

PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

# ***REMERCIEMENTS***

*Aux membres de mon jury,*

Au **Professeur Jacques Morel**, pour avoir accepté de diriger ce travail et m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Merci pour vos remarques et conseils.

Au **Professeur Bernard Combe** pour votre soutien, disponibilité et accompagnement tout au long de ces quatre années. Je suis honorée d'avoir la possibilité de continuer de travailler avec vous.

Au **Professeur Cédric Lukas**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse mais également pour ton aide pour les calculs statistiques, l'ASLER ainsi que la préparation de la communication orale à l'EULAR. J'espère que nous aurons l'occasion de finaliser d'autres projets en commun.

Au **Professeur Cécile Gaujoux-Viala**, merci pour votre disponibilité et vos conseils lors de mon passage à Nîmes et de m'avoir prouvé qu'on pouvait concilier une vie professionnelle bien remplie avec une vie de famille. Vous me faites honneur de juger mon travail.

## ***Aux équipes médicales,***

### A mes chefs montpelliérains de rhumatologie...

#### **A mes chefs de clinique :**

A **Hélène**, chef et amie, qui m'a prise sous son aile, guidée à travers les différents projets et transmis son intérêt pour les pathologies osseuses ; j'aurais aimé continuer de travailler avec toi...

A **Charlotte**, avec qui j'ai pu partager mes premiers pas à Montpellier, mais également de multiples trajets en voiture à Nîmes. Merci pour ta disponibilité, ta patience et tes conseils.

A **Céline**, pour nos moments potins.

A **Claire Daïen**, pour ton enthousiasme pour chaque projet que tu mènes, j'aurais aimé réaliser cette année-recherche avec toi, peut-être un jour !

A **Gaël** qui m'a initiée à l'art de l'échographie ; merci de nous transmettre ta passion au quotidien.

A **Éric Thomas** et **Jean-David**.

### ... mais également d'autres équipes médicales que j'ai connues pendant mon internat ...

Au **Pr Laffont, Claire P.** et **Camille C.** pour vos cours sur la rééducation neurologique et au **Dr Isabel Tavares** pour m'avoir transmis ses connaissances et son savoir-faire sur les lombalgies.

Aux **Dr Balducchi** et **Dr Arnaud**, de m'avoir empêchée de « prescrire sans réfléchir » ; vos connaissances sur la cardiologie, néphrologie et médecine interne m'accompagnent tous les jours.

Aux perpignanaises, pour m'avoir transmise des bases aussi solides de Rhumatologie : au **Dr Claire Scotto** pour son humour, au **Dr Isabelle Roitg** pour sa rigueur au travail et au **Dr Frédérique Navaux** pour son instinct maternel et ses conseils !

A **Françoise** pour sa gentillesse.

#### **Enfin une mention spéciale à toute l'équipe de Cochin :**

Au **Pr Christian Roux**, pour votre savoir, votre expérience et votre raisonnement hors pair ; merci de m'avoir accueillie aussi chaleureusement dans votre service et de m'avoir conforté dans l'idée que « l'os » est une discipline passionnante.

Au **Pr Corinne Miceli-Richard**, pour votre gentillesse et votre professionnalisme.

Au **Dr Xavier Ayrat**, qui a essayé de m'apprendre les mystères de la mécanique du genou.

A mes exceptionnelles chefs de clinique **Camille et Marie** sans qui ce dernier semestre n'aurait pas été pareil : merci de votre patience (même à 21heures !) et votre savoir que vous nous transmettez chaque jour, d'autant plus important que dans un mois je serai à votre place. J'aimerais être une chef comme vous !

Au **Dr Anna Molto** et **Dr Anne Blanchais** pour leur pédagogie.

### ... et pendant mon externat :

Au **Pr Jean-Francis Maillefert**, parce que c'est grâce à vous qu'aujourd'hui je suis rhumatologue. Je n'oublierai jamais ce que vous avez fait pour tous les étudiants dijonnais pendant nos années

de préparation d'internat : le soutien, les dizaines de mails et de conférences. Et plus particulièrement, vos conseils personnalisés après les résultats et ce coup de fil du dimanche matin qui a fait pencher la balance en faveur de la rhumatologie. Merci !

***A toutes les équipes paramédicales avec qui j'ai pu partager mon quotidien à l'hôpital :***

Aux **IDE et AS de la rhumatologie à Montpellier** d'hôpital de jour, de semaine, de consultation et d'hospitalisation complète, j'ai hâte de vous retrouver en novembre !

Aux **IDE et AS de médecine interne de Nîmes** devenues collègues mais également amies.

Aux **secrétaires du service de Rhumatologie de Nîmes**, c'était un vrai plaisir de partager ces 6 mois avec vous.

A **Béatrice et Denise**, les antillaises parisiennes, qui ont marqué mon séjour à Cochin.

***A ma famille,***

A **mes parents**, pour m'avoir transmis des valeurs de travail : de travailler dur et le mieux possible et toujours tendre vers la perfection. Pour votre inébranlable confiance en moi, tous les jours sans exception. C'est grâce à vous que j'ai pu traverser les obstacles et en arriver là et je suis fière de vous montrer aujourd'hui ce que j'ai réussi à accomplir. Merci de m'avoir encouragée sur la voie que j'ai choisie, de me reconforter et d'être aussi présents, même si 1500km nous séparent.

A **Sandrine et Jacques, ma maman et papa d'accueil**, vous m'avez accueillie sous votre toit comme votre propre fille il y a déjà 13 ans, rendant les premiers mois d'éloignement plus supportables. Pendant toutes ces années d'amitié et de soutien, vous avez partagé les moments les plus importants avec moi : le bac, la P1, les ECN. Vous faites partie de ma famille et je n'arriverai jamais à suffisamment vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A **mon grand-père** : tu serais si fier de moi en me voyant dans la tenue rouge prononçant le serment d'Hippocrate. Tu es parti trop tôt et je suis tellement désolée que la médecine n'ait pas pu te sauver...

A **ma grand-mère et mes grands-parents paternels**, pour votre amour inconditionnel.

A **Terenia, ma marraine**, parce que tu es pour moi comme une deuxième maman, merci pour tes encouragements et ta fierté de chacun de mes succès. A **Marek et Ania**.

A **Janusz, mon parrain**, parce que je suis ravie que tu puisses partager ce moment avec moi.

A **Isabelle et Philippe**, merci de m'avoir acceptée dans votre famille. Merci également pour vos relectures en anglais comme en français.

A **Yvette et Dominique**, pour votre accueil dans la région, les repas de famille du dimanche et les après-midis au bord de la piscine.

***A mes co-internes :***

*A mes co-internes de promo (les meilleures, bien évidemment) :*

A **Claire** pour nos coups de fil innombrables, le partage de la chambre d'hôtel, ton aide et ton soutien ; j'ai hâte que tu sois ma co-chef !

A **Marie**, pour cette inoubliable aventure d'ASLER, ton soutien à EULAR, ta bonne humeur et ta conduite exceptionnelle au retour d'ECRIN.

A **Élisabeth**, pour les heures d'entraînement à l'échographie.

*A mes co-internes rhumatologues :*

A **Gisèle** pour nos apéros, nos brunchs, nos pauses thé. Merci également de m'avoir fait découvrir ta belle ville. J'aurais bien aimé que tu sois là, mais bientôt on se verra au quotidien en tant que co-chefs ! A **Sarah M**, merci de m'avoir convaincue de choisir la rhumatologie à Montpellier. A **Charlotte**, pour ton soutien à Amsterdam, la rencontre inattendue au camping au Canada et tes délicieux gâteaux ! A **Aurélie** pour ton calme incroyable. A **Hind** et ton art de négociation. A **Guillaume**, qui restera toujours unique. A **Danielle**, pour ta bonne humeur. A **Baptiste** parce que comme moi tu as toujours faim !

Mais aussi à **Manon, Marlène, Kristina, Amandine, Amélie, Soraya, Clémentine, Hélène, Mégane et les autres** avec qui je n'ai pas eu le plaisir de partager un semestre de travail.

A **Leslie**, ma seule et unique co-interne parisienne !

*A mes co-internes non rhumatologues :*

A **Loris**, pour ce semestre tellement riche en médecine interne et la nuit passée sur la route dans la tempête de neige : on s'en souviendra très longtemps ! A **Minh**, pour tes conseils en immobilier. A **Sylvain A**, le bordelais, pour ton amour de la médecine du sport. A **Elsa**, pour nos entraînements de gym. A **Dallal** pour sa bonne humeur et nos fous rires. A **Florian**, parce que c'est toujours le plaisir de te revoir. A **Sylvain F**, pour ta magnifique performance dans la peau du Professeur Lukas.



**A mes amis :**

Aux polonais :

A **Olenka**, parce que tu es comme ma sœur malgré la distance et les années de séparation. A **Patka**, malgré sa décision de suivre son American Dream. A **Agapa, Monka, Oses, Daga, Karo, Aga, Oskar et Szymon**, parce qu'on se connaît depuis près de la moitié de nos vies. Les trois années passées ensemble à De Gaulle ont fait qu'on reste une famille et même si on ne se voit plus beaucoup, vous restez toujours proches de mon cœur.

Aux dijonnaises :

A **Camille**, parce que tu fais partie des dijonnais mais également des montpelliérains, merci de m'avoir suivie à l'autre bout de la France, d'être là au quotidien et d'avoir prouvé que lorsqu'on a un rêve, rien n'est impossible ! Nous avons traversé ensemble des moments difficiles toujours en restant soudées et aujourd'hui, je suis heureuse de pouvoir être là et partager ta vie de gynécologue, mais aussi ta vie privée !

A **Justine**, pour nos révisions pendant la fac et nos coups de fils qui m'ont été si précieux ces derniers mois où tout a été un peu plus difficile, pour toi comme pour moi. Merci pour cette amitié qui dure depuis notre deuxième année de médecine, toujours aussi infaillible.

A **Clémence**, pour nos sessions de révision de LCA et tes talents culinaires qui ont égayé nos années de médecine. J'ai été ravie de partager ce weekend important avec toi !

Aux narbonnais

A **Julie**, ma plus belle découverte du Sud, toujours présente quand il faut pour boire un verre mais aussi pour écouter attentivement et donner des conseils utiles ; tu vas me manquer pendant ces 6 mois !

A **Océane** et ton amour pour la chasse et pêche. A **Mika** et tes talents organisationnels. A **Béranger** et nos soirées tisanes. A **Gaël, Antoine, Antoine « la Coquille » et Sam**.

A la coloc' Bamako :

A **Julie, Camille, Léo, Béranger, Anaïs et Charly** (il y en a qui apparaissent deux fois, vous avez de la chance !) et nos soirées anniversaires, apéros-jacuzzi et le weekend à Cracovie. Mention spéciale à Camille qui partage ma passion de danse.

Aux Perpignanais :

A **Martin**, mon ami catalan, pour ses pâtes au foie-gras, nos soirées-internat et de longs débats sur l'amour.

A **Émilie et Pauline**, parce que sans vous le semestre à Perpignan et la coloc de l'Amour n'auraient pas été pareils !

Mais aussi à tous les autres qui ont rendu ce semestre inoubliable : **Ouaoua, Marine, Camille B, Chris, Claire, Suzy, Kassim, Margaux, Maxime F et tous les autres**.

Aux montpelliérains :

A **Agnès et Julien** et notre belle amitié, les barbecues, les jacuzzis et le gardiennage d'animaux.  
A **Bruno et Sabrina**.

A **Titouan**, pour ton aide précieuse dans la réalisation de cette thèse.

A **Mathilde et Laurence**, mes chères colocataires parisiennes, sans qui ce semestre aurait été très compliqué : merci de votre soutien dans les moments difficiles !

**A Alix,**

Pour ces 6 ans de bonheur et de vie commune malgré les difficultés et l'éloignement. Merci de ta patience (ce n'est quand même pas évident parfois !), ta confiance et ta foi en moi. Merci de savoir trouver des mots justes dans des moments cruciaux et des solutions lorsque j'ai l'impression que le monde s'écroule sur moi. Je suis heureuse de partager mon quotidien avec toi et j'ai hâte de te retrouver pour continuer nos projets à deux. Je t'aime.

# ***SOMMAIRE***

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>21</b>
<b>SYNDROME DE SJÖGREN PRIMITIF.....</b>	<b>23</b>
<b>I. ÉPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>23</b>
<b>II. PHYSIOPATHOLOGIE .....</b>	<b>24</b>
<b>III. DIAGNOSTIC .....</b>	<b>26</b>
A. Classification .....	26
B. Scores d'activité.....	28
a) ESSDAI .....	28
b) ClinESSDAI.....	31
c) ESSPRI.....	32
<b>IV. PRONOSTIC.....</b>	<b>33</b>
A. Risque de lymphome.....	33
B. Risque cardiovasculaire.....	34
C. Mortalité .....	35
D. Évolution vers une autre maladie auto-immune .....	36
<b>ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES ET LEUR IMPACT CLINIQUE DANS LE SSP .....</b>	<b>38</b>
<b>I. ANTICORPS ANTI-NUCLEAIRES ANTI-SSA/SSB.....</b>	<b>38</b>
<b>II. AUTRES ANTICORPS .....</b>	<b>40</b>
A. Anti-centromères.....	40
B. Anticorps anti-peptides citrullinés .....	40
C. Anticorps anti-mitochondries.....	41
D. Anticorps atypiques.....	41
<b>III. CRYOGLOBULINE .....</b>	<b>42</b>
<b>IV. FACTEURS RHUMATOÏDES.....</b>	<b>43</b>
<b>V. COMPLEMENT C3/C4.....</b>	<b>44</b>
<b>VI. β2-MICROGLOBULINE .....</b>	<b>45</b>
<b>VII. GAMMAPATHIE MONOCLONALE .....</b>	<b>47</b>
<b>VIII. HYPERGAMMAGLOBULINEMIE POLYCLONALE .....</b>	<b>48</b>
<b>ÉVOLUTION DES PARAMETRES IMMUNOLOGIQUES AU COURS DU SUIVI DU SSP.....</b>	<b>50</b>
<b>I. DONNEES ACTUELLES ET IMPACT CLINIQUE.....</b>	<b>50</b>
<b>II. FACTEURS INFLUENÇANTS .....</b>	<b>51</b>
<b>ETUDE PERSONNELLE.....</b>	<b>52</b>
<b>I. OBJECTIFS.....</b>	<b>53</b>
<b>II. MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>53</b>
A. Cohorte ASSESS.....	53
B. Sélection des patients .....	54

C.	Données d'intérêt.....	54
D.	Analyse des données.....	56
a)	Évolution des paramètres immunologiques.....	56
b)	Impact des variations immunologiques sur l'activité de la maladie.....	56
c)	Le profil biologique selon l'évolution clinique.....	57
<b>III.</b>	<b>RESULTATS</b> .....	<b>58</b>
A.	Caractéristiques des patients à l'inclusion de la cohorte ASSESS .....	58
B.	Évolution des paramètres immunologiques au cours du suivi.....	60
a)	ANA .....	60
b)	Anticorps anti-SSA.....	62
c)	Anticorps anti-SSB.....	63
d)	Cryoglobuline.....	65
e)	Facteurs rhumatoïdes .....	66
f)	Complément C3 .....	68
g)	Complément C4 .....	69
h)	$\beta$ 2-microglobuline.....	71
i)	Gammopathie monoclonale .....	72
j)	Gammaglobulinémie.....	74
C.	Impact des variations immunologiques sur l'activité de la maladie.....	79
a)	Lien entre le score ClinESDAI et les marqueurs immunologiques.....	79
b)	Valeur prédictive du changement du statut immunologique sur l'évolution clinique.....	79
D.	Le profil biologique selon l'évolution clinique.....	81
<b>IV.</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>85</b>
A.	Interprétation et confrontation des résultats aux données de la littérature.....	85
a)	Représentativité de la cohorte.....	85
b)	Évolution des paramètres immunologiques par rapport aux autres cohortes.....	88
c)	Facteurs influençant l'évolution immunologique.....	92
1.	Médicaments.....	92
2.	Techniques et conditions de prélèvement .....	94
3.	Age.....	95
4.	Présence d'autres anomalies immunologique .....	97
5.	Autres facteurs .....	98
d)	Influence de l'évolution des paramètres immunologiques sur l'activité clinique de la maladie.....	98
B.	LIMITES ET FORCES DE L'ETUDE .....	99
a)	Forces .....	99
b)	Limites .....	99
C.	PERSPECTIVES .....	101
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>102</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>104</b>
	<b>RESUME</b> .....	<b>114</b>

# ***INTRODUCTION***

Le syndrome de Sjögren primitif (SSp) est une maladie auto-immune caractérisée par une infiltration lymphoïde des glandes salivaires et lacrymales responsable d'un syndrome sec, mais également de manifestations systémiques chez 50-60% des patients (1). Le tableau clinique est accompagné d'un tableau biologique complexe comprenant les marqueurs d'activité des lymphocytes B (LB) tels que l'hypergammaglobulinémie, la diminution du complément C3/C4, l'augmentation de la  $\beta$ 2-microglobuline et la présence d'une cryoglobulinémie et de facteurs rhumatoïdes (FR). Chez 80% des patients, on observe également des auto-anticorps (Ac) anti-nucléaires (ANA), notamment les Ac anti-Ro/SSA et les Ac anti-La/SSB, qui participent au diagnostic de la maladie faisant partie des critères AECG et ACR/EULAR2016 (1).

De multiples études ont montré l'impact de ces paramètres immunologiques sur les manifestations cliniques mais également sur le pronostic, notamment sur la mortalité. Le développement d'atteintes systémiques serait associé à la présence d'Ac anti-SSA, d'une cryoglobulinémie et d'une gammopathie monoclonale et à une diminution du complément C3/C4 (2). En présence d'au moins deux marqueurs d'activité de LB, les patients seraient également plus à risque de manifestations systémiques sévères, avec un recours plus fréquent aux immunosuppresseurs (3). Enfin, plusieurs études ont montré une augmentation de la mortalité en cas de présence d'une cryoglobulinémie et de l'hypocomplémentémie C3/C4 (4–6).

L'impact clinique et le pronostic des anomalies immunologiques ont été largement étudiés, cependant nous n'avons pas retrouvé dans la littérature des données concernant l'évolution des marqueurs immunologiques chez des patients atteints de SSp. A ce jour, il n'existe aucune recommandation concernant la nécessité de doser ces marqueurs immunologiques (ni sur la fréquence de ce dosage) dans le suivi des patients atteints de SSp.

Nous avons donc réalisé une étude évaluant l'évolution des paramètres immunologiques au cours du suivi de SSp à partir des données de la cohorte française ASSESS. Nous avons également étudié l'impact de la variation de ces paramètres immunologiques sur le pronostic des patients atteints de SSp.

## SYNDROME DE SJÖGREN PRIMITIF

### I. ÉPIDEMIOLOGIE

Le syndrome de Sjögren primitif (SSp) est une maladie auto-immune caractérisée par une infiltration lymphoïde des glandes salivaires et lacrymales, responsable d'une sécheresse buccale et oculaire, ainsi que par la production de différents auto-anticorps (Ac). Le spectre de la maladie s'étend d'un syndrome sec habituel jusqu'à des manifestations systémiques (extra-glandulaires) retrouvées chez 50-60% des patients, notamment des atteintes neurologiques, cutanées, pulmonaires ou rénales (1). Ces atteintes sont sévères chez environ 15% à 20% des patients (1).

On distingue le SS primitif du secondaire par l'absence d'autre maladie systémique sous-jacente telle qu'une polyarthrite rhumatoïde (PR), un lupus systémique (LS), une myosite inflammatoire idiopathique ou une sclérodémie systémique. Il peut cependant être associé à d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organe tels qu'une thyroïdite ou une cirrhose biliaire primitive (CBP) (7).

Le SSp est la seconde maladie auto-immune la plus fréquente après la PR. Dans une récente revue systématique de la littérature, la prévalence globale du SSp était estimée à 60,82 pour 100.000 habitants (IC 95%: 43,96-77,94) et l'incidence combinée estimée à 6,92 pour 100.000 personnes années (IC 95%: 4,98-8,86). En France la prévalence de SSp en 2007 était de 1,02 cas par 10.000 adultes (IC 95% : 0,85-1,22) selon les critères diagnostiques de American-European Consensus Groupe (AECG) (8).

Le SSp est une maladie à prédominance féminine avec un ratio femmes/hommes à 10,72 (IC 95% 7,35-15,62). L'âge moyen des patients est de 56,16 ans (IC 95% : 52,54-59,78) (9). Il s'agit donc d'une maladie qui touche principalement les femmes entre 30 et 60 ans mais qui peut également atteindre les personnes adultes de tout âge et plus rarement les enfants.



## II. PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie du SS n'est pas entièrement connue. Des facteurs environnementaux (comme une exposition aux virus EBV, CMV, hépatite C, HSV6..) associés à une prédisposition génétique de chaque individu (par exemple expression du gène STAT-4, polymorphisme d'ILTs (immunoglobuline-like transcripts), haplotype *HLA DRw52-DR2-DR3-B8*, hétérozygotie des loci de *HLA-DQ*, *IRF5*) peuvent influencer le développement de la maladie.

Suite à une réponse anormale des lymphocytes T (LT) et B aux autoantigènes (comme les protéines ribonucléotidiques Ro/SSA et La/SSB, exprimés par l'épithélium des glandes exocrines), on observe une augmentation des taux de cytokines et de chémokines. En effet, les cellules productrices d'Ac anti-SSA (anti-Ro52, anti Ro60) et anti-SSB ont été retrouvées sur les biopsies des glandes salivaires des patients atteints de SSp. Leur présence était corrélée aux taux d'Ac dans le sérum ( $p < 0.0001$ ) (10). Cette augmentation de production de cytokines pro-inflammatoires et de chémokines conduit à une inflammation chronique des glandes exocrines (salivaires ou lacrymales) et à la perte de leurs fonctions physiologiques. Les cellules épithéliales de ces glandes exocrines chez les patients atteints de SS régulent à leur tour les réponses immunitaires locales en agissant sur l'accumulation, l'activation et la différenciation des cellules immunitaires. Les cellules immunitaires et le microenvironnement inflammatoire activent et régulent la survie des cellules épithéliales, créant ainsi une boucle d'amplification de la réponse immunitaire. Les Ac ont donc non seulement un rôle dans le déclenchement de la maladie mais également dans l'entretien de la réponse auto-immune (1).

L'activation des LB auto-réactifs pourrait être liée à une cytokine appelée BAFF ou BlyS (B-cell Activation Factor of the TNF Family), essentielle pour le contrôle de la maturation et de la survie des LB. La molécule BAFF se fixe sur un récepteur présent sur le LB. Plusieurs équipes ont retrouvé une augmentation du taux de BAFF dans le sérum des patients atteints de SSp. Ce taux était également corrélé aux taux d'Ac anti-SSA, de FR et de  $\beta$ 2-microglobuline (11,12). L'activation chronique des LB polyclonaux dans le SSp entraîne la présence d'anomalies immunologiques telles que l'hypergammaglobulinémie, l'augmentation de la  $\beta$ 2-microglobuline et la présence des anticorps anti-nucléaires (ANA), notamment des Ac anti-Ro/SSA.

Sous influence de facteurs génétiques et environnementaux et après une activation par les auto-antigènes des cellules épithéliales, les lymphocytes B activés par les lymphocytes T produisent des auto-Ac et des protéines pro-inflammatoires conduisant à une inflammation chronique des glandes exocrines. L'activité chronique des LB polyclonaux entraîne à son tour la présence d'anomalies immunologiques.

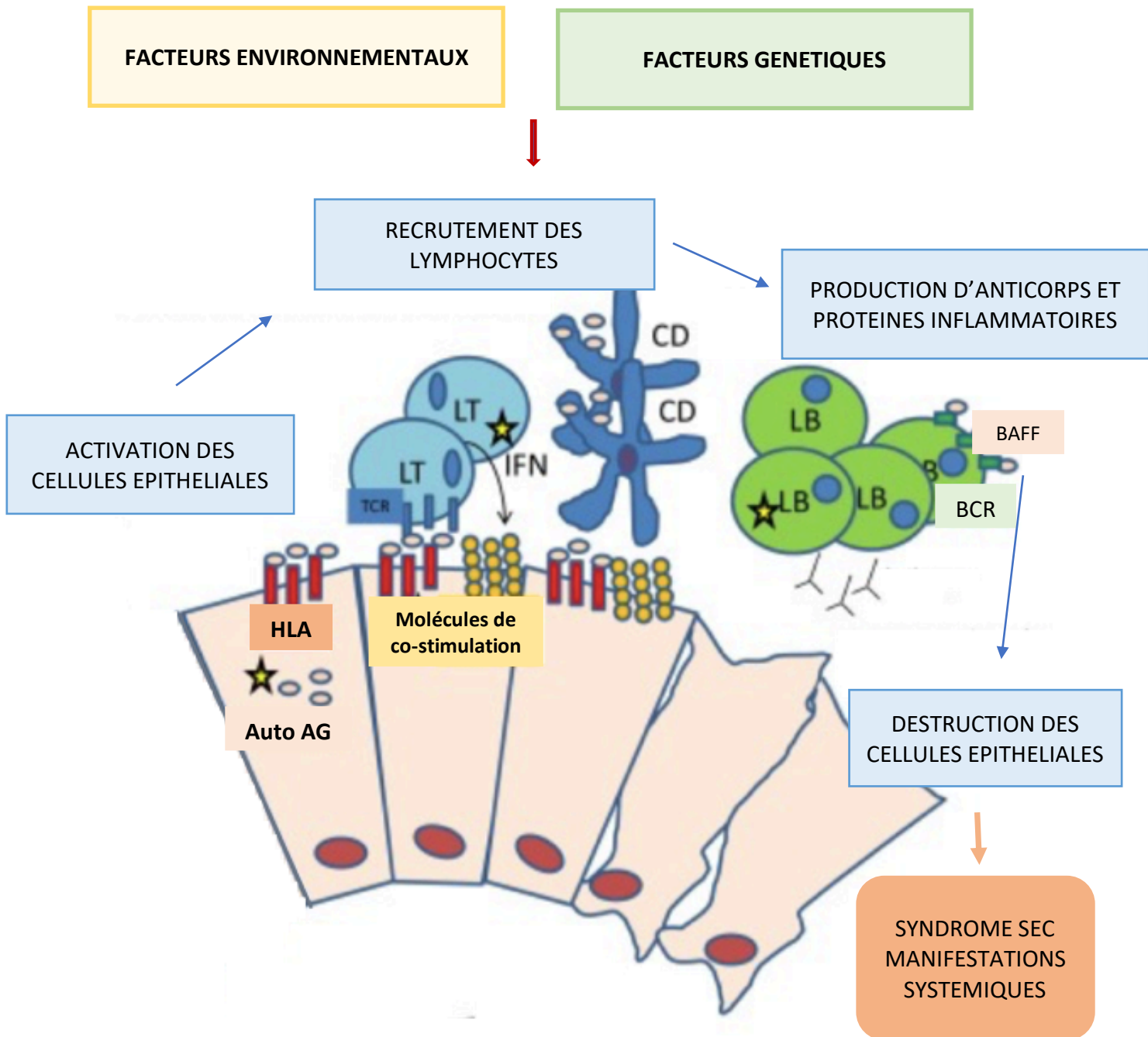


Figure 1 : Physiopathologie du Syndrome de Sjögren.

### III. DIAGNOSTIC

#### A. Classification

Jusqu'en 2016, les critères AECG 2002 et ACR (American College of Rheumatology) 2012 étaient utilisés communément dans les études avec une bonne spécificité et sensibilité (Tableau 1) (13,14).

Tableau 1. Critères diagnostiques AECG 2002 et ACR 2012

	<b>Critères AECG 2002</b>	<b>Critères ACR 2012</b>
<b>Items</b>		
	<b>1. Symptômes oculaires</b> -sensation d'yeux secs depuis plus de 3 mois -utilisation de larmes artificielles plus de 3 fois par jour -sensation de « sable dans les yeux)	<b>1. Auto-anticorps :</b> - anti-SSA ou anti-SSB - anti-nucléaires $\geq 1/320$ - facteurs rhumatoïdes
	<b>2. Symptômes buccaux :</b> - sensation de bouche sèche depuis plus de 3 mois -gonflement parotidien récidivants -consommation fréquente de liquides pour avaler les aliments secs	<b>2. Signes histologiques :</b> - sialadénite lymphocytaire focale avec focus score $\geq 1$
	<b>3. Symptômes objectifs d'atteinte oculaire :</b> -Schirmer $\leq 5$ mm/5minutes -score de Van Bijsterveld (Rose Bengale ou vert de Lissamine) $\geq 4$	<b>3. Signes objectifs d'atteinte oculaire :</b> - Ocular Staining score (OSS) $\geq 3$
	<b>4. Symptômes objectifs d'atteinte salivaire :</b> -flux salivaire non stimulé $\leq 1,5$ mL/15minutes -scintigraphie salivaire -sialographie parotidienne	
	<b>5. Signes histologiques :</b> sialadénite lymphocytaire focale avec focus score $\geq$ sur la biopsie des glandes salivaires accessoires	
	<b>6. Auto-anticorps :</b> Anticorps anti-SSA ou anti-SSB	
<b>Diagnostic</b>	<b>SS primitif si 4 critères sur 6 avec au moins un critère 5 ou 6</b>	<b>2 critères sur 3</b>

Ils ont été depuis remplacés par les nouveaux critères ACR/EULAR 2016. Ces nouveaux critères ont une sensibilité à 92,1% et une spécificité de 95,5%. Ils comprennent des données cliniques (mesure du flux salivaire et les signes oculaires avec test de Schirmer et le score de van Bijsterveld), histologique (le score histologique d'infiltration lymphocytaire des glandes salivaires accessoires) et biologique (positivité des ANA avec notamment Ac anti-SSA/Ro) (15) (Tableau 2).

Tableau 2 : Critères diagnostiques ACR/EULAR 2016 du Syndrome de Sjögren primitif (15).

Items	Nombre de points
<b>Signes histologiques</b> : Sialadénite lymphocytaire focale avec focus score $\geq 1$ sur la biopsie des glandes salivaires accessoires	3
<b>Auto-anticorps anti-SSA/Ro</b>	3
<b>Atteinte oculaire</b> : -score de Van Bijsterveld $\geq 4$ - Ocular Staining Score $\geq 5$	1
<b>Atteinte oculaire</b> avec le test de Schirmer $\leq 5$ mm/5minutes	1
<b>Atteinte salivaire</b> avec flux salivaire non stimulé $\leq 0,1$ mL/min	1
Diagnostic	-Nombre de points $\geq 4$  -Absence de critères d'exclusion (antécédent de radiothérapie cervicale ou cérébrale, infection active à l'hépatite C, VIH, sarcoïdose, amylose, syndrome d'IgG4, GVHD*)

\*GVHD : graft versus host disease

Actuellement, le diagnostic de SSp est basé sur les critères ACR/EULAR2016, remplaçant les critères AECG et comprenant le score histologique, les auto-Ac et les mesures du syndrome sec oculo-buccal.

## B. Scores d'activité

L'activité de SSp est évaluée à l'aide de trois scores validés dans les études cliniques. Ces scores peuvent être utilisés à la phase initiale de la maladie et au cours du suivi.

### a) ESSDAI

L'ESSDAI (EULAR Primary Sjögren's Syndrome Disease Activity) est un outil d'évaluation d'activité du SSp. Il permet également de prédire le risque de mortalité associée, lorsqu'il est utilisé en association au dosage des marqueurs immunologiques. Il est compris entre 0 et 123 et couvre 12 domaines d'activité de la maladie. Chaque domaine est divisé en trois ou quatre stades d'activité. La maladie active est définie par un  $ESSDAI \geq 5$ . En cas d' $ESSDAI \geq 14$ , l'activité du SSp est élevée (16,17) (Tableau 3).

Tableau 3. Score ESSDAI (16)

Domaine d'activité	Niveau d'activité	Description
<b>SIGNES GENERAUX</b> <i>Sauf si non liés à la maladie (fièvre d'origine infectieuse, perte de poids volontaire)</i>	<b>Absence d'activité=0</b> <b>Activité faible=3</b>  <b>Activité modérée=6</b>	Absence de signes généraux Fièvre (37.5° à 38.5°C) / sueurs nocturnes modérées ou intermittentes Amaigrissement involontaire (5 à 10%) Fièvre importante (>38.5°C) / sueurs nocturnes abondantes Amaigrissement involontaire (>10%)
<b>LYMPHADENOPATHIES ET LYMPHOME</b> <i>sauf infections</i>	<b>Absence d'activité=0</b> <b>Activité faible=4</b> <b>Activité modérée=8</b>  <b>Activité élevée=12</b>	Absence d'adénopathie ou de splénomégalie Adénopathies ≥1cm (ou ≥ 2cm dans la région inguinale) Adénopathies ≥2cm (ou ≥3cm dans la région inguinale) Splénomégalie (cliniquement palpable ou à l'imagerie) Prolifération B maligne actuelle (lymphome, myélome, Waldenström)
<b>ATTEINTE GLANDULAIRE</b> <i>Sauf lithiase et infection</i>	<b>Absence d'activité=0</b> <b>Activité faible=2</b>  <b>Activité modérée=4</b>	Absence d'hypertrophie glandulaire Hypertrophie glandulaire modérée avec : parotidomégalie (≤ 3cm) ou hypertrophie modérée des glandes sous-mandibulaire (≤2 cm) et lacrymales (≤1 cm) Hypertrophie glandulaire majeure avec : parotidomégalie (>3cm) ou importante hypertrophie des glandes sous-mandibulaire et lacrymales
<b>ATTEINTE ARTICULAIRE</b> <i>Sauf arthrose</i>	<b>Absence d'activité=0</b> <b>Activité faible=2</b>  <b>Activité modérée=4</b> <b>Activité élevée=6</b>	Absence d'atteinte articulaire active Arthralgies des mains poignets chevilles ou pieds avec dérouillage matinal (>30 min) De 1 à 5 synovites sur 28 ≥ 6 synovites sur 28
<b>ATTEINTE CUTANEE</b> <i>Sauf si manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires</i>	<b>Absence d'activité=0</b> <b>Activité faible=3</b> <b>Activité modérée=6</b>  <b>Activité élevée=9</b>	Absence de manifestation cutanée active Érythème polymorphe Vascularite cutanée limitée (y compris les vascularites urticariennes) ou purpura limité aux pieds et chevilles ou lupus cutané subaigu. Vascularite cutanée diffuse (y compris vascularites urticariennes) ou purpura diffus ou ulcère lié à une vascularite.
<b>ATTEINTE PULMONAIRE</b> <i>Sauf si manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires, ainsi que les manifestations non liées à la maladie (ex : tabac)</i>	<b>Absence d'activité=0</b> <b>Activité faible=5</b>  <b>Activité modérée=10</b>  <b>Activité élevée=15</b>	Absence de manifestation pulmonaire active Toux persistante ou atteinte bronchique sans anomalie à la radiographie standard Atteinte interstitielle confirmée par l'imagerie sans dyspnée et avec EFR normales Atteinte pulmonaire modérément active : atteinte interstitielle confirmée au TDM (coupes fines) avec dyspnée d'effort (NHYA I, II) ou anomalies EFR limitées à : 70%>DLCO≥40% ou 80%>CVF≥60% Atteinte pulmonaire très active : atteinte interstitielle confirmée au TDM (coupes fines) avec dyspnée de repos (NHYA III, IV) ou anomalies EFR avec DLCO<40% ou CVF<60%
<b>ATTEINTE RENALE</b> <i>Sauf si manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires, ainsi que les manifestations non liées à la maladie</i>  <i>Si une biopsie rénale a été réalisée, ce sont les données histologiques qui doivent être prises en compte pour la cotation de l'activité.</i>	<b>Absence d'activité=0</b>  <b>Activité faible=5</b>  <b>Activité modérée=10</b>  <b>Activité élevée=15</b>	Absence d'atteinte rénale active (protéinurie<0.5g/j, pas d'hématurie, pas de leucocyturie, pas d'acidose, de protéinurie ou d'insuffisance rénale ancienne stable) Atteinte rénale spécifique limitée à acidose tubulaire sans insuffisance rénale (DFG>60ml/min) ou atteinte glomérulaire avec protéinurie (entre 0.5 et 1g/j), sans hématurie et sans insuffisance rénale (DFG≥60ml/min) Atteinte rénale modérément active avec acidose tubulaire avec insuffisance rénale (DFG<60 ml/min) ou atteinte glomérulaire avec protéinurie (entre 0.5 et 1g/j) sans hématurie et sans insuffisance rénale (DFG≥ 60ml/min) ou signes histologiques de glomérulonéphrite extra membraneuse ou infiltrat interstitiel important Atteinte rénale très active avec atteinte glomérulaire avec protéinurie>1.5 g/j ou hématurie ou insuffisance rénale (GFR<60 ml/min) ou signes histologiques de glomérulonéphrite proliférative ou atteinte liée à une cryoglobulinémie
<b>ATTEINTE MUSCULAIRE</b>	<b>Absence d'activité=0</b> <b>Activité faible=6</b>	Absence d'atteinte musculaire active

<p><i>Sauf myopathie cortisonique</i></p>	<p><b>Activité modérée=12</b></p> <p><b>Activité élevée=18</b></p>	<p>Myosite active avec preuve EMG, IRM ou histologique et faiblesse (déficit maximal : 4/5), ou élévation des CPK (<math>N \leq CPK \leq 4N</math>)</p> <p>Myosite modérément active avec preuve EMG, IRM ou histologique et faiblesse (déficit maximal : 4/5), ou élévation des CPK (<math>2N &lt; CPK \leq 4N</math>),</p> <p>Myosite très active avec preuve EMG, IRM ou histologique et faiblesse (déficit <math>\leq 3/5</math>) ou élévation des CPK (<math>&gt; 4N</math>)</p>
<p><b>ATTEINTE NEUROLOGIQUE PERIPHERIQUE</b></p> <p><i>Sauf si manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires, ainsi que les manifestations non liées à la maladie</i></p>	<p><b>Absence d'activité=0</b></p> <p><b>Activité faible=5</b></p> <p><b>Activité modérée=10</b></p> <p><b>Activité élevée=15</b></p>	<p>Absence d'atteinte neurologique périphérique active</p> <p>Atteinte neurologique périphérique faiblement active (neuropathie axonale sensitive pure (prouvée par l'ENMG) / Névralgie du Trijumeau / Neuropathie des petites fibres prouvée)</p> <p>Atteinte neurologique périphérique modérément active prouvée par l'ENMG (neuropathie axonale sensitivomotrice pure sans déficit moteur / neuropathie axonale sensitive pure associée à une cryoglobulinémie / ganglionopathie avec ataxie modérée / polyradiculonévrite (PIDC) avec retentissement fonctionnel modéré (déficit moteur maximal 4/5 ou ataxie modérée) ou atteinte des nerfs crâniens d'origine périphérique (sauf trijumeau (V))</p> <p>Atteinte neurologique périphérique très active prouvée par l'ENMG (neuropathie axonale sensitivomotrice pure avec déficit moteur <math>\leq 3/5</math> / Atteinte neurologique périphérique liée à une vascularite (ex : mononévrite multiple...) / Ganglionopathie avec ataxie sévère / Polyradiculonévrite (PIDC) avec retentissement fonctionnel sévère (déficit moteur <math>\leq 3/5</math>, ou ataxie sévère)</p>
<p><b>ATTEINTE NEUROLOGIQUE CENTRALE</b></p> <p><i>Sauf si manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires, ainsi que les manifestations non liées à la maladie</i></p>	<p><b>Absence d'activité=0</b></p> <p><b>Activité modérée=10</b></p> <p><b>Activité élevée=15</b></p>	<p>Absence d'atteinte neurologique centrale active</p> <p>Atteinte neurologique centrale modérément active (atteinte des nerfs crâniens d'origine centrale / névrite optique / lésions de la substance blanche mimant une SEP entraînant des troubles sensitifs ou troubles cognitifs avérés)</p> <p>Atteinte neurologique centrale très active (vascularite cérébrale (par exemple AVC ou AIT) / convulsions / myélite transverse / méningite lymphocytaire / lésions de la substance blanche mimant une SEP avec déficit moteur)</p>
<p><b>ATTEINTE HEMATOLOGIQUE</b></p> <p><i>Attention : - pour les anémies, les neutropénies et les thrombopénies, seules les cytopénies auto-immunes sont à prendre à compte. Sauf cytopénie carentielles ou liées au traitement</i></p>	<p><b>Absence d'activité=0</b></p> <p><b>Activité faible=2</b></p> <p><b>Activité modérée=4</b></p> <p><b>Activité élevée=6</b></p>	<p>Absence de cytopénie auto-immune</p> <p>Cytopénie auto-immune avec neutropénie (<math>1000 &lt; \text{neutrophiles} &lt; 1500/\text{mm}^3</math>), ou anémie (<math>10 &lt; \text{Hémoglobine} &lt; 12\text{g/dl}</math>) ou thrombocytopénie (<math>100.000 &lt; \text{Plaquettes} &lt; 150.000/\text{mm}^3</math>) ou lymphopénie (<math>500 &lt; \text{lymphocytes} &lt; 1000/\text{mm}^3</math>)</p> <p>Cytopénie auto-immune avec neutropénie (<math>500 \leq \text{neutrophiles} \leq 1000/\text{mm}^3</math>), ou anémie (<math>8 \leq \text{Hémoglobine} \leq 10\text{g/dl}</math>) ou thrombocytopénie (<math>50.000 \leq \text{Plaquettes} \leq 100.000/\text{mm}^3</math>)</p> <p>Cytopénie auto-immune avec neutropénie (neutrophiles <math>&lt; 500/\text{mm}^3</math>), ou anémie (Hémoglobine <math>&lt; 8 \text{ g/dl}</math>), ou thrombocytopénie (Plaquettes <math>&lt; 50.000/\text{mm}^3</math>),</p>
<p><b>DOMAINE BIOLOGIQUE</b></p>	<p><b>Absence d'activité=0</b></p> <p><b>Activité faible=1</b></p> <p><b>Activité modérée=2</b></p>	<p>Absence des signes biologiques</p> <p>Composant monoclonal ou hypocomplémentémie (C4 ou C3 ou CH50 bas) ou hypergammaglobulinémie ou taux d'IgG compris entre 16 et 20 g/L</p> <p>Présence d'une cryoglobulinémie ou hypergammaglobulinémie ou taux d'IgG <math>&gt; 20 \text{ g/L}</math> ou apparition d'une hypogammaglobulinémie (<math>&lt; 5 \text{ g/L}</math>)</p>

b) ClinESSDAI

L'évaluation biologique utilisée dans le score ESSDAI comporte des marqueurs biologiques d'activité lymphocytaire B (présence d'un composant monoclonal, l'hypocomplémentémie, cryoglobulinémie, hyper- ou hypogammaglobulinémie). Il s'agit de l'atteinte la plus fréquente du SSp qui touche entre 30 et 60% des patients. Par conséquent, ces biomarqueurs d'activité des LB, peuvent être faussement associé avec une forte activité clinique selon le score ESSDAI. Afin de s'affranchir de ce biais, un nouveau score a été validé : le ClinESSDAI. Le poids de chaque atteinte clinique a été pondéré en éliminant le domaine biologique. Ce score permet d'évaluer l'activité clinique, indépendamment des marqueurs immunologiques d'activité des LB (18) (Tableau 4).

Tableau 4. Réajustement du poids de chaque domaine de ClinESSDAI par rapport à ESSDAI(18).

<b>Atteinte</b>	<b>ESSDAI</b>	<b>ClinESSDAI</b>
Générale (0-2)	3	4
Lymphadénopathie (0-3)	4	4
Glandulaire (0-2)	2	2
Articulaire (0-3)	2	3
Cutanée (0-3)	3	3
Pulmonaire (0-3)	5	6
Rénale (0-3)	5	6
Musculaire (0-3)	6	7
Neurologique périphérique (0-3)	5	5
Neurologique centrale (0-3)	5	5
Hématologique (0-3)	2	2
Biologique (0-2)	1	
<b>Total</b>	<b>0-123</b>	<b>0-135</b>



c) ESSPRI

L'ESSPRI (EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index) est un score subjectif évaluant la sécheresse, l'asthénie et les douleurs périphériques, permettant le suivi symptomatique (17) (Figure 2).

- Comment évalueriez-vous l'intensité de votre sécheresse au cours de ces 2 dernières semaines ?

<b>Aucune</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>Intensité maximale</b>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

- Comment évalueriez-vous l'intensité de votre fatigue au cours de ces 2 dernières semaines ?

<b>Aucune</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>Intensité maximale</b>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

- Comment évalueriez-vous l'intensité de vos douleurs (articulaires et/ou musculaires, des membres supérieurs et inférieurs) au cours de ces 2 dernières semaines ?

<b>Aucune</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>Intensité maximale</b>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Figure 2. Score ESSPRI : questionnaire remis au patient (17).

L'activité de la maladie au cours du suivi est évaluée par 3 scores validés : ESSDAI, ClinESSDAI et ESSPRI.

## IV. PRONOSTIC

### A. Risque de lymphome

Le pronostic de cette maladie est généralement favorable, cependant il existe un sur risque de développement de lymphome B non Hodgkinien (LMNH). En effet, 5 à 10% des patients atteints de SSp sont atteints de lymphome. D'après une méta-analyse récente, le risque relatif (RR) de LMNH chez les patients avec SSp est de 13,76 (IC 95% 8,53-18,99) (19). Par conséquent, le SSp est la maladie auto-immune la plus associée au risque de lymphome (avant la PR et le LS) (20).

Le délai médian entre le diagnostic de SSp et le développement d'un lymphome est d'environ 10 ans. Les types les plus fréquents sont les lymphomes B de bas grade, les lymphome B de la zone marginale, les lymphomes des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) et les lymphomes de localisations extranodales (parotides, tube digestif et poumon). Ils sont la cause du décès chez 20% des patients atteints de SSp (21,22).

Plusieurs études ont évalué les facteurs prédictifs de survenue de lymphome. Parmi les données cliniques, la majorité des études retrouvent une association entre la parotidomégalie, le purpura cutané, les adénopathies ainsi que la splénomégalie et la survenue de lymphome. Parmi les données biologiques, on retrouve dans la littérature une forte association entre la survenue de lymphome et la présence des FR et d'une cryoglobulinémie, d'une hypocomplémentémie C4, et d'une lymphopénie au moment du diagnostic (23–25). En 2015, Quartuccio et al. ont retrouvé une forte association du risque de lymphome avec la cryoglobulinémie (RR à 6,8 (IC 95% 2,1-22,1)), la diminution de la fraction C4 du complément (RR à 8,3 (IC95% 3,6-19,2)) et la présence d'Ac anti-SSB/La (RR à 5,2 (IC95% 2,3-11,9)). Par ailleurs, la présence concomitante de deux de ces biomarqueurs associée à une parotidomégalie clinique multipliait le risque de lymphome par 10 (26). Solans-Laque et al. rapportent des résultats similaires avec une augmentation de l'incidence de lymphome en présence d'une diminution de la fraction C3 (hazard ratio (HR) à 36,65 (IC95% 10,65-126,18)) et de la fraction C4 du complément (HR à 39,70 (IC95% 8,85-126,18)), mais également en présence d'une hypergammaglobulinémie (HR à 4,06 (IC95% 2,38-31,82)). L'hypocomplémentémie est également retrouvée comme un facteur indépendant de mauvais pronostic, associée à la survenue précoce de lymphome et à une augmentation de la mortalité (24). Le rôle des FR, des ANA ainsi que de l'hypergammaglobulinémie reste discuté selon une revue systématique de la littérature de 2015

(27).

Environ 5-10% des patients atteints de SSp sont atteints de lymphome au cours du suivi avec un RR de 13,76 (8,53-18,99). La parotidomégalie, le purpura cutané, les adénopathies, mais également une diminution de la fraction C3/C4 du complément, une cryoglobulinémie et une gammopathie monoclonale figurent parmi les principaux facteurs prédictifs de lymphome.

## **B. Risque cardiovasculaire**

Comme dans la population générale, les pathologies cardiovasculaires représentent une des principales causes de mortalité des patients atteints de SSp. Selon une méta-analyse récente, les patients souffrant de SSp ont une prévalence significativement augmentée de morbidité coronarienne (RR 1,75 (IC95% 1,36- 2,25)) et cérébrovasculaire (RR à 1,46 (IC95% 1,43-1,49)), en comparaison à la population générale (28).

Ceci peut être expliqué par une augmentation de facteurs de risques cardio-vasculaire dans cette population. En effet, une étude de cohorte britannique portant sur 543 patients (UKPSST) a retrouvé une augmentation du risque d'hypertension artérielle (HTA) (odds ratio (OR) à 2,02 (IC95% 1,19-3,44)) et d'hypertriglycéridémie (OR à 2,26 (IC95% 1,26-4,08)) en comparaison à la population générale après appariement sur l'âge et le sexe (29). Une autre cohorte réalisée par Perez-De-Lis et al. et incluant 312 patients, rapporte également une augmentation de diabète de type 2 ( $p < 0,001$ ). Par ailleurs, les patients atteints de SSp et ayant des facteurs de risque cardiovasculaires ont des taux de CRP plus élevée ( $p = 0,04$ ) et un recours plus fréquent aux corticoïdes ( $p = 0,003$ ) en comparaison aux patients sans facteurs de risque cardiovasculaires (30).

**La morbidité coronarienne et cérébrovasculaire est augmentée chez les patients atteints de SSp par rapport à la population générale probablement du fait de l'augmentation des facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, diabète type 2, hypertriglycéridémie) et de la présence d'une inflammation chronique accélérant le processus athéromateux.**

### C. Mortalité

La mortalité au cours du SSp a fortement diminuée au cours des années. En 1978, Kassin et al. rapportaient un taux de mortalité estimé à 40% (31). Celui-ci a été estimé à 20-26% dans les années 90 (32). Actuellement, il se situe entre 5 et 15% des patients (2,3,33,34). Enfin, une méta-analyse récente de Singh et al. incluant 10 études (7888 patients) ne retrouve pas de sur risque de mortalité chez les patients atteints de SSp en comparaison à la population générale (taux de mortalité standardisé (SMR) à 1,38 (IC95% 0,94-2,01)) (6).

Les atteintes systémiques (pulmonaire, rénale et vascularite à cryoglobuline), la survenue d'un lymphome, les infections et les maladies cardiovasculaires sont les principales causes de mortalité dans le SSp (4,6).

La présence d'une vascularite (RR 7,27 (IC95% 2,70-19,57)), d'un taux de complément C3 et C4 bas (RR respectivement à 2,14 (IC95% 1,38-3,32) et 3,08 (IC95% 2,14-4,42)), et d'une cryoglobulinémie (RR 2,62 (IC95% 1,77-3,90)) sont les principaux facteurs prédictifs de mortalité (tout comme de lymphome) chez les patients atteints de SSp selon les résultats de la méta-analyse de Singh et al. (6).

Dans l'étude de Brito-Zeron et al., réalisée sur 266 patients atteints de SSp avec un suivi de 58 mois, 9% des patients ont développé une vascularite (avec des manifestations principalement neurologiques périphériques et cutanées). En analyse multivariée, un taux bas de C4 était le seul facteur prédictif du développement d'une vascularite ( $p < 0,001$ ). Dans cette étude, il existait également un sur risque de mortalité en cas d'atteinte systémique (HR 4,51 (1,25-16,31)), de cryoglobulinémie (HR 4,58 (1,06-19,87)) ou de diminution de la fraction C4 ( $< 11$ /mg/L) du complément (HR 5,47 (1,06-19,87)) (33). En 2000, Skopouli et al. ont montré que la diminution de la fraction C4 du complément était le facteur prédictif le plus associé à la mortalité, après ajustement sur l'âge avec un RR à 4,9 (IC95% 1,4-17,2). Dans la même étude, la mortalité augmentait uniquement en cas de présence de facteurs de mauvais pronostic tels que le complément C4 bas, le purpura et la cryoglobulinémie (34).

**Selon une méta-analyse récente, il n'y a pas de sur risque de mortalité au cours du SSp en comparaison à la population générale. Les principales causes de décès sont les atteintes systémiques, la survenue d'un lymphome, les infections et les maladies cardiovasculaires. La présence d'une vascularite, d'une fraction C3 et/ou C4 basse et d'une cryoglobulinémie sont les principaux facteurs prédictifs de la mortalité au cours du SSp.**

#### **D. Développement d'une autre maladie auto-immune**

Le suivi des patients atteints de SSp peut être marqué par l'apparition de nouvelles manifestations extra-glandulaires ou la survenue d'une autre maladie auto-immune. Les taux d'incidence varient selon les différentes études.

Dans la cohorte de Ter Borg et al. publiée en 2017, chez 140 patients avec une durée moyenne de suivi de 10 ans, 30,7% des patients ont développé une polyneuropathie, une atteinte pulmonaire interstitielle ou une maladie auto-immune telle qu'une PR, un LS ou une maladie de Hashimoto. Cette évolution était significativement associée à la présence d'une cryoglobulinémie avec un HR à 2,87 (IC95% 1,20-6,86). Le complément, les ANA et les FR ne semblaient pas influencer cette évolution (35).

Lazarus et al. retrouvent une incidence de maladies auto-immunes inférieure avec 18% (21/114 patients) sur une durée moyenne de suivi de 10,5 ans (36).

Dans l'étude bicentrique Lille-Limoges, 14 patients sur 445 (3,1%) ont développé une autre maladie auto-immune systémique sur une durée de suivi de 76 mois : une PR (n=1), un LS (n=6), une polymyosite (n=5) ou une sclérodémie systémique (n=1). Tous ces patients ont présenté des manifestations extra-glandulaires (cutanées, articulaires, pulmonaires ou neurologiques), avant le diagnostic de la maladie auto-immune. De plus, 4 patients ont développé une maladie auto-immune spécifique d'organe comme une CBP, une hépatite auto-immune ou un purpura thrombopénique idiopathique (37).

Abrol et al. rapportent une incidence plus élevée de maladie auto-immune avec 49,3% des patients (75/152 patients) sur 25 ans de suivi (thyroïdite auto-immune chez 15,8% des patients, fibrose pulmonaire chez 7,2% et vascularite chez 10,5%). Les patients possédant des Ac anti-SSB ( $p < 0,03$ ), des anomalies hématologiques ( $p < 0,05$ ) et étant du sexe féminin ( $p < 0,01$ ) étaient plus à risque de développer une seconde maladie auto-immune au cours du suivi (38).

**L'incidence des maladies auto-immunes au cours du SSp est d'environ 30% avec principalement le risque de survenue d'une PR, d'un LS, d'une polymyosite et d'une sclérodémie systémique.**

## ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES ET LEUR IMPACT CLINIQUE DANS LE SSp

La présence des anomalies immunologiques est fréquente au cours du SSp. Elles ont un rôle diagnostique mais également pronostique, notamment sur l'apparition de manifestations systémiques et sur la mortalité. Les anomalies immunologiques peuvent être présentes avant l'apparition des symptômes cliniques. Dans une étude scandinave réalisée chez 44 patients, les auto-Ac étaient détectés avant le début des symptômes chez 29 patients (66%), et pouvait être présents jusqu'à 18 ans avant l'apparition du premier symptôme. Le délai était variable en moyenne 5 ans pour les ANA, 6 ans pour les FR, 4 ans pour les Ac anti-SSA/Ro60, 5 ans pour les SSA/Ro52 (39). Le dosage et la surveillance des anomalies immunologiques pourraient permettre de prévenir la survenue de complications telles que la survenue d'un lymphome. De nombreuses études se sont intéressées à l'impact des anomalies biologiques sur les manifestations systémiques et l'activité de la maladie. Le développement de manifestations systémiques serait lié à la présence des Ac anti-SSA, d'une cryoglobulinémie, d'une gammopathie monoclonale ou d'une fraction C3 et/ou C4 basse (2). Dans leur étude, Baldini et al. ont stratifié les patients en 3 groupes en fonction du nombre d'anomalies immunologiques présentes. A partir de deux marqueurs d'activité des LB (cryoglobuline, FR, fractions C3/C4 basses et hypergammaglobulinémie), les patients sont plus à risque de manifestations systémiques sévères et ont plus fréquemment recours aux immunosuppresseurs (3). De plus, Brito-Zeron et al. ont montré que la mortalité augmentait en cas de présence de plus d'un marqueur immunologique parmi un taux de fraction C3 et/ou C4 bas, la présence d'une cryoglobuline, d'une gammopathie monoclonale, d'Ac anti-SSB et d'une lymphopénie avec un HR de 2,82 ( $p < 0,001$ ) (4). Dans ce chapitre, nous détaillerons l'impact de chacun de ces paramètres sur les manifestations cliniques au cours du suivi du SSp.

### I. ANTICORPS ANTI-NUCLEAIRES ANTI-SSA/SSB

Les anticorps anti-nucléaires (ANA) sont des auto-Ac spécifiques des composantes nucléaires et cytoplasmiques retrouvés dans les cellules humaines. Les Ac anti-Ro/SSA et anti-La/SSB sont dirigés contre les complexes ribonucléoprotidiques associés aux trois protéines (Ro52kDA, Ro60kDA et La) et à des petits ARN. L'immunofluorescence indirecte (IFI) est considérée en première intention dans le dépistage des ANA avec sa grande sensibilité (91%), une spécificité de 74% et une valeur prédictive positive de 100% (40). D'autres techniques sont

couramment utilisées en routine telles que l'ELISA et l'immunoélectrophorèse avec une meilleure spécificité et permettant de détecter les Ac spécifiquement dirigés contre des nucléoprotéines bien caractérisées (41).

Les Ac anti-SSA et anti-SSB sont les plus fréquemment observés dans le SSp avec près de 70% de tests positifs chez les patients atteints de SSp (3,33,41). Les Ac anti-Ro/SSA sont détectés chez 40-70% des patients avec SSp. Les Ac anti-La/SSB sont présents chez environ 50% des patients et sont fréquemment associés à la présence d'Ac anti-SSA. Seuls 2,3 à 7% des patients ont des Ac anti-La/SSB de manière isolée (42).

Au cours de la maladie, l'activation polyclonale des LB stimule la production d'ANA. Cette production est déterminée par le profil génétique du malade : en effet, les marqueurs HLA de classe II confèrent une certaine susceptibilité génétique. Ainsi, le gène HLA-DRB1\*03 prédispose à la sécrétion d'auto-Ac, le gène HLA-DR15 est associé à la production d'Ac anti-SSA, tandis que HLA-DR3 est associé à la production d'Ac anti-SSA et anti-SSB (43).

Les Ac anti-SSA et anti-SSB ont donc un rôle diagnostique (selon les critères AECG et les nouveaux critères ACR-EULAR2016) mais également pronostique. Comme expliqué dans le paragraphe sur la physiopathologie, la présence de cellules productrices d'Ac anti-SSA et anti-SSB dans les biopsies des glandes salivaires des patients avec SSp suggère l'importance de ces auto-Ac non seulement dans le déclenchement de la maladie mais également dans l'entretien de la réponse auto-immune (1).

La présence d'Ac anti-SSA et anti-SSB influence l'apparition précoce de la maladie, ainsi qu'un dysfonctionnement glandulaire avec parotidomégalie et le développement de manifestations extra-glandulaires telles que le syndrome de Raynaud, la vascularite cutanée, l'atteinte rénale et la neuropathie périphérique (44,45). Dans l'étude de Martel et al., la présence d'ANA est également associée dans les analyses multivariées aux autres marqueurs d'activité des cellules B, notamment l'hypergammaglobulinémie (OR 5,75, IC95% 1,11-5,1) et les FR (OR 2,39, IC95% 1,2-4,7). Chez ces patients, on retrouve également un recours plus fréquent aux corticoïdes ( $p=0,04$ ) comparé au groupe de patients sans ANA (45). Quartuccio et al. retrouvent des résultats comparables avec une association entre la positivité des ANA et un âge plus jeune au diagnostic, une hypergammaglobulinémie et la présence de FR en comparaison aux patients



sans Ac (44).

Par ailleurs, la présence d'Ac anti-SSA/SSB chez les femmes atteintes de SSp expose leurs enfants à un risque plus élevé de lupus néonatal et/ou de bloc cardiaque congénital. Ceci résulte du passage d'Ac dans le placenta à 12 SA et de la destruction immunitaire du système de conduction cardiaque chez le fœtus remplacé par un tissu fibreux. L'apoptose des cardiocytes fœtales conduit au bloc cardiaque, à l'insuffisance du muscle cardiaque et à la fibroélastose endocardiaque (46).

**Les ANA (notamment Ac anti-SSA/SSB) sont les auto-Ac les plus fréquents dans le SSp avec une positivité chez 80% des patients. Ils ont un rôle dans le diagnostic et le pronostic du SSp. Ils prédisposent à un développement précoce de la maladie et sont associés à un dysfonctionnement glandulaire avec parotidomégalie et au développement des manifestations extra-glandulaires (phénomène de Raynaud, vascularite cutanée, atteinte rénale, neuropathie périphérique). Ils sont également associés à la présence des marqueurs d'activité des LB (hypergammaglobulinémie et FR).**

## **II. AUTRES ANTICORPS**

### **A. Anti-centromères**

La prévalence d'Ac anti-centromère varie entre 3,7 et 27% selon les cohortes. L'étendue entre les différents taux dépend principalement des méthodes de détection (41). Il s'agit de patients atteints plus fréquemment de syndrome de Raynaud, d'atteinte pulmonaire interstitielle et d'hypertension artérielle pulmonaire (47). Le taux de progression vers la sclérodémie systémique cutanée varie entre 0 et 40% selon les études, suggérant une possible existence d'un syndrome de chevauchement au moment du diagnostic (41).

### **B. Anticorps anti-peptides citrullinés**

5 à 10% des patients atteints de SSp ont des Ac anti-peptides citrullinés (ACPA) positifs (48). La majorité des études s'accordent sur le fait que l'atteinte articulaire (arthralgies et arthrites) est plus fréquente chez les patients ACPA positifs comparés à ceux ACPA négatifs (49–53). De plus, près de la moitié des patients ACPA positifs (43,8%) évoluent vers une véritable PR répondant aux critères ACR/EULAR 2010 ce qui amène à s'interroger sur la présence du SS

secondaire (48,50). Cependant, la simple présence d'ACPA ne favoriserait pas la survenue des érosions radiographiques dans le SSp (51).

Dans une étude multicentrique dans 3 centres français, il n'a pas été établi de lien entre la présence de synovites et la positivité des ACPA, probablement dû à un manque de puissance lié à des effectifs limités (43).

Les patients avec ACPA positifs nécessitent un suivi clinique régulier, en raison du risque d'évolution vers une véritable PR et donc d'une éventuelle modification thérapeutique.

### **C. Anticorps anti-mitochondries**

La présence d'Ac anti-mitochondries varie entre 1,7 et 13% des patients atteints de SSp selon les études (41). Ces patients ont un risque plus élevé de développer une atteinte hépatique avec la survenue d'une CBP, mais également d'un syndrome de Raynaud et d'une neuropathie périphérique (52).

### **D. Anticorps atypiques**

La présence d'Ac atypiques telles que les Ac anti-phospholipides, Ac anti-DNA, ANCA, Ac anti-RNP, Ac anti-Sm, Ac anti-Scl70 et Ac anti-Jo1 dans le SSp est estimé à 20%. Il n'y a pas d'association significative entre ce type d'Ac et l'atteinte glandulaire, les manifestations extra-glandulaires (sauf syndrome de Raynaud avec  $p=0,001$ ), ou la présence d'autres marqueurs immunologiques. Dans l'étude de Ramos-Casals et al., avec une période de suivi de 534 personnes-années, 16% (13/82) des patients ayant des Ac atypiques ont développé une autre maladie auto-immune : LS (n=5), syndrome des anti-phospholipides (n=4), sclérodémie systémique cutanée (n=3), polyangéite microscopique (n=1). Aucune de ces maladies n'est survenue dans le groupe contrôle comprenant des patients atteints de SSp sans Ac atypiques ( $p<0,001$ ) (53).

**Les Ac type anti-centromères, ACPA, anti-mitochondries peuvent être présents chez les patients atteints de SSp. Ils sont associés à certaines manifestations extra-articulaire et/ou à l'évolution vers d'autres maladies auto-immunes telles que la PR, la CBP ou la sclérodémie systémique. Cependant, leur présence pourrait être liée à l'association d'une autre maladie auto-immune avec pour conséquence la classification du SS en pathologie secondaire plutôt que primitive. Il serait alors plus adapté d'utiliser le terme de syndrome de chevauchement.**

### III. CRYOGLOBULINE

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines (Ig) ou des complexes immuns qui précipitent à une température inférieure à 37°C in vitro. Les techniques de mesure varient en fonction des centres et peuvent être effectuées par la détection de cryoprécipité par observation visuelle, la mesure de cryocrite, le dosage colorimétrique, l'électrophorèse capillaire et sur gel. Les conditions de transport et de stockage des prélèvements sont essentielles afin d'éviter des résultats faussement négatifs.

La cryoglobulinémie de type 1 est définie par la présence d'une Ig monoclonale, alors que les types 2 et 3 sont mixtes dans 80% des cas et se caractérisent par une Ig polyclonale. Elles sont souvent associées aux maladies auto-immunes comme le SSp ou les infections virales, notamment l'hépatite C. La fraction IgG est toujours polyclonale associée à une IgM monoclonale dans le type 2 ou polyclonale dans le type 3 (rarement IgA ou IgG) avec une activité facteur rhumatoïde. La cryoglobulinémie mixte de type 2 (IgG polyclonale avec IgM-kappa) est la plus fréquemment retrouvée dans le SSp.

On estime que dans le SSp, environ 9 à 15% des patients ont une cryoglobuline positive (41). Il s'agit d'un puissant marqueur pronostique au cours du SSp. Une étude récente réalisée sur une cohorte de 825 patients italiens a montré une élévation significative des scores ESSDAI et ClinESSDAI chez les sujets avec une cryoglobuline positive ( $p < 0,0001$ ). Ceci s'explique par la présence plus fréquente chez ces patients d'une atteinte glandulaire ( $p = 0,0002$ ), cutanée ( $p < 0,0001$ ), hématologique ( $p = 0,004$ ), neurologique périphérique ( $p < 0,0001$ ), biologique ( $p < 0,0001$ ) et glandulaire avec adénomégalies ( $p = 0,007$ ). Les patients présentant une cryoglobuline positive avaient également un taux plus élevé d'Ac anti-SSB, de FR et des fractions C3 et C4 basses (54). Les auteurs s'accordent sur le fait qu'une diminution du complément, des taux élevés de FR, mais également une gammopathie monoclonale IgM peuvent suggérer l'existence d'une cryoglobulinémie, et que son dosage serait donc intéressant dans le suivi des patients (55).

La cryoglobuline est donc fortement liée aux atteintes systémiques. Elle peut entraîner une vascularite à cryoglobuline qui peut être une manifestation systémique sévère. Par ailleurs, elle est fortement associée au risque de lymphome avec un OR de 1,9 (IC95% 1,1-3,5) (45). Dans une cohorte de 515 patients dont 65 (12%) présentant une cryoglobuline positive et 21 une

vascularite, la cryoglobulinémie était associée à un important sur risque de mortalité avec un HR à 4,36 (IC95% 1,32-14,47) (5).

Dans la cohorte de Martel et al., la cryoglobuline était positive chez 68 patients (15%, dont une cryoglobulinémie de type 2 chez 24 patients) : 60% au moment du diagnostic, et asymptomatique chez 25 patients. Il a été observé une disparition spontanée de cette cryoglobuline chez 6 patients au cours du suivi (45). Les modifications des taux de la cryoglobuline pourraient être influencées par certains traitements et notamment par le rituximab (RTX) utilisé au cours de la chimiothérapie du lymphome. (25).

La cryoglobulinémie pourrait donc servir de marqueurs pour guider la mise en place d'un traitement systémique afin de prévenir les complications potentielles. Il s'agit d'un drapeau rouge au cours du suivi suggérant une possible progression de l'activité de la maladie d'un stade indolent à agressif. De ce fait, les dosages de cryoglobuline pourraient être réalisés de façon régulière, au diagnostic, puis répétés au cours du suivi et pris en compte lors des décisions thérapeutiques.

**La cryoglobulinémie polyclonale mixte est observée chez 9 à 15% des patients atteints de SSp. Elle est associée aux atteintes systémiques type cutanée, rénale, neurologique et biologique (FR, C3/C4). Elle est à l'origine d'une augmentation du risque de mortalité surtout si elle est associée à une vascularite à cryoglobuline et/ou à un lymphome.**

#### **IV. FACTEURS RHUMATOÏDES**

Les facteurs rhumatoïdes (FR) sont des Ac (IgM le plus souvent mais aussi IgG, IgA, IgD, IgE) dirigés contre le fragment constant Fc des IgG, détectés le plus souvent par la néphélobimétrie. Ils sont présents chez environ 50% des patients atteints de SSp, mais ne sont pas spécifiques de cette maladie (56). Le présence de FR est étroitement liée à la présence d'une cryoglobulinémie ( $p=0,006$ ) (21). En effet, en cas de cryoglobuline de type 2, la présence fréquente d'IgM monoclonale à activité FR est responsable d'une formation de complexes d'Ig par interaction entre les fragments Fc et Fab. La cryoglobuline de type 3 est formée par des FR polyclonaux réagissant avec des Ig et expliquant l'association fréquente entre la présence de FR et de cryoglobuline (57).

Dans la cohorte multicentrique espagnole GEMESS comprenant 1010 SSp, les patients FR positifs (48%), étaient plus jeunes au diagnostic et présentaient plus fréquemment des manifestations extra-glandulaires, notamment un syndrome de Raynaud, des arthrites et des arthralgies. Ces manifestations étaient positivement corrélées non seulement à la présence, mais également au titre de dosage des FR (21). Dans d'autres études, sa présence est significativement associée à l'utilisation des corticoïdes et de l'hydroxychloroquine (HCQ), mais également à l'hypergammaglobulinémie, l'hypocomplémentémie, la lymphopénie et aux ANA positifs (45). De plus, l'étude cas-témoin de la cohorte ASSESS montre une association entre les FR et l'apparition d'un lymphome en analyse multivariée avec un OR à 3,4 (IC95% 1,3-6,9) (23).

**Dans le SSp, les FR sont retrouvés chez 1 patient sur 2 atteints du SSp. Leur présence, mais également le titre, sont positivement corrélés au syndrome de Raynaud et à l'atteinte articulaire.**

## **V. COMPLEMENT C3/C4**

Le système du complément est un groupe de protéines qui agissent séquentiellement pour former des cascades enzymatiques et qui sont activées par trois voies d'initiation : la voie classique, alterne et de liaison aux protéines du mannose. L'activation du complément est généralement évaluée par la mesure des taux des fractions C3 et C4, et par la quantification de l'activité du CH50, qui reflète l'interaction séquentielle de tous les composants des voies classiques et alternatives. La mesure du complément sérique est un outil biologique important dans la prise en charge de certaines maladies auto-immunes systémiques. Le meilleur exemple est le LS, dans lequel l'hypocomplémentémie est étroitement liée à l'activité de la maladie, et tout particulièrement au développement d'une néphropathie (58).

L'hypocomplémentémie C3/C4 est retrouvée chez 10 à 25% des patients atteints de SSp. Les faibles taux de complément dans le SSp peuvent non seulement être dus à une faible production déterminée génétiquement, mais aussi à une consommation accrue du fait de l'activité de la maladie.

Alors que les auto-Ac sont importants pour le diagnostic de SSp, le complément est plutôt considéré comme un marqueur pronostique. En effet, Ramos-Casals et al. ont démontré que les patients avec des taux bas de la fraction C4 présentaient plus fréquemment une neuropathie périphérique ( $p=0,003$ ), une vascularite cutanée ( $p<0,001$ ) et un lymphome ( $p=0,013$ ). La baisse du taux de la fraction C4 était également liée à la présence de FR ( $p=0,002$ ) et de cryoglobuline ( $p<0,001$ ). Concernant la fraction C3, sa diminution était significativement associée à l'atteinte articulaire et à la présence d'adénopathies en analyse multivariée (21,56). Ses résultats sont concordants avec ceux de Gottenberg et al. qui ont retrouvé un lien entre des taux bas de la fraction C4 et la présence de FR, de cryoglobuline et une augmentation de la sécrétion d'auto-Ac, suggérant un possible rôle du complément dans la pathogénicité du SSp (43).

Par ailleurs, les patients qui présentent des taux faibles du complément, ont une mortalité plus élevée : l'analyse de 218 patients sur une durée de suivi de 10 ans a montré une survie estimée à 73,6% chez les patients présentant une hypocomplémentémie contre 92,1% pour ceux présentant un complément normal (log rank 0,0005) (56). Ces résultats confirment ceux de Ioannidis et al. qui démontrent une augmentation significative de la mortalité en cas de fraction C4 basse avec un HR à 2,4 en analyse multivariée (IC95% 0,99-5,83) (59).

Il n'y aurait pas d'influence des différents traitements sur l'évolution des taux de complément (25).

**L'hypocomplémentémie C3/C4 est retrouvée chez 10 à 25% des patients avec un SSp. Elle a un rôle principalement pronostique avec un impact sur la survenue des manifestations neurologiques, cutanées, articulaires et l'apparition d'un lymphome. Il s'agirait également d'un facteur prédictif de mortalité.**

## **VI. $\beta$ 2-MICROGLOBULINE**

La  $\beta$ 2-microglobuline est une molécule ubiquitaire de bas poids moléculaire produite par les lymphocytes, et faisant partie des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I présente sur la surface de toutes les cellules nucléées. Il s'agit donc d'un marqueur du degré d'infiltration lymphocytaire. Son augmentation est observée chez environ 30% des patients atteints de SSp. Elle est également augmentée en cas d'insuffisance rénale, de

prolifération plasmocytaire et lymphocytaire (myélome et lymphome), ou encore d'infection par le VIH. La  $\beta$ 2-microglobuline est corrélée au pronostic de ces maladies (60). Son rôle en tant que biomarqueur de la lymphoprolifération varie selon les études. Dans la cohorte espagnole GEMESS (21), il a été observé que la  $\beta$ 2-microglobuline était un des facteurs prédictifs indépendant de survenue de lymphome chez les patients atteints de SSp avec un OR à 1,9 (IC95% 1,1-3,4). Toutefois, cette association n'a pas été confirmée dans une méta-analyse récente sur les facteurs de risque de lymphome (27,61).

En 2005, Gottenberg et al. ont démontré une association entre l'augmentation de la  $\beta$ 2-microglobuline et la présence de FR, d'hypergammaglobulinémie, et d'une augmentation des IgG ( $p=0,001$ ) chez les patients avec Ac anti-SSA et anti-SSB positifs par rapport aux patients séronégatifs. Il s'agissait également d'un facteur prédictif d'atteinte extra-glandulaire en analyse multivariée. Les auteurs supposent que la stabilisation de la structure tertiaire du complexe CMH de classe I par la  $\beta$ 2-microglobuline est nécessaire à la présentation des antigènes aux LT et donc à l'initiation de la réponse immunitaire (43).

La même étude s'est intéressée à l'évolution des taux de  $\beta$ 2-microglobuline sur une période de suivi de 23,5 mois. Parmi les 25 patients, le taux a augmenté de plus de 50% de la norme chez 9 patients. La symptomatologie était modifiée pour 6 des 25 patients avec l'apparition d'une atteinte systémique (4 patients avec synovites, atteinte pulmonaire ou purpura) ou une augmentation de l'activité de la maladie (polyarthralgies, parotidite, kératite). Une diminution des taux a été observée chez 4 patients : 3 sous traitement par HCQ et/ou RTX et 1 spontanément (43).

**L'augmentation de la  $\beta$ 2-microglobuline est observée chez environ 30% de patients atteints de SSp. Il s'agit d'un facteur prédictif d'atteinte extra-glandulaire et de la prolifération lymphocytaire.**

## VII. GAMMAPATHIE MONOCLONALE

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) est une anomalie caractérisée par une prolifération clonale des cellules plasmiques sans signification clinique spécifique d'organes. Le risque de transformation myélomateuse est de 1% par an (62).

Les maladies auto-immunes systémiques, en particulier le SSp, sont l'un des meilleurs exemples de maladies non hématologiques où une gammopathie monoclonale est fréquemment observée (20% des patients). Il s'agit le plus souvent d'une IgG kappa, non associée au lymphome. La présence de chaînes légères monoclonales dans le sérum et l'urine peut être également observée, en particulier chez les patients avec atteintes extra-glandulaires (63).

Dans une cohorte espagnole de Brito-Zeron et al., sur les 221 patients atteints de SSp, 48 avaient une MGUS. Cette anomalie était associée à une atteinte glandulaire parotidienne (38%,  $p=0,021$ ), neurologique (42%,  $p=0,016$ ) et à une vascularite (21%,  $p=0,003$ ). Sur le plan biologique, la présence d'une MGUS était significativement liée à la baisse des fractions C3 et C4 du complément (24% vs. 11%,  $p=0,028$  et 24% vs. 7%  $p=0,003$ ), à la cryoglobulinémie (23% vs. 8%  $p=0,012$ ) et au FR (69% vs. 50%,  $p=0,008$ ) (63).

Certains travaux suggèrent également une association à un risque accru de maladie lymphoproliférative et donc une forte valeur pronostique de la gammopathie monoclonale. Dans l'étude de Brito-Zeron et al., 8 patients avec MGUS ont développé une hémopathie dans les 10 ans de suivi ( $p=0,009$ , taux de survie 82% vs. 97% (log rank 0,004)). Un changement de l'isotype de la bande monoclonale a été observé chez 7 patients (63). La gammopathie monoclonale peut également disparaître au cours du suivi : ainsi 27 disparitions de MGUS ont été observées sur une période de 15 ans de suivi dans une étude portant sur 1384 personnes avec MGUS à l'inclusion. Il s'agissait toujours d'Ig de très faible concentration, le plus souvent visible sur une électrophorèse mais non quantifiable (62).

**La gammopathie monoclonale, le plus souvent de type IgG kappa, est présente chez 20% des patients atteints de SSp. Elle est associée à une atteinte glandulaire, neurologique, à une vascularite et à une maladie lymphoproliférative.**



## VIII. HYPERGAMMAGLOBULINEMIE POLYCLONALE

L'hypergammaglobulinémie polyclonale dans le SSp touche environ 50% des patients (3,45,54,55) . Sa présence résulte d'une activation chronique des LB et constitue un marqueur pronostique. L'hypergammaglobulinémie polyclonale est incluse dans le score ESSDAI. Elle est associée aux manifestations systémiques notamment de type neurologiques périphériques, cutanées (avec purpura) et glandulaires (55). Les patients présentant une hypergammaglobulinémie seraient également plus souvent traités par corticoïdes et évolueraient plus fréquemment vers une autre maladie auto-immune. Sur le plan biologique, une analyse multivariée montre une association avec les FR (OR 3,39 IC95% 1,87-6,1), les ANA (Ac anti-SSA : OR 3,8 IC95% 2,0-7,2 et Ac anti-SSB : OR 3,69 IC95% 1,71-3,69) et les Ac anti-antiphospholipides (OR 2,49, IC95% 1,81-5,85) (45).

**L'hypergammaglobulinémie polyclonale est présente chez 50% des patients atteints de SSp. Elle est associée aux manifestations systémiques, notamment neurologiques, cutanées et glandulaires.**

Tableau 5. Récapitulatif des anomalies immunologiques présentes au cours du syndrome de Sjögren primitif et leur association clinique.

<b>ANOMALIE IMMUNOLOGIQUE</b>	<b>PREVALENCE</b>	<b>ASSOCIATION CLINIQUE</b>
Ac anti-SSA/SSB	80% (anti-SSA 40-70%, anti-SSB 50%)	Apparition précoce de la maladie Parotidomégalie Manifestations extra-glandulaires (syndrome de Raynaud, cutanée, rénale, neuropathie périphérique) Lupus néonatal Hypergammaglobulinémie FR
Anticorps anti-centromères	3,7-27%	Syndrome de Raynaud HTAP Atteinte pulmonaire interstitielle
ACPA	5-10%	Atteinte articulaire
Anticorps anti-mitochondries	1,7-13%	Cirrhose biliaire primitive Syndrome de Raynaud Neuropathie périphérique
Cryoglobulinémie	9-15%	Vascularite à cryoglobuline Lymphome Manifestations extra-glandulaires (cutanée, rénale, neurologique) Mortalité Hypocomplémentémie Présence de FR
FR	48%	Manifestations extra-glandulaires (articulaires, syndrome de Raynaud) Lymphome Hypergammaglobulinémie Hypocomplémentémie Lymphopénie ANA
Hypocomplémentémie C3/C4	10-25%	Lymphome, mortalité, sévérité des manifestations
B2-microglobuline augmentée	30%	Marqueur de lymphoprolifération
Gammapathie monoclonale	20%	Risque de lymphoprolifération Manifestations extra-glandulaires
Hypergammaglobulinémie	50%	Manifestations extra-glandulaires Lymphome B

ANA : anticorps anti-nucléaires, FR : facteurs rhumatoïdes

## ÉVOLUTION DES PARAMETRES IMMUNOLOGIQUES AU COURS DU SUIVI DU SSP

### I. DONNEES ACTUELLES ET IMPACT CLINIQUE

A ce jour, il n'existe aucune recommandation concernant la nécessité et la fréquence de dosages immunologiques au cours du suivi du SSP. Peu d'études se sont intéressées à l'évolution de ces paramètres immunologiques dont le coût est non négligeable. Les particularités d'évolution de chaque paramètre ont été mentionnées dans les paragraphes correspondants (ci-dessus).

L'évolution globale des paramètres immunologiques a été étudiée au sein d'une analyse de cohorte rétrospective de 445 patients atteints de SSP selon les critères AECG et suivis pendant 14 ans dans deux centres français : Limoges et Lille. Les résultats de cette étude montrent un profil biologique relativement stable. En effet, les dosages des ANA ont été modifiés chez 11,7% des patients (apparition au cours du suivi chez 7% et disparition chez 4,7%). Parmi les 21 patients qui ont normalisé leurs taux d'ANA, 19 présentaient des manifestations systémiques. La cryoglobulinémie s'est normalisée dans 6 cas (1,3%) et l'hypergammaglobulinémie dans 21 cas. L'évolution, avec notamment l'apparition des complications systémiques, semble être influencée principalement par le profil immunologique initial. En effet, la survenue de manifestations systémiques est discordante avec la normalisation des paramètres immunologiques présents à l'inclusion, notamment des ANA. Les auteurs soulignent la nécessité d'une surveillance clinique rapprochée de ces patients, considérés à risque élevé (37).

Une autre étude finlandaise de Pertovaara et al. incluant 110 patients atteints de SSP, décrit certains changements au cours d'un suivi correspondant à 1015 patients-années, avec l'apparition de FR pour 28% des patients (augmentation de 46% à 74%) et d'ANA pour 13% (augmentation de 67% à 83%). Les taux moyens d'IgG et IgM étaient significativement plus bas par rapport à l'inclusion, probablement sous influence des traitements notamment l'HCQ (IgG : 18,8g/L vs. 22,5g/L et IgM : 1,6g/L vs. 2.0 g/L ;  $p < 0,0001$ ). En revanche, il n'y a eu aucun changement significatif des dosages du complément C3 et de  $\beta$ 2-microglobuline (61).

Baimpa et al ont également retrouvé un taux bas de C3 (<7,5mg/L) à l'inclusion chez 47% (252/536) des patients et une diminution de novo du taux de C3, <7,5mg/L, chez 28 sujets (5,2%). Les taux de la fraction C4 étaient bas (<0,1mg/L) chez 21 patients (3,9%) à l'inclusion et 15

patients (2,8%) ont présentés une diminution du taux de C4,  $<0,1\text{mg/L}$ , au cours du suivi. La cryoglobuline était positive chez 236 patients à l'inclusion (44%) et apparaissait chez 19 patients ultérieurement (3,5%). Enfin, l'hypergammaglobulinémie apparaissait chez 53 patients contre 53 présents déjà à l'inclusion (55).

## II. FACTEURS INFLUENÇANTS

Les changements des paramètres immunologiques semblent être influencés par les traitements, notamment les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs.

Dans l'étude de Fauchais et al., les dosages de gammaglobulinémie se sont normalisés chez 21 patients sur 445 inclus, dont 9 sous corticoïdes (37). Dans l'étude de Voulgarelis et al., sur les 16 patients présentant une cryoglobulinémie, on observe une négativation des taux de cryocrite (variation des moyennes de  $77\text{mg/L}$  à  $0\text{mg/L}$ ) chez 9 patients suite à une chimiothérapie pour le traitement de leur lymphome (25). Enfin, une diminution des taux de  $\beta 2$ -microglobuline a été observée sous traitement par HCQ et/ou RTX (43).

Par ailleurs, dans le registre SICCA (Sjögren International Collaborative Clinical Alliance) les patients avec des symptômes de SSp depuis plus de 10 ans avaient plus de chance de présenter un dosage d'ANA positif avec un titre  $>1/320$ , même après ajustement sur l'âge ( $p=0,008$ ). Les auteurs émettent l'hypothèse que l'apparition d'Ac pourrait être parallèle à l'évolution de la maladie (42).

Enfin, les différences entre les dosages peuvent être expliquées par les techniques et les conditions de prélèvements. Dans l'exemple de la cryoglobulinémie, la température de l'échantillon, le jeûne, la présence d'une hyponatrémie et de certains ions peuvent modifier la précipitation de cette Ig (57). Quant au dosage de l'hypergammaglobulinémie, celui-ci peut être sous-estimé en présence de polymères d'Ig et/ou d'immunocomplexes d'IgM ou IgG tels que les FR. Une Ig sérique peut aussi interférer dans les dosages de la fraction C4 par immunonéphélométrie (64).

# ***ETUDE PERSONNELLE***

## **I. OBJECTIFS**

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'évolution des paramètres immunologiques des patients atteints de SSp au cours du suivi à long terme dans le cadre de la cohorte ASSESS.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient d'étudier l'impact clinique des variations immunologiques sur le score ClinESSDAI ainsi que d'établir le profil biologique initial à risque.

## **II. MATERIEL ET METHODES**

### **A. Cohorte ASSESS**

La cohorte ASSESS (the Assessment of Systemic Signs and Evolution in Sjögren's Syndrome) a été constituée pour évaluer la prévalence et les facteurs de risque de complications systémiques et de lymphome au cours du SSp durant un suivi de 5 ans. Il s'agit d'une cohorte prospective française et multicentrique, financée par le Ministère français de la Santé (Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2005 P060228). 395 patients consécutifs remplissant les critères AECG du SSp ont été inclus entre 2006 et 2009, grâce à la participation de 15 centres hospitaliers (CH ou CHU).

Les données concernant les caractéristiques des atteintes, notamment systémiques (cutanée, articulaire, rénale, neurologique périphérique et centrale, musculaire et vasculaire) ainsi que les éventuelles complications (lymphome, évolution vers une autre maladie auto-immune) ont été recueillies à l'inclusion puis de façon annuelle. Les cas de lymphome (ou de son antécédent) ont été vérifiés dans les dossiers médicaux en se basant sur l'analyse histologique. Les informations sur les traitements en cours ont été recueillies. L'activité de la maladie a été évaluée par l'ESSDAI, calculé de façon rétrospective par les médecins spécialistes. Lors de la visite annuelle, le patient remplissait le questionnaire ESSPRI afin d'évaluer l'atteinte subjective de la sécheresse, de la douleur et de l'asthénie.

A l'inclusion, un échantillon sanguin a été prélevé pour chaque patient, congelé et transporté à l'Hôpital Bichat (Paris) pour une analyse centralisée. Les FR ont été dosés par ELISA avec un seuil de positivité >10 UI/L. Les valeurs basses de C3 et C4, mesurées par néphélobimétrie, ont été définies respectivement au-dessous de 0,80 et de 0,15 g/L. Le dosage de la  $\beta$ 2-microglobuline par néphélobimétrie était considéré comme augmenté au-dessus de 2,3mg/L. Les

autres paramètres immunologiques, notamment les ANA (par la technique d'immunofluorescence indirecte sur Hep-2), les autres Ac (par ELISA), la présence d'Ig polyclonale et de composant monoclonal (par l'électrophorèse) ont été réalisés dans chaque centre et recueillis sur le questionnaire standardisé.

Au cours du suivi, les dosages des Ig, de la cryoglobuline et du composant monoclonal ont été répétés et consignés dans le questionnaire standardisé. Les autres dosages tels que les FR, les ANA, la  $\beta$ 2-microglobuline et le complément ont été effectués selon les habitudes de chaque centre, sans centralisation des résultats.

Un questionnaire standardisé a été rempli par les médecins participants de manière prospective à l'inclusion et à chaque visite annuelle pendant les 5 ans de suivi. Les données étaient ensuite recensées de manière centralisée dans une base de données électronique.

L'étude a été approuvée par le comité d'Éthique de l'Hôpital Bichat et par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés en 2006. Tous les patients ont donné leur consentement écrit au moment d'inclusion.

## **B. Sélection des patients**

Les patients ont été inclus dans nos analyses s'il existait aux moins deux dosages immunologiques comportant le composant monoclonal, la  $\beta$ 2-microglobuline, les FR, les ANA, la cryoglobuline, la gammaglobulinémie et le complément, et au moins deux évaluations cliniques par ESSDAI au cours du suivi.

## **C. Données d'intérêt**

Pour l'ensemble des patients inclus dans ce travail, les données suivantes ont été recueillies à l'inclusion :

- âge, sexe, date de naissance
- antécédent de maladie auto-immune
- date du diagnostic de SSp
- traitements antérieurs et actuels (corticothérapie, traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs)
- atteintes systémiques

- dosages biologiques
  - ANA  $\geq$  1/80 U/L
  - FR  $\geq$  10UI/L
  - C3 bas  $\leq$  0,8mg/L
  - C4 bas  $\leq$  0,15mg/L
  - $\beta$ 2-microglobulinémie  $\geq$  2,3mg/L
  - La présence d'une cryoglobulinémie
  - Immunoglobuline IgG avec définition d'hypergammaglobulinémie  $>$ 16g/L et d'hypogammaglobulinémie  $<$ 5g/L
  - La présence d'un composant monoclonal
- ESSDAI
- ESSPRI
- ClinESSDAI calculé à partir du score ESSDAI, en réajustant le poids de chaque domaine (cf Introduction)

Au cours du suivi, nous nous sommes intéressés aux données suivantes :

- aggravation ou amélioration de l'atteinte systémique
- apparition d'un lymphome
- dosages biologiques avec ANA, FR, C3, C4,  $\beta$ 2-microglobulinémie, cryoglobulinémie, composant monoclonal, IgG (mêmes normes qu'à l'inclusion)
- traitements en cours au moment du dosage biologique
- ESSDAI
- ClinESSDAI calculé à partir du score ESSDAI

Du fait de nombreuses données manquantes non consignées dans la base de données électronique, les dosages biologiques ont été complétés en vérifiant les résultats dans les dossiers médicaux des patients. Ceci a été possible pour 7 centres investigateurs incluant 280 patients.



## D. Analyse des données

### a) Évolution des paramètres immunologiques

Pour la 1<sup>ère</sup> partie concernant l'évolution des paramètres immunologiques chez les patients de la cohorte ASSESS, une analyse descriptive a été menée.

L'évolution de chaque anomalie immunologique telle que la cryoglobulinémie, le composant monoclonal, le complément, l'hypergammaglobulinémie, les FR, les ANA, les Ac anti-SSA et anti-SSB et la  $\beta$ 2-microglobulinémie, a été étudiée séparément. Nous avons inclus dans chaque analyse les patients ayant au moins un dosage du paramètre étudié (à l'inclusion et au cours du suivi). L'évolution a été définie par un changement d'état qualitatif du dosage (positif en négatif, négatif en positif ou stable). En cas de plusieurs changements chez le même patient au cours du suivi, nous avons décidé de considérer la valeur obtenue lors de la dernière consultation du patient. Lorsque les données exactes des dosages n'étaient pas disponibles, nous nous sommes fiés au jugement des investigateurs expérimentés par l'intermédiaire du score ESSDAI. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage.

Dans un deuxième temps, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients en fonction de l'évolution de chaque paramètre ont été analysées. Les variables qualitatives ont été analysées en analyse univariée avec le test du Chi-2. Les variables quantitatives (ou continues) ont quant à elles été analysées à l'aide du test de Wilcoxon puis comparées entre elles à l'aide du test de Kruskal-Wallis. Le seuil de significativité a été défini par  $p < 0,05$ .

### b) Impact des variations immunologiques sur l'activité de la maladie

Concernant l'impact des anomalies immunologiques sur l'activité de la maladie et afin d'étudier le rôle prédictif de ces changements, nous avons réalisé une analyse de chaque variation sur le score clinique de la consultation suivante. Nous avons pris en compte le score ClinESSDAI afin de s'affranchir des anomalies biologiques du score ESSDAI et évaluer l'activité clinique du patient. Le score ClinESSDAI a été calculé pour chaque visite de chaque patient en prenant en compte le poids réajusté de chaque domaine. L'activité de la maladie a été définie comme modérée pour ClinESSDAI  $\geq 5$  et élevée  $\geq 14$ .

Premièrement, nous avons déterminé le lien entre le score ClinESSDAI et le nombre de marqueurs présents au moment de la consultation à l'aide d'un test Anova.

Dans un second temps, nous avons défini chaque changement d'état clinique entre deux consultations par trois états selon le score clinique ClinESDAI (activité si ClinESDAI $\geq$ 5) : l'aggravation (rémission-activité), la stabilité (activité-activité, rémission-rémission) et l'amélioration (activité-rémission). Les variations du statut immunologique ont été définies par l'aggravation, l'amélioration, la stabilité par rapport à la visite précédente d'un des trois marqueurs immunologiques parmi la gammaglobulinémie, le composant monoclonal ou la cryoglobulinémie. Nous avons traité séparément les situations discordantes parmi deux marqueurs immunologiques ou plus évoluant dans les sens contraires entre deux consultations. Nous avons ensuite comparé le changement immunologique constaté lors de la visite précédente (V-1) par rapport au changement clinique lors de la visite suivante (V). Le test utilisé était celui du Chi-2 avec un p considéré comme significatif au-dessous de 0,05.

c) Le profil biologique selon l'évolution clinique

Nous avons étudié l'évolution du score clinique ClinESDAI selon la définition validée par Seror et al (18). Nous avons réparti les patients en 4 groupes selon leur évolution entre la première et la dernière consultation disponible :

- Évolution d'une rémission en maladie active (ClinESDAI  $\geq$ 5)
- Évolution d'une maladie active en rémission (ClinESDAI <5)
- Stabilité de la maladie active
- Stabilité de la rémission

Pour chaque groupe de patients, nous avons étudié les caractéristiques immunologiques à l'inclusion (présence et nombre total de marqueurs immunologiques) afin de déterminer le profil à risque nécessitant une surveillance particulière. Les groupes ont été comparés entre eux avec le test de Chi-2 pour les variables qualitatives et le test de Wilcoxon pour comparaisons des variables quantitatives avec p significatif au-dessous de 0,05.

### III. RESULTATS

#### A. Caractéristiques des patients à l'inclusion de la cohorte ASSESS

395 patients atteints de SSp selon les critères AECG 2002 ont été inclus et analysés dans la cohorte ASSESS. Parmi eux, nous avons inclus 362 patients pour lesquelles nous disposions d'au moins deux dosages immunologiques au cours du suivi. L'âge moyen à l'inclusion était de 57,6 ans (Ecart type (ET) à 12,0) et 93,0% étaient des femmes. La durée moyenne de la maladie au moment de l'inclusion était de 82,0 mois (ET 71,6). L'activité de la maladie était modérée avec la moyenne des scores ESSDAI et ClinESSDAI à 4,7.

22,8% recevaient des corticoïdes oraux, 37,5% du HCQ, 9,9% du méthotrexate (MTX) et 2,2% du RTX.

75% des patients avaient des ANA positifs. Les Ac atypiques étaient présents chez 14,7% des patients. Les FR étaient positifs chez 40% des patients et la cryoglobuline (majoritairement polyclonale) était observée chez 17% des patients. La fraction C3 du complément était abaissée chez 8,4% des patients et celle de C4 chez 24,6%. La  $\beta$ 2-microglobuline était augmentée chez 35,3% des malades. Les taux d'IgG étaient élevés (>16g/L) chez 27,6% des patients et abaissés (<5g/L) chez 6,9%. Chez 14,4% des malades, nous avons observé la présence d'un composant monoclonal, principalement IgG kappa.

Les caractéristiques détaillées des patients inclus dans la cohorte et dans notre étude sont présentées dans le tableau 6. Les deux groupes sont comparables entre eux.

Tableau 6. Caractéristiques des patients inclus dans la cohorte ASSESS et des patients inclus dans notre étude

	Cohorte ASSESS	Patients inclus dans l'étude
<b>Nombre de patients</b>	<b>395</b>	<b>362</b>
<b>Age moyen (ET)</b>	<b>57,8 (12,1)</b>	<b>57,6 (12,0)</b>
<b>Sexe féminin (%)</b>	<b>368 (93,1)</b>	<b>337 (93,0)</b>
<b>Antécédents :</b>		
- Lymphome (%)	19 (4,8)	16 (4,4)
- Maladie auto-immune (%)	68 (17,2)	60 (16,6)
<b>Manifestations systémiques présentes (%)</b>	<b>213 (58,5)</b>	<b>190 (52,5)</b>
- neurologiques périphériques (%)	46 (11,6)	<b>44 (12,1)</b>
- neurologiques centrales (%)	2 (0,5)	<b>2 (0,5)</b>
- adénopathies (%)	13 (3,3)	<b>10 (2,7)</b>
- articulaires (%)	171 (43,3)	<b>157 (43,4)</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• arthrites (%)</li> </ul>	32 (8,1)	<b>31 (8,5)</b>
- cutanées (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• purpura (%)</li> </ul>	16 (4,0) 8 (2,0)	<b>15 (4,1)</b> <b>7 (1,9)</b>
- rénales (%)	15 (3,8)	<b>13 (3,6)</b>
- myosite (%)	4 (1,0)	<b>4 (1,1)</b>
- pulmonaire (%)	32 (8,1)	<b>26 (7,2)</b>
<b>Score ESSDAI moy(ET)</b>	<b>4,8 (5,5)</b>	<b>4,8 (5,5)</b>
<b>Score ClinESSDAI moy(ET)</b>	<b>4,8 (5,9)</b>	<b>4,7 (6,0)</b>
<b>Score ESSPRI moy(ET)</b>	<b>16,1 (6,3)</b>	<b>16,0 (6,3)</b>
<b>Traitements à l'inclusion :</b>		
- Corticothérapie orale (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose moyenne (ET) mg/jour</li> </ul>	<b>93 (23,5)</b> 4,7 (2,3)	81 (22,8) 4,8 (2,4)
- Hydroxychloroquine (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose moyenne (ET) mg/jour</li> </ul>	<b>144 (36,4)</b> 326,0 (106,0)	136 (37,5) 326,8 (107,0)
- Méthotrexate <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose moyenne (ET) mg/semaine</li> </ul>	<b>38 (9,6)</b> 13,9 (6,1)	36 (9,9) 14,0 (7,7)
- Azathioprine	<b>6 (1,5)</b>	5 (1,4)
- Mycophénolate mofétil	<b>5 (1,2)</b>	5 (1,4)
- Rituximab	<b>8 (2,0)</b>	8 (2,2)
<b>PARAMETRES IMMUNOLOGIQUES</b>		
- <b>ANA (%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-SSA (%)</li> <li>• Anti-SSB (%)</li> </ul>	<b>272/ 364 (68,9)</b> 228/385 (59,2) 129/385 (32,7)	<b>256/338 (75,7)</b> <b>214/355 (60,2)</b> <b>123/355 (34,6)</b>
- <b>Facteurs Rhumatoïdes (%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taux moyen UI/L (ET)</li> </ul>	<b>157/374 (42,0)</b> 22,3 (68,2)	<b>147/362 (40,6)</b> <b>23,5 (70,8)</b>
- <b>Cryoglobulinémie (%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoclonale (%)</li> <li>• Mixte avec composante monoclonale (%)</li> <li>• Polyclonale (%)</li> <li>• Non typable (%)</li> </ul>	<b>58/348 (16,6)</b> 2 (3,4) 19 (32,7) 28 (46,5) 10 (17,2)	<b>57/327 (17,4)</b> <b>2 (3,5)</b> <b>19 (33,3)</b> <b>28 (49,1)</b> <b>10 (17,5)</b>
- <b>Complément C4 ≤ 0,15mg/L (%)</b>	<b>96/371 (25,8)</b>	<b>89/362 (24,6)</b>
- <b>Complément C3 ≤ 0,8mg/L (%)</b>	<b>35/374 (9,3)</b>	<b>30/362 (8,4)</b>
- <b>β2-microglobuline</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taux moyen (ET)</li> <li>• Taux ≥ 2,3mg/L (%)</li> </ul>	2,3 (0,8) 142/369 (38,4)	2,3 (0,9) 128/362 (35,3)
- <b>IgG</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taux moyen g/L (ET)</li> <li>• Taux &gt; 16g/L (%)</li> <li>• Taux &lt; 5g/L (%)</li> </ul>	14,5 (7,2) 108/369 (29,3) 30/369 (8,1)	14,6 (7,4) 100/362 (27,6) 25/362 (6,9)
- <b>Composant monoclonale (%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG</li> <li>• IgM</li> <li>• IgA</li> <li>• Lambda</li> </ul>	<b>45/321 (14,0)</b> 22 14 2 15	<b>43/298 (14,4)</b> <b>21</b> <b>13</b> <b>2</b> <b>14</b>

• Kappa	24	23
- <b>Anticorps atypiques :</b>	<b>54/ 358 (15,0)</b>	<b>49/332 (14,7)</b>
• Anti-CCP (%)	26/341 (7,6)	<b>24/319 (7,5)</b>
• Anti-centromères (%)	6/358 (1,6)	<b>5/332 (1,5)</b>
• Anti-mitochondries (%)	7/358 (1,9)	<b>7/332 (2,1)</b>
• Anti-RNP (%)	6/358 (1,6)	<b>6/332 (1,8)</b>
• Anti-TPO(%)	8/358 (2,2)	<b>6/332 (1,8)</b>
• Anti-muscle lisse(%)	3/358 (0,8)	<b>2/332 (0,6)</b>
• Anti-TG(%)	2/358 (0,5)	<b>2/332 (0,6)</b>

ET: écart type, % :valeur exprimée en pourcentage, mg/jour : valeur exprimée en milligrammes par litre, g/L : valeur exprimée en grammes par litre, ESSDAI : The EULAR Sjögren's syndrome Disease Activity Index, ESSPRI : the EULAR SS Patient Reported Index, Anti-CCP : anticorps anti-peptides cycliques citrullinés, ANA : anticorps anti-nucléaires, Anti-RNP : anticorps anti-ribonucléoprotéines, Anti-TPO : anticorps anti-thyropéroxidase , Anti-TG : anticorps anti-thyroglobuline

Parmi les marqueurs d'activité des LB (les FR, la cryoglobuline, le composant monoclonal, la baisse du complément C3/C4, l'hypo- ou l'hypergammaglobulinémie et l'augmentation de la  $\beta$ 2-microglobuline), 106 patients ne présentaient aucune anomalie immunologique (26,8%), 96 une des anomalies citées ci-dessus (24,3%), 67 deux anomalies (16,9%), 81 trois (20,5%), 32 quatre (8,1%) et 13 cinq modifications des marqueurs biologiques (3,3%).

## B. Évolution des paramètres immunologiques au cours du suivi

Nous avons étudié l'évolution de chaque paramètre immunologique ainsi que les principales caractéristiques des patients chez qui au cours du suivi nous avons observé une évolution biologique. Les détails des analyses sont présentés dans les paragraphes ci-dessous. Les analyses selon l'usage des corticoïdes, des immunosuppresseurs, de l'HCQ, les scores ESSDAI et ClinESSDAI et la présence des manifestations systémiques ont été effectuées en utilisant les données à l'inclusion.

### a) ANA

Les données d'évolution des ANA ont été disponibles pour 203 patients. **82,2% sont restés stables** tout au long du suivi : **négatifs chez 12,3%** (25/203) des patients et **positifs chez 69,9%** (142/203).

**Chez 27 patients (13,3%), les ANA étaient négatifs à l'inclusion, puis positifs** lors du contrôle biologique. Parmi eux, 3 étaient sous traitement immunosuppresseur (RTX, MTX ou

sulfasalazine). Le titre des ANA était supérieur ou égal à 1/320 dans 12 cas, à 1/160 dans 6 cas et à 1/80 dans 9 cas.

**9 patients (4,4%) ont eu un dosage positif des ANA à l'inclusion, puis négatif par la suite.**

Le titre au moment de l'inclusion était supérieur ou égal à 1/320 dans 5 cas, à 1/160 dans 3 cas et 1/80 dans 1 cas. 3 patients étaient sous traitement par RTX, MTX ou Ig intraveineuses.

Nous avons remarqué une différence statistique entre les groupes d'évolution du statut d'ANA en ce qui concerne le taux moyen de la fraction du complément C4 : les patients qui négativent leur taux d'ANA, ont des taux de C4 significativement plus élevés par rapport à ceux avec des ANA stables (p=0,02) (tableau 7). De plus, les patients qui négativent leur ANA ont moins d'Ac anti-SSA par rapport aux deux autres groupes (p=0,002).

Tableau 7. Comparaison des patients selon l'évolution au cours du suivi des ANA

<b>Évolution des ANA</b>	<b>Stable</b>	<b>Négatif-Positif</b>	<b>Positif - Négatif</b>	<b>p</b>
<b>Nombre</b>	167	27	9	
<b>Age (années)</b> <i>Moyenne (ET)</i>	57,2 (11,2)	56 (9,9)	60,5 (14,9)	0,77
<b>ESSDAI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	5,17 (5,4)	4,4 (5,3)	5,3 (6,8)	0,53
<b>ClinESSDAI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	5 (5,7)	4,7 (6,4)	5,7 (7,5)	0,67
<b>Manifestations systémiques (%)</b> <i>Données disponibles</i>	61,5 101/164	40,7 11/27	66,7 6/9	0,11
<b>CTC (%)</b> <i>Données disponibles</i>	23,3 39/167	11,1 3/27	33,3 3/9	0,26
<b>IS (%)</b> <i>Données disponibles</i>	11,3 19/167	3,7 1/27	11,1 1/9	0,47
<b>HCQ (%)</b> <i>Données disponibles</i>	38,9 65/167	33,3 9/27	44,4 4/9	0,79
<b>Anti-SSA + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	67,3 107/159	38,4 10/26	25 2/8	<b>0,002*</b>
<b>Anti-SSB + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	41,7 66/158	23,0 6/26	12,5 1/8	0,06
<b>IgG</b> <i>Moyenne (ET) g/L</i>	16 (9,4)	16,2 (17,3)	23,4 (30,8)	0,43

<b>Cryoglobuline + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	23,3 36/155	24,0 6/25	0,0 0/9	0,26
<b>β2-microglobuline</b> <i>Moyenne (ET)</i>	2,3 (0,8)	2,2 (1,4)	2,0 (0,5)	0,06
<b>C3</b> <i>Moyenne (ET) mg/L</i>	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	1,4 (0,2)	0,07
<b>C4</b> <i>Moyenne (ET) mg/L</i>	0,2 (0,1)	0,3 (0,2)	0,3 (0,08)	<b>0,02*</b>
<b>FR + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	44,8 70/156	26,9 7/27	37,5 3/8	0,18
<b>Composant monoclonal + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	19,2 28/146	5,0 1/20	22,2 2/9	0,28

ET: écart type, % :valeur exprimée en pourcentage, mg/jour : valeur exprimée en milligrammes par litre, g/L : valeur exprimée en grammes par litre, ESSDAI: The EULAR Sjögren's syndrome Disease Activity Index, ESSPRI: the EULAR Sjögren's syndrome Patient Reported Index, CTC: corticoïdes, IS: immunosuppresseurs, ANA : anticorps anti-nucléaires, FR: facteurs rhumatoïdes, HCQ: hydroxychloroquine

*p\** : association significative entre les trois groupes d'évolution (stable, apparition, disparition) définie par un  $p < 0,05$

#### b) Anticorps anti-SSA

Concernant les Ac anti-SSA, les données étaient disponibles pour 189 patients. Parmi eux, **89,9% avaient une évolution stable (dosage négatif chez 62 patients (32,8%) et positif chez 108 (57,1%)).**

**10 patients (5,3%) ont eu un dosage négatif à l'inclusion qui est devenu positif** par la suite (dont 1 patient sous RTX) et 9 patients (dont 1 sous RTX et MTX) ont eu un dosage positif qui s'est négativé au cours du suivi.

**Chez 2 patients (1,0%), les Ac anti-SSA étaient positifs à l'inclusion, puis négatifs** durant le suivi. Parmi eux, un patient était sous traitement immunosuppresseurs par RTX.

La présence des ANA à l'inclusion est la seule donnée revenue significative lors de la comparaison des groupes d'évolution ( $p=0,001$ ) (tableau 8).

Tableau 8. Comparaison des patients selon l'évolution au cours du suivi des Ac anti-SSA.

Évolution des anti-SSA	Stable	Négatif-Positif	Positif-Négatif	p
<b>Nombre</b>	170	10	2	
<b>Age (années)</b> <i>Moyenne (ET)</i>	57,4 (11,1)	52,8 (12)	62 (4,2)	0,40
<b>ESSDAI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	5 (5,6)	3,6 (4,3)	5 (0,0)	0,55
<b>ClinESSDAI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	4,9 (6,0)	3,3 (5,0)	6 (0,0)	0,31
<b>Manifestations systémiques (%)</b> <i>Données disponibles</i>	59,2 99/167	30,0 3/10	100,0 2/2	0,09
<b>CTC (%)</b> <i>Données disponibles</i>	19,4 33/170	10,0 1/10	50,0 1/2	0,41
<b>IS (%)</b> <i>Données disponibles</i>	11,1 19/170	0,0 0/10	50,0 1/2	0,11
<b>HCQ (%)</b> <i>Données disponibles</i>	41,1 70/170	50,0 5/10	0,0 0/2	0,42
<b>ANA + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	78,5 128/163	30,0 3/10	50,0 1/2	<b>0,001*</b>
<b>Anti-SSB + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	37,8 64/169	30,0 3/10	50,0 1/2	0,82
<b>IgG</b> <i>Moyenne (ET) g/L</i>	16,7 (12,2)	10,4 (9,1)	17,2 (0,14)	0,18
<b>Cryoglobuline + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	22,3 35/157	50,0 5/10	0,0 0/1	0,12
<b>β2-microglobuline</b> <i>Moyenne (ET)</i>	2,3 (0,9)	2 (0,65)	2,6 (0,6)	0,31
<b>C3</b> <i>Moyenne (ET) mg/L</i>	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	1,27 (0,2)	0,54
<b>C4</b> <i>Moyenne (ET) mg/L</i>	0,3 (0,1)	0,3 (0,3)	0,3 (0,1)	0,07
<b>FR + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	40,6 65/160	30,0 3/10	50,0 1/2	0,77
<b>Composant monoclonal + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	14,9 22/147	25,0 2/8	0,0 0/1	0,68

ET: écart type, % :valeur exprimée en pourcentage, mg/jour : valeur exprimée en milligrammes par litre, g/L : valeur exprimée en grammes par litre, ESSDAI: The EULAR Sjögren's syndrome Disease Activity Index, ESSPRI: the EULAR Sjögren's syndrome Patient Reported Index, ANA : anticorps anti-nucléaires, CTC: corticoïdes, IS: immunosuppresseurs, FR: facteurs rhumatoïdes, HCQ: hydroxychloroquine

p\* : association significative entre les trois groupes d'évolution (stable, apparition, disparition) définie par un p<0,05



c) Anticorps anti-SSB

Les Ac anti-SSB ont été dosés à au moins deux reprises chez 179 patients. **Chez 88,7% des patients, ils sont restés stables : négatifs chez 103 patients (57,5%), et positifs chez 56 (31,2%). Le dosage est passé du positif au négatif chez 13 patients (7,2%)** dont 1 sous MTX.

**7 patients (3,9%) avaient des Ac anti-SSB négatifs à l'inclusion, puis positifs** au cours du suivi. Il s'agissait des patients qui avait des taux significativement plus élevés des IgG ( $p=0,005$ ) et des taux plus bas de la fraction C3 du complément ( $p=0,015$ ) en comparaison aux patients avec le statut anti-SSB stable (tableau 9). Aucun d'eux n'était sous traitement immunosuppresseur. Nous n'avons pas observé de cas de lymphome parmi ces patients.

Nous avons retrouvé une différence statistique entre les groupes d'évolution du statut des Ac anti-SSB et la présence des Ac anti-SSA à l'inclusion (tableau 9). En effet, tous les patients ayant positivé leur Ac anti-SSB avaient des Ac anti-SSA positifs à l'inclusion. De plus, ces patients avaient également des taux d'IgG statistiquement plus élevés comparés aux patients avec une évolution stable des Ac anti-SSB ( $p=0,004$ ).

Tableau 9. Comparaison des patients selon l'évolution au cours du suivi des Ac anti-SSB

<b>Évolution des anti-SSB</b>	<b>Stable</b>	<b>Négatif-Positif</b>	<b>Positif-Négatif</b>	<b>p</b>
<b>Nombre</b>	159	7	13	
<b>Age (années)</b> <i>Moyenne (ET)</i>	57,0 (11,2)	54,4 (15,8)	57,3 (8,76)	0,85
<b>ESSDAI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	4,9 (5,5)	6,5 (5,5)	3,9 (4,1)	0,36
<b>ClinESSDAI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	4,8 (6,0)	5,4 (6,7)	3,4 (4,11)	0,84
<b>Manifestations systémiques (%)</b> <i>Données disponibles</i>	56,6 90/159	42,8 3/7	53,8 7/13	0,25
<b>CTC (%)</b> <i>Données disponibles</i>	18,8 30/159	0,0 0/7	7,6 1/13	0,27
<b>IS (%)</b> <i>Données disponibles</i>	9,5 15/159	0,0 0/7	23,1 3/13	0,19
<b>HCQ (%)</b> <i>Données disponibles</i>	40,0 64/159	57,1 4/7	46,1 6/13	0,63
<b>ANA + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	74,2 112/151	71,4 5/7	84,6 11/13	0,69

<b>Anti-SSA + (%)</b>	57,8	100,0	84,6	
<i>Données disponibles</i>	92/159	6/6	11/13	<b>0,02*</b>
<b>Cryoglobuline + (%)</b>	27,4	42,8	41,6	
<i>Données disponibles</i>	32/146	3/7	5/12	0,15
<b>IgG</b>				
<i>Moyenne (ET) g/L</i>	16,3 (12,7)	21,5 (5,9)	16,7 (5,3)	<b>0,006*</b>
<b>β2-microglobuline</b>				
<i>Moyenne (ET)</i>	2,3 (0,9)	2,5 (0,7)	2,4 (0,5)	0,18
<b>C3</b>				
<i>Moyenne (ET) mg/L</i>	1,2 (0,3)	0,9 (0,2)	1,2 (0,3)	0,05
<b>C4</b>				
<i>Moyenne (ET) mg/L</i>	0,2 (0,1)	0,2 (0,1)	0,3 (0,3)	0,64
<b>FR + (%)</b>	40,2	71,4	46,1	
<i>Données disponibles</i>	60/149	5/7	6/13	0,25
<b>Composant monoclonal + (%)</b>	15,7	20,0	12,5	
<i>Données disponibles</i>	22/140	1/5	1/8	0,93

ET: écart type, % :valeur exprimée en pourcentage, mg/jour : valeur exprimée en milligrammes par litre, g/L : valeur exprimée en grammes par litre, ESSDAI: The EULAR Sjögren's syndrome Disease Activity Index, ESSPRI: the EULAR Sjögren's syndrome Patient Reported Index, CTC: corticoïdes, IS: immunosuppresseurs, FR: facteurs rhumatoïdes, HCQ: hydroxychloroquine

p\* : association significative entre les trois groupes d'évolution (stable, apparition, disparition) définie par un p<0,05

#### d) Cryoglobuline

Le suivi de la cryoglobulinémie a été effectué chez 323 patients. **Chez 255 (85,1%) patients, ce dosage a été stable (négatif chez 241 et positif chez 34).**

**Chez 24 patients (7,4%), la cryoglobuline est apparue pendant le suivi** : il s'agissait dans la majorité des cas d'une cryoglobuline polyclonale (n=13), suivie par la cryoglobuline mixte avec composante monoclonale (n=4), puis monoclonale (n=3) et non typable (n=3). 4 de ces patients étaient sous traitement par RTX, 1 sous MTX, 1 sous léflunomide et 1 sous azathioprine (AZA). Un patient a développé un lymphome au cours du suivi.

**Chez d'autres 24 patients, la cryoglobuline était présente à l'inclusion, puis n'était plus détectée** pendant le suivi : 2 patients étaient sous RTX, 2 sous AZA et 1 sous Ig intraveineuses. Il n'y a pas eu de différence statistique entre les trois groupes d'évolution (tableau 10).

Tableau 10. Comparaison des patients selon l'évolution au cours du suivi de la cryoglobulinémie

Évolution de la cryoglobuline	Stable	Négatif-Positif	Positif-Négatif	p
<b>Nombre</b>	275	24	24	
<b>Age (années)</b> <i>Moyenne (ET)</i>	57,8 (12,2)	58,8 (10,3)	56,3 (10,9)	0,61
<b>ESSDAI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	4,9 (5,8)	3,95 (4,1)	5,6 (6,6)	0,62
<b>ClinESSDAI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	4,9 (6,3)	3,9 (4,5)	4,1 (6,3)	0,54
<b>Manifestations systémiques (%)</b> <i>Données disponibles</i>	52,3 143/273	50,0 12/24	42,8 9/21	0,58
<b>CTC (%)</b> <i>Données disponibles</i>	22,5 62/274	20,8 5/24	25,0 6/24	0,94
<b>IS (%)</b> <i>Données disponibles</i>	11,2 31/275	16,6 4/24	4,1 1/24	0,38
<b>HCQ (%)</b> <i>Données disponibles</i>	38,3 105/274	0,25 6/24	29,1 7/24	0,31
<b>ANA + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	75,2 197/262	80,9 17/21	77,3 17/22	0,82
<b>Anti-SSA + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	59,7 151/253	59,0 13/22	60,8 14/23	0,99
<b>Anti-SSB+ (%)</b> <i>Données disponibles</i>	34,7 86/248	33,3 7/21	36,3 8/22	0,98
<b>β2-microglobuline</b> <i>Moyenne (ET)</i>	2,3 (0,9)	2,2 (0,8)	2,1 (0,4)	0,54
<b>IgG</b> <i>Moyenne (ET) g/L</i>	17,7 (16,6)	13,9 (4,5)	12,6 (6,1)	0,66
<b>C3</b> <i>Moyenne (ET) mg/L</i>	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	0,75
<b>C4</b> <i>Moyenne (ET) mg/L</i>	0,2 (0,1)	0,2 (0,1)	0,3 (0,3)	0,17
<b>FR + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	43,3 113/261	43,5 10 /23	39,1 9/23	0,92
<b>Composant monoclonal + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	14,5 35/241	13,3 2/15	19,0 4/21	0,84

ET: écart type, % :valeur exprimée en pourcentage, mg/jour : valeur exprimée en milligrammes par litre, g/L : valeur exprimée en grammes par litre , ESSDAI: The EULAR Sjögren's syndrome Disease Activity Index, ESSPRI: the EULAR Sjögren's syndrome Patient Reported Index, ANA : anticorps anti-nucléaires, CTC: corticoïdes, IS: immunosuppresseurs, FR: facteurs rhumatoïdes, HCQ: hydroxychloroquine

p\*: association significative entre les trois groupes d'évolution (stable, apparition, disparition) définie par un p<0,05

e) Facteurs rhumatoïdes

Nous disposons des données de suivi des FR chez 63 patients (77,7%). Parmi eux, l'évolution était stable dans 49 cas : 14 négatifs (22,2%) et 35 positifs (55,5%). Chez 12 patients (19%) dont 2 sous RTX, les FR étaient négatifs, puis positifs par la suite.

La situation contraire a été observée dans deux cas (positif en négatif) : les patients concernés étaient sous RTX, dont un pour le lymphome.

Nous avons observé une différence significative entre l'évolution des FR et les taux de complément C3 : les patients avec des FR stables avaient des taux de C3 plus élevés en comparaison avec les deux autres groupes (p=0,04 pour le groupe « positif-négatif » et p=0,014 pour le groupe « négatif-positif »). Il existe également un lien statistique entre la présence d'une gammopathie monoclonale et l'évolution des FR (p=0,0008) : on retrouve plus fréquemment le composant monoclonal dans le groupe qui positive les FR au cours du suivi comparé au groupe avec une évolution stable (tableau 11).

Tableau 11. Comparaison des patients selon l'évolution au cours du suivi des FR

Évolution des FR	Stable	Négatif-Positif	Positif- Négatif	p
<b>Nombre</b>	49	12	2	
<b>Age (années)</b> <i>Moyenne (ET)</i>	54,7 (11,9)	59,9 (9,8)	52,5 (12)	0,36
<b>ESSDAI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	5 (5,2)	6 (4,2)	10,5 (4,9)	0,09
<b>ClinESSDAI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	4,17 (5,5)	5,75 (4,2)	10,5 (4,9)	0,06
<b>Manifestations systémiques (%)</b> <i>Données disponibles</i>	55,3 26/47	75,0 9/12	100,0 2/2	0,23
<b>CTC (%)</b> <i>Données disponibles</i>	28,5 14/49	8,3 1/12	50,0 1/2	0,25
<b>IS (%)</b> <i>Données disponibles</i>	14,3 7/49	16,6 2/12	0,0 0/2	0,73
<b>HCQ (%)</b> <i>Données disponibles</i>	40,8 20/49	58,3 7/12	50,0 1/2	0,54
<b>ANA + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	84,4 38/45	91,6 11/12	100,0 2/2	0,15

<b>Anti-SSA + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	77,7 35/45	75,0 9/12	0,0 0/2	0,73
<b>Anti-SSB+ (%)</b> <i>Données disponibles</i>	48,9 22/45	30,0 4/12	50,0 1/2	0,62
<b>β2-microglobuline</b> <i>Moyenne (ET)</i>	2,3 (0,9)	2,0 (0,6)	3,9 (0,9)	0,12
<b>IgG</b> <i>Moyenne (ET) g/L</i>	16,3 (9,5)	15,7 (5,2)	12,8 (2,6)	0,77
<b>C3</b> <i>Moyenne (ET) mg/L</i>	1,2 (0,2)	1,02 (0,3)	0,8 (0,1)	<b>0,009*</b>
<b>C4</b> <i>Moyenne (ET) mg/L</i>	0,2 (0,1)	0,2 (0,1)	NR	-
<b>Cryoglobuline + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	52,2 23/44	18,2 2/11	100,0 1/1	-
<b>Composant monoclonal + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	6,2 2/32	27,2 3/11	100,0 2/2	<b>0,0008*</b>

ET: écart type, % :valeur exprimée en pourcentage, mg/jour : valeur exprimée en milligrammes par litre, g/L : valeur exprimée en grammes par litre, ESSDAI: The EULAR Sjögren's syndrome Disease Activity Index, ESSPRI: the EULAR Sjögren's syndrome Patient Reported Index, CTC: corticoïdes, IS: immunosuppresseurs, FR: facteurs rhumatoïdes, HCQ: hydroxychloroquine, NR : non renseigné

p\* : association significative entre les trois groupes d'évolution (stable, apparition, disparition) définie par un p<0,05

#### f) Complément C3

Le dosage de la fraction C3 du complément a été suivi chez 87 patients. **Dans 86,2% celui-ci était normal tout au long de suivi (75 patients).** Un patient avait un complément C3 au-dessous de la normale sur plus de deux prélèvements.

**10 patients (11,5%) ont vu leur taux de complément C4 baisser** entre l'inclusion et les visites de suivi : parmi eux, 7 patients étaient sous immunosuppresseurs (1 sous belimumab (BLM), 2 MTX, 1 RTX, 1 AZA, 1 sous cyclophosphamide (CPM) puis mycophénolate mofétil (MPM) et un sous CPM puis AZA). Les patients dont les taux de complément ont baissé avaient des taux de β2-microglobuline significativement plus élevés (p=0,007) et des taux de complément C4 plus bas (p=0,009) en comparaison au groupe avec une évolution stable. Il existe également une différence statistique entre les trois groupes et la présence d'un composant monoclonal : les effectifs indiquent qu'il y aurait plus de patients avec une gammopathie monoclonale dans le groupe dont les taux de C3 baissent en comparaison avec le groupe stable (tableau 12).

**Un patient (sous RTX) a normalisé ses taux de complément C3.**

Tableau 12. Comparaison des patients selon l'évolution au cours du suivi du complément C3

Évolution C3	Stable	Bas-Normal	Normal-Bas	p
<b>Nombre</b>	76	1	10	
<b>Age (années)</b> <i>Moyenne (ET)</i>	57,5 (11,1)	44 (0,0)	56,2 (15,3)	0,45
<b>ESSDAI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	4,4 (5,8)	7 (0,0)	7 (5,2)	0,30
<b>ClinESSDAI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	3,8 (6,0)	7 (0,0)	5,2 (5,8)	0,34
<b>Manifestations systémiques (%)</b> <i>Données disponibles</i>	57,1 33/76	100,0 1/1	60,0 6/10	0,06
<b>CTC (%)</b> <i>Données disponibles</i>	17,1 13/76	0,0 0/1	30,0 3/10	0,55
<b>IS (%)</b> <i>Données disponibles</i>	9,2 7/76	0,0 0/1	0,0 0/10	0,95
<b>HCQ (%)</b> <i>Données disponibles</i>	34,2 26/76	0,0 0/1	50,0 5/10	0,51
<b>ANA + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	71,9 54/70	100,0 1/1	100,0 10/10	0,21
<b>Anti-SSA + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	61,1 44/72	100,0 1/1	77,7 7/9	0,48
<b>Anti-SSB+ (%)</b> <i>Données disponibles</i>	33,8 24/71	0,0 0/1	40,0 4/10	0,72
<b>IgG</b> <i>Moyenne (ET) g/L</i>	16,9 (16,7)	10,9 (0)	15,1 (8,2)	0,72
<b>β2-microglobuline</b> <i>Moyenne (ET)</i>	2,2 (0,8)	4,6 (0)	2,8 (0,8)	<b>0,007*</b>
<b>Cryoglobuline + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	37,3 25/67	NR	44,4 4/9	0,71
<b>FR + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	51,8 34/75	100,0 1/1	80,0 8/10	0,06
<b>C3</b> <i>Moyenne (ET) mg/L</i>	1,2 (0,3)	NR	1,0 (0,1)	-
<b>C4</b> <i>Moyenne (ET) mg/L</i>	0,2 (0,1)	0,1 (0)	0,2 (0,1)	<b>0,008*</b>
<b>Composant monoclonal + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	12,0 7/58	NR	25,0 1/4	<b>0,04*</b>

ET: écart type, % :valeur exprimée en pourcentage, mg/jour : valeur exprimée en milligrammes par litre, g/L : valeur exprimée en grammes par litre , ESSDAI: The EULAR Sjögren's syndrome Disease Activity Index, ESSPRI: the EULAR Sjögren's syndrome Patient Reported Index, ANA : anticorps anti-nucléaires, CTC: corticoïdes, IS: immunosuppresseurs, FR: facteurs rhumatoïdes, HCQ: hydroxychloroquine, NR : non renseigné

*p\** : association significative entre les trois groupes d'évolution (stable, apparition, disparition) définie par un  $p < 0,05$

#### g) Complément C4

Les taux de la fraction C4 du complément ont été suivis chez 89 patients parmi lesquels **76 avaient des taux stables : 66 (74,1%) avec des taux normaux et 10 (11,2%) avec des taux bas.**

**Un patient a normalisé son hypocomplémentémie C4 au cours du suivi** : il 'agissait d'un patient atteint d'un lymphome et sous traitement par RTX.

**7 patients (7,8%) ont vu leur taux de complément C4 baisser au-dessous de la normale.** Parmi eux, 3 patients étaient sous immunosuppresseurs : 1 sous AZA, 1 sous BLM, 1 sous RTX en raison du co-traitement de son lymphome. Les patients dont les taux de complément C4 ont baissé avaient des taux de la fraction C3 plus élevés ( $p=0,02$ ) en comparaison au groupe avec une évolution stable (tableau 13).

Tableau 13. Comparaison des patients selon l'évolution au cours du suivi du complément C4.

Évolution C4	Stable	Bas-Normal	Normal-Bas	p
<b>Nombre</b>	76	2	7	
<b>Age (années)</b> <i>Moyenne (ET)</i>	58,2 (10,8)	57,0 (18,4)	60,4 (15,2)	0,72
<b>ESSDAI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	4,2 (5,7)	4,5 (3,5)	5,6 (3,9)	0,47
<b>ClinESSDAI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	3,7 (6,1)	3,5 (4,9)	5,3 (4,6)	0,50
<b>Manifestations systémiques (%)</b> <i>Données disponibles</i>	36,8 28/76	50,0 1/2	71,4 5/7	0,43
<b>CTC (%)</b> <i>Données disponibles</i>	11,8 9/76	0,0 0/2	28,6 2/7	0,63
<b>IS (%)</b> <i>Données disponibles</i>	5,2 4/76	0,0 0/2	14,3 1/7	0,12
<b>HCQ (%)</b> <i>Données disponibles</i>	26,3 20/76	0,0 0/2	42,8 3/7	0,53
<b>ANA + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	27,3 47/71	100,0 2/2	71,4 5/7	0,66
<b>Anti-SSA + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	50,0 36/72	100,0 2/2	71,4 5/7	0,47
<b>Anti-SSB+ (%)</b>	22,2	50,0	42,8	

<i>Données disponibles</i>	16/72	1/2	3/7	0,79
<b>β2-microglobuline</b>				
<i>Moyenne (ET)</i>	2,2 (0,7)	3,5 (1,6)	2,8 (1,7)	0,16
<b>IgG</b>				
<i>Moyenne (ET) g/L</i>	16,8 (17,4)	12,1 (1,6)	11,9 (8,9)	0,71
<b>C3</b>				
<i>Moyenne (ET) mg/L</i>	1,2 (0,3)	0,9 (0,2)	1,4 (0,4)	<b>0,02*</b>
<b>FR + (%)</b>	36,8	100,0	71,4	
<i>Données disponibles</i>	28/76	2/2	5/7	0,17
<b>Cryoglobuline + (%)</b>	29,4	100,0	0,0	
<i>Données disponibles</i>	20/68	1/1	0/6	0,06
<b>Composant monoclonal + (%)</b>	14,5	50,0	0,0	
<i>Données disponibles</i>	8/55	1/2	0/6	0,21

ET: écart type, % :valeur exprimée en pourcentage, mg/jour : valeur exprimée en milligrammes par litre, g/L : valeur exprimée en grammes par litre, ESSDAI: The EULAR Sjögren's syndrome Disease Activity Index, ESSPRI: the EULAR Sjögren's syndrome Patient Reported Index, ANA : anticorps anti-nucléaires, CTC: corticoïdes, IS: immunosuppresseurs, FR: facteurs rhumatoïdes, HCQ: hydroxychloroquine  
p\* : association significative entre les trois groupes d'évolution (stable, apparition, disparition) définie par un p<0,05

#### h) β2-microglobuline

25 patients ont eu au moins deux dosages de la β2-microglobuline au cours du suivi : celle-ci était **stable chez 20 patients : négative pour 10 (40%) et augmentée pour 10 (40%)**.

**Chez 2 patients (8%), la β2-microglobuline a augmenté au cours du suivi** en passant de la valeur normale à élevée (>2,3mg/L). Un de ces patients était sous traitement immunosuppresseur par MTX et RTX.

**La β2-microglobuline augmentée s'est normalisée chez 3 patients (12%)** dont 2 sous immunosuppresseurs (1 sous AZA et 1 sous MTX).

Tableau 14. Comparaison des patients selon l'évolution au cours du suivi de la β2-microglobuline.

<b>Évolution de la β2-microglobuline</b>	<b>Stable</b>	<b>Négative-Positive</b>	<b>Positive-Négative</b>	<b>p</b>
<b>Nombre</b>	20	3	2	
<b>Age (années)</b>				
<i>Moyenne (ET)</i>	51,3 (11,5)	52,3 (7,5)	60,5 (0,7)	0,32
<b>ESSDAI</b>				



<i>Moyenne (ET)</i>	5,1 (4,8)	12,3 (10,5)	11,0 (4,2)	0,16
<b>ClinESSDAI</b>				
<i>Moyenne (ET)</i>	4,4 (5,2)	10,3 (10,5)	10 (5,6)	0,29
<b>Manifestations systémiques (%)</b>	45,0	66,7	50,0	
<i>Données disponibles</i>	9/20	2/3	1/2	0,29
<b>CTC (%)</b>	30,0	66,7	50,0	
<i>Données disponibles</i>	6/20	2/3	1/2	0,42
<b>IS (%)</b>	10,0	33,3	100,0	
<i>Données disponibles</i>	2/20	1/3	0/2	0,44
<b>HQC (%)</b>	45,0	66,7	100,0	
<i>Données disponibles</i>	9/20	2/3	2/2	0,29
<b>ANA + (%)</b>	68,4	100,0	100,0	
<i>Données disponibles</i>	13/19	2/2	2/2	0,42
<b>Anti-SSA + (%)</b>	88,9	100,0	100,0	
<i>Données disponibles</i>	16/18	3/3	2/2	0,74
<b>Anti-SSB+ (%)</b>	42,1	100,0	100,0	
<i>Données disponibles</i>	8/19	3/3	2/2	0,06
<b>FR + (%)</b>	55,0	100,0	100,0	
<i>Données disponibles</i>	11/20	3/3	2/2	0,45
<b>IgG</b>				
<i>Moyenne (ET) g/L</i>	15,3 (9,5)	15,1 (3,8)	20,3 (8)	0,68
<b>C3</b>				
<i>Moyenne (ET) mg/L</i>	1,1 (0,2)	1,2 (0,1)	1,0 (0,1)	0,65
<b>C4</b>				
<i>Moyenne (ET) mg/L</i>	0,21 (0,11)	0,15 (0,1)	NR	0,65
<b>Cryoglobuline + (%)</b>	55,5	100,0	66,7	
<i>Données disponibles</i>	10/18	3/3	2/3	0,18
<b>Composant monoclonal + (%)</b>	15,4		100,0	
<i>Données disponibles</i>	2/13	NR	1/1	-

*ET: écart type, % :valeur exprimée en pourcentage, mg/jour : valeur exprimée en milligrammes par litre, g/L : valeur exprimée en grammes par litre, ESSDAI: The EULAR Sjögren's syndrome Disease Activity Index, ESSPRI: the EULAR Sjögren's syndrome Patient Reported Index, ANA : anticorps anti-nucléaires, CTC: corticoïdes, IS: immunosuppresseurs, FR: facteurs rhumatoïdes, HCQ: hydroxychloroquine, NR : non renseigné*  
*p\* : association significative entre les trois groupes d'évolution (stable, apparition, disparition) définie par un p<0,05*

#### i) Gammopathie monoclonale

La recherche d'une gammopathie monoclonale a été réalisée à l'inclusion et au cours du suivi chez 254 patients. **Chez 172 patients (67,7%), elle était négative tout au long du suivi.**

**21 patients (8,3%) ont présenté une gammopathie monoclonale persistante,** majoritairement IgG kappa (n=5), suivie par IgM kappa (n=4), IgG lambda (n=3), IgM lambda (n=2), présence de lambda, d'IgG isolée (n=2) et IgA kappa, kappa ou IgM isolée (n=1).

**Chez 45 patients (17,7%), le composant monoclonal est apparu au cours du suivi** avec principalement IgG kappa (n=19), IgG (n=7), IgM kappa (n=5), IgM et IgM lambda (n=3), IgG lambda (n=2) et de façon isolée lambda (n=2), kappa (n=1), IgA (n=1), IgG avec IgM (n=1) et IgG avec IgA (n=1). Il s'agissait de patients qui à l'inclusion avaient des taux plus élevés d'ANA et un recours plus fréquent aux immunosuppresseurs en comparaison avec le groupe stable (tableau 15). Au cours du suivi, 13 de ces patients étaient sous traitement immunosuppresseur : 8 sous MTX, 3 sous RTX, 2 sous AZA et 1 sous MPM. Deux patients ont développé un lymphome.

**Chez 16 patients (6,3%), la gammopathie monoclonale était présente à l'inclusion puis n'était plus détectée** durant le suivi : Il s'agissait principalement d'une IgG kappa (n=6), kappa isolée (n=4), IgM lambda (n=2), IgG isolée (n=3) et IgM isolé (n=2). Parmi eux, 3 patients avaient un lymphome. Quatre patients étaient traités par RTX (deux lymphomes) et deux par MTX. Nous avons observé des taux de complément C3 plus élevés dans ce groupe comparé aux patients avec une gammopathie stable ( $p=0,019$ ) et à ceux chez qui le composant monoclonal apparaissait au fil du temps ( $p=0,016$ ) (Tableau 15).

Tableau 15. Comparaison des patients selon l'évolution au cours du suivi du composant monoclonal.

<b>Évolution de la gammopathie monoclonale</b>	<b>Stable</b>	<b>Positive-Négative</b>	<b>Négative-Positive</b>	<b>p</b>
<b>Nombre</b>	193	16	45	
<b>Age (années)</b> <i>Moyenne (ET)</i>	58,5 (11,3)	58,8 (13,1)	58,0 (10,9)	0,98
<b>ESSDAI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	4,6 (5,3)	5,9 (4,9)	5,3 (5,4)	0,20
<b>ClinESSDAI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	4,7 (5,8)	5,5 (5,6)	5,2 (5,9)	0,67
<b>Manifestations systémiques (%)</b> <i>Données disponibles</i>	52,8 102/193	62,5 10/16	62,2 28/45	0,49
<b>CTC (%)</b> <i>Données disponibles</i>	19,6 38/193	40,0 4/16	3,3 15/45	0,11

<b>IS (%)</b>	9,3	6,2	22,2	
<i>Données disponibles</i>	18/193	1/16	10/45	<b>0,01*</b>
<b>HCQ (%)</b>	34,7	31,2	35,5	
<i>Données disponibles</i>	67/193	5/16	16/45	0,71
<b>ANA + (%)</b>	71,6	87,5	88,3	
<i>Données disponibles</i>	134/187	14/16	38/43	<b>0,03*</b>
<b>Anti-SSA + (%)</b>	54,6	62,5	74,4	
<i>Données disponibles</i>	100/183	10/16	32/43	0,06
<b>Anti-SSB+ (%)</b>	29,6	43,7	40,0	
<i>Données disponibles</i>	53/179	7/16	16/40	0,27
<b>β2-microglobuline</b>				
<i>Moyenne (ET)</i>	2,2 (0,9)	2,6 (1,1)	2,3 (0,9)	0,45
<b>IgG</b>				
<i>Moyenne (ET) g/L</i>	16,1 (14,7)	26,8 (26,9)	15,5 (10,2)	0,37
<b>C3</b>				
<i>Moyenne (ET) mg/L</i>	1,2 (0,23)	1,3 (0,3)	1,1 (0,3)	<b>0,02*</b>
<b>C4</b>				
<i>Moyenne (ET) mg/L</i>	0,2 (0,1)	0,2 (0,1)	0,5 (0,1)	0,82
<b>Cryoglobuline + (%)</b>	13,0	40,0	10,0	
<i>Données disponibles</i>	24/185	6/15	4/40	0,11
<b>FR + (%)</b>	38,0	42,8	77,2	
<i>Données disponibles</i>	71/187	6/14	23/44	0,22

ET: écart type, % :valeur exprimée en pourcentage, mg/jour : valeur exprimée en milligrammes par litre, g/L : valeur exprimée en grammes par litre, ESSDAI: The EULAR Sjögren's syndrome Disease Activity Index, ESSPRI: the EULAR Sjögren's syndrome Patient Reported Index, ANA : anticorps anti-nucléaires, CTC: corticoïdes, IS: immunosuppresseurs, FR: facteurs rhumatoïdes, HCQ: hydroxychloroquine  
*p\** : association significative entre les trois groupes d'évolution (stable, apparition, disparition) définie par un  $p < 0,05$

#### j) Gammaglobulinémie

La gammaglobulinémie a été dosée chez 337 patients à l'inclusion et au cours du suivi : parmi eux, **218 (64,7%) avaient des taux normaux, 77 (22,8%) avaient des taux augmentés à plus de 16g/L et 2 (0,59%) avaient des taux bas (<5g/L) de façon permanente.**

42 patients (12,4%) ont modifié leur taux d'IgG au fil du temps. **L'hypergammaglobulinémie s'est normalisée dans 32 cas (9,4%),** parmi lesquels 3 patients étaient sous RTX, 1 sous AZA, 1 sous MTX et 1 sous Ig intraveineuses. Chez 2 patients, nous avons observé la survenue d'un lymphome.

**2 patients (0,59%) avec une hypogammaglobulinémie ont normalisé leurs taux,** dont 1 patient sous MTX.

**Le taux d'IgG a baissé au-dessous de 5g/L chez 3 patients (0,89%),** dont 2 patients sous RTX (un dans le contexte de lymphome).

**Enfin, dans 5 cas (1,4%), le taux d'IgG a augmenté au-dessus du 16g/L :** 2 patients étaient sous RTX et 1 sous MPM.

Il existe une différence significative entre les groupes d'évolution des IgG et la présence de cryoglobulinémie et de composant monoclonal ( $p=0,02$ ). En effet, la fréquence de la gammopathie monoclonale est inférieure chez les patients qui normalisent leur taux d'IgG au cours du suivi comparés aux patients avec une évolution stable (tableau 16).

Tableau 16. Comparaison des patients selon l'évolution au cours du suivi du taux d'IgG.

Évolution IgG	Stable	Hypo-normal	Normal-hypo	Hyper-normal	Normal-hyper	P
<b>Nombre</b>	295	2	3	32	5	
<b>Age (années)</b> <i>Moyenne (ET)</i>	58,3 (11,7)	49,0 (7,1)	52,0 (7,5)	54,3 (14,6)	53,6 (15,5)	0,14
<b>ESSDAI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	4,8 (5,5)	3,0 (1,4)	3,7 (2,9)	4,3 (5,2)	3,0 (2,4)	0,99
<b>ClinESSDAI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	4,8 (5,9)	2,0 (2,8)	2,3 (4,0)	3,7 (5,7)	3,2 (2,4)	0,64
<b>Manifestations systémiques (%)</b> <i>Données disponibles</i>	53,2 157/295	50,0 1/2	33,3 1/3	43,7 14/32	60,0 3/5	0,78
<b>CTC (%)</b> <i>Données disponibles</i>	21,7 64/295	0,0 0/2	33,3 1/3	21,8 7/32	20,0 1/5	0,94
<b>IS (%)</b> <i>Données disponibles</i>	11,5 34/295	0,0 0/2	33,3 1/3	3,1 1/32	40,0 2/5	0,13
<b>HQC (%)</b> <i>Données disponibles</i>	36,9 109/295	0,0 0/2	33,3 1/3	37,5 12/32	60,0 3/5	0,67
<b>ANA + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	74,3 209/281	100,0 2/2	66,7 2/3	89,6 26/29	100,0 5/5	0,21
<b>Anti-SSA + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	58,8 164/279	100,0 1/1	100,0 3/3	76,9 20/26	80,0 4/5	0,15
<b>Anti-SSB+ (%)</b> <i>Données disponibles</i>	33,9 92/271	0,0 0/1	33,3 1/3	53,8 14/26	40,0 2/5	0,32
<b>β2-microglobuline</b> <i>Moyenne (ET)</i>	2,3 (0,8)	2,4 (0,3)	3,1 (1,4)	2,5 (1,2)	2,3 (0,7)	0,38

<b>IgG</b>						
<i>Moyenne (ET) g/L</i>	14,3 (7,9)	2,4 (4,3)	10,5 (1,4)	17,2 (4,7)	10,9 (5,5)	-
<b>C3</b>						
<i>Moyenne (ET) mg/L</i>	1,2 (0,2)	1,6 (0,8)	1,1 (0,5)	1,2 (0,3)	1,3 (0,4)	0,68
<b>C4</b>						
<i>Moyenne (ET) mg/L</i>	0,2 (0,1)	0,3 (0,12)	0,2 (0,1)	0,2 (0,1)	0,2 (0,1)	0,24
<b>Cryoglobuline + (%)</b>	16,4	50,0	100,0	20,7	0,0	
<i>Données disponibles</i>	45/274	1/2	2/2	6/29	0/3	<b>0,02*</b>
<b>Composant monoclonal + (%)</b>	14,0	50,0	66,7	4,1	0,0	
<i>Données disponibles</i>	36/257	1/2	2/3	1/24	0/4	<b>0,02*</b>
<b>FR + (%)</b>	41,1	100,0	100,0	58,0	40,0	
<i>Données disponibles</i>	116/282	2/2	2/2	18/31	2/5	0,16

*ET: écart type, % :valeur exprimée en pourcentage, mg/jour : valeur exprimée en milligrammes par litre, g/L : valeur exprimée en grammes par litre, ESSDAI: The EULAR Sjögren's syndrome Disease Activity Index, ESSPRI: the EULAR Sjögren's syndrome Patient Reported Index, ANA : anticorps anti-nucléaires, CTC: corticoïdes, IS: immunosuppresseurs, FR: facteurs rhumatoïdes, HCQ: hydroxychloroquine*

*p\* : association significative entre les cinq groupes d'évolution (stable, apparition d'hyperIgG et d'hypolG, disparition d'hyperIgG et d'hypolG) définie par un p<0,05*

## En résumé,

Tableau 17 : Variations immunologiques au sein de la cohorte ASSESS

Anomalie immunologique	Cohorte ASSESS
<b>ANA</b>	178/203 (87,7%) Dont 151 à l'inclusion (74,4%) - apparition : 27 cas (13,3%) - disparition : 9 cas (4,4%)
<b>Anti-SSA</b>	120/189 (63,4%) Dont 110 à l'inclusion (58,2%) - apparition : 10 cas (5,3%) - disparition : 2 cas (1,0%)
<b>Anti-SSB</b>	76/179 (42,4%) Dont 69 à l'inclusion (38,5%) - apparition : 7 cas (3,9%) - disparition : 13 cas (7,2%)
<b>Facteurs rhumatoïdes</b>	49/63 (77,7%) Dont 37 à l'inclusion (76,8%) - apparition : 12 cas (19,0%) - disparition : 2 cas (3,1%)
<b>Cryoglobulinémie</b>	82/323 (25,4%) Dont 58 à l'inclusion (17,9%) - apparition : 24 cas (7,4%) - disparition : 24 cas (7,4%)
<b>Hypergammaglobulinémie</b>	114/337 (33,8%) Dont 109 à l'inclusion (32,3%) - apparition : 5 cas (1,5%) - disparition : 32 cas (9,5%)
<b>Hypogammaglobulinémie</b>	5/337 (1,5%) Dont 2 à l'inclusion (0,6%) -apparition : 3 cas (0,9%)
<b>Augmentation de <math>\beta</math>2-microglobuline</b>	15/25 (60,0%) Dont 12/25 à l'inclusion (48,0%) - normalisation : 2 cas (8,0%) - augmentation : 3 cas (9,0%)
<b>C3</b>	12/87 (13,8%) <0,80mg/L 11 cas à l'inclusion (12,6%) -apparition 10 cas (11,5%) -disparition : 1 cas (1,1%)
<b>C4</b>	12/89 (19,1%) <0,15mg/L 17 cas < à l'inclusion (19,1%) -apparition 7 cas (7,8%) -disparition : 1 cas (1,1%)
<b>Composante monoclonale</b>	82/254 (32,2%) Dont à l'inclusion 37 (3,9%) - apparition : 45 cas (17,7%) - disparition : 16 cas (6,3%)

### C. Impact des variations immunologiques sur l'activité de la maladie

#### a) Lien entre le score ClinESSDAI et les marqueurs immunologiques

Nous avons disposé de 862 données du score ClinESSDAI et du nombre de marqueurs immunologiques présents au moment du calcul du score d'activité. Dans la grande majorité, **un ou deux marqueurs immunologiques étaient présents (839/862)** parmi les FR, la cryoglobulinémie, le composant monoclonal et la présence d'hyper- ou d'hypogammaglobulinémie. Les résultats des moyennes et des écarts-types du ClinESSDAI en fonction du nombre de marqueurs immunologiques sont rapportés dans le tableau 18. Aucun lien significatif n'a été retrouvé entre les différents groupes avec  $p=0,437$ .

Tableau 18. Scores ClinESSDAI et nombre des marqueurs immunologiques présents.

Marqueurs immunologiques (nombre)	ClinESSDAI						p
	Nombre	Moyenne	Écart-type	Médiane	Minimum	Maximum	
0	6	4,67	7,26	0,00	0	15	
1	573	4,28	5,82	2,00	0	39	
2	266	5,01	6,33	2,00	0	27	
3	17	4,59	5,60	0,00	0	16	
<b>Total</b>	862	4,51	5,98	2,00	0	39	

*\*nombre de marqueurs immunologiques parmi hyper- ou hypogammaglobulinémie, facteurs rhumatoïdes, cryoglobulinémie et composant monoclonal*

*p\* : association significative entre les quatre groupes déterminée en fonction du nombre de marqueurs immunologiques définie par un  $p<0,05$*

**Il n'y a aucune différence significative du score ClinESSDAI en fonction du nombre de marqueurs immunologiques présents au moment de l'évaluation avec  $p=0,437$ .**

#### b) Valeur prédictive du changement du statut immunologique sur l'évolution clinique

Comme expliqué dans la partie méthodologique, nous avons défini chaque changement d'état clinique entre deux consultations par trois états selon le score clinique ClinESSDAI (poussée si  $\text{ClinESSDAI} \geq 5$ ) : l'aggravation, la stabilité, l'amélioration. Les variations du statut immunologique ont été définies par l'aggravation (augmentation du nombre de marqueurs



présents), l'amélioration (diminution du nombre de marqueurs), la stabilité ou la discordance par rapport à la visite précédente d'un des trois marqueurs immunologiques parmi la hyper- ou hypogammaglobulinémie, le composant monoclonal ou la cryoglobulinémie.

Dans 12% des cas, l'aggravation biologique a été suivie par une aggravation clinique avec le passage de la rémission à la maladie active. L'amélioration biologique a été suivie d'une amélioration clinique (passage de la maladie active à la rémission) dans 10,8% des cas. **Dans la majorité des cas de notre étude (81,7%), les statuts immunologiques et cliniques sont restés stables.** Selon les analyses statistiques, il n'existe pas de différence significative entre la variation immunologique au temps t-1 et celle de l'activité clinique au temps t avec  $p=0,30$  (tableau 19).

Tableau 19. La relation entre le changement immunologique au temps t-1 et l'évolution du ClinESSDAI au temps t (selon le statut activité/rémission)

Changement immunologique au t-1 *	Évolution du ClinESSDAI par rapport à la dernière consultation disponible			Total	p
	AGGRAVATION	STABILITE	AMELIORATION		
AGGRAVATION	17 12,0%	106 74,6%	19 13,4%	142 100,0%	0,30
STABILITE	79 9,2%	699 81,7%	78 9,1%	856 100,0%	
AMELIORATION	9 6,1%	123 83,1%	16 10,8%	148 100,0%	
DISCORDANCE	3 16,7%	13 72,2%	2 11,1%	18 100,0%	
Total	108 9,3%	941 80,3%	115 9,9%	1164 100,0%	

\**parmi hyper- ou hypogammaglobulinémie, facteurs rhumatoïdes, cryoglobulinémie, composant monoclonal*

*p\* : association significative entre les quatre groupes de changement immunologique (aggravation, stabilité, amélioration, discordance) définie par un  $p<0,05$*

Nous avons ensuite réalisé les analyses de la relation entre les changements immunologiques et l'évolution du ClinESSDAI en précisant la sévérité d'activité de la maladie, définie comme modérée pour ClinESSDAI $\geq$ 5 et élevée  $\geq$ 14. Les résultats sont rapportés dans le tableau 20. Il n'y a pas de différence statistique significative entre l'évolution clinique et biologique avec  $p=0,29$ .

Tableau 20. La relation entre le changement immunologique au visite V-1 et l'évolution du ClinESSDAI à la visite V (selon le niveau d'activité).

Changement immunologique au t-1 *	Évolution du ClinESSDAI par rapport à la dernière consultation disponible (passage activité modérée/élevée)			Total	p
	AGGRAVATION	STABILITE	AMELIORATION		
AGGRAVATION	21 14,8%	97 68,3%	24 16,9%	142 100,0%	0,29
STABILITE	101 11,8%	655 76,5%	100 11,7%	856 100,0%	
AMELIORATION	12 8,1%	117 79,1%	19 12,8%	148 100,0%	
DISCORDANCE	3 17,6%	12 70,6%	2 11,8%	17 100,0%	
Total	137 11,8%	881 75,8%	145 12,5%	1163 100,0%	

\*parmi hyper- ou hypogammaglobulinémie, facteurs rhumatoïdes, cryoglobulinémie et composant monoclonal

p\* : association significative entre les quatre groupes de changement immunologique (aggravation, stabilité, amélioration, discordance) définie par un  $p < 0,05$

**Aucune différence significative n'a été observée entre la variation immunologique au temps t-1 et celle de l'activité clinique au temps t avec  $p=0,30$ . Cette différence reste non significative lors de la précision du seuil d'activité clinique (modérée/élevée) avec  $p=0,29$ .**

#### D. Le profil biologique selon l'évolution clinique

L'activité de la maladie entre la première et la dernière consultation selon le score ClinESSDAI est restée stable chez 257 patients sur 351 avec des données disponibles (73,2%) : en rémission dans 175 cas (49,8%) et en poussée dans 82 cas (23,3%). 39 patients se sont aggravés au cours du suivi (11,1%), tandis que 55 (15,7%) ont évolué vers la rémission. Les caractéristiques de chaque groupe sont présentées dans le tableau 21.

Selon les analyses, il existe une différence statistique entre les groupes d'évolution clinique selon le nombre de marqueurs biologiques présents à l'inclusion ( $p=0,04$ ). La présence

de la gammopathie monoclonale à l'inclusion était la seule donnée biologique statistiquement en lien avec l'évolution clinique au cours du SSp ( $p=0,006$ ) (tableau 20).

**Il existe une différence statistique entre les groupes d'évolution clinique selon le nombre de marqueurs biologiques présents à l'inclusion ( $p=0,04$ ). Aucune différence significative n'a été observée lors des analyses de chaque paramètre immunologique en dehors de la présence du composant monoclonal.**

Tableau 21. Comparaison des patients selon l'évolution du score ClinESSDAI au cours du suivi.

	Rémission- Rémission	Rémission-Poussée	Poussée-Poussée	Poussée-rémission	p
<b>Nombre</b>	175	39	82	55	
<b>Age</b> (années) <i>Moyenne (ET)</i>	56,7 (11,8)	55,8 (13,6)	59,6 (11,4)	57,9 (12,8)	0,3
<b>ESSDAI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	1,3 (1,4)	1,5 (1,4)	11,6 (5,4)	8,8 (4,1)	-
<b>ClinESSDAI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	1,0 (1,4)	1,1 (1,5)	12,1 (5,6)	9,3 (4,2)	-
<b>ESSPRI</b> <i>Moyenne (ET)</i>	15,6 (6,3)	15,8 (6,4)	16,9 (6,4)	16,7 (6,0)	0,37
<b>Manifestations systémiques (%)</b> <i>Données disponibles</i>	26,1 45/172	30,7 12/39	100,0 80/80	100,0 55/55	-
<b>Nombre de paramètres biologiques</b> <i>Données disponibles (%)</i>					<b>0,04*</b>
<b>0</b>	58/175 (33,1)	8/39 (20,5)	14/82 (17,1)	12/55 (21,8)	
<b>1</b>	43/175 (24,6)	12/39 (30,7)	21/82 (25,6)	16/55 (29,0)	
<b>2</b>	22/175 (12,6)	6/39 (15,4)	20/82 (24,4)	9/55 (16,3)	
<b>3</b>	37/175 (21,1)	10/39 (25,6)	12/82 (14,6)	12/55 (21,8)	
<b>4</b>	14/175 (8,0)	1/39 (2,5)	9/82 (10,9)	3/55 (5,4)	
<b>5</b>	1/175 (0,0)	2/39 (5,1)	6/82 (7,3)	2/55 (3,6)	
<b>ANA + (%)</b> <i>Données disponibles</i>	74,8 122/163	82,3 28/34	73,7 56/76	76,9 40/52	0,78
<b>Ac anti-SSA + (%)</b>	61,7	54,3	67,1	56,0	0,51

<i>Données disponibles</i>	100/162	19/35	47/70	28/50	
<b>Ac anti-SSB+ (%)</b>	33,9	42,8	37,8	32,6	0,72
<i>Données disponibles</i>	55/162	15/35	25/66	15/46	
<b>β2-microglobuline</b>					0,08
<i>Moyenne (ET)</i>	2,2 (0,7)	2,4 (0,9)	2,5(1,06)	2,2 (0,8)	
<b>IgG</b>					0,72
<i>Moyenne (ET) g/L</i>	14,8 (6,4)	19,9 (18,1)	16,5 (16,)	18,8 (17,6)	
<b>C3</b>				1,2 (0,3)	0,80
<i>Moyenne (ET) mg/L</i>	1,2 (0,2)	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)		
<b>C4</b>				0,2 (0,1)	0,57
<i>Moyenne (ET) mg/L</i>	0,2 (0,07)	0,3 (0,2)	0,2 (0,2)		
<b>Cryoglobuline + (%)</b>	14,1	17,6	21,9	16,6	0,45
<i>Données disponibles</i>	22/156	6/34	16/73	8/48	
<b>Composant monoclonal + (%)</b>	7,5	13,3	25	11,9	<b>0,006*</b>
<i>Données disponibles</i>	11/147	4/30	16/64	5/42	
<b>FR + (%)</b>	43,7	48,7	37,5	48,0	0,56
<i>Données disponibles</i>	73/167	19/39	30/80	25/52	

ET: écart type, % :valeur exprimée en pourcentage, mg/jour : valeur exprimée en milligrammes par litre, g/L : valeur exprimée en grammes par litre, ESSDAI: The EULAR Sjögren's syndrome Disease Activity Index, ESSPRI: the EULAR Sjögren's syndrome Patient Reported Index, CTC: corticoïdes, IS: immunosuppresseurs, FR: facteurs rhumatoïdes, HCQ: hydroxychloroquine

p\* : association significative entre les quatre groupes d'évolution clinique(rémission/rémission, poussée/rémission, poussée/poussée, remission/poussée) définie par un p<0,05 définie par un p<0

## IV. DISCUSSION

D'après les analyses des données de la cohorte française ASSESS, **l'évolution des anomalies immunologiques** (parmi les ANA, les anti-SSA, les anti-SSB, la cryoglobuline, le FR, la  $\beta$ 2-microglobuline, le complément, le composant monoclonale et la gammaglobulinémie) **reste stable tout au long de l'évolution**. Certaines modifications du statut immunologique, notamment l'apparition d'hypocomplémentémie, d'hypogammaglobulinémie ainsi que la disparition du composant monoclonal, semblent être induites par **l'utilisation des traitements immunosuppresseurs**. Nous n'avons observé **aucune différence significative entre le nombre de marqueurs immunologiques présents à un moment donné et le score clinique ClinESSDAI** ( $p=0,437$ ). **La variation immunologique ne permet pas de prédire l'évolution de l'activité clinique** ( $p=0,30$ ).

### A. Interprétation et confrontation des résultats aux données de la littérature

#### a) Représentativité de la cohorte

Afin de vérifier si la cohorte française ASSESS est représentative de la population des patients atteints de SSp, nous avons comparé les résultats à l'inclusion de notre cohorte à ceux des autres grandes cohortes multicentriques. Nous avons choisi de comparer uniquement les cohortes européennes du fait d'éventuelles différences phénotypiques et génotypiques (65). Toutes les cohortes rapportées incluent les patients atteints de SSp selon les critères AECG. Les résultats comparatifs sont rapportés dans le tableau 22. **La cohorte ASSESS est comparable aux autres cohortes** : 93-95% des femmes d'âge moyen entre 46,0 et 58,7 ans. Les taux des ANA varient entre 60,1 et 83,2% (59% pour la cohorte ASSESS), avec 48,2-83,2% d'anti-SSA (59% pour ASSESS) et 26,7-53% d'anti-SSB (32,7% pour ASSESS). En revanche, les taux des FR restent moins élevés (42% comparé aux 48-56,6% pour les autres cohortes) alors qu'on observe paradoxalement une forte prévalence de la cryoglobulinémie (16,6% versus 5,3-11%) et de la baisse du complément C4 (25,8% versus 9-20,3%).

La différence de prévalence des anomalies biologiques entre les cohortes peut être due aux différentes méthodes de mesure avec l'utilisation des réactifs et des seuils de significativité des mesures biologiques variables selon les laboratoires. De plus, les différences entre les études peuvent être expliquées par le génotype des patients. Selon l'étude multicentrique et internationale de Brito-Zeron et al. portant sur les phénotypes de 8310 SSp en fonction de la

géolocalisation et de l'ethnicité, les patients d'Europe du Nord ont moins d'ANA (OR=0,67 IC95% 0,58-0,78)), d'Ac anti-SSA et SSB (OR 0.69, IC95% 0.60 to 0.79), d'hypocomplémentémie C3 (OR 0.76, IC95% 0.62 to 0.93) mais plus de FR (OR 1.62, IC95% 1.41 to 1.86) comparés aux patients des pays d'Europe du Sud (65).

Tableau 22. Comparaison de la cohorte ASSESS aux résultats des plus grandes cohortes européennes multicentriques

Caractéristiques	Cohorte ASSESS	Brito-Zeron et al., 2016 Cohorte GEAS-SS (4)	Sepulveda et al., 2017 Cohorte DISSECT (66)	Baldini et al., 2014 (3)	Ioannidis et al., 2002 (59)	Collins et al., 2012 Cohorte UKRPPS (67)	Ramos-Casals et al., 2008 Cohorte GEMESS (21)
Patients	395	1045	967	1115	723	549	1010
Femmes (%)	368 (93,1)	982 (94,0)	899 (93,0)	1067 (95,7)	681 (94,2)	(94,8)	937 (93,0)
Age moyen à l'inclusion, année (ET)	57,8 (12,1)	54 ans (15,1)	46 (-)	57,5 (13,7)	52,8 (-)	58,2 (-)	58,7 (0,5)
Suivi moyen, année (ET)	-	9,7 (-)	8,8 (7,6)	5,8 (6,5)	-	-	6 (0,3)
ESSDAI moyen (ET)	4,8 (5,5)	5,9 (6,7)	-	-	-	-	
ANA + (%)	272 (68,9)	947 (90,8)	718 (74,2)	941 (84,4)	569 (80,5)	330 (60,1)	859 (85,0)
Anti-SSA + (%)	228 (59,0)	773 (74,0)	653 (67,5)	762 (68,3)	316 (48,2)	457 (83,2)	518 (52,0)
Anti-SSB + (%)	129 (32,7)	476 (46,0)	405 (41,8)	410 (36,8)	170 (26,7)	372 (67,7)	343 (34,0)
Facteurs rhumatoïdes + (%)	157 (42,0)	538 (53,0)	-	582 (52,2)	342 (51,7)	311 (56,6)	467 (48,0)
Cryoglobuline + (%)	58 (16,6)	79 (11,0)	-	59 (5,3)	-	-	62 (10,0)
Baisse de C3 (%)	35 (9,3)	96 (10,0)	-	176 (15,8)	17 (2,8)	-	67 (9,0)
Baisse de C4 (%)	96 (25,8)	123 (12,0)	-	124 (11,1)	122 (20,3)	-	66(9,0)
Hypergammaglobulinémie (%)	108 (29,3)	-	-	530 (47,5)	-	-	-
β2-microglobuline augmenté (%)	142 (38,4)	-	-		-	-	-
Gammapathie monoclonale + (%)	45 (14,0)	77 (9,4)	-		-	-	-



## b) Évolution des paramètres immunologiques par rapport aux autres cohortes

Trois études se sont intéressées à l'évolution des anomalies immunologiques au cours du SSp. **Les résultats de la cohorte ASSESS sont comparables à ceux retrouvés dans les autres cohortes** (tableau 22). Les anomalies immunologiques ont tendance à rester stables au cours du suivi à long terme.

Cependant, nous avons remarqué quelques différences.

Premièrement, nous avons été surpris par une prévalence des Ac à l'inclusion de la cohorte ASSESS supérieure à celle de la cohorte de Fauchais et al., et cela étant valable pour les ANA, les Ac anti-SSA et anti-SSB, comme pour les FR. Ce constat est d'autant plus étonnant que les patients inclus dans la cohorte de Fauchais et al. avaient une activité de la maladie plus importante (74% des patients avec des manifestations systémiques vs. 58,5% dans la cohorte ASSESS) et donc étaient susceptibles d'avoir des anomalies immunologiques plus fréquentes. Les dosages biologiques ont été réalisés avec les mêmes techniques dans les deux études, mais malheureusement, nous ne disposons pas de seuils de positivité des différents paramètres pouvant expliquer ces écarts importants.

Ensuite, une modification du statut de la gammaglobulinémie a été constatée chez 10,6% de nos patients, comparé à 51% chez Fauchais et al. (37) et 9,8% chez Baimpa et al. (55). Les taux d'IgG se sont normalisés chez 9,4% des cas de la cohorte ASSESS contre uniquement 4,7% de la cohorte de Fauchais et al. L'équipe de Pertovaara a observé également une diminution significative des taux d'IgG ( $p < 0,0001$ ) au cours du suivi et ceci indépendamment de l'utilisation des différents traitements (61). Les auteurs expliquent cette baisse par une diminution de l'activité inflammatoire du SSp ou un développement d'une hémopathie lymphoïde. L'augmentation parallèle des concentrations moyennes du complément C3 favoriserait la première hypothèse.

Au contraire, les taux d'IgG ont augmenté chez uniquement 1,5% des cas dans notre cohorte comparé à 9,8% de la cohorte de Baimpa et al. (55).

L'influence de l'activité inflammatoire peut expliquer les taux bas d'hypergammaglobulinémie ainsi que l'absence de leur évolution chez nos patients : en effet, il s'agit de patients peu actifs avec CRP moyenne à l'inclusion de 5,5 mg/L (ET 8,15). De plus, dans le groupe qui normalise les

taux d'IgG, seulement deux patients avaient des taux de la CRP supérieurs à 10mg/L à l'inclusion. Il est également important de souligner les seuils de significativité différents notamment entre notre cohorte et celle de Baimpa et al. qui considère une hypergammaglobulinémie à partir de 20g/L et une hypogammaglobulinémie au-dessous du 8g/L expliquant les prévalences et les évolutions divergentes.

Dans 14,8% des cas, le statut de la cryoglobulinémie a changé au cours du temps dans la cohorte ASSESS, alors que dans les autres cohortes l'évolution était stable, même si minoritaire avec uniquement 6 disparitions (4,7%) dans celle de Fauchais et al. et 19 apparitions (3,5%) dans celle de Baimpa et al. (37,55). Ceci peut être expliqué par la centralisation des dosages dans ces deux études, contrairement à la cohorte ASSESS.

Quant aux taux d'hypocomplémentémie C3 et C4, ils sont difficilement comparables du fait des différences dans les valeurs de référence utilisées dans les études (tableau 23).

Enfin, nous avons remarqué une apparition du composant monoclonal chez 17,7% des cas contre seulement 3,7% dans la cohorte de Baimpa et al. (55), qui ont pourtant retrouvé la même fréquence du composant monoclonal à l'inclusion.

Tableau 23. Comparaison des résultats d'évolution des paramètres immunologiques de l'étude aux autres cohortes.

<b>Anomalie immunologique</b>	<b>Cohorte ASSESS</b>	<b>Fauchais et al. (37)</b>	<b>Pertovaara et al. (61)</b>	<b>Baimpa et al. (55)</b>
<b>ANA</b>	178/203 (87,7%) Dont 151 à l'inclusion (74,4%) - apparition : 27 cas (13,3%) - disparition : 9 cas (4,4%)	316/445 (71%) -apparition : 31 cas (7,0%) -disparition : 21 cas (4,7%)	74/110 (67,0%) -apparition : 18 (16,0%)	
<b>Anti-SSA</b>	120/189 (63,4%) Dont 110 à l'inclusion (58,2%) - apparition : 10 cas (5,3%) - disparition : 2 cas (1,0%)	212/445 (48%) 176 (39%) au diagnostic -Apparition : 34 cas (8,0%) -Disparition : 8 cas (1,7%)		
<b>Anti-SSB</b>	76/179 (42,4%) Dont 69 à l'inclusion (38,5%) - apparition : 7 cas (3,9%) - disparition : 13 cas (7,2%)	102 /445 (23,0%) -apparition : 37 cas (8,0%) -disparition : 6 cas (1,3%)		
<b>Facteurs rhumatoïdes</b>	49/63 (77,7%) Dont 37 à l'inclusion (76,8%) - apparition : 12 cas (19,0%) - disparition : 2 cas (3,1%)	184/445 (41,0%) 168 (37,7%) au diagnostic	51/110 (46,0%) -apparition : 31 (28,0%)	
<b>Cryoglobulinémie</b>	82/323 (25,4%) Dont 58 à l'inclusion (17,9%) - apparition : 24 cas (7,4%) - disparition : 24 cas (7,4%)	68/445 (15,0%) 41 (9,2%) au diagnostic -disparition : 6 cas (1,3%)		236/536 (44,0%) au diagnostic - apparition : 19 cas (3,5%)
<b>Hypergammaglobulinémie</b>	114/337 (33,8%) Dont 109 à l'inclusion (32,3%) - apparition : 5 cas (1,5%) - disparition : 32 cas (9,5%)	225/445 (51,0%) 201 (45,0%) au diagnostic -disparition : 21 cas (4,7%)		141/536 au diagnostic (26,3%) -apparition : 53 cas (9,9%)
<b>Hypogammaglobulinémie</b>	5/337 (1,5%) Dont 2 à l'inclusion (0,6%)			16/536 au diagnostic (3,0%)

	-apparition : 3 cas (0,9%)			-apparition 15 cas (2,8%)
<b>Augmentation de <math>\beta</math>2-microglobuline</b>	15/25 (60,0%) Dont 12/25 à l'inclusion (48,0%) - normalisation : 2 cas (8,0%) - augmentation : 3 cas (9,0%)			
<b>C3</b>	12/87 (13,8%) <0,80mg/L 11 cas à l'inclusion (12,6%) -apparition 10 cas (11,5%) -disparition : 1 cas (1,1%)			C3 <0,75mg/L 47/536 (8,8%) au diagnostic - disparition : 28 cas (5,2%)
<b>C4</b>	12/89 (19,1%) <0,15mg/L 17 cas < à l'inclusion (19,1%) -apparition 7 cas (7,8%) -disparition : 1 cas (1,1%)			C4 <0,10mg/L 21/ 536 (3,9%) au diagnostic - disparition : 15 cas (2,3%)
<b>Composante monoclonale</b>	82/254 (32,2%) Dont à l'inclusion 37 (3,9%) - apparition : 45 cas (17,7%) - disparition : 16 cas (6,3%)			21/536 (3,9%) au diagnostic - apparition : 20 cas (3,7%)

## c) Facteurs influençant l'évolution immunologique

### **1. Médicaments**

Dans la cohorte ASSES, nous avons observé une baisse des IgG au-dessous des normes chez 3 patients dont 2 traités par le RTX. De plus, nous avons constaté une disparition du composant monoclonal chez 16 patients, dont quasiment la moitié était sous traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur (6/16). Seulement 2 patients ont normalisé leurs taux des FR, tous sous RTX.

Enfin, la majorité des patients qui ont développé une hypocomplémentémie C3 ou C4 était sous traitement par immunosuppresseurs. Il peut s'agir d'effet secondaire du traitement, mais également d'un marqueur de niveau élevé d'activité de la maladie justifiant la mise en place du traitement agressif.

Au contraire, l'évolution des ANA, comme des Ac anti-SSA et anti-SSB, mais également de la cryoglobulinémie, ne semble pas être influencée par les différents traitements.

#### **RITUXIMAB**

Chez les patients atteints de SSp avec des taux élevés de cytokines et chémokines, le traitement par RTX résulte en une diminution rapide et temporaire des cellules B à 5-12 semaines du traitement (68). Par conséquent, il a été observé dans les essais cliniques une modification des marqueurs d'activité lymphocytaire. Une revue systématique de la littérature de Cornec et al. a étudié l'effet biologique du RTX dans les connectivites (69). Le taux de gammaglobulines baisse après une seule cure, tout en restant dans les valeurs normales. La baisse est plus marquée pour les IgM que pour les IgG ou les IgA, de l'ordre de 30%. Après les cures répétées, le taux se stabilise, avec de rares cas d'hypogammaglobulinémie, comme constaté dans notre étude (uniquement 3 cas de novo d'hypogammaglobulinémie dont deux après le traitement). Les taux d'Ig ne baissent pas de façon majeure car elles sont principalement sécrétées par des plasmocytes matures, qui n'expriment pas de CD20 et ne sont donc pas affectées par le RTX.

Concernant la  $\beta$ 2-microglobuline, les résultats des études divergent : Pijpe et al. (70) ont montré des taux stables tandis que Devauchelle et al. (71) dans l'essai TEARS ont observé une

baisse significative après le traitement ( $p=0,004$ ), cependant les valeurs restaient dans les normes.

Par ailleurs, Gottenberg et al. ont rapporté des cas de disparition de la cryoglobulinémie après le traitement (72). Dans l'étude de Voulgarelis et al., sur 16 patients avec une cryoglobulinémie, on observe une négativation des taux de cryocrite (variation des moyennes de 77mg/L à 0mg/L) chez 9 patients suite à la chimiothérapie pour leur lymphome (25).

Enfin, le traitement par RTX utilisé chez les patients traités par le protocole R-CHOP pour un LMNH, diminue significativement les taux de FR (910 à 75UI/mL) et des ANA (1/800 à 1/100 avec  $p=0,027$ ) (73). Le taux de FR diminue de 30 à 60 % entre 3 et 6 mois, puis remonte progressivement vers la valeur de base, précédant la récurrence des symptômes cliniques (68,70). Dans les maladies auto-immunes, type lupus et sclérodémie systémique, les auteurs s'accordent sur une diminution du taux d'anti-DNA natifs, mais les résultats divergent concernant les autres Ac notamment les ANA (74–76). Les données de la littérature portant sur le SSp n'ont pas rapporté de modification de statut des ANA, ainsi que des Ac anti-SSA ni anti-SSB. Les auteurs des différentes études émettent l'hypothèse que certains Ac seraient produits par des clones de plasmocytes immatures ou de courte durée de vie et donc moins sensibles à la déplétion des LB (70,72,77).

## CORTICOIDES

L'effet des corticoïdes a été essentiellement rapporté dans la diminution de la production d'Ig, tant dans l'utilisation à court terme qu'à long terme. Ce phénomène est dû à la baisse de la synthèse des cytokines IL-1 à IL-6 et d'interféron- $\gamma$ , nécessaire à la production et à la différenciation des cellules immunitaires, mais également par un effet indirect sur les LB. L'hypogammaglobulinémie reste modérée de l'ordre de 4-5 g/L (78). Dans l'étude de Fauchais et al. (79), les dosages de la gammaglobulinémie se sont normalisés chez 21 patients, dont 9 sous corticoïdes et 12 spontanément. Dans la cohorte ASSESS, 32 patients normalisent leur taux d'IgG dont 8 sous traitement par corticothérapie.

## HYDROXYCHLOROQUINE

Certains auteurs suggèrent l'effet de l'HCQ sur la diminution du taux d'IgG. Une étude ancienne de Kruize et al. montrait une baisse significative d'IgG sous HCQ de 24,1 g/L (ET 3,0) à 1 an comparé à 19,9g/L (ET 7,2) sous placebo ( $p=0,02$ ) (79). Ces résultats vont dans le sens de ceux de Tishler et al. avec une diminution d'IgG de 23,5g/L (ET 4,6) à 15,6g/L (ET 3,1) après 1 an de traitement (80). Ceci serait dû à l'action des macrophages sur l'activation des LT dont les lymphokines sont nécessaires pour le switch lymphocytaire d'IgM à IgG. Il n'y aurait pas d'effet de l'HCQ sur l'évolution des FR ni des ANA (79). Cet effet de l'HCQ sur les Ig n'est pas retrouvé dans l'essai clinique JOQUER, qui comparait l'efficacité de l'HCQ vs placebo chez 120 patients atteints de SSp dans les grands centres français. A 48 semaines, les patients sous HCQ avaient une différence non significative du taux d'IgG (0,75g/L;  $p=0,85$ ) des patients sous placebo (81).

## AUTRES TRAITEMENTS IMMUNOSUPPESSEURS

L'effet biologique du MTX n'a jamais été étudié dans le SSp, cependant les études sur les patients atteints de PR, ne rapportent pas d'influence immunologique de ce traitement, notamment sur le FR ni les anti-CCP (51).

Les traitements par AZA, MPM et léflunomide influencent essentiellement la variation de la gammaglobulinémie avec une diminution des taux in vitro et in vivo du fait de l'action sur les cytokines pro-inflammatoire et sur la prolifération des LB et donc l'inhibition de la réponse humorale (82,83).

### **2. Techniques et conditions de prélèvement**

Dans notre cohorte comme dans celle de Fauchais et al., le pourcentage de patients qui positivent leur taux d'ANA, ainsi que d'Ac anti-SSA et SSB, est supérieur au pourcentage des patients qui normalisent leur statut immunologique. Ceci pourrait être expliqué par une augmentation de la sensibilité des techniques de dosages et de détection. De plus, dans notre étude, dans 8 cas sur 9 qui ont négativé leur statut d'ANA, les taux initiaux étaient entre 1/80 et 1/320. Il s'agit des dosages bas, à la limite de la significativité et pouvant être exposés au changement en fonction des techniques de prélèvements.

En effet, l'immunofluorescence indirecte sur cellules Hep-2 utilisée dans le dépistage des ANA a de nombreuses limites. La fluorescence observée peut avoir différents aspects, notamment : homogène ou diffus, périphérique, moucheté ou nucléolaire. En cas de résultat positif, le titre des ANA (1/80, 1/160...) correspond à la dilution du sérum à laquelle la fluorescence disparaît. L'interprétation des différents aspects de la fluorescence est parfois délicate et peut varier d'un observateur à l'autre.

De plus, comme mentionné plus haut, les protéines SSA et SSB, ont une localisation nucléaire ou cytoplasmique donnant un aspect moucheté et pouvant passer inaperçus.

Enfin, comme mentionné dans l'introduction de ce travail, les différences entre les dosages peuvent être expliquées par les conditions de prélèvements. En ce qui concerne la cryoglobulinémie, la température d'échantillon, le jeûne, la présence d'une hyponatrémie et de certains ions peuvent modifier la précipitation de cette Ig (57). Ces conditions strictes de prélèvement et parfois non respectées sont responsables d'une grande variabilité observée d'une consultation à l'autre au fil de notre étude.

Quant au dosage de l'hypergammaglobulinémie, celui-ci peut être sous-estimé en présence de polymères d'Ig et/ou d'immunocomplexes d'IgM ou IgG tels que les FR (64).

### **3. Age**

Certaines études émettent une hypothèse que la prévalence et l'incidence des anomalies immunologiques augmentent avec l'âge, même chez les sujets sains non atteints de pathologie auto-immune. Ceci peut être le reflet d'une défaillance des mécanismes de surveillance immunitaire qui survient avec l'âge par défaut de production et de maturation de cellules B naïves dans la moelle osseuse et la réduction de la diversification des cellules B dans le centre germinatif (84,85).

Ainsi, dans l'étude de Hooper et al. sur plus de 3000 sujets sains, les Ac (ANA, FR, Ac digestifs) ont été détectés chez 23,4% des 51-55 ans et de 47,8% des personnes âgées de plus de 85 ans. Les taux d'ANA étaient majoritairement inférieurs ou égaux à 1/160 (86). En effet, la présence d'ANA à faible taux n'est pas inhabituelle chez des sujets en bonne santé : selon une



étude de Tan et al. sur une population de sujets sains de 20 à 60 ans, des ANA positifs ont été mis en évidence chez 32% des individus avec une dilution de 1/40, 13% avec une dilution de 1/80, 5% avec une dilution de 1/160 et 3% avec une dilution de 1/320 (87).

La fréquence augmente également avec l'âge en ce qui concerne les autres paramètres immunologiques tels que les FR et la gammopathie monoclonale.

L'incidence annuelle de la MGUS est estimée chez les hommes à 120 pour 100 000 habitants à l'âge de 50 ans et augmente à 530 pour 100 000 habitants à l'âge de 90 ans. Les taux pour les femmes sont de 60 pour 100.000 habitants à l'âge de 50 ans et de 370 pour 100.000 habitants à l'âge de 90 ans (88). Ceci est expliqué par le fait qu'avec l'âge, le nombre de déclencheurs d'une stimulation antigénique ou la probabilité de répondre à un déclencheur augmentent et résultent en expansion clonale plasmocytaire, c'est à dire en gammopathie monoclonale (89).

En ce qui concerne les FR, dans la population saine, leurs taux augmentent significativement avec l'âge avec un OR à 2,39 (IC95% 1,28-4,49) pour la population saine de 75 ans comparée à la population entre 30 et 44 ans (90).

Toutefois, contrairement aux attentes, les études comparant des caractéristiques immunologiques des sujets jeunes aux sujets âgés atteints de SSp, ne mettent pas en évidence de différence significative entre les deux groupes avec même une tendance à une diminution des Ac anti-SSA et anti-SSB, de cryoglobulinémie et des FR chez les personnes âgées (91,92). L'expression légèrement moins excessive des caractéristiques immunologiques chez les plus âgés pourrait être due à la sénescence du système immunitaire (85).

Enfin, les taux d'IgG ont tendance à augmenter avec l'âge. Dans une étude italienne, il existe une différence significative des taux moyens d'IgG en fonction de l'âge avec  $p=0,0004$  (93). Il existe cependant une divergence entre une abondance d'Ig et une diminution de leur qualité, témoignant de la sénescence du système immunitaire avec une augmentation des LB mémoire et une perte de LB naïfs (84).

L'évolution des anomalies immunologiques peut donc être partiellement expliquée par le vieillissement progressif de la cohorte avec une apparition de certaines anomalies et une disparition des autres.

**Les variations immunologiques semblent être influencées par les traitements immunosuppresseurs et l'âge des patients. Les techniques des prélèvements sont également à prendre en compte lors de l'interprétation des résultats.**

#### **4. Présence d'autres anomalies immunologiques**

Comme mentionné dans l'introduction de ce travail, certains paramètres immunologiques peuvent influencer la présence des autres. Nous avons remarqué que leur présence à l'inclusion peut également avoir l'impact sur l'évolution biologique au cours du suivi.

Le rôle du complément semble crucial dans l'évolution immunologique des patients de notre cohorte. Ainsi, les groupes qui négativent leurs ANA et leur composant monoclonal ont tendance à avoir des taux plus élevés de complément C3 et/ou C4 à l'inclusion par rapport aux groupes stables. Au contraire, les patients qui positivent leur Ac anti-SSB et FR auraient des taux de la fraction C3 du complément plus bas. Il s'agirait principalement du reflet d'activité de la maladie avec l'hypocomplémentémie C3 et/ou C4 en cas de maladie active et donc de stimulation du système immunitaire résultant en production d'Ac.

Le composant monoclonal, en tant que marqueur d'activité lymphocytaire, favoriserait de son côté la production des FR.

L'évolution vers l'hypocomplémentémie C3 serait favorisée par la présence de  $\beta$ 2-microglobulinémie élevée et des taux bas de la fraction C4.

Nous avons également trouvé une différence significative entre les différents groupes d'évolution d'IgG et la présence de la cryoglobulinémie et de composant monoclonal, cependant il est difficile de conclure sur un lien du fait des effectifs limités des groupes.

**Les marqueurs d'activité lymphocytaire semblent être inter-dépendants : la présence des uns favoriserait la production des autres au cours de la maladie, témoignant de l'activité de la maladie.**

## 5. Autres facteurs

Plusieurs facteurs physiologiques et pathologiques peuvent induire la présence d'anomalies immunologiques.

La production transitoire des FR peut être induite par les infections (hépatites, endocardite, tuberculose) et la vaccination du fait de la stimulation immunitaire continue (94,95). De son côté, la  $\beta$ 2-microglobuline augmente lors des hémopathies ou d'insuffisance rénale (60). Quant aux ANA, ils peuvent être stimulés par la grossesse, en cas d'infection aigue ou chronique et être détectés plus fréquemment en cas d'antécédents familiaux de la maladie auto-immune (96,97).

### d) Influence de l'évolution des paramètres immunologiques sur l'activité clinique de la maladie

Nous n'avons pas observé de lien statistique entre le nombre de marqueurs immunologiques et l'activité clinique selon ClinESSDAI lors des consultations de suivi. Il n'y aurait pas non plus d'influence des variations immunologiques constatées lors de la consultation précédente sur l'activité clinique en cours. Ceci va à l'encontre de l'hypothèse que la variation immunologique pourrait prédire l'évolution clinique et donc de permettre une surveillance plus étroite des patients à risque tout au long du suivi.

Ce résultat peut être expliqué par les effectifs faibles dans différents groupes mais également l'activité stable selon ESSDAI et ClinESSDAI. En effet, les patients de la cohorte ASSESS sont majoritairement en activité faible avec une moyenne des scores d'activité de 4,8 à l'inclusion. La majorité des patients n'ont pas ou seulement un ou deux marqueurs immunologiques présents à l'inclusion (241/351 patients avec données disponibles). Peu de patients changent leur statut immunologique rendant nos analyses statistiquement peu puissantes.

Enfin, comme l'a suggéré l'équipe de Fauchais, la disparition de l'hypergammaglobulinémie ou des Ac anti-SSA au cours du suivi n'empêcherait pas la survenue des complications systémiques (37).

Dans l'introduction de notre travail, nous rapportons de multiples études qui démontrent le lien entre les différentes anomalies immunologiques et la survenue de manifestations systémiques. Notre étude confirme une différence significative entre les groupes d'évolution clinique et le nombre de marqueurs immunologiques présents à l'inclusion : parmi les patients qui évoluent défavorablement (aggravation ou persistance de la poussée), 12,4% des patients avaient cinq anomalies immunologiques présentes à l'inclusion contre 3,6% qui évoluent favorablement (persistance de la rémission ou amélioration de l'activité). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les groupes d'évolution et la présence de chaque marqueur immunologique à l'inclusion. Ceci peut être expliqué par la stabilité clinique de la cohorte, entraînant un manque de puissance.

## **B. Limites et forces de l'étude**

### a) Forces

La principale force de cette étude est qu'il s'agit d'**une large cohorte prospective et multicentrique** reflétant la vraie population des patients atteints de SSp en France. Le recueil des données a été fait avec **un questionnaire standardisé** commun à tous les centres, rempli par **des enquêteurs expérimentés**. Les prélèvements immunologiques ont été recueillis de façon annuelle, correspondant à l'évaluation clinique et biologique faite en pratique courante.

De plus, nous avons pu récupérer une partie des données manquantes en retournant dans les dossiers des patients sources des centres d'investigation parisiens, clermontois, montpelliérain et orléanais (280 patients au total). Par conséquent, **la majorité de nos analyses ont pu être effectuées sur un grand échantillon**. Uniquement 36 patients ne disposaient pas d'au moins deux prélèvements biologiques au cours du suivi (9,1%). Ainsi, les analyses d'évolution ont été effectuées sur des échantillons entre 87 et 339 patients (excepté pour les FR et la  $\beta$ 2-microglobuline).

## b) Limites

Notre étude présente également plusieurs limites.

Tout d'abord, par **défaut d'informatisation des données anciennes** de certains centres, nous n'avons pas pu avoir accès aux données complètes, en particulier celles avant l'année 2009. Du fait des données manquantes, les analyses des variations immunologiques et cliniques peuvent porter sur des **données recueillies à des dates espacées de plusieurs mois voire plusieurs années**.

Ensuite, l'analyse biologique a été centralisée à l'inclusion avec les mesures réalisées au CHU Bichat à Paris, réalisées avec les mêmes seuils et réactifs. Durant le suivi, **les dosages ont été répétés dans chaque centre, selon les habitudes et les normes de chaque laboratoire**. Nous avons choisi de considérer les normes utilisées à l'inclusion de l'étude, afin de pouvoir comparer les résultats, ce qui peut entraîner un certain **biais de mesure**. En effet, en analysant des données des laboratoires différents nous sommes exposés à **la variabilité des seuils de positivité, des systèmes de lecture** (ex. sensibilité du microscope), mais également **de la technique** elle-même. A titre d'exemple, l'immunoélectrophorèse a une sensibilité de 57% dans le dépistage des Ac anti-SSA comparée au 50% du test ELISA et 40% pour le Western Blot. La spécificité est respectivement de 52, 60 et 80% pour ces trois techniques (98).

Du fait de l'évolution stable des données biologiques, nous disposons d'**un nombre limité de patients** dans les groupes changeant de statut immunologique. Certaines analyses ont été effectuées sur des échantillons limités. Ceci se traduit par **un manque de puissance** important rendant impossible non seulement la mise en évidence d'une différence significative mais également l'interprétation des résultats.

Enfin, **la grande variabilité de certaines anomalies**, notamment du composant monoclonal et de la cryoglobulinémie nous a obligé de choisir la valeur de référence utilisée pour les analyses : nous avons arbitrairement choisi de comparer les évolutions entre la première et la dernière donnée disponible.

### C. Perspectives

L'évolution stable des anomalies immunologiques permet d'éviter la répétition de ces dosages immunologiques onéreux. En effet, nous avons démontré que le profil immunologique reste stable tout au long du suivi et ces changements n'impactent pas l'activité clinique de la maladie.

Les dosages immunologiques (complément C3/C4, immunoélectrophorèse des protéines sériques, cryoglobuline) réalisés en pratique courante puisqu'indispensables au calcul du score ESSDAI ont un coût annuel de 76,40 euros/patient (selon les tarifs de la Sécurité Sociale). En cas de dosage supplémentaire de la  $\beta$ 2-microglobuline, des FR et des ANA, ce prix s'élève à 132,80 euros. Considérant l'âge moyen du diagnostic de SSp à 56 ans et l'espérance de vie de 82,2 ans en France (selon les données de [date.worldbank.org](http://date.worldbank.org)), le dosage annuel coûterait donc près de **3500 euros par patient au cours de son suivi**.

Compte tenu de ce coût non négligeable et au vu de nos résultats, le suivi des patients devrait être basé sur les données du bilan initial avec le suivi rapproché des patients présentant des anomalies immunologiques. Le suivi systématique en cas d'absence d'anomalies est non seulement coûteux mais inutile puisqu'il ne permet pas de prédire l'évolution clinique des malades.

# ***CONCLUSION***

Grâce aux données de la cohorte française ASSESS, nous avons pu étudier dans ce travail l'évolution des anomalies immunologiques au cours du suivi des patients atteints de SSp. Nous avons prêté une attention particulière aux ANA, à la cryoglobulinémie, aux FR, à l'hypergammaglobulinémie, à la présence d'un composant monoclonal et à l'hypocomplémentémie C3/C4 considérés comme marqueurs d'activité lymphocytaire B et rentrant dans le calcul du score d'activité ESSDAI.

Les statuts biologiques et cliniques des patients sont restés majoritairement stables (81,7%) tout au long du suivi à long terme. Sur 862 données disponibles lors des consultations de suivi, nous avons remarqué la présence d'un ou deux marqueurs immunologiques dans 839 cas (97,3%), témoignant d'une faible activité lymphocytaire. Certaines modifications des anomalies immunologiques observées dans notre étude pourraient être dues à l'utilisation des traitements immunosuppresseurs, mais également aux changements de techniques de laboratoire et à la sénescence du système immunitaire. Selon nos analyses statistiques, l'évolution clinique ne serait pas en lien avec la variation immunologique constatée lors de la consultation précédente ( $p=0,30$ ).

Enfin, nous n'avons observé aucune différence significative entre le nombre de marqueurs immunologiques présents à la consultation et le score clinique ClinESSDAI calculé au même moment ( $p=0,437$ ). Toutefois, il existerait une différence statistique entre les groupes d'évolution clinique (rémission définie par ClinESSDAI $<5$  et poussée par ClinESSDAI $\geq 5$ ) selon le nombre de marqueurs biologiques présents à l'inclusion ( $p=0,04$ ). Ceci va dans le sens des données de la littérature démontrant le caractère prédictif de certains paramètres immunologiques.

Nos résultats concluent à une stabilité du profil biologique des patients avec SSp au cours du suivi et ce d'autant plus que le bilan initial est négatif. De plus, les modifications des paramètres biologiques ne permettent pas de prédire l'évolution clinique. En conclusion, la répétition de ces dosages immunologiques onéreux n'est pas pertinente en dehors du cas de présence de marqueurs d'activité lymphocytaire au moment du diagnostic. Ces résultats sont cependant à modérer par les limites de notre étude notamment le manque de puissance de certains résultats.



# ***BIBLIOGRAPHIE***

1. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2016 07;2:16047.
2. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Solans R, Camps M-T, Casanovas A, Sopeña B, et al. Systemic involvement in primary Sjogren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatol Oxf Engl*. 2014 Feb;53(2):321–31.
3. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, Priori R, Bartoloni E, Alunno A, et al. Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatol Oxf Engl*. 2014 May;53(5):839–44.
4. Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suárez-Cuervo C, Casanovas A, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):348–55.
5. Retamozo S, Gheitasi H, Quartuccio L, Kostov B, Corazza L, Bové A, et al. Cryoglobulinaemic vasculitis at diagnosis predicts mortality in primary Sjögren syndrome: analysis of 515 patients. *Rheumatol Oxf Engl*. 2016;55(8):1443–51.
6. Singh AG, Singh S, Matteson EL. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol Oxf Engl*. 2016 Mar;55(3):450–60.
7. Theander E, Jacobsson LTH. Relationship of Sjögren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008 Nov;34(4):935–947, viii–ix.
8. Maldini C, Seror R, Fain O, Dhote R, Amoura Z, De Bandt M, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis Care Res*. 2014 Mar;66(3):454–63.
9. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):1983–9.
10. Tengnér P, Halse AK, Haga HJ, Jonsson R, Wahren-Herlenius M. Detection of anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibody-producing cells in salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1998 Dec;41(12):2238–48.
11. Mariette X, Roux S, Zhang J, Bengoufa D, Lavie F, Zhou T, et al. The level of BLYS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2003 Feb;62(2):168–71.
12. Gottenberg J-E, Seror R, Miceli-Richard C, Benessiano J, Devauchelle-Pensec V, Dieude P, et al. Serum Levels of Beta2-Microglobulin and Free Light Chains of Immunoglobulins Are Associated with Systemic Disease Activity in Primary Sjögren's Syndrome. Data at Enrollment in the Prospective ASSESS Cohort. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 May 24;8(5).
13. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, 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 Jun;61(6):554–8.
14. Cornec D, Saraux A, Cochener B, Pers J-O, Jousse-Joulin S, Renaudineau Y, et al. Level of agreement between 2002 American-European Consensus Group and 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome and reasons for discrepancies.

- Arthritis Res Ther. 2014 Mar 19;16(2):R74.
15. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):9–16.
  16. Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman SJ, Theander E, Brun JG, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):382–9.
  17. Seror R, Theander E, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dörner T, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):859–66.
  18. Seror R, Meiners P, Baron G, Bootsma H, Bowman SJ, Vitali C, et al. Development of the ClinESSDAI: a clinical score without biological domain. A tool for biological studies. *Ann Rheum Dis*. 2016 Nov;75(11):1945–50.
  19. Fallah M, Liu X, Ji J, Försti A, Sundquist K, Hemminki K. Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: a nationwide cohort study. *Ann Oncol*. 2014 Oct 1;25(10):2025–30.
  20. Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjogren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1151–6.
  21. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Jul;87(4):210–9.
  22. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Jiménez-Hernández C, Jiménez-Hernández M, Nava-Zavala A, Riebeling C. Serologic features of primary Sjögren's syndrome: clinical and prognostic correlation. *Int J Clin Rheumatol*. 2012 Dec;7(6):651–9.
  23. Nocturne G, Virone A, Ng W-F, Le Guern V, Hachulla E, Cornec D, et al. Rheumatoid Factor and Disease Activity Are Independent Predictors of Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2016 Apr;68(4):977–85.
  24. Solans-Laqué R, López-Hernandez A, Bosch-Gil JA, Palacios A, Campillo M, Vilardell-Tarres M. Risk, predictors, and clinical characteristics of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Dec;41(3):415–23.
  25. Voulgarelis M, Ziakas PD, Papageorgiou A, Baimpa E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2012 Jan;91(1):1–9.
  26. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, Priori R, Bartoloni Bocci E, Carubbi F, et al. Biomarkers of lymphoma in Sjögren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: results of a multicenter study. *J Autoimmun*. 2014 Jun;51:75–80.
  27. Nishishinya MB, Pereda CA, Muñoz-Fernández S, Pego-Reigosa JM, Rúa-Figueroa I, Andreu J-L, et al. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2015 Jan;35(1):17–26.

28. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Primary Sjögren Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cited 2018 May 29]. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/cardiovascular-morbidity-and-mortality-in-primary-sjogren-syndrome-a-systematic-review-and-meta-analysis/>
29. Juarez M, Toms TE, de Pablo P, Mitchell S, Bowman S, Nightingale P, et al. Cardiovascular risk factors in women with primary Sjögren's syndrome: United Kingdom primary Sjögren's syndrome registry results. *Arthritis Care Res.* 2014 May;66(5):757–64.
30. Pérez-De-Lis M, Akasbi M, Sisó A, Diez-Cascon P, Brito-Zerón P, Diaz-Lagares C, et al. Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case-control study in 624 patients. *Lupus.* 2010 Jul;19(8):941–8.
31. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med.* 1978 Dec;89(6):888–92.
32. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Primary Sjögren's syndrome in the North East of England: a long-term follow-up study. *Rheumatol Oxf Engl.* 1999 Mar;38(3):245–53.
33. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bove A, Sentis J, Font J. Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatol Oxf Engl.* 2007 Aug;46(8):1359–62.
34. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2000 Apr;29(5):296–304.
35. Ter Borg EJ, Kelder JC. Development of new extra-glandular manifestations or associated auto-immune diseases after establishing the diagnosis of primary Sjögren's syndrome : A long-term study of the Antonius Nieuwegein Sjögren (ANS) cohort. *Rheumatol Int.* 2017 Jul;37(7):1153–8.
36. Lazarus MN, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jul;64(7):1062–4.
37. Fauchais AL, Martel C, Gondran G, Lambert M, Launay D, Jauberteau MO, et al. Immunological profile in primary Sjögren syndrome: clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease. *Autoimmun Rev.* 2010 Jul;9(9):595–9.
38. Abrol E, González-Pulido C, Praena-Fernández JM, Isenberg DA. A retrospective study of long-term outcomes in 152 patients with primary Sjögren's syndrome: 25-year experience. *Clin Med Lond Engl.* 2014 Apr;14(2):157–64.
39. Jonsson R, Theander E, Sjöström B, Brokstad K, Henriksson G. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjögren syndrome. *JAMA.* 2013 Nov 6;310(17):1854–5.
40. Pollock W, Toh BH. Routine immunofluorescence detection of Ro/SS-A autoantibody using HEp-2 cells transfected with human 60 kDa Ro/SS-A. *J Clin Pathol.* 1999 Sep;52(9):684–7.
41. Bournia V-K, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *J Autoimmun.* 2012 Aug;39(1–2):15–26.
42. Malladi AS, Sack KE, Shiboski SC, Shiboski CH, Baer AN, Banushree R, et al. Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjögren's

- syndrome registry. *Arthritis Care Res.* 2012 Jun;64(6):911–8.
43. Gottenberg J-E, Busson M, Cohen-Solal J, Lavie F, Abbed K, Kimberly RP, et al. Correlation of serum B lymphocyte stimulator and beta2 microglobulin with autoantibody secretion and systemic involvement in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jul;64(7):1050–5.
  44. Quartuccio L, Baldini C, Bartoloni E, Priori R, Carubbi F, Corazza L, et al. Anti-SSA/SSB-negative Sjögren's syndrome shows a lower prevalence of lymphoproliferative manifestations, and a lower risk of lymphoma evolution. *Autoimmun Rev.* 2015 Nov;14(11):1019–22.
  45. Martel C, Gondran G, Launay D, Lalloué F, Palat S, Lambert M, et al. Active immunological profile is associated with systemic Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol.* 2011 Oct;31(5):840–7.
  46. Brucato A, Cimaz R, Caporali R, Ramoni V, Buyon J. Pregnancy Outcomes in Patients with Autoimmune Diseases and Anti-Ro/SSA Antibodies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011 Feb;40(1):27–41.
  47. Suzuki Y, Fujii H, Nomura H, Mizushima I, Yamada K, Yamagishi M, et al. Impact of double positive for anti-centromere and anti-SS-a/Ro antibodies on clinicopathological characteristics of primary Sjögren's syndrome: a retrospective cohort study. *Mod Rheumatol.* 2018 Jan 9;1–7.
  48. Payet J, Belkhir R, Gottenberg JE, Bergé E, Desmoulins F, Meyer O, et al. ACPA-positive primary Sjögren's syndrome: true primary or rheumatoid arthritis-associated Sjögren's syndrome? *RMD Open* [Internet]. 2015 Apr 30;1(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4613176/>
  49. ter Borg EJ, Kelder JC. Polyarthritis in primary Sjögren's syndrome represents a distinct subset with less pronounced B cell proliferation a Dutch cohort with long-term follow-up. *Clin Rheumatol.* 2016 Mar;35(3):649–55.
  50. Ryu Y-S, Park S-H, Lee J, Kwok S-K, Ju J-H, Kim H-Y, et al. Follow-up of primary Sjogren's syndrome patients presenting positive anti-cyclic citrullinated peptides antibody. *Rheumatol Int.* 2013 Jun;33(6):1443–6.
  51. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Lama N, Bonacci E, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in primary Sjögren syndrome may be associated with non-erosive synovitis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(3):R51.
  52. Nardi N, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Aguiló S, Cervera R, Ingelmo M, et al. Circulating auto-antibodies against nuclear and non-nuclear antigens in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in 335 patients. *Clin Rheumatol.* 2006 May;25(3):341–6.
  53. Ramos-Casals M, Nardi N, Brito-Zerón P, Aguiló S, Gil V, Delgado G, et al. Atypical autoantibodies in patients with primary Sjögren syndrome: clinical characteristics and follow-up of 82 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2006 Apr;35(5):312–21.
  54. Quartuccio L, Baldini C, Priori R, Bartoloni E, Carubbi F, Alunno A, et al. Cryoglobulinemia in Sjögren Syndrome: A Disease Subset that Links Higher Systemic Disease Activity, Autoimmunity, and Local B Cell Proliferation in Mucosa-associated Lymphoid Tissue. *J Rheumatol.* 2017 Aug;44(8):1179–83.
  55. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic

- aspects. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Sep;88(5):284–93.
56. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Yagüe J, Akasbi M, Bautista R, Ruano M, et al. Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Oxf Engl*. 2005 Jan;44(1):89–94.
  57. Oliver M, Coton T, Ragot C, Delpy R, Moalic J-L, Debonne J-M. [Cryoglobulinemia]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2004 Oct;62(5):521–8.
  58. Dalmaso AP. Complement in the pathophysiology and diagnosis of human diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1986;24(2):123–83.
  59. Ioannidis JPA, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002 Mar;46(3):741–7.
  60. Karlsson FA, Wibell L, Evrin PE. beta 2-Microglobulin in clinical medicine. *Scand J Clin Lab Investig Suppl*. 1980;154:27–37.
  61. Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, Miettinen A, Pasternack A. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis*. 2001 May;60(5):467–72.
  62. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2006 Mar 30;354(13):1362–9.
  63. Brito-Zerón P, Retamozo S, Gandía M, Akasbi M, Pérez-De-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Monoclonal gammopathy related to Sjögren syndrome: a key marker of disease prognosis and outcomes. *J Autoimmun*. 2012 Aug;39(1–2):43–8.
  64. Whicher JT, Warren C, Chambers RE. Immunochemical assays for immunoglobulins. *Ann Clin Biochem*. 1984 Mar;21 ( Pt 2):78–91.
  65. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Zeher M, Rasmussen A, Seror R, Theander E, et al. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: a cross-sectional study from the Big Data Sjögren Project Consortium. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1042–50.
  66. Ramírez Sepúlveda JI, Kvarnström M, Eriksson P, Mandl T, Norheim KB, Johnsen SJ, et al. Long-term follow-up in primary Sjögren's syndrome reveals differences in clinical presentation between female and male patients. *Biol Sex Differ*. 2017 Aug 8;8(1):25.
  67. Collins K, Mitchell S, Griffiths B, Bowman SJ, Ng WF, United Kingdom Primary Sjögren's Syndrome Registry. Potential diagnostic utility of anti-centromere antibody in primary Sjögren's syndrome in the UK. *Clin Rheumatol*. 2012 Jul;31(7):1147–8.
  68. Pollard RPE, Abdulahad WH, Bootsma H, Meiners PM, Spijkervet FKL, Huitema MG, et al. Predominantly proinflammatory cytokines decrease after B cell depletion therapy in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec;72(12):2048–50.
  69. Cornec D, Avouac J, Youinou P, Saraux A. Critical analysis of rituximab-induced serological changes in connective tissue diseases. *Autoimmun Rev*. 2009 May;8(6):515–9.

70. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FKL, Roodenburg JLN, Wolbink GJ, Mansour K, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2740–50.
71. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot J-M, Perdriger A, Puéchal X, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014 Feb 18;160(4):233–42.
72. Gottenberg J, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jun;64(6):913–20.
73. Wöhrer S, Troch M, Zwerina J, Schett G, Skrabs C, Gaiger A, et al. Influence of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone on serologic parameters and clinical course in lymphoma patients with autoimmune diseases. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2007 Apr;18(4):647–51.
74. Cambridge G, Isenberg DA, Edwards JCW, Leandro MJ, Migone T-S, Teodorescu M, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: relationships among serum B lymphocyte stimulator levels, autoantibody profile and clinical response. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul;67(7):1011–6.
75. Jónsdóttir T, Gunnarsson I, Risselada A, Henriksson EW, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):330–4.
76. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Hermann J, Meilinger M, Demel U, Stradner MH, et al. Decrease in autoantibody titres during long-term treatment of scleroderma with rituximab: a promising surveillance marker of therapy? *Scand J Rheumatol*. 2015;44(6):519–20.
77. Seror R, Sordet C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2007 Mar;66(3):351–7.
78. Levy AL, Waldmann TA. The effect of hydrocortisone on immunoglobulin metabolism. *J Clin Invest*. 1970 Sep;49(9):1679–84.
79. Kruize AA, Hené RJ, Kallenberg CG, van Bijsterveld OP, van der Heide A, Kater L, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis*. 1993 May;52(5):360–4.
80. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis*. 1999 Apr;58(4):253–6.
81. Gottenberg J-E, Ravaud P, Puéchal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jul 16;312(3):249–58.
82. Siemasko K, Chong AS, Jäck HM, Gong H, Williams JW, Finnegan A. Inhibition of JAK3 and STAT6 tyrosine phosphorylation by the immunosuppressive drug leflunomide leads to a block in IgG1 production. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1998 Feb 15;160(4):1581–8.

83. Kimball JA, Pescovitz MD, Book BK, Norman DJ. Reduced human IgG anti-ATGAM antibody formation in renal transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 1995 Dec 27;60(12):1379–83.
84. Weksler ME, Szabo P. The effect of age on the B-cell repertoire. *J Clin Immunol*. 2000 Jul;20(4):240–9.
85. Stevens MB. Connective tissue disease in the elderly. *Clin Rheum Dis*. 1986 Apr;12(1):11–32.
86. Hooper B, Whittingham S, Mathews JD, Mackay IR, Curnow DH. Autoimmunity in a rural community. *Clin Exp Immunol*. 1972 Sep;12(1):79–87.
87. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1601–11.
88. Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ, Larson DR, Benson JT, Colby CL, et al. Incidence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Estimation of Duration Before First Clinical Recognition. *Mayo Clin Proc*. 2012 Nov;87(11):1071–9.
89. Bohnhorst J, Rasmussen T, Moen SH, Fløttum M, Knudsen L, Børset M, et al. Toll-like receptors mediate proliferation and survival of multiple myeloma cells. *Leukemia*. 2006 Jun;20(6):1138–44.
90. Korpilähde T, Heliövaara M, Kaipiainen-Seppänen O, Knekt P, Aho K. Regional differences in Finland in the prevalence of rheumatoid factor in the presence and absence of arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Apr;62(4):353–5.
91. García-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Ramos-Casals M, Morlà RM, Sisó A, et al. Primary Sjögren’s syndrome in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Lupus*. 1999;8(1):20–3.
92. Botsios C, Furlan A, Ostuni P, Sfriso P, Andretta M, Ometto F, et al. Elderly onset of primary Sjögren’s syndrome: clinical manifestations, serological features and oral/ocular diagnostic tests. Comparison with adult and young onset of the disease in a cohort of 336 Italian patients. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2011 Mar;78(2):171–4.
93. Listì F, Candore G, Modica MA, Russo M, Di Lorenzo G, Esposito-Pellitteri M, et al. A study of serum immunoglobulin levels in elderly persons that provides new insights into B cell immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov;1089:487–95.
94. Williams RC. Rheumatoid factors in subacute bacterial endocarditis and other infectious diseases. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1988;75:300–8.
95. Aho K, Konttinen A, Rajasalmi M, Wager O. Transient Appearance of the Rheumatoid Factor in Connection with Prophylactic Vaccinations. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1962 Sep 1;56(4):478–9.
96. Litwin CM, Binder SR. ANA testing in the presence of acute and chronic infections. *J Immunoassay Immunochem*. 2016;37(5):439–52.
97. Pisetsky DS. Antinuclear antibodies in healthy people: the tip of autoimmunity’s iceberg? *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):109.
98. Humbel RL. Detection of antinuclear antibodies by immunofluorescence. In: *Manual of Biological Markers of Disease* [Internet]. Springer, Dordrecht; 1993 [cited 2018 Aug 1]. p. 7–32. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-011-5444-4\\_2](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-011-5444-4_2)



## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

## RESUME

**Introduction.** Le Syndrome de Sjögren primitif (SSp) est accompagné d'un tableau biologique complexe comprenant les marqueurs d'activité lymphocytaire B tels que l'hypergammaglobulinémie, la présence de facteurs rhumatoïdes (FR), la baisse du complément C3/C4, la cryoglobulinémie et l'augmentation de la  $\beta$ 2-microglobuline. Chez 80% des patients, on observe également des auto-anticorps (Ac) anti-nucléaires (ANA), notamment des Ac anti-Ro/SSA et des Ac anti-La/SSB, qui participent au diagnostic de la maladie. Si l'impact clinique de ces anomalies immunologiques sur les manifestations systémiques ainsi que leur pronostic ont été largement étudiés, l'évolution de ces tests biologiques lors du suivi régulier des patients atteints de SSp a été peu décrite. Or la répétition de ces tests nécessaires pour calculer le score d'activité ESSDAI a un coût non négligeable. L'objectif de ce travail était donc d'étudier l'évolution des paramètres immunologiques au cours du suivi de SSp puis d'analyser l'impact clinique de ces variations.

**Méthodes.** Nous avons analysé les données de la cohorte française ASSESS, observationnelle, prospective et multicentrique, incluant 395 patients atteints de SSp. Les données cliniques et biologiques ont été recueillies à l'inclusion puis de façon annuelle. Les patients ont été inclus dans nos analyses si on disposait de deux dosages immunologiques ou plus, ainsi que de deux évaluations cliniques selon le score d'activité ESSDAI.

**Résultats.** Sur les analyses de 362 patients inclus, l'âge moyen à l'inclusion était de 57,6 ans (Ecart type (ET) à 12,1) et 93,0% étaient des femmes. 52,5% des patients avaient des manifestations systémiques au moment de l'inclusion. Les statuts biologiques et cliniques des patients sont restés majoritairement stables (81,7%) tout au long du suivi de 5 ans. Les changements de statut immunologiques étaient observés le plus fréquemment au niveau du composant monoclonal (23,9%) et des FR (22,3%). Selon nos analyses statistiques, l'évolution clinique ne serait pas en lien avec la variation immunologique constatée lors de la consultation précédente avec  $p=0,30$ . Aucune différence significative n'a été observée entre le nombre de marqueurs immunologiques présents à la consultation et le score d'activité clinique ClinESSDAI calculé au même moment ( $p=0,437$ ). Toutefois, il existe une différence statistique entre les groupes d'évolution clinique selon le nombre de marqueurs biologiques présents à l'inclusion ( $p=0,04$ ) : parmi les patients qui ont évolué défavorablement (aggravation ou persistance de la poussée), 12,4% avaient cinq anomalies immunologiques présentes à l'inclusion contre 3,6% qui ont évolué favorablement (persistance de la rémission ou amélioration de l'activité).

**Conclusion.** Nos résultats concluent à une stabilité du profil biologique des patients avec SSp au cours du suivi et ce d'autant plus que le bilan initial est négatif. De plus, les modifications des paramètres biologiques ne permettent pas de prédire l'évolution clinique. En conclusion, il n'est pas pertinent de répéter le dosage systématique de ces tests immunologiques chez tous les patients atteints de SSp. Seuls les patients avec des marqueurs d'activité lymphocytaire anormaux au diagnostic méritent un suivi immunologique.

**Mots-clés :** Syndrome de Sjögren primitif, anomalies immunologiques, évolution, pronostic.