



**HAL**  
open science

# Impact diagnostique de la biopsie des glandes salivaires accessoires dans la maladie de Gougerot-Sjögren

Agathe Sauret

► **To cite this version:**

Agathe Sauret. Impact diagnostique de la biopsie des glandes salivaires accessoires dans la maladie de Gougerot-Sjögren. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04514356

**HAL Id: dumas-04514356**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04514356v1>**

Submitted on 21 Mar 2024

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

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



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

SAURET Agathe

Présentée et soutenue publiquement le 21/09/2023

IMPACT DIAGNOSTIQUE DE LA BIOPSIE DES GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES DANS LA  
MALADIE DE GOUGEROT-SJÖGREN

Directeur de thèse : Monsieur ANDRE Marc, Professeur, CHU Clermont-Ferrand (Médecine Interne, Site Gabriel Montpied)

Président du jury : Madame TOURNADRE Anne, Professeure, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

- Monsieur ANDRE Marc, Professeur, CHU Clermont-Ferrand (Médecine Interne, Site Gabriel Montpied)
- Monsieur CHIAMBARETTA Frédéric, Professeur, CHU Clermont-Ferrand (Ophtalmologie, Site Gabriel Montpied)
- Monsieur SAROUL Nicolas, Docteur, CHU Clermont-Ferrand (ORL, Site Gabriel Montpied)



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

SAURET Agathe

Présentée et soutenue publiquement le 21/09/2023

IMPACT DIAGNOSTIQUE DE LA BIOPSIE DES GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES DANS LA  
MALADIE DE GOUGEROT-SJÖGREN

Directeur de thèse : Monsieur ANDRE Marc, Professeur, CHU Clermont-Ferrand (Médecine Interne, Site Gabriel Montpied)

Président du jury : Madame TOURNADRE Anne, Professeure, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

- Monsieur ANDRE Marc, Professeur, CHU Clermont-Ferrand (Médecine Interne, Site Gabriel Montpied)
- Monsieur CHIAMBARETTA Frédéric, Professeur, CHU Clermont-Ferrand (Ophtalmologie, Site Gabriel Montpied)
- Monsieur SAROUL Nicolas, Docteur, CHU Clermont-Ferrand (ORL, Site Gabriel Montpied)

## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **DEQUIEDT** Vianney  
: **WILLIAMS** Benjamin  
: **HENRARD** Pierre  
  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PAQUIS** François



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAL Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

### PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Héléne – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

### PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique

M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

**PROFESSEURS DE  
1ère CLASSE**

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie

**PROFESSEURS DE  
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Federico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

**PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES**



Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne  
M. CAMBON Benoît

Médecine Générale  
Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

***MAITRES DE CONFERENCES  
HORS CLASSE***

Mme CHAMBON Martine  
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie  
Nutrition

***MAITRES DE CONFERENCES DE  
1ère CLASSE***

M. MORVAN Daniel  
Mlle GOUMY Carole  
Mme FOGLI Anne  
Mlle GOUAS Laetitia  
M. MARCEAU Geoffroy  
Mme MINET-QUINARD Régine  
M. ROBIN Frédéric  
Mlle VERONESE Lauren  
M. DELMAS Julien  
Mlle MIRAND Andrey  
M. OUCHCHANE Lemlih

Biophysique et Traitement de l'Image  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Bactériologie  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Bactériologie  
Bactériologie Virologie  
Biostatistiques, Informatique Médicale  
et Technologies de Communication

M. LIBERT Frédéric  
Mlle COSTE Karen  
M. EVRARD Bertrand  
Mlle AUMERAN Claire  
M. POIRIER Philippe  
Mme CASSAGNES Lucie  
M. LEBRETON Aurélien

Pharmacologie Médicale  
Pédiatrie  
Immunologie  
Hygiène Hospitalière  
Parasitologie et Mycologie  
Radiologie et Imagerie Médicale  
Hématologie

***MAITRES DE CONFERENCES DE  
2ème CLASSE***

Mme PONS Hanaë  
M. JABAUDON-GANDET Matthieu

Biologie et Médecine du Développement  
et de la Reproduction  
Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale

M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MASDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mlle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	

## AUX MEMBRES DU JURY

A mon directeur de thèse, le Professeur Marc Andre, pour m'avoir accompagné pour la préparation de cette thèse. Merci pour votre disponibilité et votre écoute tout au long de mon internat. Veuillez recevoir toute ma gratitude.

A la présidente du jury, la Professeure Anne Tournadre, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury de thèse avec votre expertise. Vous avez grandement participé à ma formation alors que j'étais encore jeune interne. Je vous en suis profondément reconnaissante.

Au Professeur Frédéric Chiambaretta et Docteur Nicolas Saroul, merci pour le temps et la considération que vous apporterez à mon travail. Votre présence dans mon jury illustre l'importance pour l'interniste des échanges entre nos différentes spécialités. Je vous adresse mes plus sincères remerciements et tout mon respect.

## LISTE DES ABBREVIATIONS

<b>MGS</b>	Maladie de Gougerot-Sjogr�en
<b>CD</b>	Cellules dendritiques
<b>INF�</b>	Interferon gamma
<b>LB</b>	Lymphocytes B
<b>CEGS</b>	Cellules exocrines des glandes salivaires
<b>LT</b>	Lymphocytes T
<b>FR</b>	Facteur rhumatoïde
<b>vBS</b>	Score de Van Bijsterveld
<b>OSS</b>	Ocular Staining Score
<b>BGSA</b>	Biopsie des glandes salivaires accessoires
<b>FS</b>	Focus score
<b>CG</b>	Centre germinatif
<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>EULAR</b>	European Alliance of Associations for Rheumatology
<b>AAN</b>	Anticorps antinucl�aire
<b>Ac</b>	Anticorps
<b>MAI</b>	Maladies auto-immunes
<b>CBP</b>	Cirrhose biliaire primitive
<b>PR</b>	Polyarthrite rhumato�ide
<b>HAI</b>	H�patite auto-immune
<b>PID</b>	Pneumopathie interstitielle diffuse
<b>PINS</b>	Pneumopathie interstitielle non sp�cifique
<b>PIC</b>	Pneumopathie interstitielle commune
<b>PIL</b>	Pneumopathie interstitielle lymphocytaire
<b>PO</b>	Pneumopathie organis�e
<b>TDM-T</b>	Tomodensitométrie thoracique
<b>EFR</b>	Explorations fonctionnelles respiratoires
<b>LBA</b>	Liquide broncho-alvéolaire
<b>PNDS</b>	Protocole national de soins
<b>CyA</b>	Cyclosporine A
<b>HCQ</b>	Hydroxychloroquine
<b>MTX</b>	Méthotrexate
<b>RTX</b>	Rituximab

**GC** Glucocorticoïdes  
**MMF** Mycophénolate-Mofetil  
**PTI** Purpura thrombopénique immunologique  
**AHAI** Anémie hémolytique auto-immune

**PARTIE I**

**MISE AU POINT SUR LA MALADIE DE GOUGEROT-SJÖGREN**

## TABLE DES MATIERES

<b>1. Introduction</b>	<b>16</b>
1.1. Historique et définition	16
1.2. Epidémiologie	16
<b>2. Physiopathologie</b>	<b>17</b>
<b>3. Clinique et diagnostic</b>	<b>18</b>
3.1. Triade : arthralgies, syndrome sec, fatigue	18
3.1.1. Symptômes généraux	18
3.1.2. Syndrome sec	19
◇ Description	19
◇ Exploration d'un syndrome sec oculaire	19
◇ Exploration d'un syndrome sec buccal	21
3.1.3. Bilan biologique au diagnostic	23
<b>4. Atteintes systémiques</b>	<b>25</b>
4.1. Manifestations broncho-pulmonaires	25
4.1.1. Epidémiologie, facteurs de risques	25
4.1.2. Descriptions cliniques et scanographiques	25
4.1.3. Explorations	27
4.2. Atteinte neurologique	28
4.2.1. Atteinte du système nerveux périphérique	28
4.2.2. Atteinte du système nerveux central	29
4.3. Atteinte néphrologique	29
4.4. Atteinte hématologique	31
4.4.1. Hypergammaglobulinémie	31
4.4.2. Cytopénie	31
4.4.3. Cryoglobulinémie	31
4.5. Atteinte digestive	32
4.6. Manifestations cutanées	33
<b>5. Complications/lymphoprolifération</b>	<b>33</b>
<b>6. Thérapeutiques</b>	<b>34</b>
6.1. Prise en charge du syndrome sec	34
6.1.1. Sécheresse buccale	35
6.2. Sécheresse oculaire	37
6.2.1. Larmes artificielles et collyres lubrifiants	38

6.2.2.	Prise en charge des kérato-conjonctivites sévères	38
6.3.	Sécheresse vaginale	40
6.3.1.	Règles d'hygiène	40
6.3.2.	Traitements spécifiques	40
6.4.	Prise en charge de la douleur et de la fatigue	41
6.5.	Prise en charge des manifestations systémiques	41
6.5.1.	Manifestations articulaires	42
6.5.2.	Manifestations glandulaires	43
6.5.3.	Manifestations pulmonaires	43
6.5.4.	Manifestations rénales	44
6.5.5.	Manifestations neurologiques	44
6.5.6.	Vascularite cryoglobulinémique	45
6.5.7.	Manifestations hématologiques	46
6.5.8.	Manifestations cutanées	48
6.5.9.	Manifestations musculaires	48
6.6.	Selon les molécules	49
6.6.1.	AINS	49
6.6.2.	Glucocorticoïdes	49
6.6.3.	Hydroxychloroquine	49
6.6.4.	Méthotrexate	50
6.6.5.	Léflunomide	50
6.6.6.	Azathioprine, Mycophénolate mofetil	50
6.6.7.	Cyclophosphamide	50
6.6.8.	Immunoglobulines intraveineuses	51
6.6.9.	Thérapies ciblées	51



## 1. Introduction

### 1.1. Historique et définition

La maladie de Gougerot-Sjogren (MGS) est caractérisée par une épithélite auto-immune. La première description de la MGS a été faite en 1882 par l'Allemand German Theodor Karl Gustav von Leber (1840–1917). Il décrit pour la première fois une inflammation sèche de la surface oculaire sous le nom de « kératite filamenteuse ». Dix ans plus tard, un chirurgien polonais, Jan Mikulicz-Radecki, décrit le cas d'un homme présentant un gonflement des glandes salivaires et lacrymales. Cette description est à l'origine du syndrome de Mikulicz. A la même période, plusieurs cas de patients avec une sécheresse oculaire et buccale ont été décrits, associés ou non à des rhumatismes. Dr. W. B. Hadden (1856–1893) a décrit l'amélioration de la xérostomie d'un de ses patients après l'administration d'un agent alcaloïde, la pilocarpine.

Historiquement, on distingue la MGS du syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire. Le deuxième est défini par l'association à une autre maladie auto-immune. Le plus fréquemment, il s'agit du lupus systémique, de la polyarthrite rhumatoïde, de la sclérodermie systémique. Une association avec la thyroïdite d'Hashimoto est également décrite.

### 1.2. Epidémiologie

La MGS touche plus les femmes avec un sex-ratio de 9 femmes pour 1 homme (1). Selon les études, les données épidémiologiques sur l'incidence varient. L'incidence de la MGS est estimée à 4 pour 1000 personnes-année. En Europe, la prévalence est estimée entre 0.1 et 4.8%(2).

## 2. Physiopathologie

Depuis longtemps, il est suspecté que la MGS soit le résultat d'interactions entre des facteurs endogènes, génétiques et des facteurs exogènes, notamment infectieux, responsables d'une réponse auto-immune anormale (1).

On peut distinguer trois étapes menant à l'épithélite chronique caractéristique de la MGS.

La première phase est celle du déclenchement. Un facteur exogène, infectieux ou complexe immun, va agir comme trigger du mécanisme auto-immun chez un patient présentant une prédisposition génétique et épigénétique. Il est possible que des facteurs hormonaux rentrent également en jeu.

L'étape suivante est celle de la dérégulation des cellules épithéliales des glandes salivaires. Les cellules dendritiques (CD) produisent de l'interféron gamma (IFN $\gamma$ ) en excès ce qui va aboutir à la production en excès par les cellules épithéliales glandulaires de la cytokine BAFF. Celle-ci stimule la survie, la prolifération et la maturation des lymphocytes B (LB). Les CD et les cellules exocrines des glandes salivaires (CEGS) vont acquérir les caractéristiques de cellules présentatrices d'antigènes capable d'intégrer les auto-antigènes et les antigènes viraux menant à l'activation de LB et lymphocytes T (LT) auto réactifs.

Ces LB auto réactifs vont produire des auto-anticorps (antiSSA/SSB, facteur rhumatoïde (FR) qui vont induire l'apoptose des CEGS et ainsi créer un microenvironnement inflammatoire chronique constituant la troisième étape. L'hyperactivation lymphocytaire B est également à l'origine de centre germinatifs ectopiques au sein des glandes salivaires

(plasmoblastes circulants, plasmocytes, présence de LT activés infiltrant les glandes salivaires).

Ainsi, un cycle auto-immun est créé et s'entretient de manière indépendante.

Les lymphocytes B ont donc un rôle essentiel dans le développement de la MGS (3). La présence et parfois la prédominance de LT CD4+ dans l'infiltrat des glandes salivaires suggèrent leur potentielle contribution dans le développement de la maladie.

### **3. Clinique et diagnostic**

Les symptômes de la MGS peuvent être divisés en 3 groupes : le syndrome sec, les symptômes généraux et les manifestations systémiques.

#### **3.1. Triade : arthralgies, syndrome sec, fatigue**

##### **3.1.1. Symptômes généraux**

Le symptôme général le plus représenté est la fatigue avec une fréquence de 70-80%. Des douleurs chroniques sont également souvent décrites. En effet, la MGS est fréquemment associée à la fibromyalgie et/ou à des polyarthralgies. Les patients présentent plus des symptômes dépressifs et anxieux que la population générale. (4,5)

Il est le plus souvent décrit des arthralgies d'horaire inflammatoire, symétriques, distales, intermittentes, non érosives. De véritables arthrites sont moins décrites. Elles concernent environ 16% des patients. Elles touchent plus particulièrement les interphalangiennes proximales (35%), les métacarpo-phalangiennes (35%) et les poignets (30%)(2).

### 3.1.2. Syndrome sec

#### ◇ *Description*

Le syndrome sec correspond à la combinaison d'une sécheresse oculaire (xérophtalmie), d'une sécheresse buccale (xérostomie) et chez la femme d'une sécheresse vaginale. Le syndrome sec est décrit chez plus de 95% des patients présentant une MGS. La xérostomie associée à une hyposialie peut être à l'origine de complications comme des mycoses buccales, des caries dentaires ou des atteintes des tissus parodontaux (6). La xérophtalmie peut être responsable de photosensibilité, d'irritation chronique jusqu'à une kératite ponctuée superficielle et des infections oculaires (7). Les femmes présentant une sécheresse vaginale peuvent souffrir de dyspareunie (8). Le syndrome sec inclut également une xérose cutanée, une toux sèche chronique, un enrouement. Le syndrome sec a un important impact négatif sur la qualité de vie des patients (5,9).

#### ◇ *Exploration d'un syndrome sec oculaire*

*Test de Schirmer.* Ce test permet de mesurer la production aqueuse de la grande lacrymale facilement au lit du malade. Il faut placer une languette de papier buvard graduée au 1/3 externe et 2/3 internes des yeux pendant 5 minutes. On retient un syndrome sec oculaire si les larmes ont imbibé moins de 5 mm de la languette au bout des 5 minutes. On retient l'œil le plus sec. Il convient de s'assurer que le patient n'a pas utilisé des larmes artificielles avant la réalisation du test.

*Score de Van Bijsterveld (vBS).* Le score de Van Bijsterveld a été le premier utilisé comme critère diagnostique. Il s'agit d'un score semi-quantitatif. Il utilise comme colorant le rose bengale ou du vert de Lissaline. Le rose bengale, colorant inconfortable pour le patient, est

indisponible dans de nombreux pays. Il a donc été remplacé par le vert de lissamine (pour la coloration conjonctivale) et le fluorescéine (pour la coloration cornéenne).

*Ocular Staining Score (OSS).* L'OSS permet non seulement d'objectiver un syndrome sec oculaire mais également d'en évaluer la gravité. Ce test consiste à une première coloration de la cornée avec de la fluorescéine, qui est cotée de 0 à 3 puis d'une deuxième coloration des conjonctives temporales et nasales par du vert de lissamine, qui est cotée de 0 à 3. La gravité de l'atteinte de la cornée est évaluée par un score de 0 à 3 selon la présence de confluence, d'atteinte centrale ou de filaments. La somme de ces trois évaluations forme l'OSS qui est considéré anormal si supérieur ou égal à 5 au moins d'un côté (Figure 1).

Dans une étude rétrospective, une équipe américaine a évalué la performance et la reproductibilité de ces deux scores. Les résultats de l'OSS et du vBS étaient discordants dans 31% des cas. Ils ont également mis en évidence une variabilité inter-opérateur et intra-sujet significative à l'origine d'un changement de classification chez 5 à 10% des patients (10).

*Temps de rupture lacrymal.* Le temps de rupture lacrymal est un indicateur de la stabilité du film lacrymal couramment utilisé dans l'évaluation du syndrome sec oculaire. Il s'agit du temps avant l'apparition de la première zone sans colorant. Le temps de rupture lacrymal est considéré pathologique en dessous de 5 secondes. Sa mesure est réalisée par instillation d'une goutte de fluorescéine dans le cul de sac conjonctival inférieur puis par la mesure du temps nécessaire à l'apparition de la première zone de rupture du film lacrymal après un clignement. La moyenne de trois mesures successives est calculée afin d'améliorer la précision.

### ◇ *Exploration d'un syndrome sec buccal*

*Flux salivaire.* Pour objectiver une hyposialie, il convient de réaliser un flux salivaire. Cet examen consiste à recueillir la salive du patient dans une seringue graduée pendant 15 min. Il existe un syndrome sec si le débit salivaire est inférieur à 0.1mL/min soit inférieur à 1,5mL lorsque les 15 minutes sont écoulées. Il est préférable de réaliser ce test le matin.

*Biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA).*

*Modalités de réalisation, complications.* La BGSA est un geste peu invasif pouvant être réalisé par tout médecin au lit du malade. Après la réalisation de l'anesthésie locale, en maintenant la lèvre inférieure éversée, une incision d'environ 3 à 4 mm est effectuée en regard d'une canine mandibulaire, perpendiculaire au bord libre de la lèvre permettant de prélever 2 à 4 glandes salivaires accessoires. Des points de suture ne sont pas nécessaires, une compression manuelle de 5 à 10 minutes est suffisante. Il est essentiel de prélever un échantillon de taille suffisamment importante pour garantir une lecture de qualité (au moins 4 lobules, surface minimale de 8 mm<sup>2</sup> avec acini). La BGSA est un geste peu pourvoyeur de complication. *Caporali et al.* ne rapporte aucun effet indésirable majeur et seulement 12.7% d'effets indésirables transitoires (paresthésies, hématome, gonflement localisé, saignement, cicatrice) dans une cohorte de 502 patients (11).

*Scores histologiques.* Il existe trois classifications principales pour l'interprétation de la BGSA. La première a été proposée en 1968 par Chisholm et Mason (12). Elle inclue 5 grades allant de 0 à 4 basés sur la présence d'un infiltrat lymphocytaire léger ou modéré et/ou la présence de focus (amas d'au moins cinquante lymphocytes et histiocytes). Cette classification a une sensibilité et une spécificité de 72.1% et 80% respectivement. Cependant, dans une étude

multicentrique rétrospective d'une large cohorte de patients présentant une MGS, il a été montré que la classification de Chisholm ne permet pas d'établir un lien entre le grade et des caractéristiques cliniques ou biologiques, en dehors d'un score supérieur ou égal à 3 et la présence d'anticorps spécifiques. A noter que des grades 1 et 2 sont régulièrement décrits dans la population générale.

La classification décrite par Greenspan en 1974 introduit la notion de focus score (FS) (13). Il est défini comme le nombre de foci présents sur une surface de 4 mm de tissu d'aspect normal. Il est compris entre 1 et 12. Le FS est informatif sur le plan clinique : les patients avec un FS élevé sont plus à risque de présenter des gonflement des glandes salivaires et un lymphome, un FS élevé est également associé à une hypocomplémentémie, une hypergammaglobulinémie et une double positivité des anticorps anti-Ro et anti-La.

La classification de Tarpley, également proposée en 1974, ajoute le concept de destruction acineuse et de fibrose (classe 0 à IV) (14,15).

D'autres lésions histologiques peuvent être décrites dans la MGS : 1) la sialadénite chronique non spécifique définie par la présence d'infiltrats, organisés ou diffus, de lymphocytes et de macrophages qui ne sont pas immédiatement adjacents à des acini d'apparence normale et qui sont situés dans les lobules glandulaires. Les lobules ou la glande entière montrent une combinaison d'atrophie des acini, une fibrose interstitielle et une dilatation des canaux. 2) La sialadénite chronique sclérosante correspond à un état avancé de la sialadénite chronique non spécifique. En cas de sialadénite chronique, non spécifique ou sclérosante, le focus score n'a pas d'intérêt et pourrait même être pourvoyeur d'erreurs (16). 3) D'autres lésions peuvent être retrouvées comme une inflammation granulomateuse, une involution adipeuse ou des centres germinatifs (CG) (15). La présence de CG est prédictive d'une MGS plus sévère, de lymphoadénopathie et de lymphome (17). Ces CG sont décrits chez

environ 30 à 40% des patients présentant une MGS. La présence de CG lors du diagnostic a une valeur prédictive positive (VPP) de 16% de lymphome non-hodgkinien (LNH) alors que leur absence a une valeur prédictive négative (VPN) de 98% (18).

*Valeur diagnostique et diagnostics différentiels.* Dans les recommandations 2016 de l'ACR/EULAR, il a été retenu comme significatif pour le diagnostic de la MGS un FS  $\geq 1$ . Dans une revue systématique de la littérature, *Guellac et al.* a retenu une sensibilité de la BGSA entre 63.5% et 93.7% et une spécificité entre 61 et 100% (9 études retenues pour 238 publications identifiées dans les bases de données PUBMED et EMBASE) (19). En 2016, l'EULAR a publié des recommandations pour une lecture standardisée des BGSA. A noter que ces recommandations sont rédigées pour une application dans les essais cliniques et non pour la pratique quotidienne (20). La BGSA permet également de documenter d'autres pathologies pouvant être à l'origine d'un syndrome sec et /ou de gonflement salivaire : sarcoïdose, amylose, maladie à IgG4 notamment.

### 3.1.3. Bilan biologique au diagnostic

Le bilan biologique initial a plusieurs buts : 1) Confirmer le diagnostic de MGS (anticorps anti-SSA), 2) D'éliminer les diagnostics différentiels (sérologies VHB, VHC et VIH, dosage des IgG4, enzyme de conversion de l'angiotensine), 3) d'évaluer l'activité lymphocytaire B (FR, anticorps antinucléaire (AAN), beta-2-microglobuline, électrophorèse des protéines sériques, dosage pondéral des immunoglobulines, complément C3 et C4, cryoglobuline) et 4) de rechercher une maladie associée (dot-myosite ; anti-DNA, anti-CCP, TSH +/- bilan auto-immun thyroïdien).



Les anticorps (Ac) anti-SSA sont retrouvés chez 2/3 des patients présentant une MGS. Les Ac devant être pris en compte pour le diagnostic de MGS sont les Ac anti-SSA-Ro60. Des Ac anti-Ro52 sans Ac anti-Ro60 et sans Ac La/SSB ne sont pas spécifiques de la MGS et peuvent être retrouvés chez des sujets sains ou dans d'autres maladies auto-immunes (MAI) (myosites, cholangite biliaire primitive (CBP), polyarthrite rhumatoïde (PR)) (21). La présence d'Ac anti-SSA/Ro60 oriente soit vers une MGS soit vers un lupus. Ces Ac n'ont qu'une valeur diagnostique et ne sont pas utiles au suivi. En effet leur titre ne change pas avec l'activité de la maladie. Les Ac antiSSB/La dans la MGS seront toujours accompagnés d'Ac anti-SSA. Ils sont présents chez 50% des patients ayant des anti-SSA. La présence d'Ac anti-SSB isolés représente le plus souvent un faux positif.

Les patients présentant une MGS séronégative sont moins à risque de lymphome (22). Les patients présentant une triple positivité ont un flux salivaire et des test de Schirmer plus bas, des BGSA plus souvent positives, plus de signes biologiques d'activation lymphocytaire et des scores échographiques plus élevés (23).

Les principales maladies associées à la MGS sont : la thyroïdite d'Hashimoto, le lupus systémique, la sclérodermie systémique, les myopathies inflammatoires, la PR, la CBP, l'hépatite auto-immune (HAI), la maladie de Biermer, la myasthénie. Les MAI associées peuvent être présentes lors du diagnostic de MGS ou apparaître secondairement lors du suivi. Il est donc essentiel lors de l'apparition de nouveaux symptômes de s'interroger sur la possibilité d'une autre maladie associée et de répéter un bilan biologique orienté.

#### **4. Atteintes systémiques**

##### **4.1. Manifestations broncho-pulmonaires**

###### **4.1.1. Epidémiologie, facteurs de risques**

La prévalence de l'atteinte pulmonaire est estimée entre 10 et 20%. L'incidence annuelle des manifestations respiratoires est estimée à 10% à 1 an du diagnostic et augmente jusqu'à 20% à 5 ans du diagnostic (24). A noter toutefois que des atteintes infracliniques peuvent être décrites chez environ 50% des patients sur des scanners thoraciques ou des résultats de lavage broncho-alvéolaire. Dans 10% des cas, l'atteinte pulmonaire est concomitante au débuts des symptômes généraux.

Les facteurs de risques principaux d'une atteinte pulmonaire sont le tabac, le sexe masculin, un début tardif de la maladie et une évolution prolongée.

###### **4.1.2. Descriptions cliniques et scanographiques**

Les manifestations de la MGS comprennent des atteintes des voies respiratoires, des pneumopathies interstitielles et des complications lymphoprolifératives. Les atteintes bronchiques et interstitielles peuvent co-exister.

Une toux isolée ne constitue pas une manifestations systémique pulmonaire d'une MGS (25). Elle est le reflet d'une atteinte de la muqueuse des voies respiratoires basses à l'origine d'une sécheresse du tractus trachéo-bronchique et d'une hypersensibilité bronchique (« asthme-like »). La toux sèche peut précéder le diagnostic de nombreuses années. Elle touche entre 41 et 61% des patients et à un impact important sur la qualité de vie.

La bronchiolite est la manifestation pulmonaire la plus fréquente. L'atteinte la plus décrite est la bronchiolite folliculaire (29% des cas). Celle-ci est caractérisée par la présence de follicules lymphoïdes hyperplasiques associés à des centres germinatifs distribués le long de paquets broncho-vasculaires. D'autres types de bronchiolites, plus rares, ont été décrits : bronchiolite chronique, bronchiolite obstructive, bronchiolite lymphocytaire, bronchiolite constrictive associée à une destruction bronchiolaire et panbronchiolite.

Des bronchectasies, évaluées par tomодensitométrie, sont décrites chez 7 à 54% des patients. Il s'agit principalement de bronchectasies cylindriques.

L'atteinte bronchique peut se compliquer d'infections à répétition et rarement de trouble ventilatoire obstructif (11-14% des cas).

Les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) associées à la MGS, par ordre de fréquences, sont : la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) (45% des PID), la pneumopathie interstitielle commune (PIC, 16% des PID), la pneumopathie interstitielle lymphocytaire (PIL, 15%) et la pneumopathie organisée (PO, 7%).

La PINS se manifestera le plus souvent par l'association de verre dépoli et de réticulations à prédominance basale. Les bronchectasies seront plutôt proximales.

Dans la PIC, on décrit classiquement des bronchectasies sous-pleurales, des bronchectasies et des images en rayon de miel dont la distribution sera bilatérale, basale et proximale. On parle d'atteinte aux quatre coins du poumon (« the four corner sign »).

La PIL est plus spécifique de la MGS avec pour point de départ la bronchiolite folliculaire. Elle ne peut être différenciée au scanner d'un lymphome pulmonaire (2% des PID dans la MGS). La PIL résulte d'une lymphoprolifération bénigne. Il est possible qu'il existe un continuum entre la PIL et la bronchiolite folliculaire. La PIL est caractérisée par une prolifération diffuse de lymphocytes polyclonaux et de cellules plasmiques dans

l'interstitium pulmonaire avec des follicules lymphoïdes et des centres germinatifs. La tomодensitométrie thoracique (TDM-T) retrouve classiquement des formations bronchovasculaires épaissies, appelées *bundles*, des nodules, du verre dépoli et des septas inter-lobulaires épaissis. Des kystes sont décrits chez 68 à 82% des patients. Le diagnostic différentiel avec un lymphome pulmonaire ne peut être fait sur les données d'imagerie et nécessite une biopsie pulmonaire. A noter que la prévalence de lymphome pulmonaire est estimée à 1-2% des patients présentant une MGS. La PIL peut rarement évoluer en rayon de miel. Les patients sont habituellement cortico-sensibles.

La PO se présente par plusieurs zones de consolidation pleurales ou de distribution péri-bronchovasculaire, souvent bilatérales accompagnées par des zones de verre dépoli. Elle est également définie par son caractère migrateur. Le diagnostic histologique de PO a été décrit dans 11% des patients. L'histologie révèle souvent des lésions de PINS associées à de la pneumopathie organisée. La PO est généralement cortico-sensible.

Les PID associées à la MGS sont classiquement moins sévères que les fibroses pulmonaires idiopathiques. Cependant, des poussées de PID peuvent être décrites. Sur une période de suivi de 38 mois, Parambil et al ont rapporté que 39% des patients sont décédés et que 16% ont présenté une poussée de PID (26). Des nouvelles plages étendues de verre dépoli ou des zones de consolidation sont de probables signes de poussée de PID.

Les atteintes pleurales sont rares (<1% des patients). Chez de très rares patients, des tableaux de syndrome de poumon rétractile ont été décrits.

#### 4.1.3. Explorations

En cas de symptômes respiratoires, au diagnostic ou lors du suivi, il convient donc de réaliser une TDM-thoracique et des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR).

1) Les EFR. La majorité des patients présentant une MGS ont une fonction pulmonaire normale. Cependant, les patients dont les TDM thoracique sont anormaux présentent des EFR modifiées. En cas d'anomalie, la diminution de la DLCO est la plus décrite. Les EFR décrivent plutôt un trouble ventilatoire restrictif qu'un trouble ventilatoire obstructif.

2) La TDM-T. Les anomalies scanographiques sont fréquemment décrites. L'atteinte bronchique peut se manifester par des bronchectasies (5-54%), du verre dépoli en mosaïque (22%), un syndrome bronchique (8-68%) et des nodules centro-lobulaires (6-29%). Un épaississement modéré des septum interlobulaires associé à des kystes à parois fines peut être observé dans la bronchiolite folliculaire témoignant d'un réel continuum avec la PIL (24). La présence de kystes à parois fines multi-focaux sur TDM-T doit faire évoquer une PID secondaire à la MGS (1).

3) La fibroscopie bronchique avec liquide broncho-alvéolaire (LBA). Le LBA documente une alvéolite à LT-CD4 dans 55% patients présentant une MGS.

#### 4.2. Atteinte neurologique

Les manifestations neurologiques sont relativement fréquentes (18-45% des patients). Elles peuvent toucher le système nerveux aussi bien central que périphérique avec une prévalence plus importante des manifestations périphériques.

##### 4.2.1. Atteinte du système nerveux périphérique

La prévalence des manifestations neurologiques périphériques est estimée à 14-28% (27). Il a été décrit des tableaux de polyneuropathie mixte, de polyneuropathie sensitive, de ganglionopathie, de polyneuropathie axonale, de neuronopathie sensitive pure, de

mononévrite multiple et rarement de polyradiculonévrite démyélinisante. Les mécanismes évoqués sont l'infiltration lymphocytaire de ganglions sensitifs des racines dorsales, l'atteinte vascularitique du vasa-nervorum et/ou la présence d'auto-anticorps spécifiques. Les paires crâniennes peuvent également être touchées, principalement le nerf trijumeau et le nerf facial. Enfin des atteintes des fibres non-myélinisées peuvent être responsables de neuropathie autonome et de neuropathie des petites fibres.

Il convient de confirmer l'atteinte neurologique périphérique avec un électro-neuro-myogramme. La neuropathie des petites fibres peut être documentée sur biopsie cutanée qui décrira alors une diminution de la densité des fibres nerveuses intra-épidermiques des nerfs non-myélinisés.

Les atteintes liées à la vascularite cryoglobulinémique seront détaillées dans un chapitre dédié.

#### 4.2.2. Atteinte du système nerveux central

La prévalence des manifestations neurologiques centrales est estimée à 5% (27). Il a été décrit des atteintes encéphaliques et médullaires avec des tableaux mimant des AVC et des scléroses en plaque. Des troubles neuro-cognitifs modérés sont souvent décrits mais quelques cas de démences sévères ont également été rapportés. Enfin, 47% des patients se plaignent de céphalées.

#### 4.3. Atteinte néphrologique

Les complications néphrologiques concernent environ 30% des patients. On peut diviser en trois groupes les manifestations néphrologiques : (1) les néphrites tubulo-

interstitielles liées à une épithélite auto-immune caractérisée par une infiltration lymphocytaire péri-tubulaire, (2) les glomérulonéphrites associées à des dépôts de complexes immuns et (3) des atteintes secondaires à des auto-anticorps spécifiques.

Les atteintes tubulaires sont les plus fréquentes (75% des complications rénales). Elles peuvent toucher toute partie du tubule rénal. Elles se manifestent le plus souvent par des troubles ioniques sans altération de la fonction rénale. Elles peuvent être à l'origine de syndrome polyuro-polydipsique, de protéinurie de bas poids moléculaire, d'aminocidurie, glycosurie sans hypoglycémie, d'acidose, d'hypokaliémie, d'hypophosphorémie (liée à une excrétion augmentée de phosphate à l'origine d'ostéomalacie, de néphrocalcinose et/ou de maladie lithiasique). Quelques cas de syndrome de Gittelman ou de Bartter ont été décrits, probablement liés à la présence d'auto-anticorps spécifiques ciblant les transporteurs concernés.

Les tableaux de glomérulonéphrite résultant du dépôt de complexes immuns dans la cadre d'une cryoglobulinémie sont détaillés dans le chapitre dédié.

La cystite interstitielle est une autre manifestation de l'appareil urinaire plus rare qui consiste en une maladie inflammatoire chronique de la vessie. Elle se caractérise par une pollakiurie, des douleurs abdominales, une urgenturie, des brûlures mictionnelles, des hématuries et une dysurie. La cystite interstitielle peut se compliquer d'hydronéphrose bilatérale et d'insuffisance rénale obstructive.

#### 4.4. Atteinte hématologique

Environ 20% des patients présenteront une complication hématologique.

##### 4.4.1. Hypergammaglobulinémie

L'hypergammaglobulinémie est uniquement le reflet de l'hyperactivité lymphocytaire

B. Elle peut se compliquer de purpura.

##### 4.4.2. Cytopénie

La lymphopénie est également un reflet de l'activité de la maladie. L'anémie est présente chez 20% des patients. Elle peut-être de mécanismes différents : hémolytique, aplasie médullaire, carence en vitamine B12 ou syndrome myélodysplasique. La thrombopénie est décrite chez 15% des patients, d'origine périphérique, pouvant être incluse dans un syndrome d'Evans. De rares cas de purpura thrombotique thrombocytopénique et de syndrome d'activation lympho-histiocytaire ont été décrits.

##### 4.4.3. Cryoglobulinémie

La MGS est actuellement la première cause de vascularite cryoglobulinémique mixte, devant l'hépatite virale C.

*Manifestations cutanées.* Le purpura est la manifestation la plus fréquente chez les patients présentant une cryoglobulinémie dans le cadre d'une MGS (90%, présent au diagnostic dans 39% des cas) (28).

*Manifestations neurologiques.* Les complications neurologiques constituent des tableaux de mononévrite multiple.



*Manifestations néphrologiques.* Les patients vont présenter des tableaux de glomérulonéphrites mésangio-prolifératives.

La présence d'une cryoglobulinémie est associée à plus de manifestations systémiques et à un risque plus élevé de développer un lymphome(28,29).

#### 4.5. Atteinte digestive

La dysphagie est une plainte fréquente des patients liée à un manque de lubrification des voies aéro-digestives et du bol alimentaire du fait de l'hypo salivation. Certains cas de troubles de la mobilité œsophagienne ont été rapportés. La dyspepsie est fréquente (23% des patients). Elle est souvent liée à une gastrite atrophique chronique. L'histologie mettra en évidence un infiltrat similaire à celui présent dans les glandes salivaires. Des anticorps anti-cellules pariétales de l'estomac ou anti-facteur intrinsèque peuvent être mis en évidence mais l'association à une maladie de Biermer reste rare. Des douleurs abdominales diffuses, diarrhée ou une malabsorption peuvent être décrites dans le cadre d'une entéropathie exsudative ou en cas de chevauchement avec une maladie cœliaque. Les patients présentant également une CBP sont plus à risque de présenter des ulcères duodénaux (85% des cas). Il existe également des complications digestives aiguës ou chroniques secondaires à une cryoglobulinémie.

Le pancréas, glande exocrine, peut être touché avec des cas de pancréatite aiguë ou chronique jusqu'à des insuffisances pancréatique (0-7% des patients). Cependant, il est probable que les atteintes pancréatiques soient sous-diagnostiquées avec des formes asymptomatiques (prévalence estimée à 25-33%). Une hépatomégalie est décrite chez 10 à 20% des patients et des anomalies du bilan hépatique sont retrouvées chez 10 à 50% des patients, le plus souvent sans signification clinique. Des associations avec des CBP et des HAI sont décrites. Il existe également des cas de lymphome (30).

#### 4.6. Manifestations cutanées

Les manifestations cutanées sont relativement fréquentes : xérose cutanée, dermatite des paupières, érythème annulaire, purpura vasculaire. Le purpura vasculaire peut être lié à l'hypergammaglobulinémie, à une cryoglobulinémie ou à une vascularite urticarienne.

### 5. Complications/lymphoprolifération

Le risque de lymphome non-hodgkinien (LNH) dans la MGS a été décrit la première fois par Kassan *et al* en 1978 : il a rapporté un risque 44 fois plus important de développer un LNH que dans la population générale. Des études ultérieures ont estimé un risque relatif entre 6 et 20. Il est estimé qu'entre 5 et 10% des patients présentant une MGS développeront un LNH.

Les deux types de lymphomes les plus décrits sont les lymphomes de la zone marginale et du MALT et les lymphomes de haut grade de type B diffus à grandes cellules.

Le lymphome du MALT au niveau parotidien est le plus souvent rencontré. Il s'agit d'un lymphome indolent. Les facteurs de risque cliniques sont : gonflement de glande salivaire (parotide et/ou sous-maxillaire) unilatéral et persistant, adénopathie, splénomégalie, vascularite cutanée. Les facteurs de risque biologiques : cryoglobulinémie, glomérulonéphrite, lymphopénie (particulièrement en cas de diminution du taux total de LT CD4+), hypocomplémentémie, augmentation du taux sérique de BAFF, présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou les urines.

Selon les recommandations de l'ESMO, l'association d'un lymphome de la zone marginale à une maladie auto-immune constitue à elle seule une indication à un traitement (31).

Une équipe russe s'est intéressée aux caractéristiques des lymphomes de haut grade de type B diffus à grandes cellules chez des patients présentant une MGS. Cette étude rétrospective a analysé 18 cas. Il a été retrouvé que le score IPI chez ces patients était haut signifiant une maladie plus grave (32).

## **6. Thérapeutiques**

Le travail de l'EULAR en 2019 et du comité de rédaction du protocole national de soins (PNDS) publié en 2022 a permis une synthèse méticuleuse des pratiques (25,33,34). Cette partie s'appuie sur leurs recommandations. Des précisions sont apportées à partir d'autres publications.

### **6.1. Prise en charge du syndrome sec**

La prise en charge est symptomatique et a pour but d'améliorer la qualité de vie des patients et de prévenir les complications liées au syndrome sec. L'objectif ne sera pas la disparition complète de la sécheresse mais des objectifs plus réalistes définis avec le patient comme l'amélioration clinique minimale ou le niveau de symptômes acceptables pour le patient, selon les définitions correspondantes de l'ESSPRI. Les traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs n'ont jamais démontré une efficacité sur les symptômes secs et ne doivent pas être utilisés dans cette indication seule.

Les traitements topiques ont un réel impact bénéfique sur la qualité de vie avec peu d'effets secondaires même lors d'une utilisation au long cours (35). Il convient donc de les initier dès l'évaluation de la dysfonction glandulaire réalisée.

### 6.1.1. Sécheresse buccale

Dans ses recommandations de 2019, l'EULAR recommande d'évaluer la fonction glandulaire avant de débiter tout traitement. Il ne suffit pas de s'appuyer sur l'évaluation globale du patient, trop subjective et influençable par les facteurs environnementaux et de stress. La dysfonction salivaire peut être évaluée par le flux salivaire non stimulé, le flux salivaire stimulé ou la scintigraphie salivaire. Ces deux dernières méthodes restent plus anecdotiques dans la pratique quotidienne.

L'importance de la dysfonction guidera le choix de la thérapeutique : stimulation non-pharmacologique ou pharmacologique, substitution salivaire. En effet, en l'absence de flux salivaire persistant, les traitements sécrétagogues sont le plus souvent inefficaces. (33)

En cas de dysfonction glandulaire légère (débit salivaire stimulé  $>0.7\text{ml/min}$ ), des techniques de stimulation salivaire non-pharmacologiques seront proposées seules. En cas de dysfonction salivaire modérée (débit salivaire stimulé  $0.1-0.7\text{ml/min}$ ), des stimulants salivaires médicamenteux seront proposés en association aux techniques non pharmacologiques. En cas de de dysfonction sévère (débit salivaire stimulé  $<0.1\text{ml/min}$ ), les stimulants salivaires sont généralement inefficaces. Des substituts salivaires pourront être prescrits.

#### *Règles hygiéno-diététiques et stimulation salivaire non pharmacologique.*

L'arrêt du tabac et de la consommation d'alcool est important car ces deux facteurs ont un impact direct sur la sécrétion salivaire et diminuent l'efficacité des sialogogues. Il convient également de boire régulièrement. Le patient devra être sensibilisé aux médicaments pourvoyeurs de sécheresse buccales. L'alimentation devra limiter les apports acides. Une hydratation régulière et suffisante est nécessaire ( $1,5\text{L/jour}$ ). Une bonne hygiène

bucco-dentaire, le recours à une fluoroprophylaxie (dentifrice fluoré ou gouttières de gel fluoré) et un suivi régulier auprès du dentiste traitant permet d'éviter les complications buccodentaires à type de caries, de parodontites et de candidoses buccales. Il peut également être proposé des bains de bouche au bicarbonate de sodium. En cas de candidose oropharyngée, des antifongiques locaux voir systémiques seront prescrits.

Il peut être conseillé aux patients l'utilisation de stimulants gustatifs, comme les bonbons acides sans sucres ou les pastilles de xylitol, ou de stimulants mécaniques comme les chewing-gums sans sucre. Il n'a pas été démontré une efficacité supérieure d'un de ces stimulants salivaires (34). Il peut être également proposé des automassages parotidiens qui favorisent la salivation mais aussi le drainage de la salive résiduelle souvent épaisse et la diminution des épisodes de gonflements parotidiens(25).

#### *Stimulation salivaire pharmacologique.*

Les agonistes muscariniques stimulent les récepteurs M1 et M3 des glandes salivaires à l'origine d'une augmentation de l'activité sécrétoire. Deux médicaments existent dans le monde : le chlorhydrate de pilocarpine et la civémeline. Seule la pilocarpine est commercialisée en France. Elle permet une amélioration significative de la sécheresse buccale au prix d'effets secondaires fréquents du fait de la stimulation de l'ensemble des jonctions neuro-exocrines cholinergiques : hypersudation au premier plan, tachycardie, dysurie/pollakiurie. Dans l'étude pivot de 1999, l'efficacité de la pilocarpine était démontrée uniquement pour les doses de 5mg voire 7,5mg toutes les 6h, doses difficilement atteintes du fait des effets secondaires.

La pilocarpine doit être introduite à dose croissante en débutant à 2mg 2 fois par jour jusqu'à dose maximale de 15 à 20mg/jour en trois ou quatre prises. A noter que la pilocarpine

est disponible sur le marché sous le nom de Salagen©, à la posologie de 5mg/gélule. Ce dosage est donc inadapté pour l'introduction du traitement. L'augmentation progressive des doses permet d'éviter l'hypersudation dans la plupart des cas. Il est donc conseillé de prescrire des gélules de chlorhydrate de pilocarpine à 2 et 4 mg sous forme de préparation magistrale. La plupart des CPAM permettent le remboursement de ce traitement. Les collyres à la pilocarpine à 2% en utilisation orale pourraient être un substitut aux gélules en préparation magistrale mais cette utilisation n'est pas validée. Le traitement doit être évalué au bout de plusieurs semaines à la dose cible. En cas d'inefficacité, il devra être arrêté. En cas d'absence de salive résiduelle, ces traitements seront inefficaces.

En cas d'intolérance ou en l'absence de réponse, d'autres sécrétagogues peuvent être proposés comme l'anétholtrithione (cholérétiques) ou la bromhénine ou la N-acétylcystéine (mucolytiques).

### *Substituts salivaires*

Les substituts salivaires sont bénéfiques pour tous les patients, en particulier ceux ayant une hyposalivie sévère. Ils sont disponibles sous forme de gel, sprays ou bains de bouche. Il est préférable de choisir un substitut présentant un pH neutre, contenant du fluor et d'autres électrolytes pour imiter la composition de la salive naturelle. L'efficacité de ces substituts salivaires n'a pas été prouvée sur des critères objectifs mais les patients rapportent souvent une amélioration du confort oral sans souffrir d'effets secondaires.

## 6.2. Sécheresse oculaire

L'ophtalmologue joue un rôle important pour l'évaluation de la sévérité du syndrome sec et la prise en charge thérapeutique. L'EULAR s'appuie sur l'OSS, sévère si  $\geq 5$ , et l'Ocular Surface Disease Index (OSDI), score sévère si  $\geq 33$ , pour guider la décision thérapeutique (33).

### 6.2.1. Larmes artificielles et collyres lubrifiants

Tout patient présentant un syndrome sec oculaire doit bénéficier de larmes artificielles et de collyres lubrifiants. Les larmes artificielles doivent être sans conservateurs (agent irritant en cas de kérato-conjonctivite). Elles doivent être utilisées au moins deux fois par jour. Elles peuvent être appliquées autant que nécessaire. Le profil de tolérance est excellent (36). Les collyres lubrifiants sont plus épais. Ils sont composés de méthylcellulose ou d'acide hyaluronique. Ils floutent la vision quelques instants. Il peut être préféré de les utiliser la nuit avant le coucher mais il est possible de les appliquer plusieurs fois par jour.

Des massages palpébraux peuvent être associés pour éviter l'obstruction des glandes de Meibomius.

### 6.2.2. Prise en charge des kérato-conjonctivites sévères

Les kérato-conjonctivites sévères doivent bénéficier d'un suivi ophtalmologique hospitalier.

#### *AINS et corticostéroïdes topiques*

Les collyres contenant des AINS ou des corticostéroïdes doivent être utilisés sur de courtes périodes, 2 à 4 semaines, du fait du risque d'ulcération voire de perforation de la cornée et de glaucome cortisonique. Le but est souvent de réduire rapidement l'inflammation cornéenne en vue d'utiliser un traitement par collyre à la ciclosporine. Leur prescription relève de spécialiste.

### *Collyre à la ciclosporine A et au tacrolimus*

Les collyres à la ciclosporine A (CyA) sont proposés en cas de non-réponse aux collyres de corticoïdes. Ils sont soit proposés en préparation magistrale remboursable pour les petites concentrations (0.05 à 0.1%) et en ATU pour la ciclosporine à 2% (Ciclograft©).

Des centres spécialisés peuvent proposer des collyres à base de tacrolimus. En effet, une étude prospective a montré une amélioration de l'OSS dès sept jours de traitement par collyre de tacrolimus 0.03% et l'effet est maintenu à 90 jours (37).

### *Collyre de sérum autologue*

L'utilisation de collyre de sérum autologue est contraignante : préparation délicate, conservation au frais et de courte durée du fait du risque de contamination. Les résultats sur leurs bénéfices sont inconsistants (38,39). Ils peuvent néanmoins être un outil supplémentaire pour les patients ne répondant pas aux traitements présentés précédemment.

### *Bouchons méatiques*

Les bouchons méatiques sont des dispositifs, temporaires ou permanents, obstruant les canaux lacrymaux pour éviter l'évacuation du film lacrymal. Ils sont mis en place par les ophtalmologistes. L'EULAR remet en cause leur utilisation devant le faible niveau de preuve de leur efficacité alors que le PNDS les présente comme une option valide dans l'arsenal thérapeutique (25,34).

### *Lentilles protectrices et verres scléaux*

Dans les cas les plus sévères, les lentilles scléales et mini-scléales peuvent être proposées. Elles représentant une protection mécanique et forment un réservoir de larmes. Elles nécessitent une adaptation sur mesure en milieu spécialisé.



## *Pilocarpine*

L'agoniste muscarinique peut être utile pour soulager les symptômes secs oculaires (40). Néanmoins, il semble que le bénéfice de la pilocarpine dans la sécheresse oculaire soit nettement moins important que dans la sécheresse buccale.

### 6.3. Sécheresse vaginale

#### 6.3.1. Règles d'hygiène

L'arrêt du tabac est conseillé. Il convient d'éviter de laver trop souvent, l'utilisation de lingettes, de gels ou de crèmes intimes, et de préférer un pain de savon surgras, de pratiquer un rinçage soigneux et un séchage avec un linge sec par tamponnement. Le linge de corps doit être en coton. Les vêtements ne doivent pas être portés serrés. Il faut éviter les sports irritants pour les muqueuses comme le vélo, la natation en piscine. Une alimentation régulière et saine favorisant un transit régulier est propice à une bonne colonisation de la flore anale et par conséquent vaginale (25).

#### 6.3.2. Traitements spécifiques

Une contraception hormonale, frénatrice sur l'ovaire et majorant la sécheresse, pourra être modifiée. Le traitement hormonal substitutif à la ménopause peut améliorer l'imprégnation oestrogénique et diminuer la sécheresse vaginale. Il peut être également proposé des ovules aux œstrogènes. Les crèmes ou ovules à l'acide hyaluronique, ou au collagène marin, les lubrifiants, selon des protocoles adaptés et personnalisés donnent de bons résultats chez les patientes assidues (ex : 1 ovule d'acide hyaluronique / jour pendant 2 semaine puis au moins ovule / semaine ensuite). La pilocarpine peut être efficace dans la

sécheresse vaginale. Des techniques de remodelage vaginal par laser se développent et pourraient être un recours thérapeutique dans les sécheresses vaginales très sévères.

#### 6.4. Prise en charge de la douleur et de la fatigue

Il convient de bien différencier les douleurs chroniques des arthralgies inflammatoires. La prise en charge des premières se calquera sur celle des fibromyalgies : maintien d'une activité physique adaptée, thérapie cognitive et comportementale, antalgique de palier I et II, éviter l'usage d'AINS, de corticoïdes ou de morphiniques. Les antalgiques de palier 2 n'ont pas prouvé d'efficacité supérieure, peuvent aggraver le syndrome sec et peuvent être à l'origine de dépendance ou d'hyperalgie paradoxale.

En cas de neuropathie des petites fibres, les traitements des douleurs neuropathiques comme la Gabapentine, la Prégabaline, la Duloxétine ou l'Amytriptiline peuvent être prescrits. Il existe également un risque d'aggravation des symptômes sec avec ces molécules.

L'Hydroxychloroquine (HCQ) et les agents biologiques comme le Rituximab ou l'Anakinra n'ont pas prouvés leur efficacité sur la prise en charge des douleurs et de la fatigue dans la MGS.

#### 6.5. Prise en charge des manifestations systémiques

L'utilisation de traitement immunomodulateurs et/ou immunosuppresseurs sera réservée aux patients présentant une maladie systémique active après une évaluation précise, organe par organe, du type et de la sévérité de l'atteinte. En effet, tous les patients présentant une atteinte systémique ne nécessiteront pas un traitement systémique. Si un traitement systémique est introduit, celui-ci devra être pensé en deux séquences : une première étape

ayant pour but d'induire une rémission le plus rapidement possible et une seconde étape de maintien de la rémission.

Du fait des présentations très hétérogènes de la MGS, il existe peu de données fortes pour établir des recommandations sur le type de molécule, la durée des traitements d'induction puis des traitements de fond. Aucun traitement n'a l'AMM dans la MGS. Il est important d'avoir facilement recours à des centres experts pour guider le choix des thérapeutiques qui doit se faire au cas par cas selon le type et la sévérité de l'atteinte et selon les caractéristiques et comorbidités du patient. La sévérité de l'atteinte peut être évaluée grâce à l'ESSDAI qui cote l'activité de chaque atteinte en absente/faible/modérée/élevée.

#### 6.5.1. Manifestations articulaires

En cas d'arthralgies d'horaire inflammatoire, des cures courtes, 7 à 10 jours, d'AINS systémiques peuvent être proposées. En cas de poussées récurrentes ou de non-réponses aux anti-inflammatoires, un traitement de fond par HCQ peut être proposé.

En cas d'arthrite, les glucocorticoïdes à la dose de 0.3mg/kg/j peuvent être utilisés avec pour objectif un sevrage rapide. Un traitement de fond doit être d'emblée proposé. L'HCQ constitue le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne. En cas d'échec de l'HCQ, le méthotrexate (MTX) peut être proposé. Les modalités d'usage sont les mêmes que dans la polyarthrite rhumatoïde. En cas d'intolérance du MTX, le léflunomide peut être utilisé. En 3<sup>ème</sup> ligne, un traitement par biothérapie peut être discuté. Le rituximab (RTX) est le traitement qui fait consensus. Le schéma utilisé est le même que celui de la polyarthrite rhumatoïde : 1000mg J1-J15.

### 6.5.2. Manifestations glandulaires

En cas de gonflement glandulaire, une corticothérapie de 0.3 à 0.5mg/kg/j pendant 3 à 5 jours peut être proposée. Les massages parotidiens doivent être réalisés au long cours pour éviter les récives. En cas d'atteinte récidivante, sévère ou résistante, un traitement par rituximab peut être discuté après discussion avec un centre de référence/compétence et après avoir écarté un lymphome.

### 6.5.3. Manifestations pulmonaires

Pour les atteintes bronchiques, les traitements par bronchodilateurs inhalés sont proposés en 1<sup>ère</sup> ligne. En l'absence de réponse, une corticothérapie peut être proposée. Les immunosuppresseurs sont inefficaces voire délétères en majorant le risque de complications infectieuses. En cas de surinfections répétées liées à des bronchectasies, une antibioprophylaxie par macrolides faible dose peut être proposée (azithromycine 250 à 500mg/j ou érythromycine 500mg/j, 3 fois par semaine). Les macrolides ont également une action anti-inflammatoire.

En cas d'atteinte parenchymateuse, les glucocorticoïdes (GC) sont proposés en première ligne. En cas d'activité sévère, un traitement immunodépresseur peut-être proposé. L'azathioprine est le plus utilisé. Le Mycophénolate Mofetil (MMF) et la CyA sont d'autres alternatives. Les traitements de sauvetage sont représentés par le cyclophosphamide (CYC) et le RTX (notamment en cas d'atteinte liée à une vascularite cryoglobulinémique). A noter qu'en cas de PIC, la corticothérapie n'est habituellement pas efficace mais un traitement immunosuppresseur peut être discuté au cas par cas. Le nintedanib a l'AMM pour le traitement des PID fibrosantes progressives dont celles associées à la MGS. La transplantation pulmonaire peut être proposée dans les formes sévères (CVF<60% ou DLCO<40%) ou

évolutives de fibroses pulmonaires chez un sujet de moins de 65 ans ayant par ailleurs une maladie contrôlée. Cette option thérapeutique doit être anticipée et préparée avec une équipe de transplantation. En cas de lymphome et/ou d'amylose AA, le traitement sera adapté en fonction de la nature du clone lymphoïde ou plasmocytaire et de l'extension de la maladie.

#### 6.5.4. Manifestations rénales

En cas de suspicion de néphrite tubulo-interstitielle, une ponction biopsie rénale doit être obligatoirement réalisée pour l'objectiver, évaluer son intensité et le type d'infiltration lymphocytaire. Une corticothérapie pourra être proposée à la dose de 0.5 à 1 mg/kg/j. Il est conseillé d'introduire un traitement à visée d'épargne cortisonique immédiatement. Selon le type majoritaire de l'infiltrat lymphocytaire, B ou T, le choix portera soit sur le Rituximab soit sur le MMF ou l'azathioprine. En cas de forme réfractaire, corticodépendante ou cortico-résistante, le traitement de seconde ligne devra être discuté en RCP au sein d'un centre de référence/compétence.

En cas de GNMP, le traitement repose sur des bolus de corticoïdes associés à un traitement immunosuppresseur (RTX, CYC). Les échanges plasmatiques peuvent être proposés dans les formes sévères ou réfractaires.

#### 6.5.5. Manifestations neurologiques

En cas de polyneuropathies sensitives pures, de névralgie isolée du trijumeau ou de neuropathies des petites fibres, un traitement symptomatique seul est généralement proposé. En cas de névralgie du trijumeau très invalidante, une corticothérapie peut être envisagée à la posologie de 0.2 à 0.3mg/kg/j. En cas de polyneuropathie sensitive évolutive, prouvée à l'EMG, un traitement immunosuppresseur pourra être proposé après discussion en

RCP au sein des centres de référence/compétence. Un essai comparant les Ig IV au placebo est en cours dans les neuropathies sensitives ou sensitivo-motrices.

En cas de PIDC, le recours aux Ig IV proposé. Cette recommandation s'appuie sur un essai randomisé démontrant l'intérêt des Ig IV à la dose de 2g/kg en 4 jours versus corticoïdes dans les PIDC en dehors du contexte de MGS. Des études rétrospectives soutiennent également le recours aux Ig IV.

En cas de ganglionopathies, les données de la littérature sont moins en faveur des Ig IV. Sur la base de recommandations d'experts et de série de cas, les alternatives dans les formes sévères sont une corticothérapie par bolus ou un traitement immunosuppresseur par MMF ou CYC. Il conviendra de discuter de la prise en charge de ces atteintes en RCP dans un centre de référence/compétence du fait de leur gravité potentielle et du manque de données dans la littérature.

Pour les atteintes type pseudo-Sclérose en plaques, un traitement anti-CD20, validé dans la sclérose en plaques, semble intéressant. Les atteintes vascularitiques du SNC et les myélites seront traitées par bolus de corticoïdes et CYC. En cas de maladie du spectre de la neuromyéélite optique, il n'y a pas de spécificité thérapeutique en cas d'association à une MGS. Un traitement par rituximab ou inebilizumab (antiCD19/CD20), satralizumab (anti-IL6 récepteur) ou eculizumab (anti-complément) pourra être proposé.

#### 6.5.6. Vascularite cryoglobulinémique

Le traitement repose sur le RTX en association dans les formes sévères à des bolus de corticoïdes. Le choix du schéma d'administration fait débat. Il a été décrit un risque d'aggravation post-perfusion avec de fortes doses de rituximab. Différentes hypothèses sur la physiopathologie ont été proposées : relargage de cryoglobuline par apoptose des

lymphocytes B ou activation de ces derniers, formation de complexes immuns RTX/CD20 reconnus par la cryoglobuline et favorisant sa précipitation. Les facteurs associés à cette complication sont l'existence d'une atteinte rénale ou d'une hémopathie B sous-jacente et un taux élevé de cryoglobuline. Le schéma type hémopathie (375 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire, quatre semaines consécutives) plutôt qu'un schéma 1000 mg J1 et J15 peut se discuter chez les patients présentant l'un des 3 facteurs de risque suscités.

Le RTX permet des rémissions parfois très prolongées. Un traitement systémique d'entretien par Rituximab n'est donc pas proposé. Un retraitement sera proposé en cas de réapparition des signes cliniques.

En cas de formes réfractaires ou rapidement récidivantes après rituximab, l'association rituximab puis belimumab a été rapportée (essai thérapeutique en cours). Dans les formes les plus sévères, notamment en cas d'atteinte rénale sévère avec glomérulonéphrite rapidement progressive, les échanges plasmatiques et le cyclophosphamide peuvent également être envisagés.

Enfin, chez les patients ayant répondu initialement au rituximab, mais immunisés contre ce produit, on peut proposer d'autres traitements anti-Lymphocytes B (l'obinutuzumab), après discussion avec un centre de référence ou de compétence.

#### 6.5.7. Manifestations hématologiques

En cas de neutropénie sévère (PNN <500/mm<sup>3</sup>) ou en cas d'infection, un traitement symptomatique par G-CSF est indiqué. En cas de neutropénie liée à une prolifération à LGL, un traitement par méthotrexate peut être associé à la posologie de 0,3 mg/kg par semaine. Son introduction se fera à dose progressive, avec surveillance rapprochée de la NFS et sous couvert de G-CSF.

En cas d'atteinte sévère dans le cadre d'un purpura thrombopénique immunologique (PTI) (plaquettes <30 000/mm<sup>3</sup>) ou d'une anémie hémolytique auto-immune (AHA) (Hb <10 g/dL), le traitement s'appuie sur une corticothérapie systémique à la posologie de 0.5 mg/kg/j pour une durée courte dans le cas du PTI (1 mois) ou plus longue pour les AHA (3 mois). En cas d'échec ou d'anémie d'emblée plus profonde (< 8 g/dL), le rituximab est la 1ère option thérapeutique à proposer selon le schéma d'administration 1g J1-J15. A noter que le délai d'action attendu est d'environ 2 semaines. Aussi, dans les situations d'urgence notamment en cas de PTI avec saignement, un traitement par Ig IV 1g/kg J1 et J2 sera proposé conformément aux recommandations du PNDP PTI 2017.

Selon les recommandations de l'ESMO, en cas de lymphome du MALT associé à une maladie systémique symptomatique, une chimiothérapie doit être proposée. L'association RTX-bendamustine a ainsi été évaluée dans une série rétrospective de lymphomes du MALT compliquant une MGS avec un bon profil de tolérance et d'efficacité et une diminution de l'activité globale de la maladie. A la différence de ce qui est proposé au cours des lymphomes folliculaires, un traitement d'entretien par rituximab n'est pas recommandé compte tenu du risque d'hypogammaglobulinémie iatrogène et en l'absence de données en faveur d'une meilleure efficacité. Chez les patients fragiles (âge > 80 ans, comorbidités multiples) ou dans les formes localisées sans signes systémiques, le rituximab en monothérapie peut être une option thérapeutique.

En cas de lymphome diffus à grandes cellules, le traitement est le même que dans la population générale : polychimiothérapie de type R-CHOP ou R-ACVBP en première ligne. Le choix du traitement doit être validé par une RCP d'hématologie avec participation du spécialiste de la maladie auto-immune.



#### 6.5.8. Manifestations cutanées

Le phénomène de Raynaud, si invalidant, nécessite un traitement symptomatique : protection contre le froid, inhibiteurs calciques.

En cas de lupus cutané associé, des dermocorticoïdes seront proposés. En cas d'échec, du tacrolimus topique peut être proposé. Un traitement par Hydroxychloroquine doit être introduit.

En cas de purpura hypergammaglobulinémique, un traitement par hydroxychloroquine sera introduit. Il peut être associée à une corticothérapie faible dose (<0.2mg/kg/j) pour une durée maximale de quatre semaines. En cas de formes sévères, un traitement par Rituximab pourra être discuté en RCP dans un centre de référence/compétence.

#### 6.5.9. Manifestations musculaires

En cas d'atteinte musculaire inflammatoire objective c'est-à-dire avec élévation des CPK, anomalies EMG ou IRM, il conviendra d'éliminer une myosite à inclusion, dont l'association à la MGS est privilégiée. Si ce diagnostic est écarté, une corticothérapie orale associée au méthotrexate sera proposée. En cas d'échec, on pourra proposer un traitement de fond par azathioprine ou MMF ou rituximab. Les IgIV peuvent être proposées dans les formes sévères ou réfractaires, le plus souvent transitoirement en attendant l'effet des traitements de fond. » (25).

## 6.6. Selon les molécules

### 6.6.1. AINS

Les AINS peuvent être utilisés en cure courte de 7 à 10 jours dans les arthralgies d'horaires inflammatoires. Ils peuvent être proposés sous forme systémique ou locale. Ils ne sont pas indiqués dans la gestion des douleurs chroniques type fibromyalgie.

### 6.6.2. Glucocorticoïdes

Les GC peuvent être utilisés en cas de poussée de manifestation systémique. Il existe peu de données prospectives quant à leur usage. La corticothérapie ne constitue pas un traitement de fond et ne doit pas être utilisée pour le traitement du syndrome polyalgique. Les GC ne semblent pas efficaces dans le syndrome sec. De nombreux effets secondaires sont rapportés : prise de poids, diabète cortico-induit, infections.

Globalement, pour les poussées sévères, il est proposé l'administration de bolus puis un relais *per os* à la dose de 0.5mg/kg/j. Pour les poussées légères à modérées, une corticothérapie orale à une dose inférieure à 0.5mg/kg/j est recommandée. Le seuil de 5mg/j d'équivalent prednisone à 3 mois de l'introduction du traitement doit guider la décroissance. La question de l'adjonction d'un traitement d'épargne cortisonique doit être rapidement soulevée.

### 6.6.3. Hydroxychloroquine

L'HCQ peut être instaurée à la posologie de 400mg/j sans dépasser 6,5mg/kg. L'HCQ est proposée en cas d'arthralgies inflammatoires ou de polyarthrite. Des études contrôlées

ont démontré une diminution de l'hypergammaglobulinémie. En cas de purpura secondaire à l'hypergammaglobulinémie, l'HCQ peut être proposée.

L'HCQ n'a pas démontré son efficacité pour le syndrome polyalgique, la sécheresse ou la fatigue.

#### 6.6.4. Méthotrexate

Aucun essai randomisé contrôlé n'a étudié le MTX dans la MGS. En pratique courante, il est proposé chez des patients ayant des arthralgies inflammatoires ou une polyarthrite réfractaire à l'HCQ. Il est également utilisé dans les myosites.

#### 6.6.5. Léflunomide

Le Léflunomide peut être proposé pour la prise en charge des arthralgies d'origine inflammatoire ou les polyarthrites réfractaires à l'HCQ. Un essai randomisé récent évaluant en double aveugle l'association Léflunomide et HCQ contre placebo chez 21 patients a montré une diminution significative de l'ESSDAI.

#### 6.6.6. Azathioprine, Mycophénolate mofetil

Ils peuvent être proposés en traitement d'épargne cortisonique des PID, des cytopénies auto-immunes, des myosites, des multinévrites dans le cadre de vascularites. Le MMF étant tératogène, il doit être utilisé avec précaution chez la femme en âge de procréer.

#### 6.6.7. Cyclophosphamide

Ce traitement n'a pas été évalué par un essai contrôlé dans la MGS. Il s'agit d'un traitement d'induction des complications systémiques sévères, menaçant le pronostic

vital (par exemple : myélites, méningo-encéphalite, myocardites, formes réfractaires de multinévrite, d'atteinte glomérulaire, ou pneumopathie interstitielle diffuse sévère), ou des formes réfractaires de la maladie (vascularite cryoglobulinémique réfractaire aux traitements ciblant le lymphocyte B).

#### 6.6.8. Immunoglobulines intraveineuses

En dehors d'exceptionnelles cytopénies sévères, des polyradiculonévrites chroniques, des ganglionopathies très invalidantes, ou de myosites réfractaires ou très sévères (troubles de la déglutition), il n'y a pas d'indication de traitement de la MGS par immunoglobulines intraveineuses. Ce traitement est en cours d'évaluation au cours des neuropathies axonales sensibles ou des neuropathies à petites fibres (essai TINISS en cours, essai dans les neuropathies à petites fibres à venir).

#### 6.6.9. Thérapies ciblées

##### ◇ Traitements ciblant le lymphocyte B

##### *Rituximab.*

La molécule la plus étudiée dans la MGS est le RTX. Le schéma d'administration le plus utilisé est deux doses d'1g à 15 jours d'intervalle. Les données de sécurité sont rassurantes pour le rituximab.

De nombreuses études ouvertes ont analysé l'efficacité et la tolérance du rituximab. Il en ressort une efficacité modérée et variable sur la sécheresse, la fatigue et les douleurs. Quatre essais randomisés contrôlés ont étudié l'efficacité et la tolérance du rituximab dans la MGS. Le premier a inclus 17 patients. Il a étudié, contre placebo, l'amélioration de la fatigue à partir d'une échelle visuelle analogique (EVA) de la fatigue. Aucune différence significative

n'a été prouvée à 6 mois. Dans le second essai, incluant 30 patients, il a été mis en évidence une amélioration significative du flux salivaire stimulé suggérant que le rituximab peut améliorer les symptômes secs. Le troisième essai a inclus 30 patients. Le critère de jugement principal était une diminution de 30 mm dans 2 sur 4 scores EVA à la semaine 24. Une amélioration significative sur la fatigue a été constatée à la semaine 6 mais à la semaine 24 aucune différence significative n'a été prouvée. Le dernier essai incluant 133 patients, dont le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant une diminution de 30% de la fatigue ou du syndrome sec oral à la semaine 48 selon une EVA, n'a pas montré d'amélioration significative en dehors le flux salivaire non stimulé. Il est important de souligner que ces quatre essais testant le rituximab n'ont pas évalué l'amélioration des atteintes systémiques en critère principal. Les 2 essais cliniques qui l'ont évalué en critère secondaire n'ont pas montré d'amélioration significative. Ces essais ont surtout inclus des patients avec une atteinte systémique modérée ou absente. Des données rétrospectives et de registres suggèrent l'intérêt du rituximab dans les vascularites cryoglobulinémiques, les cytopénies auto-immunes, les myélites, certaines myosites, certaines néphropathies interstitielles, et certaines pneumopathies interstitielles diffuses.

### *Belimumab*

L'étude ouverte BLISS a rapporté chez 30 patients (tous présentant des complications systémiques, une maladie précoce et/ou des biomarqueurs anormaux) que l'administration de belimumab 10mg/kg (semaine 0, 2 et 4 puis toutes les 4 semaines jusqu'à S24) était associée à un taux plus élevé de l'objectif composite : amélioration d'au moins deux des cinq item suivants : une diminution  $\geq 30\%$  de l'EVA pour la sécheresse, la fatigue, les douleurs musculo-articulaires et activité systémique et une diminution  $\geq 25\%$  des biomarqueurs d'activité lymphocytaire B chez les patients avec une maladie précoce en comparaison à ceux avec une atteinte systémique (73% versus 47%). La moyenne du score ESSDAI a diminué de

8.8 à 5.56 ( $p < 0.0001$ ) et le score ESSPRI de 6.44 à 5.56 ( $p = 0.01$ ). Chez les 19 patients ayant poursuivi le traitement pendant 1 an, une amélioration significative des atteintes glandulaires, lymphadénopathies et articulaires a été maintenue. Un seul effet indésirable grave a été rapporté : une méningite pneumococcique après 6 perfusions (41).

◇ Autres traitements anti-CD20

*L'obinutuzumab*, anticorps anti-CD20 plus déplétant que le rituximab, peut être proposé en cas d'immunisation à ce dernier.

Le *ianalumab*, anticorps monoclonal ciblant le récepteur de BAFF, a montré au cours d'un essai clinique randomisé versus placebo de phase II une diminution significative de l'ESSDAI, qui doit être confirmée dans un essai de phase III (42).

*L'iscalimab*, anticorps monoclonal ciblant le CD40 (non disponible au moment de la rédaction du PNDP), qui inhibe l'activation du lymphocytes B par le CD40, a montré au cours d'un essai clinique randomisé versus placebo de phase II une diminution significative de l'ESSDAI, qui doit être confirmée dans un essai de phase III. D'autres traitements ciblant soit le CD40 soit le CD40L sont en cours d'évaluation

◇ Baminercept

Le baminercept est une protéine recombinante du récepteur lymphotoxine- $\beta$  et IgG1 permettant de diminuer l'activation des LT, LB, CD et possiblement de l'endothélium vasculaire. Une étude publiée randomisée, en double-aveugle, publiée en 2018, comparait le baminercept (perfusion de 100mg hebdomadaire pendant 24 semaines) à un placebo. 52 patients ont été inclus. Il n'a pas été prouvé de différence significative sur l'objectif principal

qui était la modification du flux salivaire non stimulé entre J0 et la semaine 24. La baminercept était associé à une hépatotoxicité plus importante (43).

◇ Epratuzumab

En 2006, une étude prospective de 15 patients a rapporté un effet bénéfique sur la fatigue ( $<0.05$ ), l'auto-évaluation par le patient ( $<0.05$ ), l'évaluation par le médecin ( $<0.05$ ) et les arthralgies ( $<0.05$ ). Cinq effets indésirables graves ont été rapportés : réaction aigue lors des perfusions et infections. (44)(45).

◇ Traitements anti-IL1

Une étude randomisée de 26 patients (13 dans le groupe Anakinra et 13 dans le groupe placebo) n'a pas trouvé de différence significative dans la diminution de la fatigue à 4 semaines de traitement. Deux patients ont présenté des effets secondaires sévères (réaction au site d'injection et gastroentérite), 2 ont présenté un épisode de neutropénie transitoire et 7 ont présenté des réactions modérées au site d'injection (46). L'Anakinra est donc pas retenu dans l'arsenal thérapeutique de la MGS (25).

◇ Abatacept

Deux études prospectives ont étudié l'abatacept dans la MGS. La première a inclus 15 patients présentant une maladie précoce et ayant reçu 8 perfusions intraveineuses d'abatacept. L'ESSDAI, l'ESSPRI, les taux de FR et d'IgG ont diminué de manière significative à 48 semaines de traitement. La fatigue et les paramètres de qualité de vie étaient également améliorés de manière significative. La fonction glandulaire ne changeait pas. Des effets secondaires ont été rapportés chez 6 (40%) patients et 10 (67%) ont présenté des épisodes

infectieux (47). La seconde étude a inclus 11 patients et a rapporté une augmentation de la production de salive (1.74 vs 1.61 g/2 min à J0, p=0.029) après 24 semaines de traitement et une diminution des foci lymphocytaires au total (mais non par mm<sup>2</sup>). Un patient a développé des lésions cutanées « lupus-like » (48). Cependant ces études n'ont pas montré d'efficacité sur les complications systémiques de la MGS. Cette molécule n'est donc pas retenue dans l'arsenal thérapeutique. Toutefois, dans certaines formes systémiques réfractaires au traitement anti-LB et après avis d'un centre de référence (après inclusion dans le registre TATA), l'abatacept peut être proposé.

◇ Inhibiteurs de kinase

Seul le nintedanib, qui est un triple anti-tyrosine kinase ciblant le PDGFR, le VEGFR et le FGFR à une indication de traitement dans les pneumopathies fibrosantes dans le cadre d'une MGS.

◇ Inhibiteur de JAK

Price *et al*, ont étudié l'efficacité et la sécurité de trois inhibiteurs de JAK (filgotininb, lanraplenib et tirabrutininb) dans une étude de phase 2 contre placebo. Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le critère de jugement principal (critère composite comprenant réduction du taux de CRP et une évaluation des symptômes liées à la MGS selon une échelle visuelle analogique (49).



**PARTIE II**

**ETUDE SUR L'IMPACT DIAGNOSTIQUE DE LA BIOPSIE DES GLANDES SALIVAIRES  
ACCESSOIRES DANS LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE GOUGEROT-SJÖGREN : UNE ETUDE  
RETROSPECTIVE MONOCENTRIQUE**

## TABLE DES MATIERES

<b>1. Introduction</b>	<b>58</b>
<b>2. Patients et méthode</b>	<b>59</b>
2.1. Design de l'étude et patients	59
2.2. Recueil des données	59
2.3. Analyses statistiques	60
<b>3. Résultats</b>	<b>61</b>
3.1. Caractéristiques des patients	61
3.2. Comparaisons appariées des scores aux diagnostics	62
3.2.1. Score SSA	62
3.2.2. Score ACR-EULAR	63
3.2.3. Diagnostics	64
3.3. Concordances et pourcentage d'agrément	64
3.4. Description des patients ne présentant pas de syndrome sec et séronégatifs	65
<b>4. Conclusion et discussion</b>	<b>67</b>

## **1. Introduction**

La maladie de Gougerot-Sjögren (MGS) est une maladie auto-immune touchant préférentiellement les épithéliums des glandes exocrines. Cette épithélite se traduit cliniquement par un syndrome sec qui fait partie de la triade clinique de la MGS avec les douleurs et la fatigue.

Pour explorer cette atteinte glandulaire, la biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) est utilisée depuis nombreuses années. Dès 1968, Chisholm et Mason proposent une classification comprenant 5 grades basés sur l'importance de l'infiltrat lymphocytaire et/ou la présence de focus (12). En 1974, Greenspan introduit le concept de focus score défini par le nombre de foci dans une surface de 4 mm<sup>2</sup> de tissu d'apparence (13). La même année, Tarpley introduit les concepts de destruction acineuse et de fibrose (14).

Au fil des années, la BGSA a gardé une place essentielle pour le diagnostic de la MGS. Les dernières recommandations de l'ACR-EULAR publiées en 2016 prévoient la nécessité de présenter au minimum soit une histologie compatible avec une sialadénite lymphocytaire et un focus score > 0 soit une recherche positive d'anticorps anti-SSA/Ro associé à un critère mineur comprenant l'objectivation d'un syndrome sec oculaire ou buccal pour pouvoir retenir le diagnostic (50).

Cependant, des questions autour de la reproductibilité aussi bien du geste technique que de l'analyse histologique ont été soulevés depuis plusieurs années (51,52). Une revue de la littérature décrit une sensibilité entre 63,9% et 85,7%, une spécificité entre 61,2% et 100%, une VPP entre 74,2% et 100% et une VPN entre 39,1 et 96,1% de la BGSA (19). En réponse, l'ACR/EULAR a récemment publié des recommandations visant à une meilleure standardisation de la BGSA (20) (8).

Dans cette étude rétrospective monocentrique, nous cherchons à évaluer chez les patients présentant un focus score >0 ou un score de CHISHOLM III/IV, quel diagnostic a été retenu initialement puis à long terme et ainsi évaluer l'impact diagnostique de la BGSA dans la MGS.

## **2. Patients et méthode**

### **2.1. Design de l'étude et patients**

Dans cette étude rétrospective monocentrique, nous avons analysé les résultats de l'ensemble des BGSA réalisées entre le 01/01/2012 et le 31/12/2017 à partir des dossiers d'anatomopathologie. Nous avons retenu uniquement les BGSA présentant un score de Chisholm à III ou IV ou un focus score supérieur à 0 à partir des comptes-rendus d'anatomopathologie du CHU de Clermont-Ferrand. Les BGSA ne décrivant pas de sialadénite lymphocytaire ou présentant un score de Chisholm de I ou II ou un focus score de 0 ont été exclues.

### **2.2. Recueil des données**

A partir des BGSA présentant ces critères et que nous qualifierons de positives, nous avons analysé les caractéristiques cliniques et biologiques lors de la réalisation de la biopsie et au cours des cinq années suivantes. Les caractéristiques cliniques renseignées sont la présence d'un syndrome sec, d'arthralgies, de symptômes respiratoires, neurologiques, d'atteinte rénale, oculaire et cutanée. Les caractéristiques biologiques d'intérêt retenues sont la présence d'anticorps anti-SSA, d'anticorps anti-nucléaires (AAN, titre supérieur ou égal à 1/160<sup>ème</sup>), de facteur rhumatoïde augmenté, d'une lymphopénie,

d'hypergammaglobulinémie, d'une consommation du complément, d'une cryoglobulinémie. Nous avons également précisé si l'évolution a été marquée par un processus lymphoprolifératif.

Il a été renseigné trois diagnostics. Le « diagnostic initial » correspond au diagnostic retenu par le praticien ayant prescrit la BGSA après la réception des résultats de celle-ci. Le diagnostic initial pourra être également décrit comme le diagnostic à t0. Le « diagnostic post 5 ans » est défini par le diagnostic retenu par le praticien après 5 ans de suivi. Il pourra être désigné ultérieurement par diagnostic à t5. Pour le « diagnostic *a posteriori* », l'investigateur a renseigné si le diagnostic de MGS pouvait être retenu selon le score ACR-EULAR en vigueur à l'époque de la réalisation de la BGSA (50,53). C'est-à-dire que pour les BGSA réalisées avant 2016, nous nous sommes appuyés sur les critères ACR de 2012 pour celles réalisées à partir de 2016 nous avons tenu comptes des critères ACR-EULAR de 2016. Les décès étaient recueillis à partir des registres nationaux.

### 2.3. Analyses statistiques

Nous avons dans un premier temps caractériser notre population selon les critères suivants : genre, âge lors de la réalisation de la BGSA, nombre de décès, nombre diagnostic positif pour la MGS retenus par le praticien prescripteur à t0, à t5 et le diagnostic retenu par l'investigateur.

Il a été défini une variable « Score SSA » qui vise à établir si le diagnostic aurait pu être posé si le facteur principal était la positivité des anticorps anti SAA sans tenir compte du résultat de la BGSA, c'est-à-dire si les patients présentaient une immunologie positive et un syndrome sec selon le score ACR-EULAR.

Il a été défini un « score ACR EULAR » qui permet de retenir le diagnostic de MGS selon les critères diagnostiques définis en 2012 ou en 2016 par l'ACR et l'EULAR selon la date de réalisation de la BGSA. Il a été réalisé des comparaisons appariées, permettant de comparer la proportion de cas positifs pour chaque définition.

Secondairement, il a été étudié la concordance entre deux définitions par l'estimation des coefficients *kappa* de Cohen et le pourcentage d'agrément. Nous avons comparé le diagnostic initial, le diagnostic post 5 ans, le diagnostic *a posteriori*, le score SSA et la score ACR EULAR. Nous avons pu ainsi chiffrer l'accord entre chacune de ces cotations.

Selon le règlement général sur la protection des données, une demande d'autorisation « recherche » a été réalisée auprès de la DRCI du CHU de Clermont-Ferrand. La récolte des données a été débutée après l'accord de la DRCI.

Les analyses statistiques sont réalisées à l'aide du logiciel R 4.1.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche). Les descriptions sont données en nombre (N) et pourcentage (%) pour les variables qualitatives. Les descriptions des variables quantitatives sont données à travers la moyenne et l'écart type (SD), la médiane et l'intervalle interquartile puis le minimum et le maximum.

### **3. Résultats**

#### **3.1. Caractéristiques des patients**

Entre 2012 et 2017, 530 BGSA ont été analysées au laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Clermont-Ferrand. Cent-huit de ces BGSA ont objectivé un score de Chisholm supérieur ou égal à III ou un focus score supérieur à 0 (Figure 2).

Les patients étaient représentés par 84 (78%) de femmes et 24 (22%) hommes. Le diagnostic de MGS par le praticien prescripteur du geste a été retenu chez 70 (65%) des patients initialement. A la fin du suivi de cinq ans, le diagnostic de MGS était retenu chez 61 (56%) patients. A la lecture des dossiers, le diagnostic pouvait être retenu a posteriori selon les critères ACR/EULAR 2019 pour 38 (35%) patients. L'âge moyen lors de la réalisation de la BGSA était de 57 ans pour les femmes et de 61 ans pour les hommes (Tableau 1).

Pour 3 patients, le diagnostic retenu par le praticien n'a jamais été spécifié dans le dossier. Ces patients avaient été adressés par des praticiens libéraux uniquement pour la réalisation de la BGSA.

### 3.2. Comparaisons appariées des scores aux diagnostics

#### 3.2.1. Score SSA

A posteriori, le diagnostic de MGS a été retenu pour 30 soit 28.8% des patients. Selon le score SSA, le diagnostic de MGS aurait été retenu pour uniquement 3 soit 2.8% des patients. Ainsi la réalisation de la BGSA a permis de faire le diagnostic de MGS chez 27 patients *a posteriori*.

A t0, le praticien a retenu le diagnostic MGS pour 66 soit 64% des patients. Pour 64 d'entre eux, le score SSA était négatif. Selon le score SSA, le diagnostic de MGS aurait pu être retenu pour seulement 2.9% des patients.

A t5, le praticien a retenu le diagnostic de MGS pour 42 soit 51% des patients dont 40 patients sans SSA. Le diagnostic aurait été retenu pour seulement 3 soit 3.6% patients selon le score SSA.

Ces différences sont toutes statistiquement significatives ( $p < 0.001$ ). Ces chiffres suggèrent une importance d'une BGSA positive pour le diagnostic de MGS (Figure 3).

### 3.2.2. Score ACR-EULAR

*A posteriori*, la proportion de diagnostics positifs est de 28.8% et selon le score ACR-EULAR est de 34.6% (Figure 4A). La différence est non significative statistiquement ( $p$ -value=0.21)

A t0, la proportion de diagnostics positifs retenus par le praticien prescripteur est de 64,7% et selon le score ACR-EULAR de 34.5%. La différence est statistiquement positive ( $p < 0.001$ ). Nous retenons 45 discordances entre les diagnostics retenus par les praticiens et les diagnostics qui auraient été retenus selon le score ACR-EULAR. Pour 7 (7%) patients, le diagnostic de MGS n'a pas été retenu alors qu'il l'aurait été selon les critères ACR-EULAR. A l'inverse, le diagnostic de MGS a été retenu chez 38 (37%) patients par le praticien alors qu'il n'aurait pu l'être selon le score ACR-EULAR. Ainsi parmi les 66 patients pour qui le diagnostic de MGS a été retenu, seulement 28 (27%) remplissent les critères ACR-EULAR (Figure 4B).

Après 5 ans de suivi, la proportion de diagnostics positifs par le praticien prescripteur est de 64,7% et selon le score ACR-EULAR de 34.3% ( $p < 0.001$ ). Il existe 33 discordances. Le praticien a retenu le diagnostic de MGS pour 25 (31%) patients qui ne répondent pas aux critères diagnostics ACR-EULAR. Le praticien n'a pas retenu le diagnostic pour 8 (10%) patients qui répondaient aux critères diagnostics ACR-EULAR (Figure 4C).



### 3.2.3. Diagnostics

A t0, la proportion de diagnostic positifs est de 61.7% contre 51% à t5 ( $p=0.06$ ). Entre t0 et t5, le diagnostic n'a pas été modifié par le praticien pour 67 (83%) des patients. Pour 3 (4%), le praticien qui avait initialement exclu le diagnostic l'a finalement retenu lors du suivi. A l'inverse, le praticien a finalement exclu le diagnostic de MGS pour 11 (14%) patients (Figure 5A).

Le diagnostic a été retenu pour 64,7% des patients par le praticien à t0 alors que le diagnostic a été retenu par l'investigateur pour 29.4% des patients ( $p<0.01$ ). En comparant les diagnostics retenus par l'investigateur *a posteriori* et les diagnostics retenus par le praticien, nous observons 50 (39%) discordances. Le praticien prescripteur a retenu le diagnostic pour 43 (42%) patients pour qui le diagnostic n'était pas retenu par l'investigateur. Pour seulement 7 (7%) patients, le diagnostic n'a pas été retenu par le praticien alors qu'il l'a été *a posteriori* (Figure 5B).

La même tendance est observée après 5 ans de suivi. En effet, la proportion de diagnostics positifs par le praticien est de 51% alors qu'elle est de 37% pour l'investigateur ( $p<0.001$ ). Le diagnostic de MGS était retenu par le praticien pour 27 (33%) patients alors que le diagnostic n'était pas retenu *a posteriori*. Le diagnostic n'était pas retenu pour 5 (6%) patients alors que l'investigateur le retenait *a posteriori* (Figure 5C).

### 3.3. Concordances et pourcentage d'agrément

Si nous comparons les diagnostics retenus par le praticien à t0 puis après 5 ans d'évolution, la force de l'accord est modérée (coefficient  $\kappa$  à 0.48) et le pourcentage d'agrément est de 82%. Le diagnostic retenu *a posteriori* présente une force de l'accord légère avec les diagnostics retenus par le praticien initialement (coefficients  $\kappa$  à 0.2) et le pourcentage

d'agrément est de 51%. La force de l'accord entre le diagnostic a posteriori et le diagnostic retenu par le praticien à la fin du suivi est légère (coefficient  $\kappa$  à 0.2) et le pourcentage d'agrément est de 48% (Figure 6).

Les concordances entre les diagnostics retenus par le praticien et les score ACR-EULAR ou score SSA sont médiocres (scores  $\kappa$  inférieurs à 0). A noter, un pourcentage d'agrément élevé à 84% entre le score BGSA et le diagnostic *a posteriori* (Figure 7Figure 8).

#### 3.4. Description des patients ne présentant pas de syndrome sec et séronégatifs

Les patients ne présentant pas de syndrome sec, subjectif ou objectif, et d'anticorps anti-SSA positifs étaient au nombre de 43 soit 41% de notre population. Le diagnostic de MGS a été retenu pour 16 (37%) patients par le praticien lors de la réalisation de la BGSA. Après cinq ans de suivi, le diagnostic de MGS était retenu pour 14 (33%) des patients.

Le diagnostic a changé pour 3 (7%) patients à la fin du suivi. Le premier patient était hospitalisé en pneumologie pour un bilan de pneumopathie interstitielle diffuse. Il était âgé de 60 ans et présenté une toux sèche depuis 3 ans. Le bilan immunologique retrouvait des AAN et des anti-SSB positifs. Le scanner thoracique décrivait des bronchectasies par traction associées à un syndrome interstitiel sous-pleural et quelques plaques de verre dépoli postéro-basales compatibles avec une PINS. L'épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR) documentait un trouble ventilatoire restrictif (avec une CPT à 79%). La fibroscopie bronchique avec réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire objectivait une alvéolite macrophagique avec 383 000 éléments/ml et un rapport CD4/CD8 à 7.8. Le diagnostic initial proposé était une pneumopathie interstitielle diffuse dans le cadre d'une fibrose pulmonaire idiopathique ou d'une MGS. Une biopsie pulmonaire a été réalisée ultérieurement documentant une

pathologie interstitielle commune. Les EFR lors du suivi étaient stables. Il a été finalement retenu le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique.

La seconde patiente était vue en consultation de rhumatologie pour un bilan de purpura vasculaire. Elle présentait des polyarthralgies d'horaire mixtes. Le bilan immunologique retrouvait des AAN >1/160<sup>ème</sup>. Le diagnostic de MGS n'a été initialement pas retenu. Un traitement par PLAQUENIL a été introduit huit mois après la réalisation de la BGSA devant des polyarthralgies invalidantes. Il a été arrêté neuf mois plus tard devant l'apparition de plaques ardoisées cutanées et une alopécie. Il n'y a pas eu de récurrence d'arthralgies à l'arrêt du traitement. Une biopsie cutanée a été réalisée lors d'une éruption urticarienne décrivant un infiltrat lymphocytaire périvasculaire et péri capillaire profond. Le diagnostic retenu à cinq ans est celui d'une connectivite mixte MGS/Lupus.

La troisième patiente avait été adressée en médecine interne pour un bilan de gammopathie polyclonale. L'interrogatoire renseignait une photosensibilité. Le bilan biologique retrouvait des AAN positifs au 1/640<sup>ème</sup>, des anti-DNA positifs à 5.2 et une lymphopénie. Le diagnostic de lupus a été retenu et un traitement par PLAQUENIL a été introduit. L'évolution a été marquée par plusieurs événements neurologiques : une neuropathie optique ischémique antérieure aiguë en janvier 2013 puis 6 mois plus tard une vascularite cérébrale traitée par bolus de méthylprednisolone et par cyclophosphamide avec un relais par Azathioprine. La patiente a présenté secondairement un syndrome sec. La BGSA a été répétée documentant à nouveau un score de Chisholm à 3. Elle a présenté en juillet 2015 un tableau de névrite optique ischémique postérieure. La recherche d'anticorps AQP4 a été positive dans le sang et le LCR. Il a également été objectivé une vascularite des artères sous-clavières et des membres inférieurs. Un traitement d'attaque par bolus de méthylprednisolone et cyclophosphamide a été proposé relayé par un traitement par rituximab. Il avait été conclu

à un neurolypus et un neuro-Gougerot secondaire compliqué d'une maladie du spectre de la neuromyéélite optique. La patiente est décédée en janvier 2018.

#### **4. Discussion et conclusion**

Nos résultats suggèrent un impact diagnostique important de la BGSA dans la MGS. En effet, en s'appuyant uniquement sur une immunologie positive, le nombre de diagnostics pouvant être retenus selon l'ACR-EULAR n'aurait été qu'au nombre de 3. L'apport de la BGSA permet de retenir 27 diagnostics supplémentaires. Lors de la réalisation du score ACR-EULAR, il avait été étudié l'importance des différents critères diagnostiques. La variable retenue comme ayant le plus d'importance était le focus score (impact de 0.15 contre 0.05 pour les anti-SSA positifs) (50). Dans une étude rétrospective portant sur un registre japonais, la BGSA a été également retenue comme le critère ayant le plus d'impact diagnostique (54).

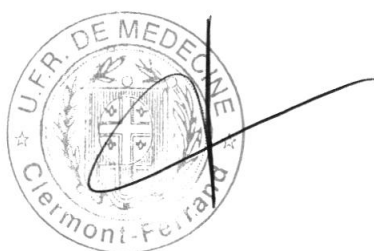
Il existe une forte discordance entre les diagnostics retenus par les praticiens prescripteurs et les diagnostics retenus en s'appuyant uniquement sur le score ACR-EULAR. En effet, à la lecture des dossiers, la recherche de la présence ou non d'un syndrome sec à l'interrogatoire n'est pas toujours spécifiée. De plus, l'objectivation du syndrome sec (par le test de Schirmer, l'OSS ou le flux salivaire) est rarement réalisée. Ceci peut constituer un biais d'information ayant pour conséquence une possible sous-estimation de diagnostic positifs selon les critères ACR-EULAR de 2016 et expliquant la concordance faible avec les diagnostics *a posteriori*.

Lorsque l'analyse de la BGSA met en évidence un score de Chisholm entre III et IV ou un focus score supérieur à 0 alors que l'indication de celle-ci était la recherche d'une autre pathologie que la MGS (principalement sarcoïdose et amylose), les résultats histologiques ne sont que peu discutés dans les dossiers et un avis interniste ou rhumatologique n'est que très

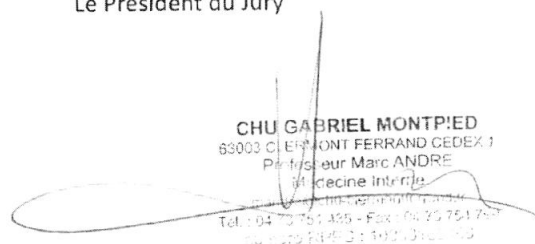
rarement pris. Il est donc possible que des diagnostics de MGS n'aient pas été posés. Ceci souligne l'importance d'une communication entre les praticiens de spécialités d'organe et les internistes pour l'interprétation des résultats de cet examen devant s'intégrer dans une lecture globale et systémique du patient.

La réalisation de la BGSA n'a pas uniquement un intérêt diagnostique. En effet, la présence de centre germinatif ectopique est fortement prédictif de lymphoprolifération (17,55). La description de la présence de centre germinatif ectopique lors du diagnostic de MGS permet donc de cibler les patients nécessitant une surveillance rapprochée quant au risque de développer un lymphome. Il a également été récemment suggéré que l'épigénétique avec l'étude de différents modèles de méthylation permettrait de distinguer différents sous-groupes phénotypiques dans la MGS (56). Cependant, ces recherches sont encore loin de la pratique courante.

Clermont-Ferrand, le  
Pierre CLAVELOU  
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le 30 août 2023  
Le Président du Jury



## LISTE TABLEAUX ET FIGURES

### PARTIE I

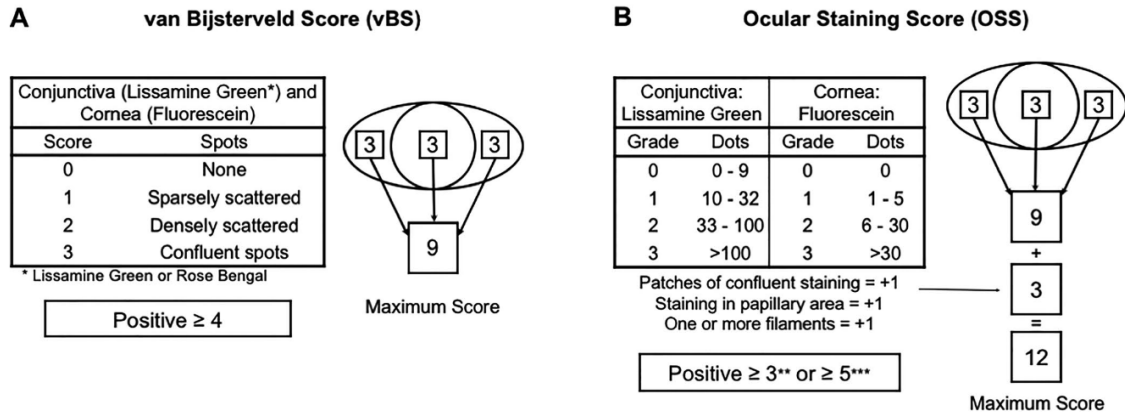


Figure 1. Score de van Bijsterveld et ocular staining score

### PARTIE II

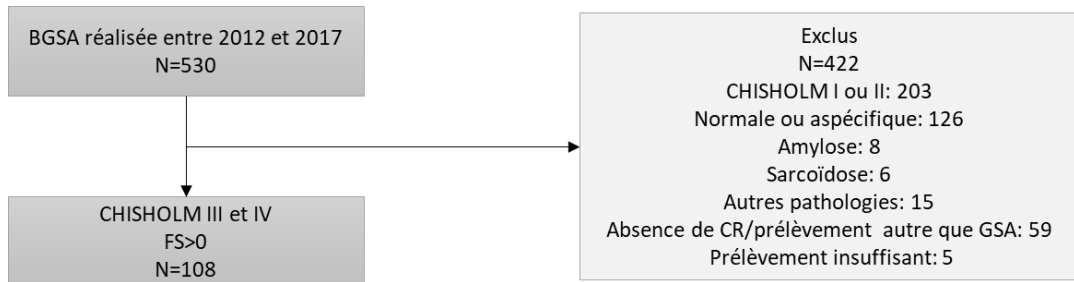


Figure 2. Diagramme de flux

	Femmes	Hommes
N	84 [78%]	24 [22%]
Age (moyenne [1 <sup>er</sup> quantile-médiane-3 <sup>e</sup> quantile])	57 [45 ;61 ;68]	61 [58 ;64 ;76]
Décès	9 [11%]	4 [17%]
Diagnostic initial	58 [77%]	6 [26%]
Diagnostic a posteriori	25 [32%]	4 [17%]
Diagnostic 5 ans plus tard	38 [64%]	2 [11%]

Tableau 1. Caractéristiques patients

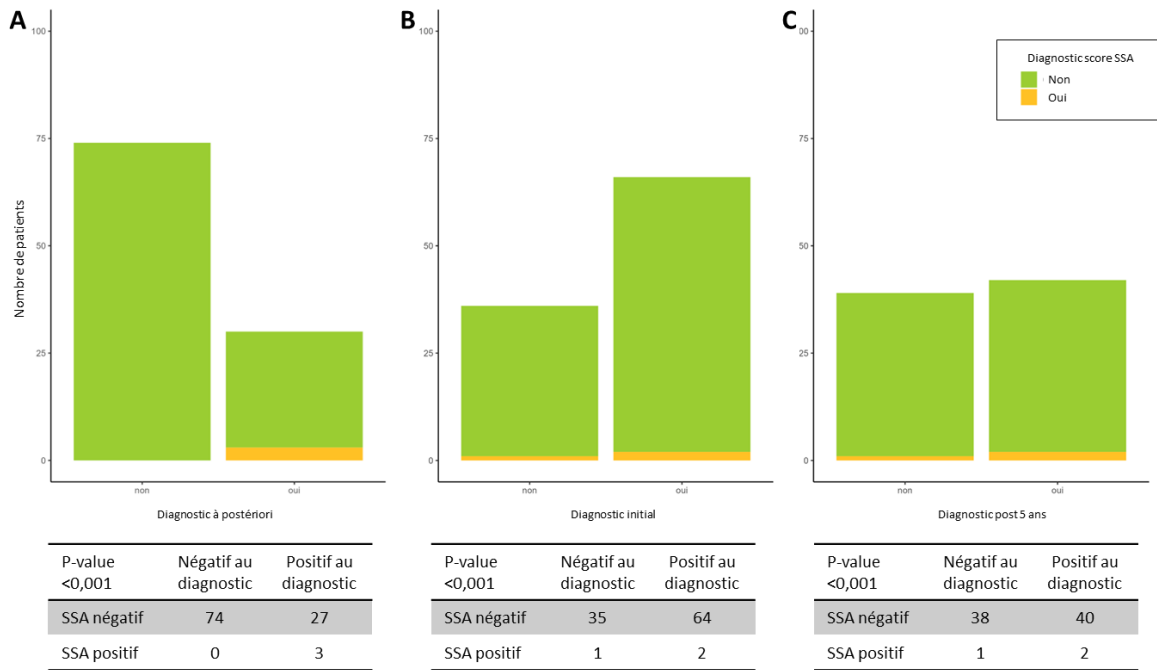


Figure 3. Concordances entre diagnostic selon score SSA et diagnostics retenus a posteriori par investigateur (A) et par le praticien lors de la réalisation de la BGSA (B) puis après 5 ans de suivi (C)

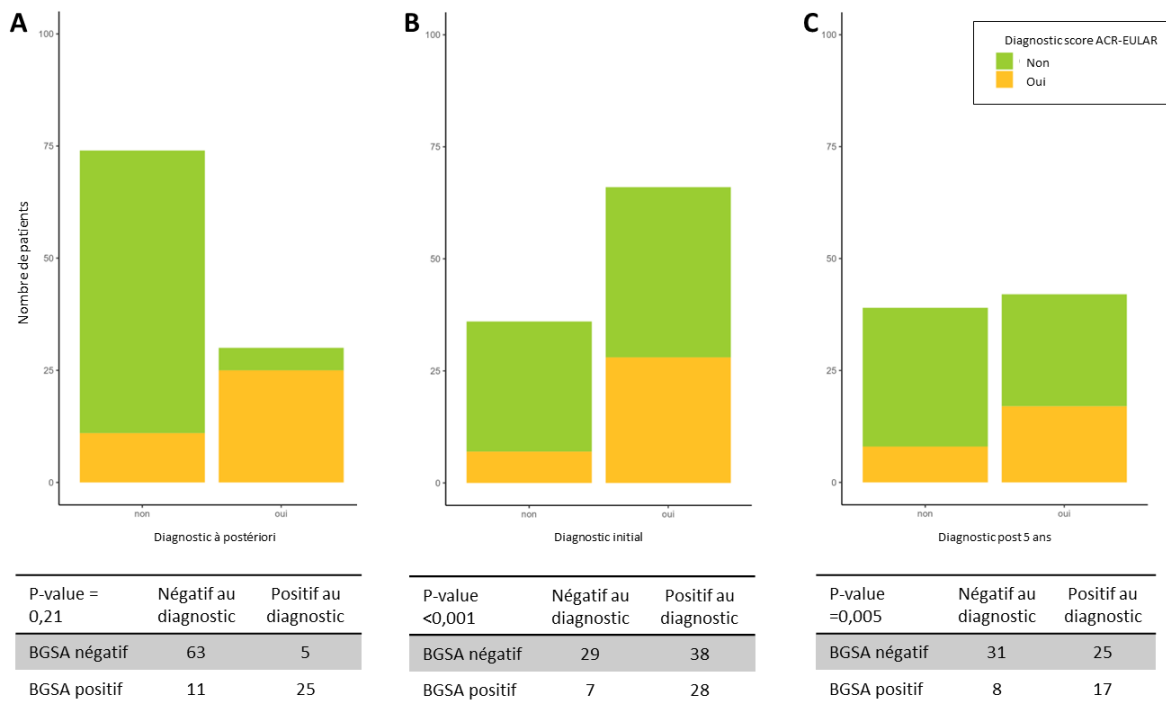


Figure 4. Comparaison appariée entre diagnostic selon score ACR-EULAR et diagnostics retenus a posteriori par investigateur (A) et par le praticien lors de la réalisation de la BGSA (B) puis après 5 ans de suivi (C)

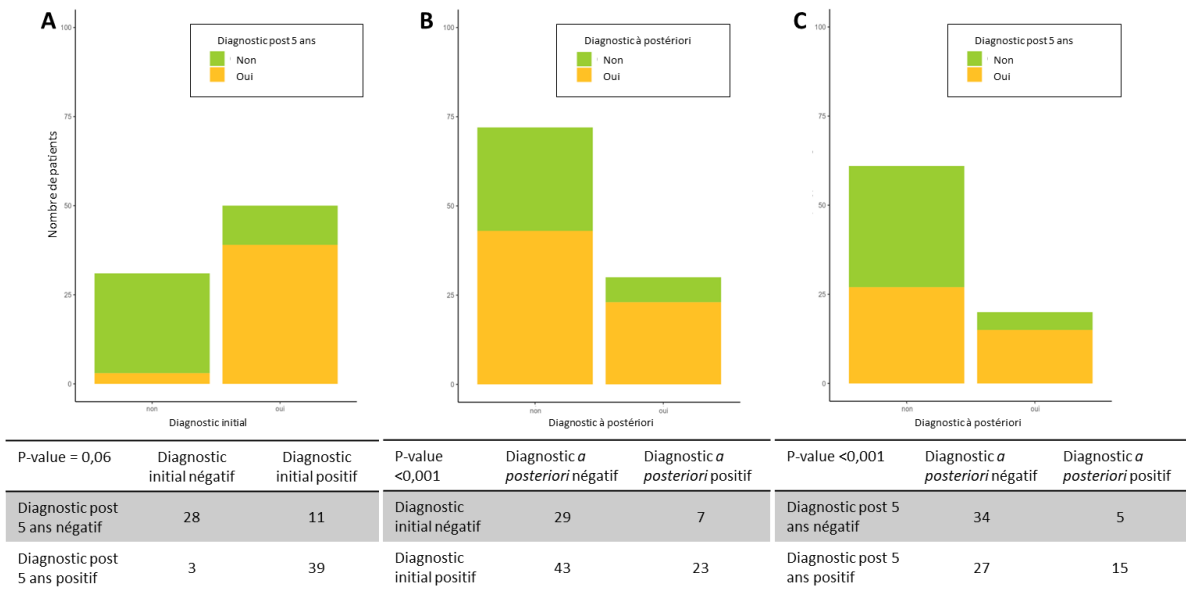


Figure 5. Comparaison appariée entre diagnostics à t0 puis t5 par le praticien prescripteur (A) et entre diagnostic retenu a posteriori par investigateur et le diagnostic retenu par le praticien lors de la réalisation de la BGSA (B) puis après 5 ans de suivi (C)

**Diagnostic post 5 ans vs diagnostic initial :**

Borne inférieure	Coefficient	Borne supérieure
0.36	0.48	0.61

Pourcentage d'agrément : 82%

**Diagnostic initial vs diagnostic a posteriori :**

Borne inférieure	Coefficient	Borne supérieure
0.053	0.20	0.34

Pourcentage d'agrément : 50%

**Diagnostic a posteriori vs diagnostic post 5 ans :**

Borne inférieure	Coefficient	Borne supérieure
0.074	0.2	0.32

Pourcentage d'agrément : 60%

Figure 6. Concordance des différentes définitions de diagnostics



**Diagnostic t0 vs score ACR-EULAR :**

Borne inférieure	Coefficient	Borne supérieure
-0.146	-0.086	-0.026

Pourcentage d'agrément : 55%

**Diagnostic t5 vs score ACR-EULAR:**

Borne inférieure	Coefficient	Borne supérieure
-0.233	-0.135	-0.0364

Pourcentage d'agrément : 59%

**Diagnostic a posteriori vs score ACR-EULAR:**

Borne inférieure	Coefficient	Borne supérieure
-0.29	-0.22	-0.15

Pourcentage d'agrément : 84%

Figure 7. Concordance entre le score BGSA et les différents diagnostics

**Diagnostic t0 et score SSA :**

Borne inférieure	Coefficient	Borne supérieure
-0.0398	-0.0110	0.0178

Pourcentage d'agrément : 36%

**Diagnostic t5 vs score SSA :**

Borne inférieure	Coefficient	Borne supérieure
-0.0398	-0.0055	0.0288

Pourcentage d'agrément : 49%

**Diagnostic a posteriori vs Score SSA :**

Borne inférieure	Coefficient	Borne supérieure
-0.073	-0.035	0.0025

Pourcentage d'agrément : 74%

Figure 8. Concordance entre le score SSA et les différents diagnostics

## BIBLIOGRAPHIE

1. Parisi D, Chivasso C, Perret J, Soyfoo MS, Delporte C. Current State of Knowledge on Primary Sjögren's Syndrome, an Autoimmune Exocrinopathy. *J Clin Med*. juill 2020;9(7):2299.
2. Both T, Dalm VASH, van Hagen PM, van Daele PLA. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci*. 2017;14(3):191-200.
3. Pers JO, Le Pottier L, Devauchelle V, Saraux A, Youinou P. Les lymphocytes B dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. *Rev Médecine Interne*. déc 2008;29(12):1000-6.
4. Meijer JM, Meiners PM, Huddleston Slater JJR, Spijkervet FKL, Kallenberg CGM, Vissink A, et al. Health-related quality of life, employment and disability in patients with Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. sept 2009;48(9):1077-82.
5. Miyamoto ST, Valim V, Fisher BA. Health-related quality of life and costs in Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. 18 juin 2021;60(6):2588-601.
6. Fernández-Martínez G, Zamora-Legoff V, Hernández Molina G. Oral health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome. *Reumatol Clínica Engl Ed*. mars 2020;16(2):92-6.
7. O.D LWG, Akpek EK. The negative effects of dry eye disease on quality of life and visual function. *Turk J Med Sci*. 3 nov 2020;50(7):1611-5.
8. Al-Ezzi M, Tappuni AR, Khan KS. The impact of Sjögren's syndrome on the quality of sexual life of female patients in the UK: a controlled analysis. *Rheumatol Int*. août 2022;42(8):1423-9.
9. Al-Ezzi MY, Pathak N, Tappuni AR, Khan KS. Primary Sjögren's syndrome impact on smell, taste, sexuality and quality of life in female patients: A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 4 juill 2017;27(4):623-9.
10. Rasmussen A, Stone DU, Kaufman CE, Hefner KS, Fram NR, Siatkowski RL, et al. Reproducibility of Ocular Surface Staining in the Assessment of Sjögren Syndrome-Related Keratoconjunctivitis Sicca: Implications on Disease Classification. *ACR Open Rheumatol*. 2019;1(5):292-302.
11. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: Retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.23579>
12. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol*. 1 sept 1968;21(5):656-60.
13. Greenspan JS. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. 1974;37(2):13.
14. Tarpley TM, Anderson LG, White CL. Minor salivary gland involvement in Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. janv 1974;37(1):64-74.
15. Bautista-Vargas M, Vivas AJ, Tobón GJ. Minor salivary gland biopsy: Its role in the classification and prognosis of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. déc 2020;19(12):102690.
16. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiødt M, Wu A, Lanfranchi H, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's Syndrome (SS) among 1726 registry participants. *Arthritis Rheum*. juill 2011;63(7):2021-30.
17. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1 août 2011;70(8):1363-8.

18. Johnsen SJ, Brun JG, Gøransson LG, Småstuen MC, Johannesen TB, Haldorsen K, et al. Risk of Non-Hodgkin's Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res.* 2013;65(5):816-21.
19. Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Marcorelles P, Pers JO, et al. Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev.* janv 2013;12(3):416-20.
20. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, Bombardieri M, Brown RM, Morgan P, et al. Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* juill 2017;76(7):1161-8.
21. Zampeli E, Mavrommati M, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Anti-Ro52 and/or anti-Ro60 immune reactivity: autoantibody and disease associations. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;
22. 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;4.
23. Deroo L, Achten H, De Boeck K, Genbrugge E, Bauters W, Roels D, et al. The value of separate detection of anti-Ro52, anti-Ro60 and anti-SSB/La reactivities in relation to diagnosis and phenotypes in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol [Internet].* 20 juin 2022 [cité 18 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=18890>
24. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev.* juin 2016;25(140):110-23.
25. pnds\_sjogren\_mars\_2022.pdf [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/pnds\\_sjogren\\_mars\\_2022.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/pnds_sjogren_mars_2022.pdf)
26. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial Lung Disease in Primary Sjögren Syndrome. *Chest.* nov 2006;130(5):1489-95.
27. Mekinian A, Tennenbaum J, Lahuna C, Dellal A, Belfeki N, Capron J, et al. Primary Sjögren's syndrome: central and peripheral nervous system involvements. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;
28. Argyropoulou OD, Pezoulas V, Chatzis L, Critselis E, Gandolfo S, Ferro F, et al. Cryoglobulinemic vasculitis in primary Sjögren's Syndrome: Clinical presentation, association with lymphoma and comparison with Hepatitis C-related disease. *Semin Arthritis Rheum.* oct 2020;50(5):846-53.
29. Le Guern V, Mouthon L. Syndrome de Gougerot-Sjögren et lymphomes : de la physiopathologie au traitement. *Presse Médicale.* déc 2011;40(12):1113-9.
30. Gorodetskiy V, Klapper W, Probatova N, Vasilyev V. Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Liver in a Patient with Sjogren Syndrome. *Case Rep Oncol Med.* 2016;2016:1-5.
31. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* janv 2020;31(1):17-29.
32. Gorodetskiy VR, Probatova NA, Vasilyev VI. Characteristics of diffuse large B-cell lymphoma in patients with primary Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis.* avr 2020;23(4):540-8.
33. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* janv 2020;79(1):3-18.
34. Brito-Zerón P, Retamozo S, Kostov B, Baldini C, Bootsma H, De Vita S, et al. Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open.* oct 2019;5(2):e001064.

35. Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S, Mercadante V. Interventions for dry mouth and hyposalivation in Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* mai 2019;25(4):1027-47.
36. Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 [cité 28 mai 2023];2016(2). Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd009729.pub2>
37. Moscovici BK, Holzchuh R, Sakasagawa-Naves FE, Hoshino-Ruiz DR, Albers MBV, Santo RM, et al. Treatment of Sjögren's syndrome dry eye using 0.03% tacrolimus eye drop: Prospective double-blind randomized study. *Contact Lens Anterior Eye.* oct 2015;38(5):373-8.
38. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Eyes and Vision Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 28 févr 2017 [cité 28 mai 2023];2017(2). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009327.pub3>
39. Beylerian M, Lazaro M, Magalon J, Veran J, Darque A, Grimaud F, et al. Collyres de sérum autologue : traitement à long-terme dans le syndrome sec oculaire. *J Fr Ophtalmol.* mars 2018;41(3):246-54.
40. Felberg S, Dantas PEC, Sato EH. Pilocarpina oral no tratamento do olho seco de pacientes com síndrome de Sjögren. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2022 [cité 18 janv 2023];85(3). Disponible sur: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0004-2749.20220069>
41. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis.* mars 2015;74(3):526-31.
42. Dörner T, Posch MG, Li Y, Petricoul O, Cabanski M, Milojevic JM, et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome with ivalumab (VAY736) targeting B cells by BAFF receptor blockade coupled with enhanced, antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Ann Rheum Dis.* mai 2019;78(5):641-7.
43. St.Clair EW, Baer AN, Wei C, Noaiseh G, Parke A, Coca A, et al. Clinical Efficacy and Safety of Baminercept, a Lymphotoxin  $\beta$  Receptor Fusion Protein, in Primary Sjögren's Syndrome: Results From a Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* sept 2018;70(9):1470-80.
44. Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, Teoh NK, Wegener WA, Goldenberg DM, et al. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R129.
45. Gottenberg JE, Dörner T, Bootsma H, Devauchelle-Pensec V, Bowman SJ, Mariette X, et al. Efficacy of Epratuzumab, an Anti-CD22 Monoclonal IgG Antibody, in Systemic Lupus Erythematosus Patients With Associated Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(5):763-73.
46. Norheim KB, Harboe E, Gøransson LG, Omdal R. Interleukin-1 Inhibition and Fatigue in Primary Sjögren's Syndrome – A Double Blind, Randomised Clinical Trial. *Schillaci G, éditeur. PLoS ONE.* 10 janv 2012;7(1):e30123.
47. Meiners PM, Vissink A, Kroese FGM, Spijkervet FKL, Smitt-Kamminga NS, Abdulahad WH, et al. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Ann Rheum Dis.* juill 2014;73(7):1393-6.
48. Adler S, Körner M, Förger F, Huscher D, Caversaccio MD, Villiger PM. Evaluation of Histologic, Serologic, and Clinical Changes in Response to Abatacept Treatment of Primary Sjögren's Syndrome: A Pilot Study. *Arthritis Care Res.* 2013;65(11):1862-8.
49. Price E, Bombardieri M, Kivitz A, Matzkies F, Gurtovaya O, Pechonkina A, et al. Safety and efficacy of filgotinib, lanraplenib and tirabrutinib in Sjögren's syndrome: a randomized, phase 2, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology.* 28 nov 2022;61(12):4797-808.

50. 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. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):35-45.
51. Stewart CM, Bhattacharyya I, Berg K, Cohen DM, Orlando C, Drew P, et al. Labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome: still the gold standard? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* sept 2008;106(3):392-402.
52. Morbini P, Manzo A, Caporali R, Epis O, Villa C, Tinelli C, et al. Multilevel examination of minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome significantly improves diagnostic performance of AECG classification criteria. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(2):R343-8.
53. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res.* 2012;64(4):475-87.
54. Nakamura H, Kawakami A, Iwamoto N, Okada A, Yamasaki S, Tamai M, et al. A single centre retrospective analysis of AECG classification criteria for primary Sjogren's syndrome based on 112 minor salivary gland biopsies in a Japanese population. *Rheumatology.* 1 juill 2010;49(7):1290-3.
55. Fox RI. The importance of minor salivary gland biopsy in prediction of lymphoma in Sjogren's syndrome: should we be obtaining more information about prognosis from minor salivary gland samples? *Ann Rheum Dis.* 1 août 2011;70(8):1351-3.
56. Chi C, Solomon O, Shiboski C, Taylor KE, Quach H, Quach D, et al. Identification of Sjögren's syndrome patient subgroups by clustering of labial salivary gland DNA methylation profiles. Chiorini JA, éditeur. *PLOS ONE.* 2 mars 2023;18(3):e0281891.

**(Conseil national de l'ordre des médecins)**

**SERMENT D'HIPPOCRATE**

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

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

Nom, Prénom

Signature

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis 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 et reconnaissant 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 d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

## RESUME

### Impact diagnostique de la biopsie des glandes salivaires accessoires dans la maladie de Gougerot-Sjögren

**Introduction.** La maladie de Gougerot-Sjögren (MGS) est une maladie auto-immune touchant préférentiellement les épithéliums glandulaires se traduisant par un syndrome sec. Le diagnostic se fait sur un faisceau d'argument clinique et biologique et s'appuie notamment sur la biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA).

**Objectif.** Dans cette étude rétrospective monocentrique, nous avons étudié l'impact de la BGSA pour le diagnostic de la MGS.

**Patients et méthodes.** 109 patients présentant un Chisholm compris entre III et IV ont été inclus rétrospectivement dans notre étude. Nous avons comparé les diagnostics retenus par le praticien prescripteur lors de la réalisation de la BGSA puis après 5 ans de suivi au diagnostic retenu selon le score ACR-EULAR en vigueur à l'époque.

**Résultats.** Le diagnostic de MGS a été retenu par le praticien prescripteur pour 40 (37%) patients. La réalisation de la BGSA a permis de réaliser 27 diagnostics supplémentaires. Les forces d'accord selon coefficient *kappa* sont modérées pour les diagnostics retenus par le praticien prescripteur lors de la réalisation de la BGSA et à la fin du suivi. La force de l'accord est légère entre le diagnostic réalisé *a posteriori* et les diagnostics retenus par les praticiens.

**Conclusion.** La BGSA est un examen ayant un impact diagnostique fort pour la MGS

#### Mots clés.

- Maladie de Gougerot-Sjögren
- Biopsies des glandes salivaires accessoires
- Impact diagnostique