

Syndrome de Sjögren primitif (SSp) - Aspects cliniques



Dr Véronique Le Guern
Médecine Interne
Centre de référence Maladies
Autoimmunes et Systémiques Rares
Hôpital COCHIN



Syndrome de Sjögren : définition

- **Epithélite auto-immune**
 - Caractérisée par une infiltration lymphoïde focale des glandes exocrines, salivaires et lacrymales
 - Responsable d'une sécheresse buccale et oculaire, de douleurs, de fatigue...
 - **Primitive** lorsqu'elle est isolée (SSp)
 - **Secondaire** lorsqu'elle est associée à une autre maladie auto-immune.....

Syndromes de Sjögren associés, secondaires?

- **Secondaire** :

- survient comme une complication de la MAI sous-jacente
- Évolution parallèle à la MAI sous-jacente (poussées/rémissions)
- Les manifestations cliniques et biologiques sont moins fréquentes

- **Polyarthrite rhumatoïde**

- **Associé** :

- Présentation clinique et biologique idem / forme primitive
- Évolution propre du SS, même sévérité que dans la forme primitive

- **Lupus systémique**

- **Sclérodermie Systémique**

- Thyroïdites auto-immunes
- CBP, hépatites auto-immunes

Syndrome de Sjögren : Épidémiologie

- Prédominance féminine : 9 femmes/1 homme
- 40 ans : 1ers symptômes
- 50 ans : Diagnostic
- Prévalence :
 - chiffres peu fiables
 - 0,02 à 3 % de la population adulte selon les études
 - Etude épidémiologique de capture-recapture en Seine-Saint-Denis : 128-202/million (**0,013-0,020%**)
 - Maladie rare : 1/2000
 - Création d'un centre de référence (KB/Cochin)



Les critères de classification

Le diagnostic

- Symptômes totalement aspécifiques
 - « Sécheresse, douleurs, fatigue »
 - fréquents dans d'autres pathologies
 - dans la population générale
- Nécessité d'une définition précise du syndrome de Sjögren primitif
 - Pour « la vraie vie » et pour les études

les critères américano-européens 2002 (AECG)

1. Symptômes oculaires

- yeux secs depuis plus de 3 mois
- sable dans les yeux
- Larmes artificielles plus de 3 fois par jour

2. Symptômes buccaux

- bouche sèche depuis plus de 3 mois
- gonflement parotidien
- liquides pour avaler les aliments secs

3. S. objectifs d'atteinte oculaire

- Test de Schirmer $\leq 5\text{mm}$ / 5 minutes
- Score de van Bijsterveld (Rose Bengale ou vert de lissamine) ≥ 4

4. S. objectifs d'atteinte salivaire

- Scintigraphie salivaire
- Sialographie parotidienne
- Flux salivaire $\leq 1,5\text{ml}$ / 15 minutes

Vitali, Ann Rheum Dis, 2002, 61 (554-8)

5. Signes histologiques

sialadénite lymphocytaire
 focale (Focus score ≥ 1)

6. Auto-anticorps

anticorps anti-SSA ou anti-SSB ou les 2

SS primitif : 4 critères/6 avec n°5 ou n°6
ou 3/4 critères objectifs

Critères ACR 2012 : Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA)

1. Symptômes oculaires

- yeux secs depuis plus de 3 mois
- sable dans les yeux
- Larmes artificielles plus de 3 fois par jour

2. Symptômes buccaux

- bouche sèche depuis plus de 3 mois
- gonflement parotidien
- liquides pour avaler les aliments secs

3. S. objectifs d'atteinte oculaire

- Test de Schirmer < 5mm/5 minutes
- Score Rose Bengale > 4
- **Score oculaire (OSS) ≥ 3**

4. S. objectifs d'atteinte salivaire

- Scintigraphie salivaire
- Sialographie parotidienne
- Flux salivaire < 1,5ml/ 15 minutes

Shiboski, Arthritis care Res, 2012, 64 (475-487)

5. Signes histologiques sialadénite lymphocytaire focale

(Focus score ≥ 1)

6. Auto-anticorps

- Présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB
- **FR**
- **FAN ≥ 1/320**

2/3 critères objectifs

SICCA Ocular Staining Score

Right Eye

Left Eye

Staining pattern score:

Lissamine Green
(conjunctiva only)

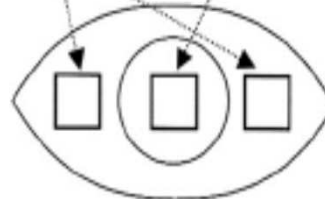
Fluorescein
(cornea only)

Grade Dots

Grade Dots

0	0-9
1	10-32
2	33-100
3	>100

0	0
1	1-5
2	6-30
3	>30



Lissamine Green
(conjunctiva only)

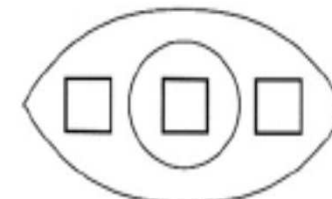
Fluorescein
(cornea only)

Grade Dots

Grade Dots

0	0-9
1	10-32
2	33-100
3	>100

0	0
1	1-5
2	6-30
3	>30



Extra points—fluorescein only:
(Mark all that apply and add
to fluorescein score)

- ☐ +1 - patches of confluent staining
- ☐ +1 - staining in pupillary area
- ☐ +1 - one or more filaments

- ☐ +1 - patches of confluent staining
- ☐ +1 - staining in pupillary area
- ☐ +1 - one or more filaments

Total Ocular Staining score:

--	--

--	--

Total ocular staining scores of 0 to 12 per eye assess the range of severity for keratoconjunctivitis sicca.

Les nouveaux critères....

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

Caroline H Shiboski,¹ Stephen C Shiboski,¹ Raphaële Seror,² Lindsey A Criswell,¹ Marc Labetoulle,² Thomas M Lietman,¹ Astrid Rasmussen,³ Hal Scofield,⁴ Claudio Vitali,^{5,6} Simon J Bowman,⁷ Xavier Mariette,² the International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group

Score ACR/EULAR 2016 ≥ 4

Focus Score ≥ 1	3
Anticorps anti-SSA/Ro	3
OSS ≥ 5	1
Test de Schirmer ≤ 5 mm/5 min	1
Flux salivaire non stimulé $\leq 0,1$ ml/min	1

chez un patient présentant

- un syndrome sec oculaire et/ou buccal

Ou

- une suspicion de Sjögren basé sur les domaines ESSDAI (au moins 1 domaine)

Ce qui permet de tenir compte d'items absents des autres classifications

- **Signes d'atteintes systémiques**

- Neuropathies périphériques
- Vascularites
- Atteintes pulmonaires, rénales
- Manifestations articulaires
- Lymphomes
-

- **Signes biologiques d'activation lymphocytaire B**

- Hypergammaglobulinémie
- Cryoglobulinémie
- Cytopénies

Les critères d'exclusion

Vitali, Ann Rheum Dis, 2002, 61 (554-8)

Shiboski, Arthritis care Res, 2012, 64 (475-487)

Shiboski, ARD, 2016, 0(1-8)

- Antécédents de radiothérapie (face et cou)
- Hépatite C
- Infection par le VIH
- Lymphome préexistant
- Sarcoïdose, amylose
- GVH
- Utilisation de médicaments anticholinergiques
- Syndrome IgG4



Les différents types de patients

Schématiquement : 2 types de patients

Syndrome sec
Auto-Ac (anti-SSA/SSB)
négatifs
BGSA positive

- Patients âgés
- Peu de parotidomégalie
- Beaucoup d'arthralgies
- Beaucoup de syndrome douloureux
- Beaucoup de fatigue
- Peu de marqueurs B

Manifestations
systémiques
Auto-Ac (anti-SSA/SSB)
positifs

- Patients plus jeunes
- Peu de syndrome sec
- Beaucoup de parotidomégalie, vascularites, leucopénies, raynaud
- Beaucoup de marqueurs B

Cohorte ASSESS

RHEUMATOLOGY

Concise report

doi:10.1093/rheumatology/key392

Is early-onset primary Sjögren's syndrome a worse prognosis form of the disease?

Céline Anquetil¹, Eric Hachulla¹, François Machuron², Xavier Mariette³,
Véronique Le Guern⁴, Olivier Vittecoq⁵, Emmanuelle Dernis⁶, Claire Larroche⁷,
Jean-Jacques Dubost⁸, Aleth Perdriger⁹, Valérie Devauchelle-Pensec¹⁰,
Anne-Laure Fauchais¹¹, Jacques Morel¹², Philippe Dieudé¹³, Stéphanie Rist¹⁴,
Damien Sene¹⁵, Jacques-Eric Gottenberg¹⁶ and Pierre-Yves Hatron¹

Anquetil C, [Rheumatology \(Oxford\)](#). 2018 Dec 17.

Début avant 35 ans

TABLE 1 Phenotype comparison between the two groups of patients according to age at pSS diagnosis

Clinical/biological feature	Age ≤35 years (N = 55)	Age >35 years (N = 338)	P-value
Salivary gland enlargement	26/55 (47.2)	112/336 (33.3)	0.045
Adenopathy	14/55 (25.5)	40/338 (11.8)	0.007
Purpura	13/55 (23.6)	31/337 (9.2)	0.002
Renal involvement	9/55 (16.4)	15/338 (4.4)	0.003
Xerophthalmia	28/44 (63.6)	144/262 (55.0)	0.12
Xerostomia	21/55 (38.2)	180/376 (47.9)	0.18
Articular involvement	7/55 (12.7)	66/338 (20.5)	0.23
Pulmonary involvement	6/55 (10.9)	73/338 (21.6)	0.067
PNS involvement	5/55 (9.1)	61/338 (18.1)	0.099
CNS involvement	1/55 (1.8)	20/338 (5.9)	0.33
Lymphoma	2/55 (3.6)	16/338 (4.7)	1.0
ANA	45/52 (86.5)	217/297 (73.1)	0.038
Anti-SSA	44/52 (84.6)	161/296 (54.4)	<0.001
Anti-SSB	30/52 (57.7)	85/286 (29.7)	<0.001
Hypergammaglobulinaemia	31/51 (60.8)	82/308 (26.7)	<0.001
RF positivity	22/53 (41.5)	64/317 (20.2)	<0.001
Low C4 level	29/53 (54.7)	127/316 (40.2)	0.048
Low C3 level	10/53 (18.9)	29/318 (9.1)	0.032
Cryoglobulinaemia	7/47 (14.9)	50/289 (17.3)	0.68
CRP, median (IQR), mg/l	4 (2–5)	4 (2–6)	0.63
Lymphocyte count G/l, median (IQR)	1.4 (1.1–1.9)	1.4 (1.1–1.8)	0.53

All results are expressed as *n/N* (%) unless otherwise indicated. *P* < 0.05 was statistically significant. IQR: interquartile range; PNS: peripheral nervous system; pSS: primary SS.

Anquetil C, [Rheumatology \(Oxford\)](#). 2018 Dec 17.

Mortalité au cours du Sjögren

TABLE 4: Standardized mortality ratios (SMRs) of pSS subgroups.

	Standardized mortality ratios (SMRs)
Whole pSS population ($n = 547$)	1.32
Female patients ($n = 487$)	1.49
Male patients ($n = 60$)	0.65
Patients without EGMs ($n = 117$)	0.51
Patients with EGMs ($n = 430$)	1.62

Calculations were based on the data of the Hungarian Central Statistical Office from 2001 [19].

EGM = extra-glandular manifestations

Les cohortes

	Cohorte espagnole 1010 patients	Cohorte française 395 patients
Focus score > 1	79%	87,8%
FAN	85%	-
Anti-SSA	52%	59,2%
Anti-SSB	34%	33,5%
FR	-	41,1%
Atteintes systémiques	71%	34,1%

Ramos-Casals M, Medicine, 2008; 87: 210-219, Gottenberg JE, PlosOne, 2013;8 (5, e59868)

Cohorte ASSESS

Table 3. Association between autoantibodies, serum markers and ESSDAI.

	ESSDAI	P value, univariate	P value, multivariate
Anti-SSA +	3 (1–8)	0.02	0.6
Anti-SSA –	2 (0–6)		
RF +	3 (1–8)	0.2	0.2
RF –	2 (0–7)		
Elevated BAFF	4 (2–11)	0.03	0.1
Normal BAFF	2 (0–7)		
Elevated $\beta 2$	4 (1–11)	$<10^{-4}$	0.03
Normal $\beta 2$	2 (0–7)		
Elevated κ	4 (2–10)	$<10^{-4}$	0.02
Normal κ	2 (0–6.6)		
Elevated λ	4 (2–8.2)	0.02	0.5
Normal λ	2 (0–7.0)		

α SSA +: anti-SSA-positive(anti-SSA alone or anti-SSA plus anti-SSB); RF: rheumatoid factor; $\beta 2$: beta2-microglobulin; κ : kappa free light chains of immunoglobulins; λ : lambda free light chains of immunoglobulins.

Results are expressed as medians (25th–75th).

doi:10.1371/journal.pone.0059868.t003

Corrélation
atteintes systémiques
/
 $\beta 2$ microglobulinémie
et chaînes légères
libres κ

Corrélation anti-SSA/SSB et marqueurs B

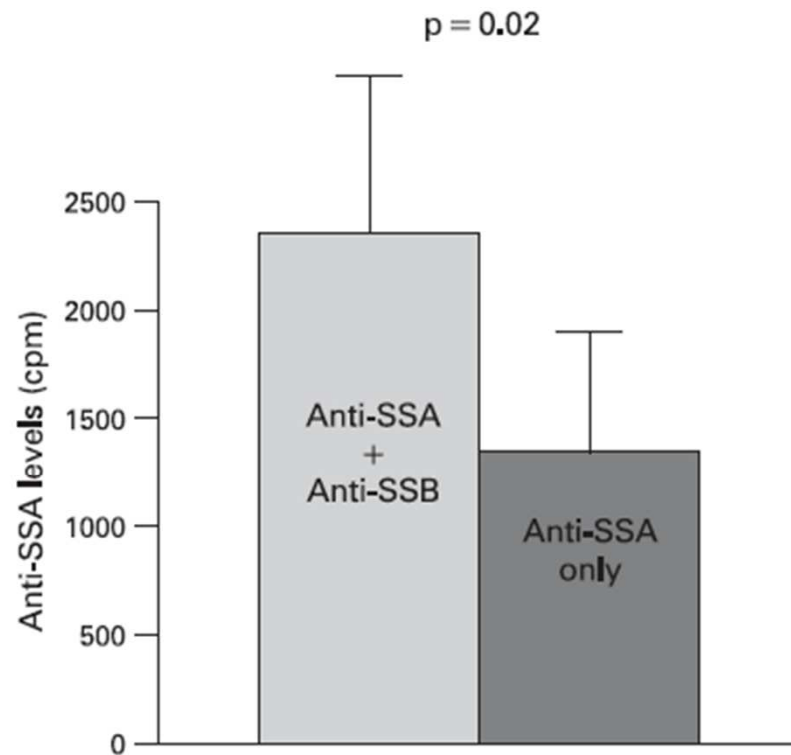


Figure 1 Higher level of anti-SSA in patients with anti-SSA and anti-SSB than in patients with anti-SSA antibody alone, using radioligand assay. Results are presented as means, bars represent SEM. cpm, count per minute.

- Le taux d'anti-SSA/SSB est corrélé à :
 - Hypergammaglobulinémie
 - B2 microglobulinémie
 - FR
 - BAFF
 - Chaines légères libres kappa

Le risque de survenue d'un lymphome

- **Globalement, la complication la plus redoutée**
- **Qui reste rare : 5 % des patients vont développer un lymphome**
- **Localisations extranodales +++**
- **Le plus souvent, au sein des glandes salivaires**
- **Lymphomes de la zone marginale d le plus souvent (MALT)**
- **Parfois grandes cellules B**

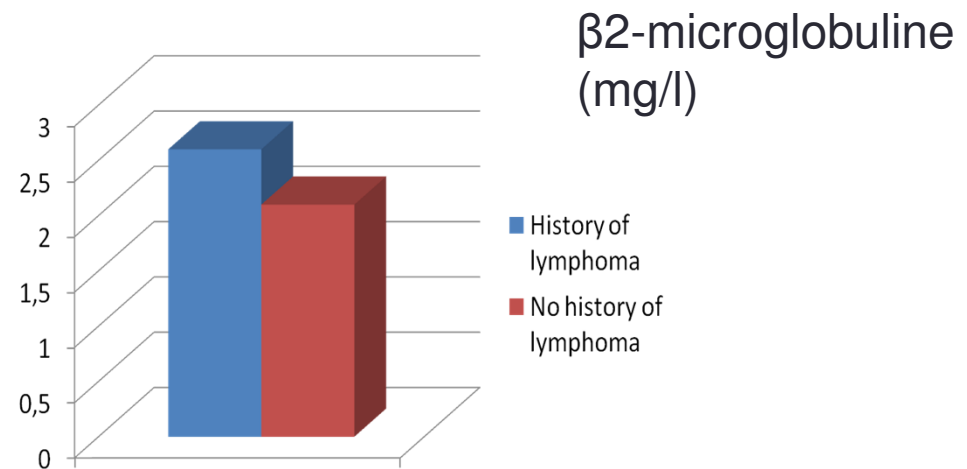
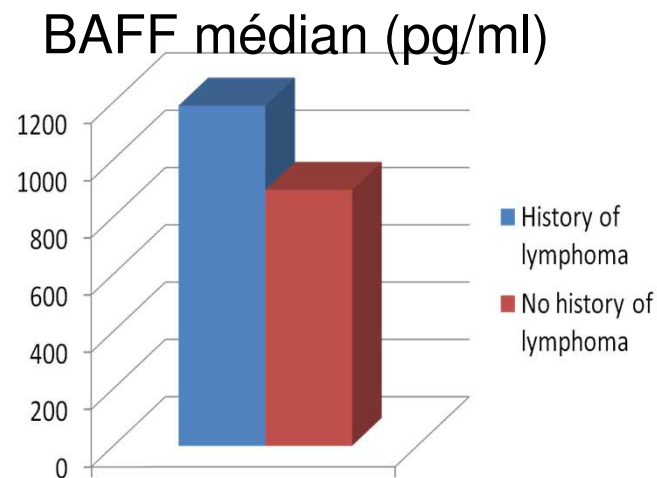
Facteurs prédictifs de lymphomes

Cliniques	Parotidomégalie permanente
	adénopathies
	Purpura vasculaire
Biologiques	Cryoglobulinémie
	Lymphopénie (CD4)
	C4 bas
	Composant monoclonal
Histologique	Centres germinatifs intraglandulaires

Les facteurs de risque récemment identifiés

	Patient with history of lymphoma (n = 16)	Patients without history of lymphoma (n = 377)	P value
BAFF, pg/ml	1173.3(873.1–3665.5)	898.9 (715.9–1187.2)	0.01
Beta2- microglobulin, mg/l	2.6 (2.2–2.9)	2.1 (1.8–2.6)	0.04
Cryoglobulinemia	35.7%	16.7%	0.2
Low C4 (< 0.15 g/l)	57.1%	17.9%	0.003
CD4+T lymphocytopenia (<300 cells/ μ l)	28.5%	8.7%	0.06
CD4/CD8 ratio<0.8	28.5%	4.8%	0.01

Results are expressed as medians (25th–75th percentiles) unless otherwise specified.
doi:10.1371/journal.pone.0059868.t004



Facteur Rhumatoïde et Activité

Rheumatoid Factor and Disease Activity Are Independent Predictors of Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome

G. Nocturne,¹ A. Virone,² Wan-Fai Ng,³ V. Le Guern,⁴ E. Hachulla,⁵ D. Cornec,⁶
C. Daien,⁷ O. Vittecoq,⁸ B. Bienvenu,⁹ C. Marcelli,⁹ D. Wendling,¹⁰ Z. Amoura,¹¹ R. Dhote,¹²
C. Lavigne,¹³ R. Fior,¹⁴ J. E. Gottenberg,¹⁵ R. Seror,¹⁶ and X. Mariette¹⁶

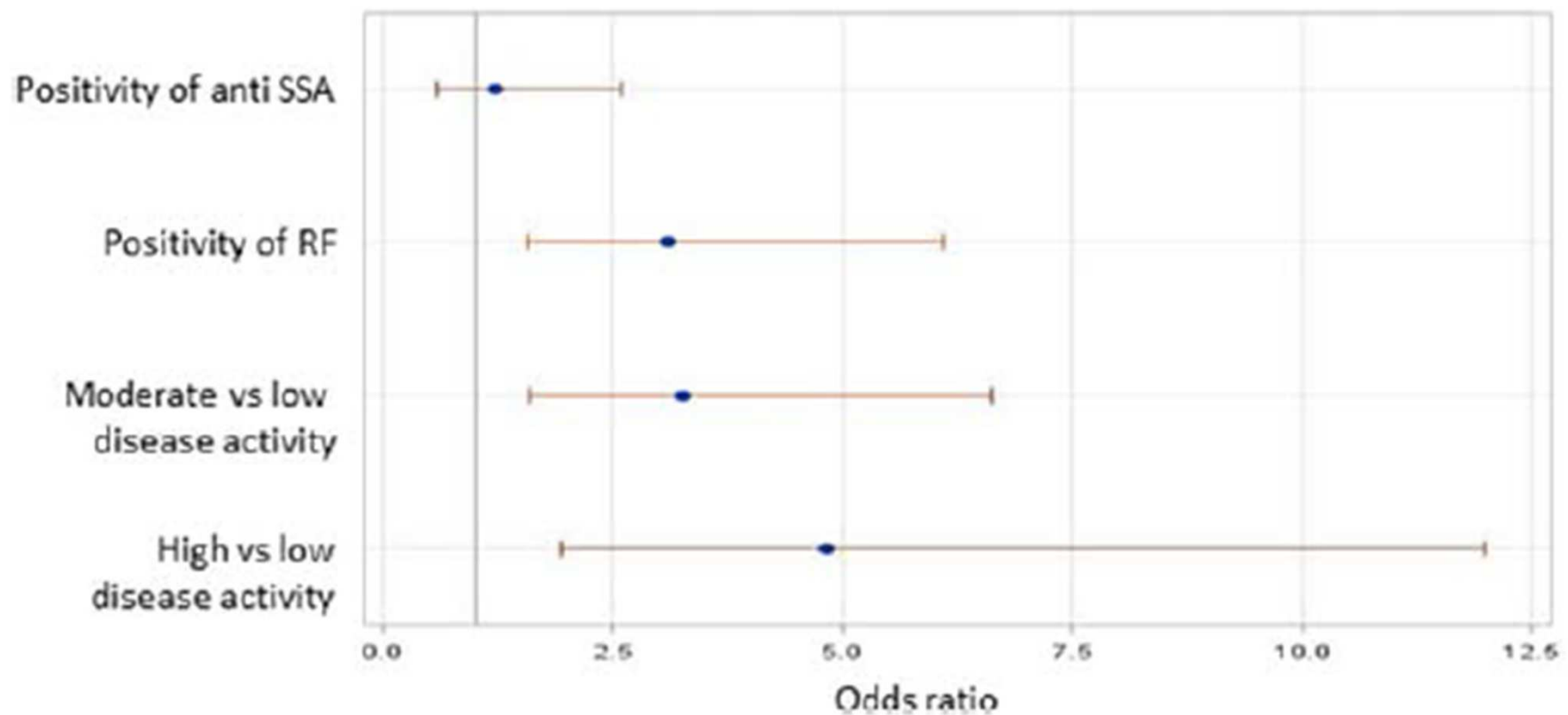
ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY

Vol. 68, No. 4, April 2016, pp 977–985

DOI 10.1002/art.39518

© 2016, American College of Rheumatology

Facteur rhumatoïde / activité





MANIFESTATIONS GLANDULAIRES

Xérostomie

Fluxions parotidiennes/parotidomégalie

BGSA

La xérostomie







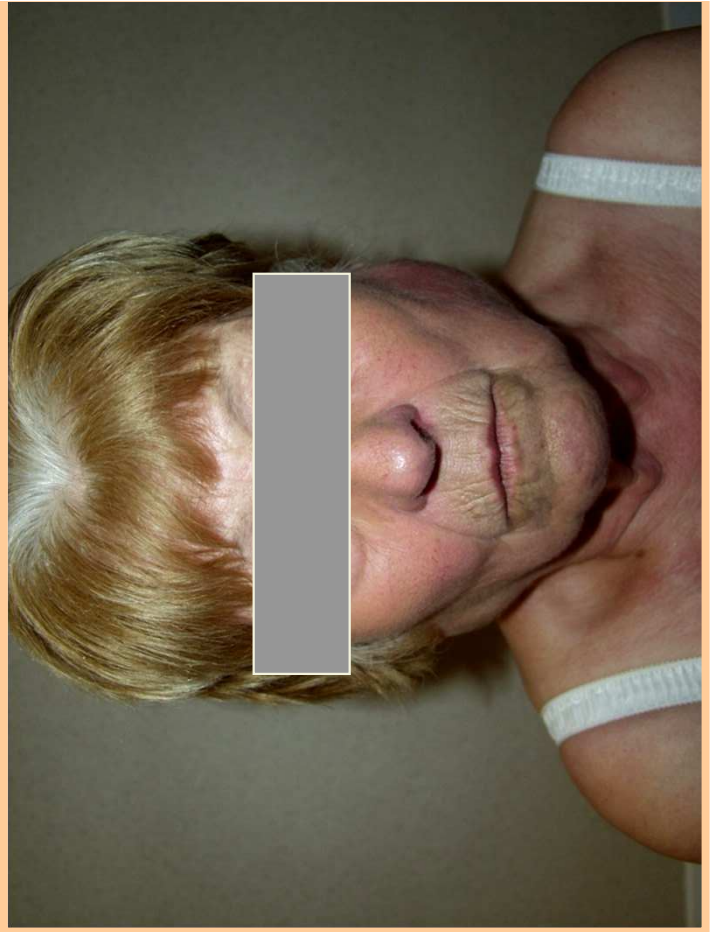
Dépistage de la xérostomie : le débit salivaire

- Réalisation facile : recueil de la salive de façon non stimulée pendant 5 minutes dans un tube gradué, que l'on pèse avant et après recueil (1 gramme = 1 ml)
- **pathologique si inférieur à 1,5ml/15minutes, soit 0,1 ml/min**
 - Pas de corrélation à l'âge ni au degré d'infiltration lymphocytaire des glandes salivaires
 - Altération du débit salivaire plus marqué si présence d'anti-Ro/SSA
- **Ce qu'on ne fait plus:**
 - Test au sucre...
 - sialographie
 - scintigraphie parotidienne

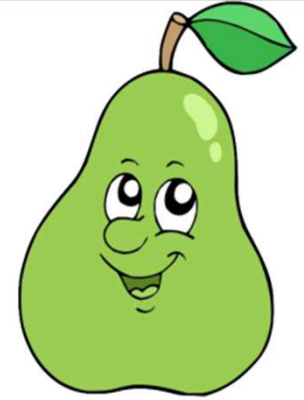
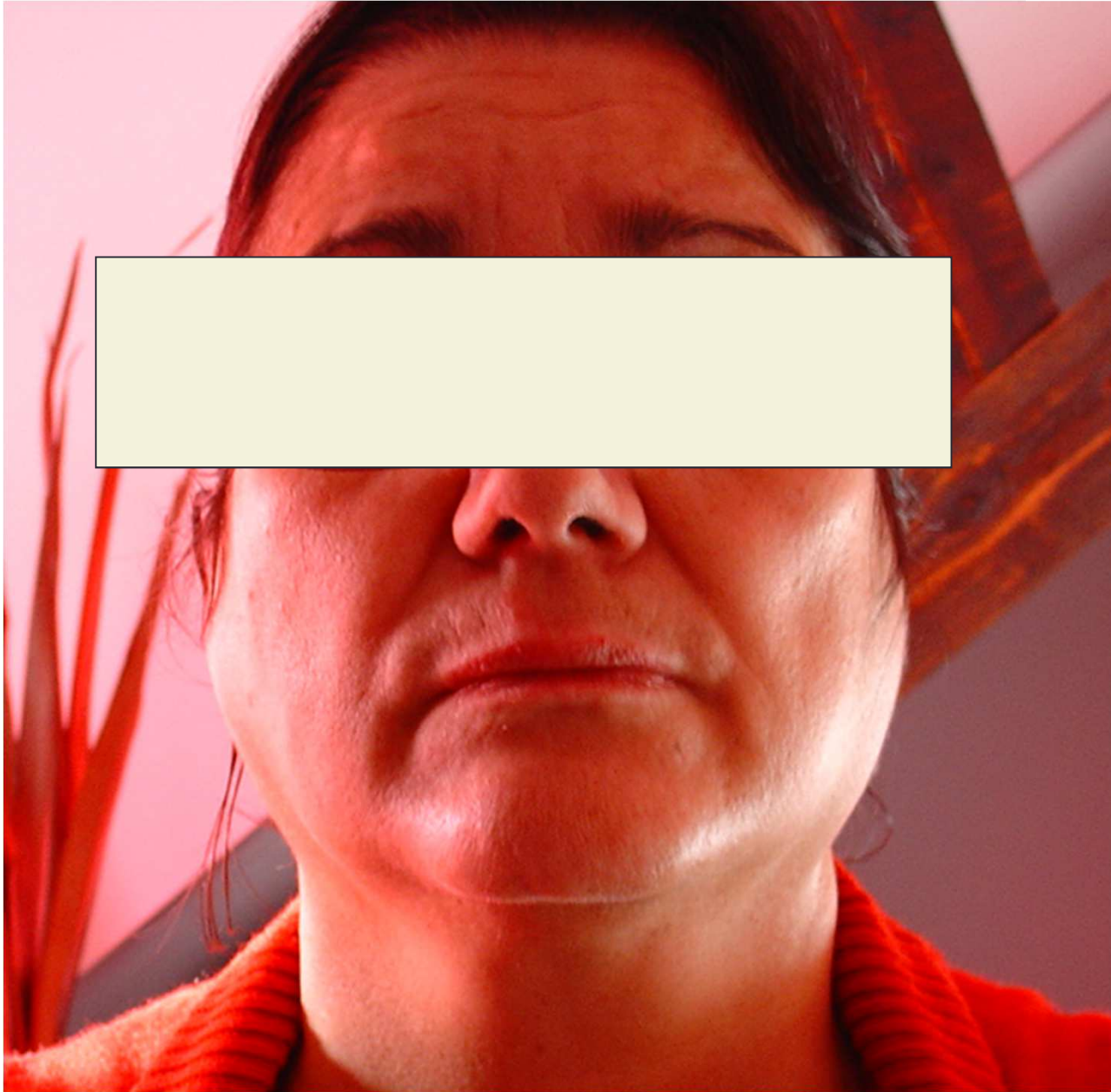
Fluxion des glandes salivaires



- Tuméfaction douloureuse aigue le plus souvent bilatérale des parotides : Mickulicz (27% des cas)
- Installation secondaire d'une tuméfaction chronique des glandes salivaires
- Asymétrie de la tuméfaction : se méfier du lymphome +++



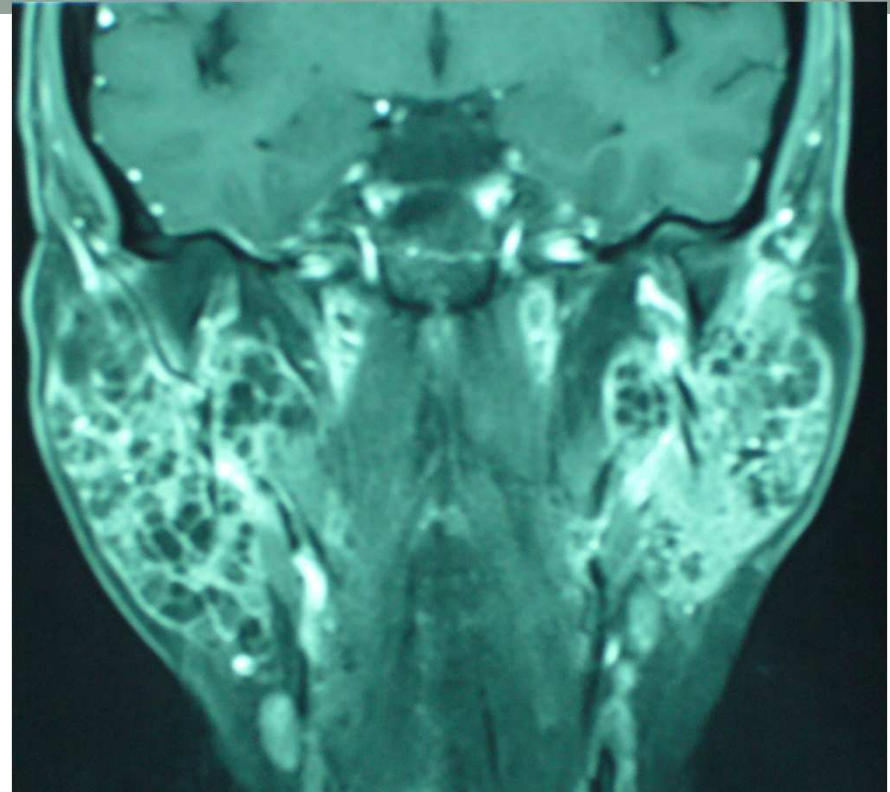
« Faciès en poire »



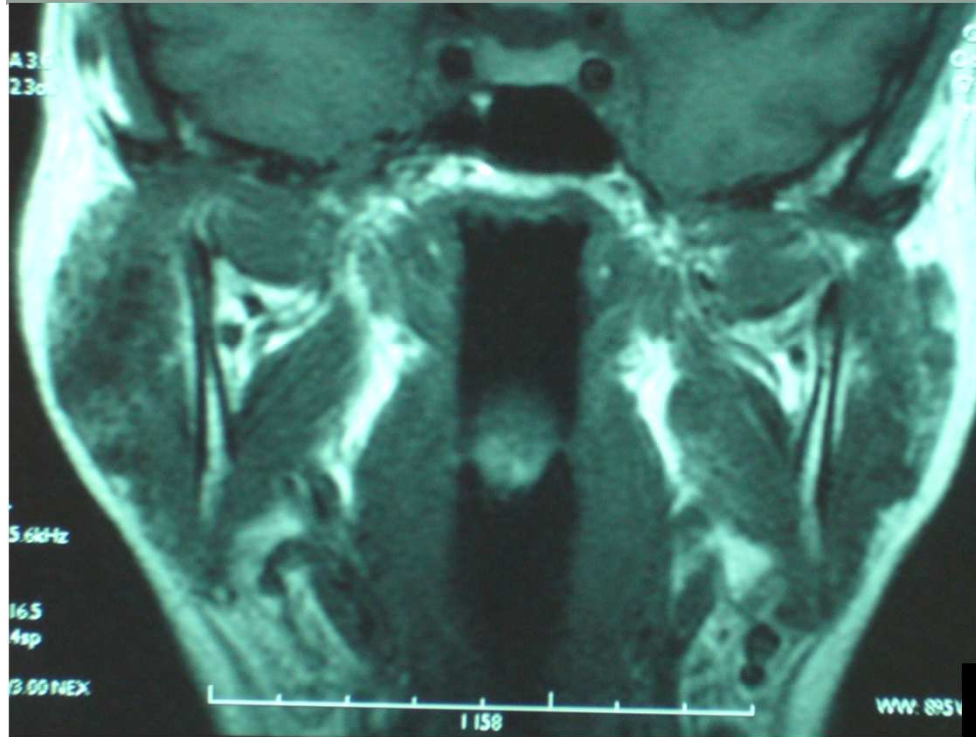




SSp au diagnostic

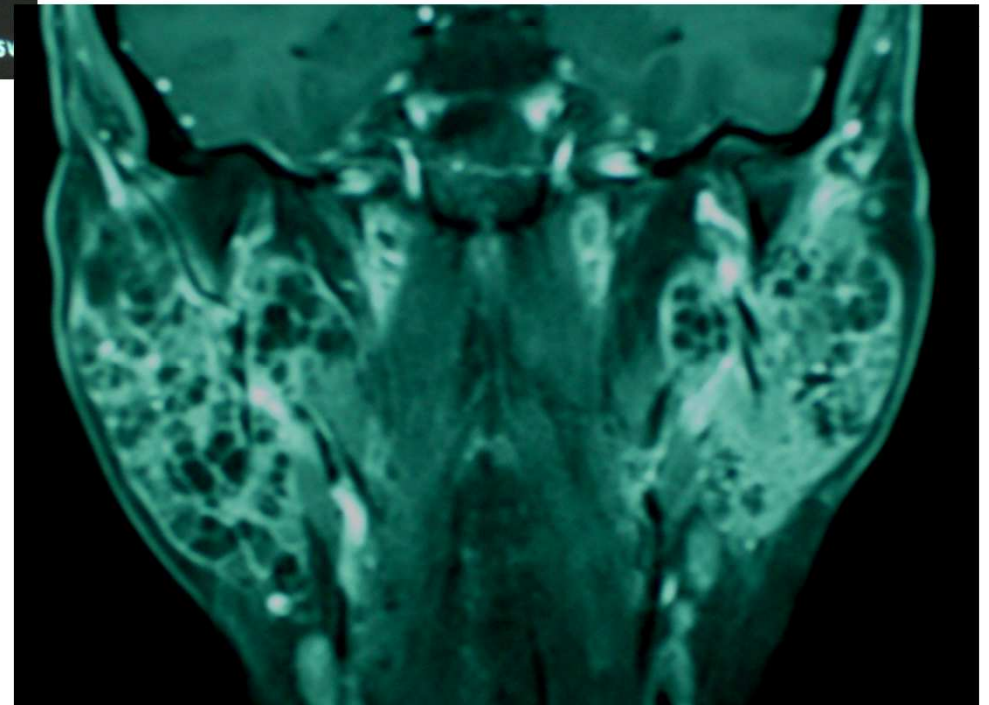


2 ans après

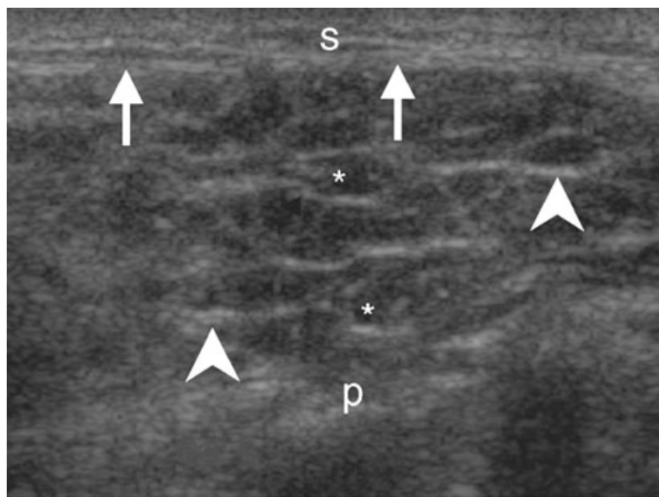
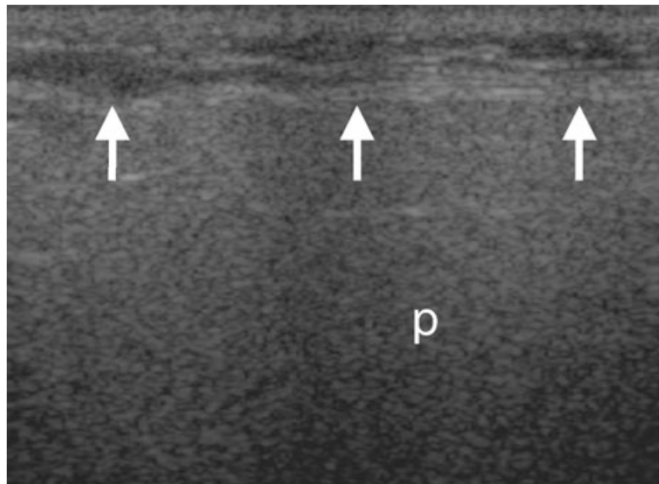


SSp au diagnostic

2 ans après



Échographies parotidiennes et sous-maxillaires



- Paramètres évalués :
 - Echogénicité parenchymateuse
 - Homogénéité parenchymateuse
 - Présence de plages hypoéchogènes
 - Présence de « foci » hyperéchogènes
 - Visibilité des bords glandulaires

Score (somme des grades) de 0 à 48

Technique reproductible

Cut off à 17

Hocevar A, Eur J Radiol. 2007 Mar 2; Epub

La BGSA

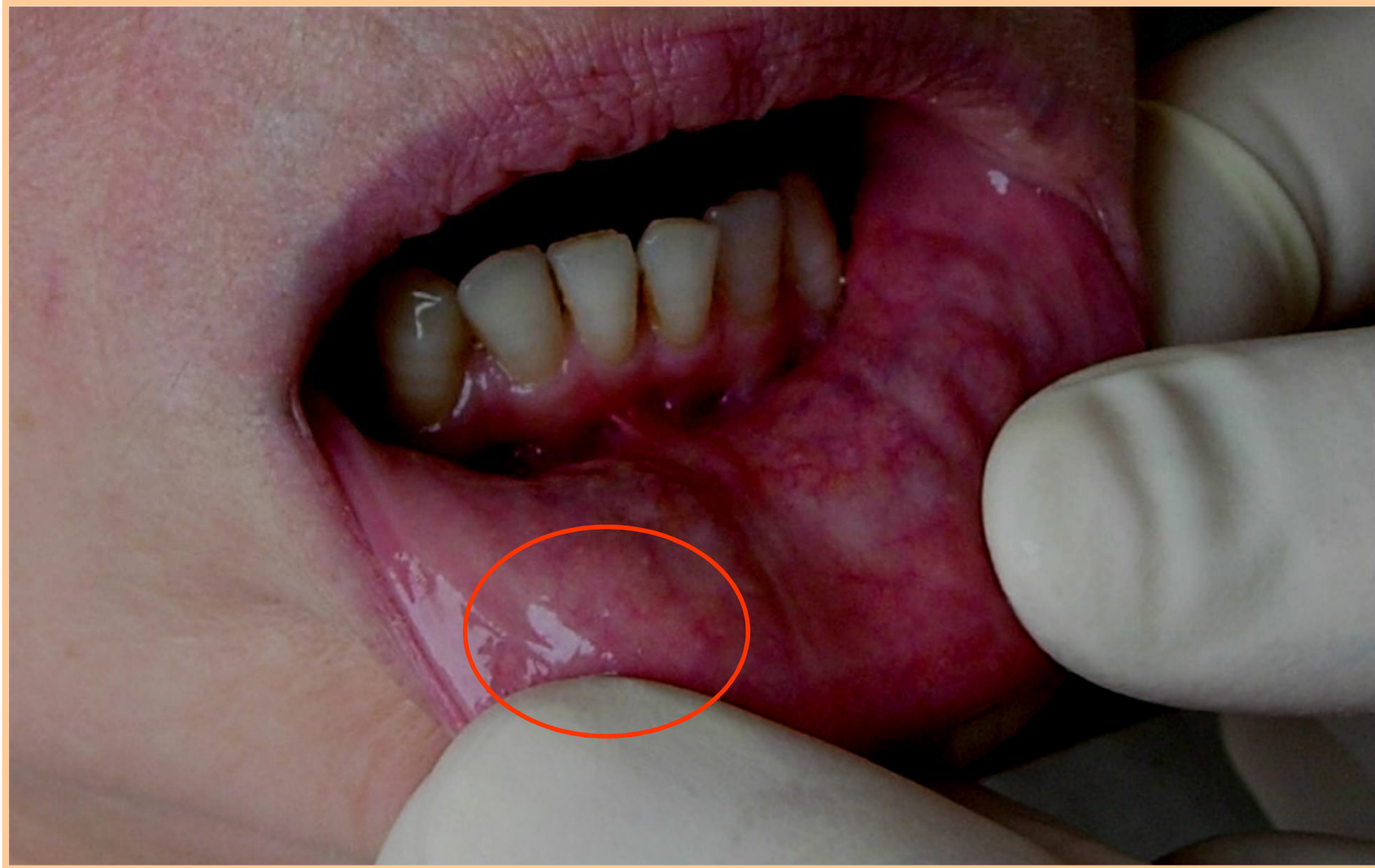
- **Définition :**

- Sialadénite lymphocytaire focale
- avec un focus score ≥ 1 ,
- Défini par le nombre de foci lymphocytaires (adjacent à des acini muqueux normaux, et contenant plus de 50 lymphocytes) pour 4 mm² de tissu glandulaire

- **Taille de prélèvement :**

- Techniques de prélèvement
- Effets secondaires « neurologiques » : hypoesthésie labiale dans 6 % des cas
- Comparaison techniques « minimales » versus incision linéaires de 0,5 à 3 cm (!!!) : **beaucoup moins d'effets indésirables après technique « minimale »**

Repérages des glandes salivaires



Petite anesthésie locale....



Prélèvement : 2 à 3 glandes

A éviter

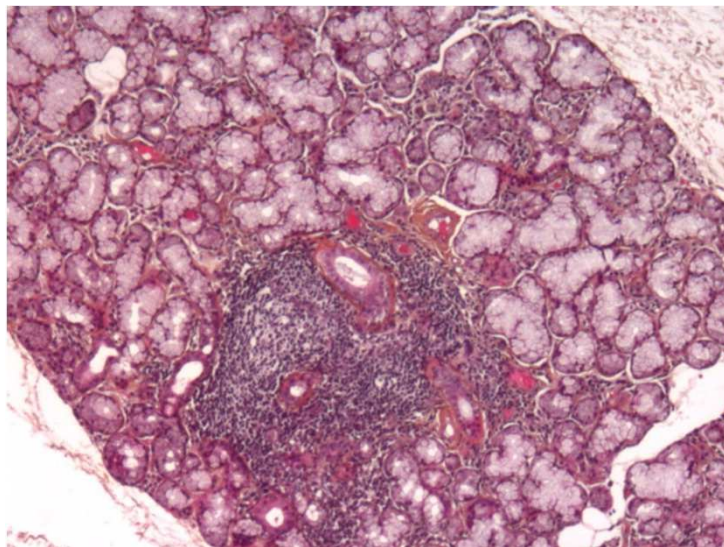


Sialadénite lymphocytaire focale: Chisholm et Masson

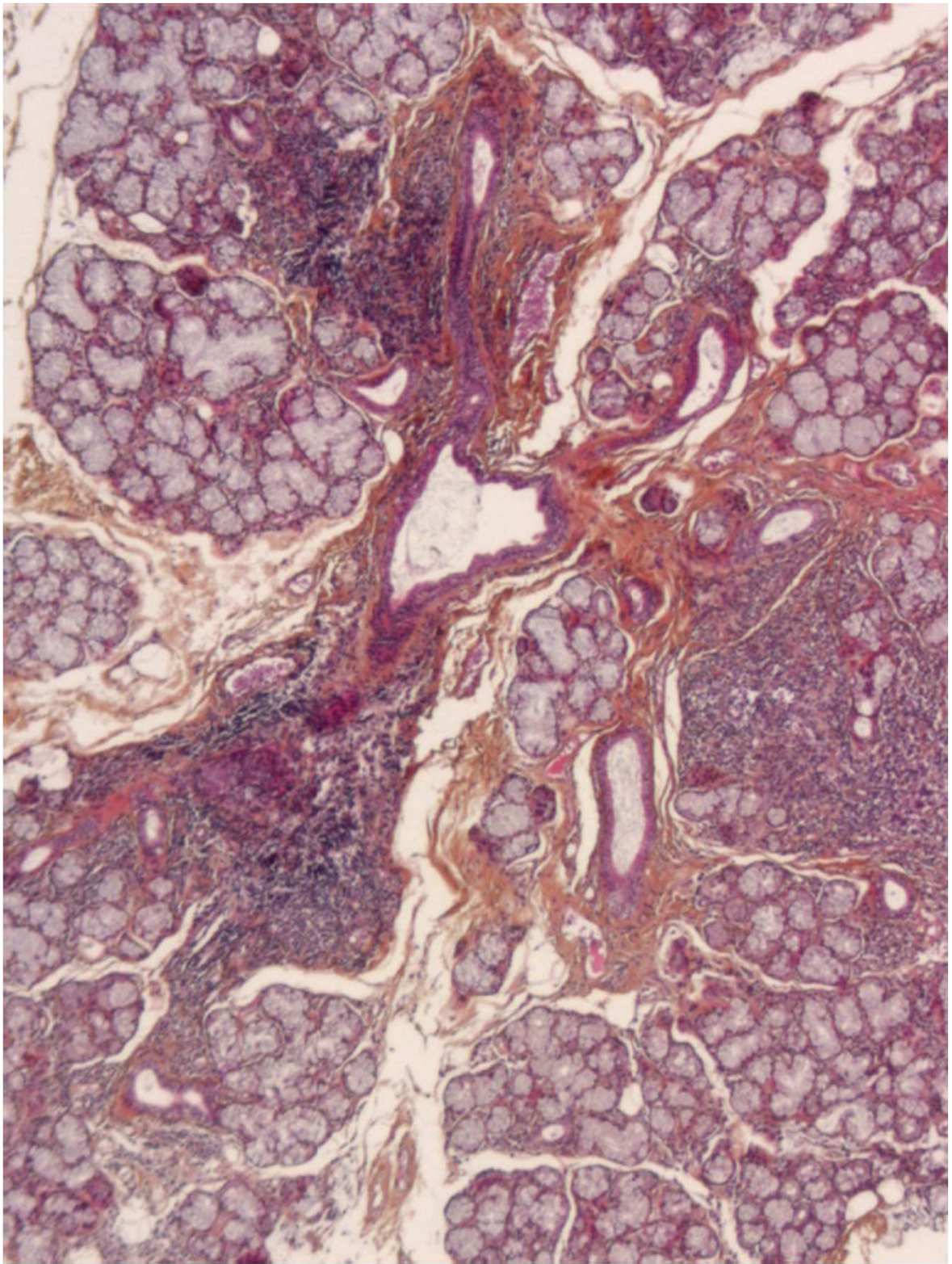
Stade	Infiltrat
0	Absence d'infiltrat
1	Infiltrat léger
2	Infiltrat moyen (- de un focus pour 4 mm ²)
3	Un foyer pour 4 mm²
4	Plus de un foyer pour 4 mm²

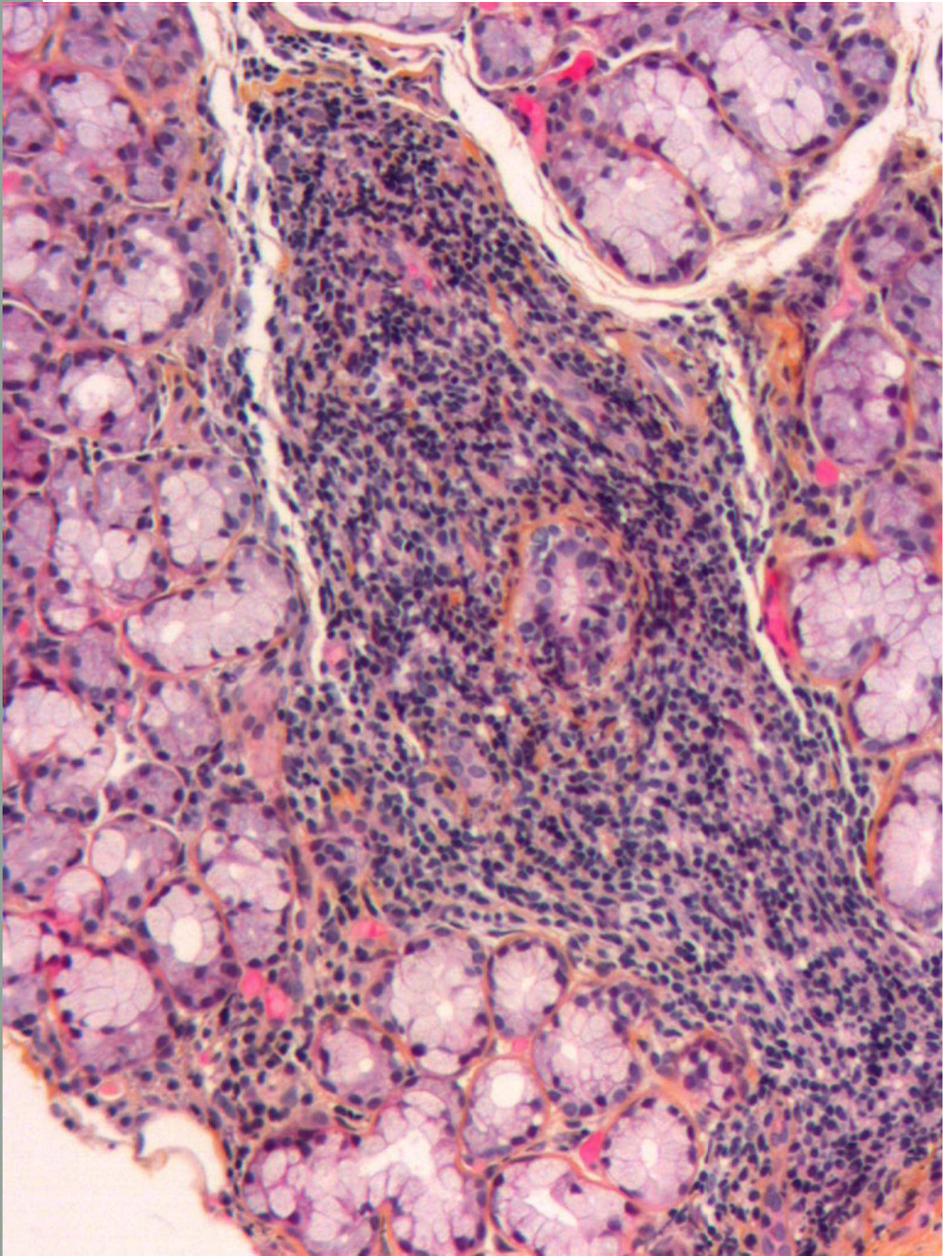
Sialadénite lymphocytaire focale: Focus score

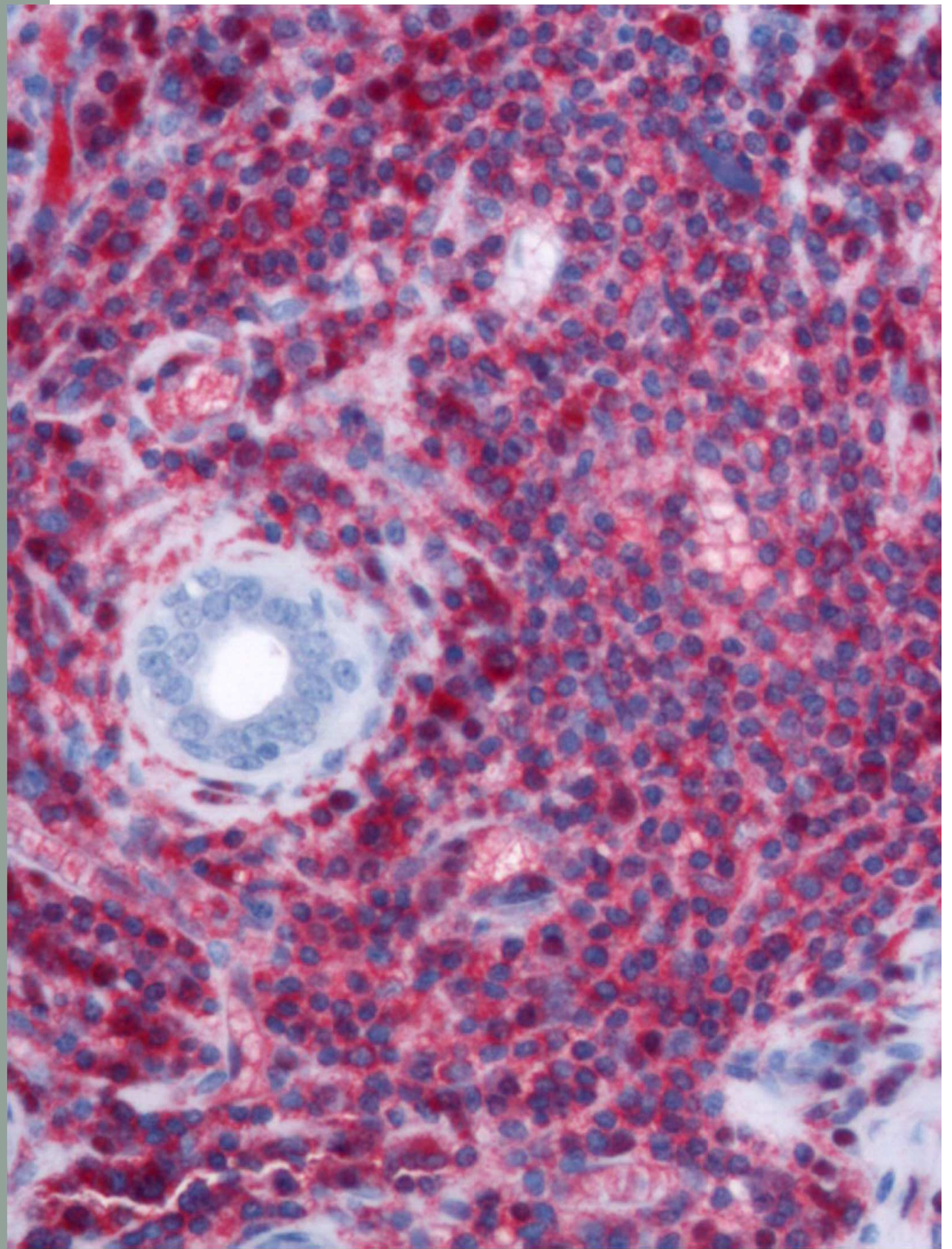
- Nombre de foyers présents dans un champ de 4 mm²
- Focus score = 1 correspond à stade III de Chisholm



Daniels TE, Arthritis Rheum. 1994 Jun;37(6):869-77







Les faiblesses de la BGSA....

- **Focus score > 1 chez**

- **8/54 sujets sains (15%)**

Radfar, Arthritis Rheum. 2002 Oct 15;47(5):520-4.

- **19/102 sujets (18,5%) (étude post-mortem)**

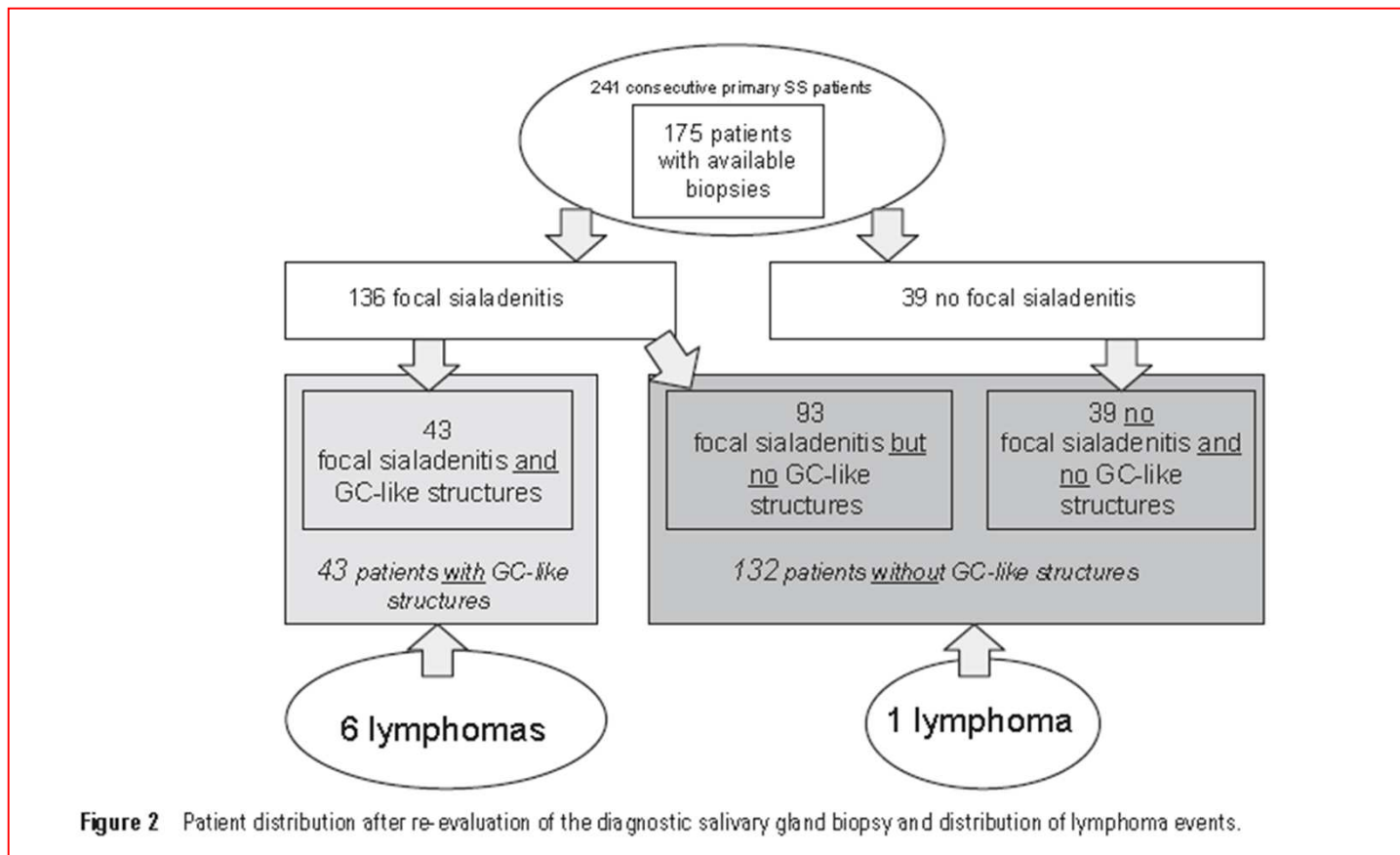
Segeberg-Kontinen, J Autoimmun, 1989; 2(4) : 553-8

- **Relecture de lame : modification du Focus Score dans 53% des cas...**

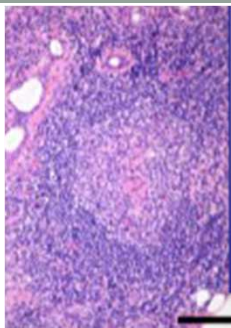
Vivino, J Rheumatol. 2002 May;29(5):938-44.

Avec cependant un intérêt certain....

- Les centres germinatifs



Effects of GC formation on systemic disease manifestations and systemic disease activity



		GC + (n=38)	GC- (n=122)	p
Systemic disease	ESSDAI	6.53 (6.58)	4.68 (5.26)	p=0.29
	% with systemic disease ever	71%	49%	p=0.019
Autoantibody production	Anti-SSA/SSB	79%	61%	p=0.045
	ANA	89%	81%	p=0.22
	RF	68%	48%	p=0.027
Lymphoma		13%	<1%	p=0.011

Theander E, poster ACR 2013

Et le diagnostic d'un lymphome...



36 ans

2007 : Diagnostic de SSp

- Sd sec
- FAN = 1/5120, anti-SSA/SSB +
- BGSA= grade IV

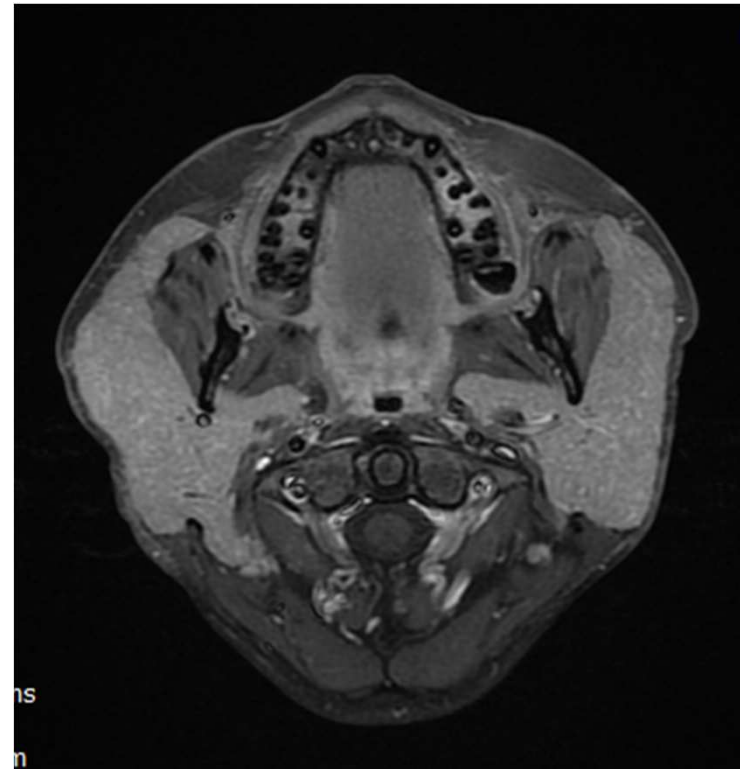
2009 : parotidomégalie

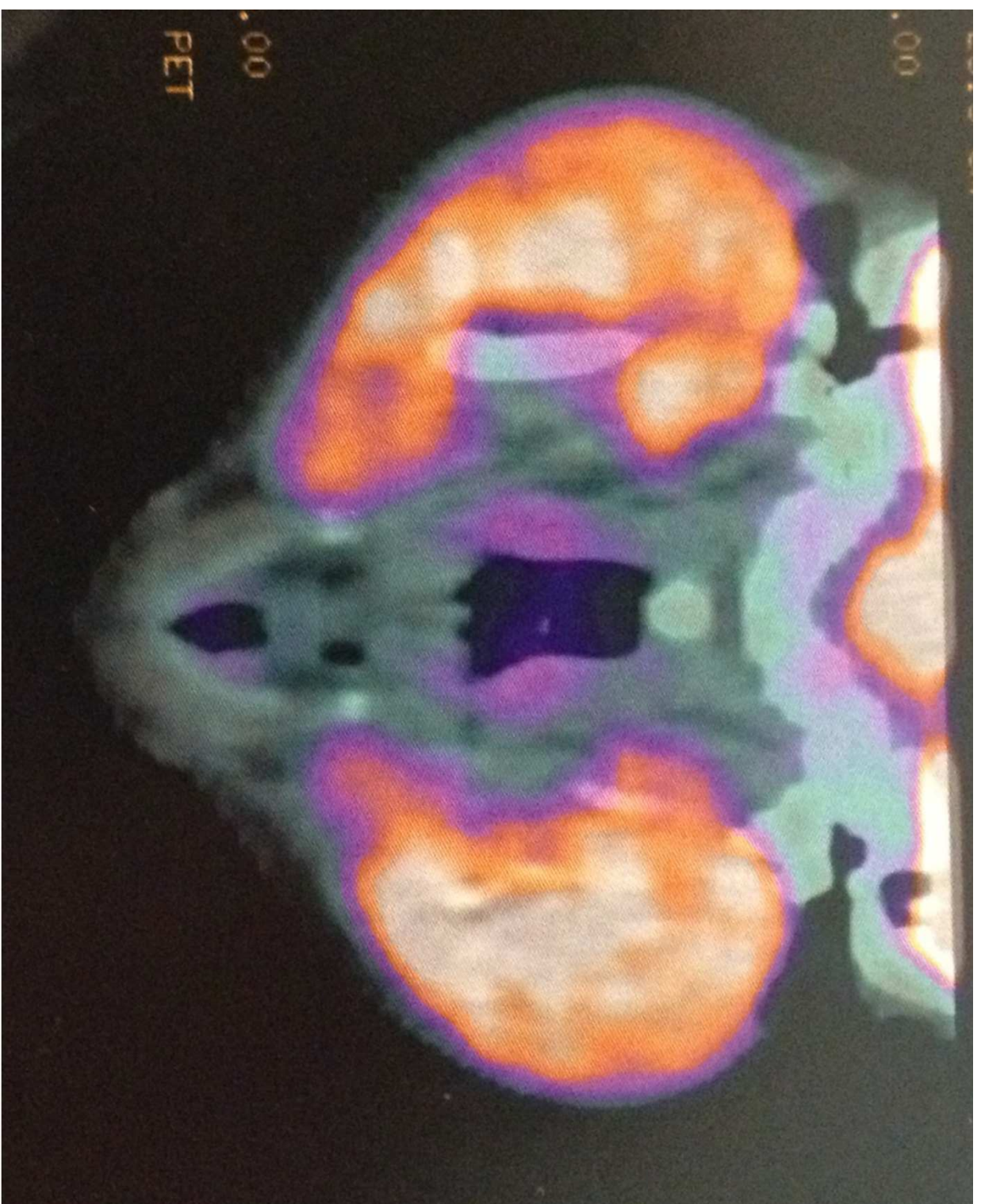
2011 : syndrome néphrotique impur

- GNMP à la PBR
- Cryoglobulinémie II, IgM kappa
- Traitement = rituximab

2014 : envisage une intervention chirurgicale sur les parotides, à visée esthétique....

À l'IRM





...La BGSA permet de faire le diagnostic de LNH de type MALT

CONCLUSION

Biopsie de glande salivaire accessoire comportant une infiltration par un lymphome de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT), de phénotype CD20(+), CD79(+), CD5(-) avec monotypie IgM/Kappa.

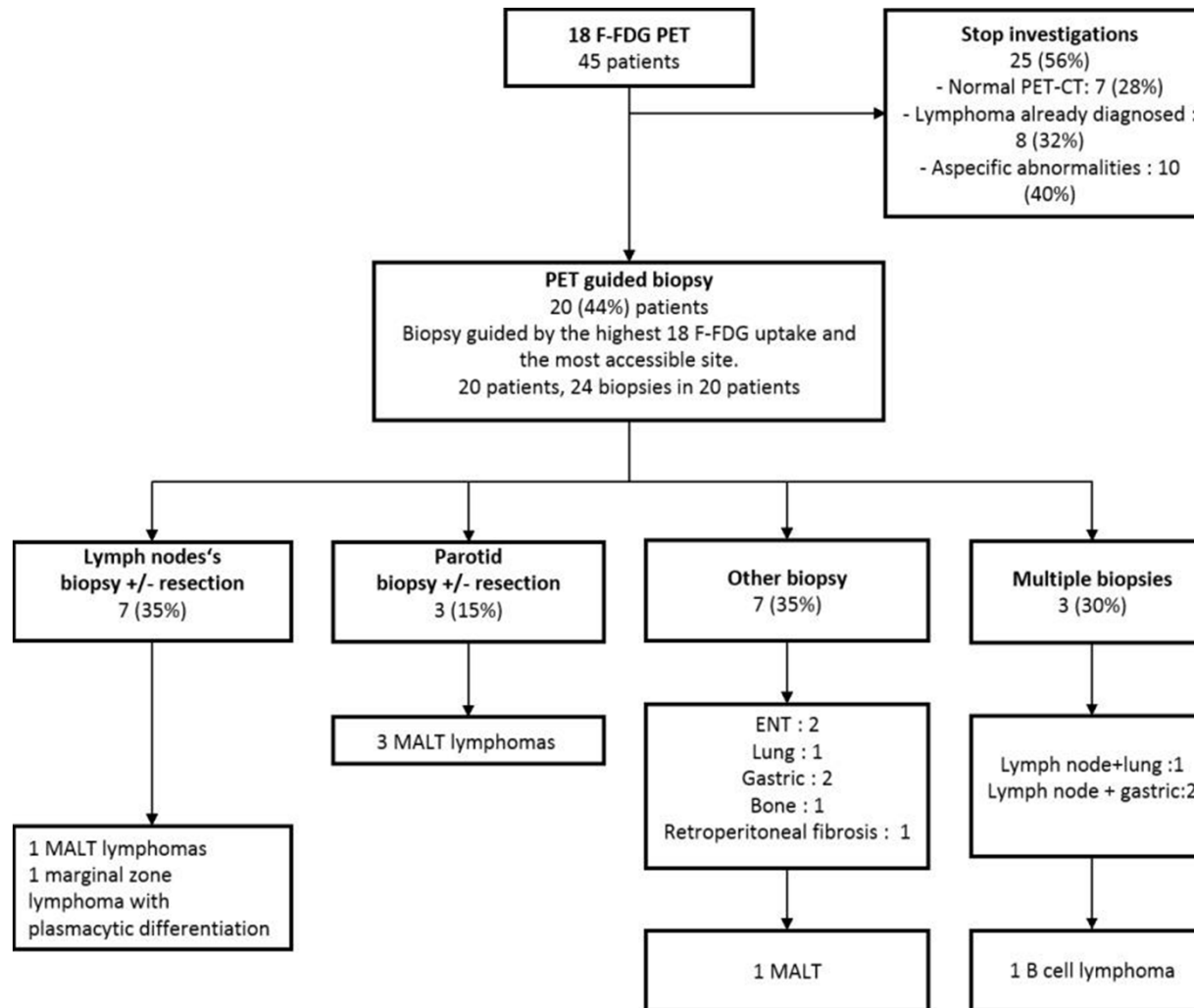
CONCISE REPORT

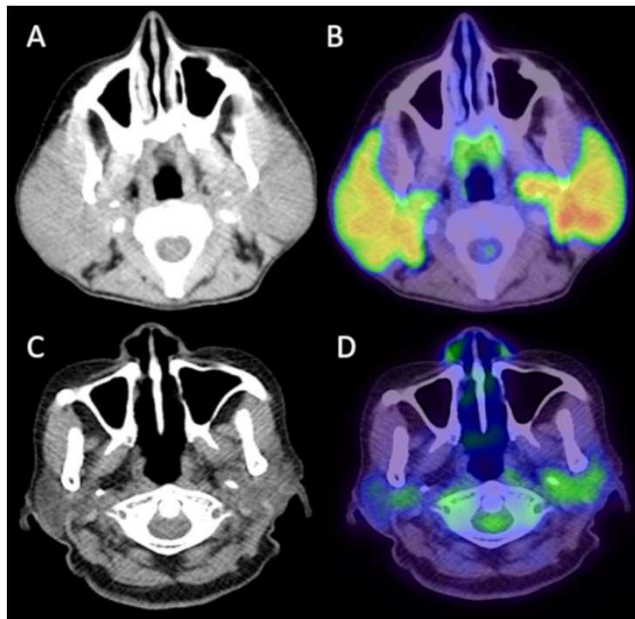
B cell MALT lymphoma diagnosed by labial minor salivary gland biopsy in patients screened for Sjögren's syndrome

N M Van Mello, S R Pillemer, P P Tak, V Sankar

.....
Ann Rheum Dis 2005;**64**:471–473. doi: 10.1136/ard.2004.022707

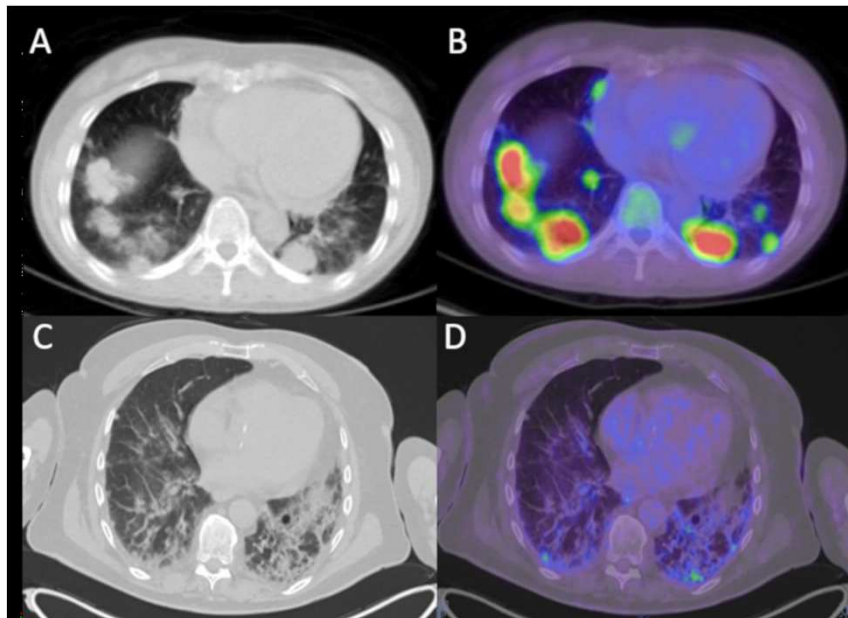
Place du TEP SCAN





- SUV max of parotid gland ≥ 4.7 and/or the presence of focal pulmonary lesions was highly suggestive of lymphoma

(sensitivity = 80%, specificity = 83.3%).



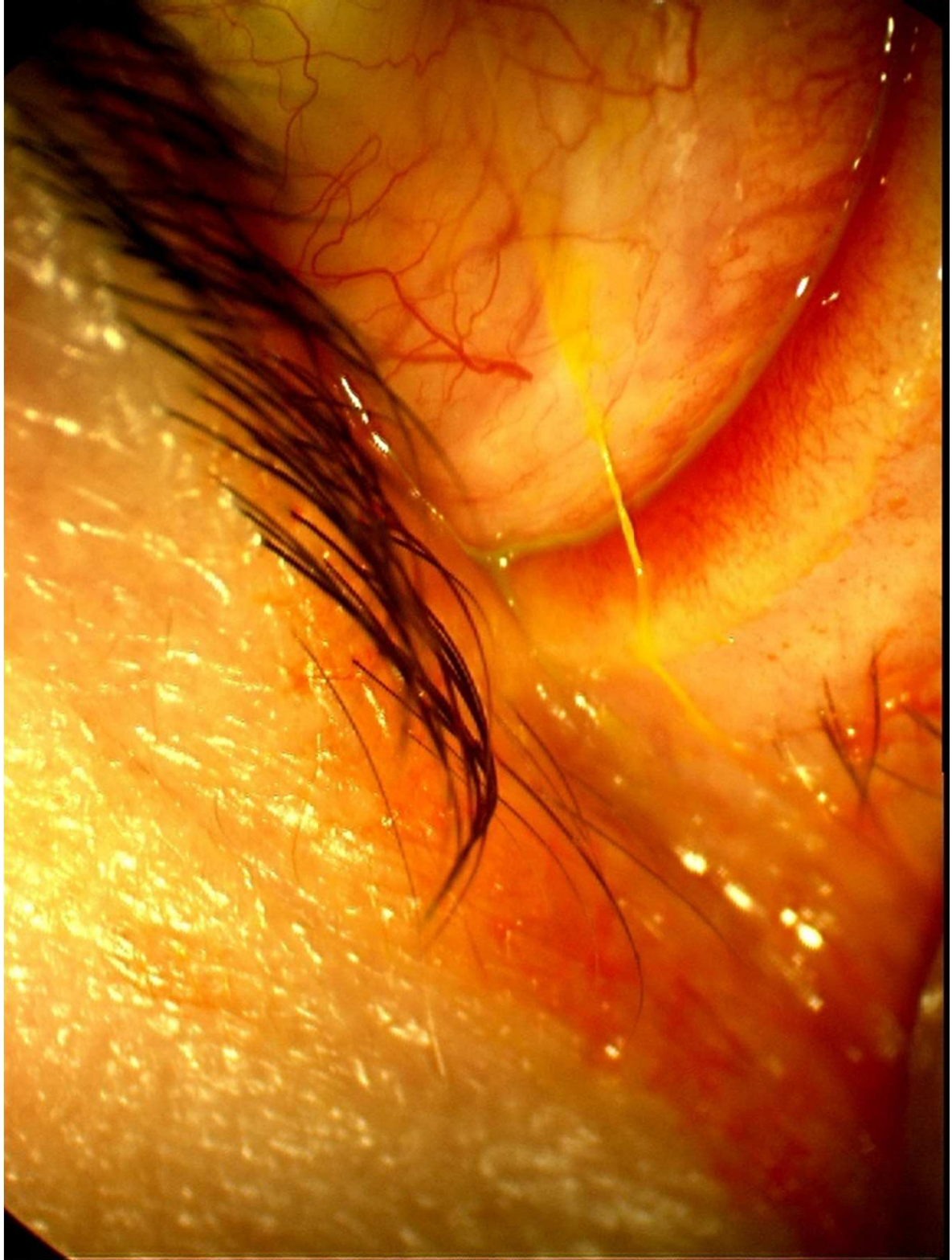


MANIFESTATIONS GLANDULAIRES

Xérophtalmie

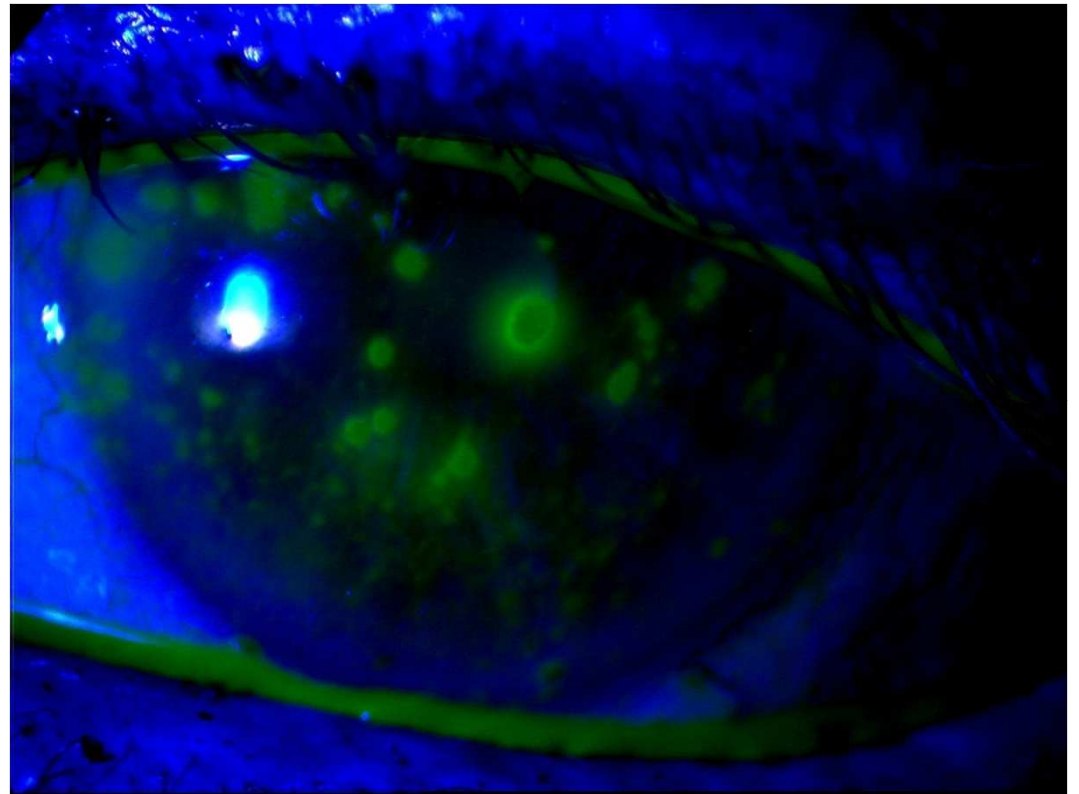
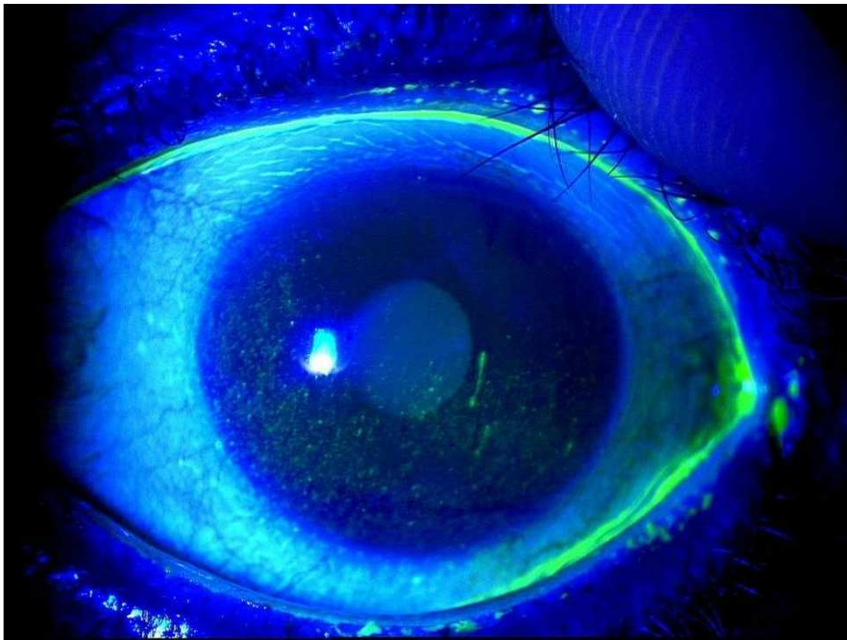
Kératites ponctuées





Imprégnation par la fluorescéine

- Souligne la présence de débris épithéiaux et muqueux



Vert de Lissamine

- *Reflet d'un déficit en mucus*
- *Classification de Van Bijsterveld*
- *Un des critères diagnostiques du syndrome*





MANIFESTATIONS EXTRAGLANDULAIRES

Atteinte articulaire

- La plus fréquente des manifestations extraglandulaires
 - Arthralgies inflammatoires récidivantes (50 % des patients)
 - Touchent chevilles, épaules, MTP, IPP, MCP, poignets, parfois les genoux, coudes.
 - Parfois, signes fluxionnaires locaux (17,6% des patients)
 - Problème du diagnostic différentiel avec la PR
 - Classiquement : polyarthrite non érosive...

Atteinte articulaire

- **134 patients atteints d'un SSp**
 - 80 (59%) : FR IgM +
 - **10 (7,5%) : Anti-CCP +**
 - 7 (5,2%) : Anti-kératine +
 - 5 (3,7%) : Anti-CCP et anti-Kératine +
- **La présence d'anti-CCP n'exclut pas le diagnostic de SSp**
⇒ **surveillance clinique et radiologique**

Atteinte cardio-vasculaire

- **Syndrome de Raynaud : 18 à 37% des patientes**



- **Péricardites : < 5%des patients**

Atteinte digestive

- **Le foie :**

- Cirrhose biliaire primitive : 3 à 8% des patients
- Hépatites auto-immunes (<5% des patients)

- **Le pancréas :**

- Pancréatites récurrentes

Atteinte cutanée

- Xérose cutanée +++
- Purpura vasculaire
 - Hypergammaglobulinémique
 - En lien avec de la cryoglobulinémie (10 à 15%)
- Erythème annulaire (5 à 10%)



Purpura vasculaire

Vascularite
cryoglobulinémique



Purpura actif + séquelles pigmentées



Un Sjögren au soleil....



Atteinte neurologique périphérique

- **Polyneuropathie mixtes : 5 à 10% des patients**
- **Neuronopathies sensibles pures : 5% des patients**
- **Mononévrites multiples : 5% des patients**
- **Neuropathies des petites fibres : < 5% des patients**

Atteinte neurologique périphérique

- **Polyneuropathies axonales**

- Polyneuropathies axonales sensitivo-motrices
- Polyneuropathies sensibles distales

- **Neuronopathies sensibles**

- Mécanisme ischémique probable (vasculite, vascularite nécrosante)
- Rôle de la cryoglobulinémie peu étudiée
- Ganglion rachidien postérieur (ganglionopathie)
- Infiltration lymphocytaire des ganglions spinaux et des racines dorsales
- Très évocatrices du SSp

Atteinte neurologique périphérique

- **Atteinte des nerfs craniens**

- **Neuropathies autonomes**



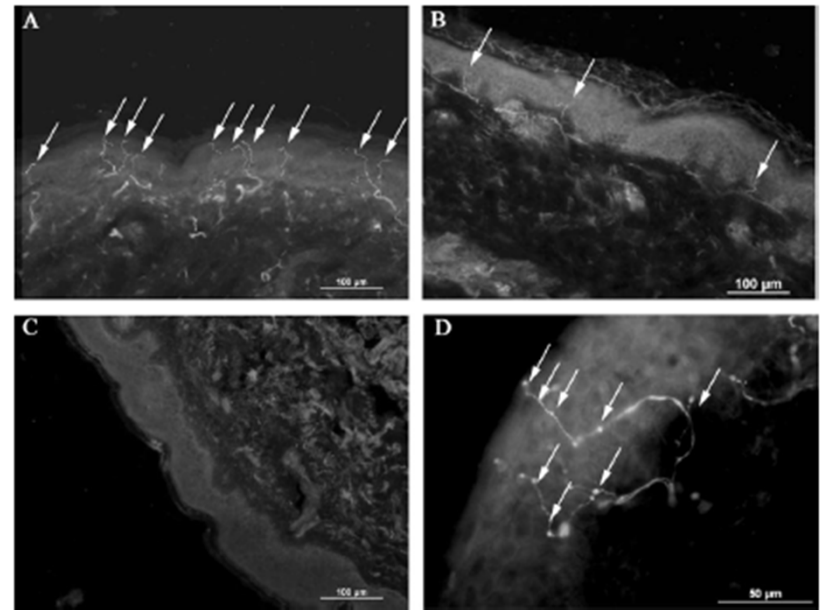
- Trijumeau, atteinte unilatérale, branches inférieures, sensitive

- VII, VIII

- Anhydrose/dishydrose
- Hypotension orthostatique
- Tachycardie
- Pupille tonique d'Addie

Neuropathie des petites fibres

- Patients avec douleurs neuropathiques
 - Brûlures, Piqures, dysesthésies
 - Exacerbations paroxystiques
- Et examen neurologique normal
- Et EMG normal
- Biopsie cutanée : raréfaction des fibres nerveuses intraépidermiques (FNIE)



Neuropathie des petites fibres (NPF)

- 40 patients avec SSp et NPF définie par
 - Douleurs sensibles évocatrices
 - EMG normal
 - Et anomalies électrophysiologiques :
 - réponses cutanées sympathiques (RCS),
 - potentiels évoqués laser
 - mesure des seuils sensitifs thermiques.
 - Ou un taux faible de FNIE sur la biopsie cutanée
- Comparés à 100 patients avec SSP
 - Patients avec NPF + agés
 - Xérostomie et arthralgies + fréquentes
 - Moins de marqueurs d'activité B, moins d'auto-anticorps

Atteinte neurologique centrale

- Troubles cognitifs
- Lésions d'allure démyélinisantes (SEP like) : < 5% des patients
- Méningoencéphalites : < 5% des patients
- Myélites : < 5% des patients (attention NMO...)



Atteinte rénale

- **Fréquence mal connue :**

- **Atteinte rénale infraclinique**

- **27% à 67% des patients : dysfonction tubulaire ou glomérulaire**

Eriksson P et al, Scand J Urol Nephrol, 1995, 29(4);383

Bossini N. et al, Nephrol Dial Transplant, 2001, 16;2328

- **Atteinte rénale clinique :**

- **48/1010 (5%) sur la cohorte espagnole**
- **35/715 (4,9%) sur une cohorte grecque**
- **24/400 (6%) dans la cohorte ASSESS**

Ramos-Casals M et al, Medicine, 2008;87(4);210

Goules A. et al, Arthritis & Rheum, 2013;65(11);2945

Descriptions anatomo-cliniques

- Données pauvres dans la littérature
 - **24 patients** avec SSp et PBR identifiés sur une période de 30 ans parmi 7276 patients
 - 17 cas de néphrites interstitielles
 - 2 cas de glomérulonéphrites
 - 2 cas de glomérulosclérose

Maripuri S. et al, Clin J Am Soc Nephrol, 2009; 4; 1423

- **35 patients** identifiés parmi 715 patients avec SSp
 - 13 cas de néphrites interstitielles
 - 17 cas de glomérulonéphrites
 - 5 cas d'atteintes mixtes

Goules A. et al, Medicine, 2000;79; 241

Goules A. et al, Arthritis & Rheum, 2013; 65(11); 2945

A multicenter study of 95 biopsy-proven cases of renal disease in primary Sjögren's syndrome

- Étude rétrospective, multicentrique, transdisciplinaire (REINSS)
- Critères d'inclusion
 - Patients présentant un SSp
 - Néphropathie confirmée sur une biopsie rénale
 - Suivi clinique de plus de 6 mois
- Inclusion de 95 patients présentant une atteinte rénale au cours d'un SSp remplissant les critères de l'AECG ou les critères élargis

Patients et méthodes

- Étude rétrospective multicentrique collaborative

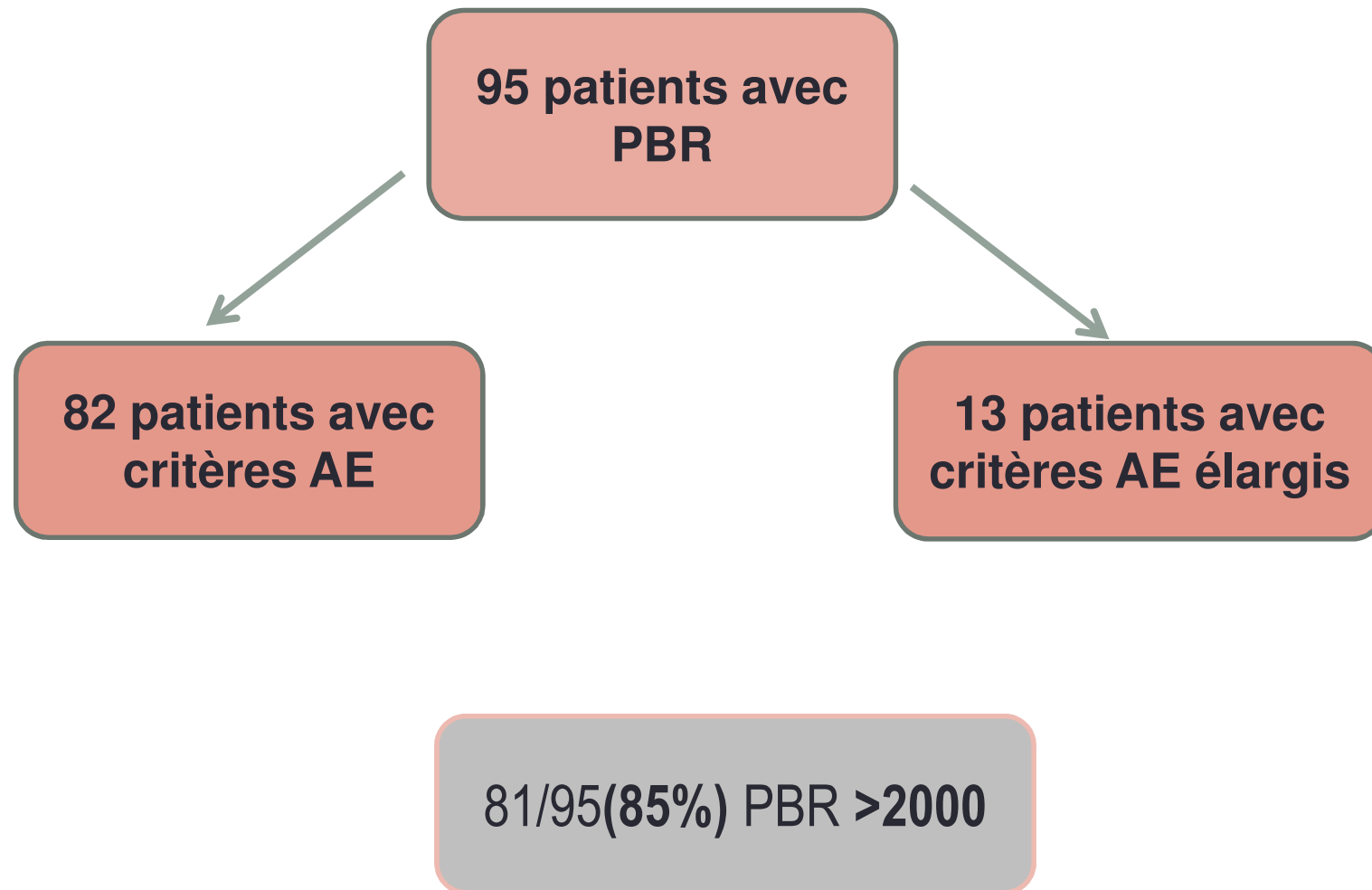
- **Signalement des patients**
 - avec un SSp et une atteinte rénale
 - documentée histologiquement
 - Critères AE/ Critères AE élargis



Au moins 3 critères AE
Dont sialadénite
lymphocytaire et/ou
anticorps anti-SSA/SSB

- **SNFMI**
- **Néphrologues**
- **Cohorte prospective ASSESS**

Résultats – les patients



Résultats – les patients

Clinique

n=95

Sexe

86 femmes **(91%)**

Age moyen

49 ans (18-87)

SSp isolé

70 **(86%)**

SSp associé

11/95 **(11,6%)**

Résultats – les patients

Biologie/histo	n=95
FAN +	85/95 (89,5%)
Anti-SSA +	73/95 (76,8%)
Anti-SSB +	50/93 (53,8%)
cryoglobulinémie	26/89 (29,2%)
C4 bas < 150 mg/l	27/76 (35,5%)
Hypergammaglobulinémie > 16 g/l	55/81 (67,9%)
Facteur rhumatoïde +	53/82 (64,6%)
BGSA grade III/IV	82/95 (96,5%)
ESSDAI	16 (9-41)

Age (years) - Median (range)	50.9	(7-87.3)
Delay(months)between renal symptoms and pSS - Median (range)	0	(-265.7; 352.1)
	Number	Percent
Delay between renal symptoms/pSS		
A least one year before	10/95	10.5
Simultaneous (± 1 year)	55/95	57.9
1 to 5 yearsafter	20/95	21.1
>5 yearsafter	10/95	10.5
Renal dysfunction (eGFR<60)	82/95	86.3
Acute kidney injury	30/95	31.6
Chronic kidney disease	52/95	54.7
Proteinuria Presence	25/95	26.3
Mean±SD (g/day)	1.4 ± 0.3	
Isolated		
Electrolyte disturbances	17/95	17.9
Lithiasis	9/95	9.5
Nephrocalcinosis	5/95	5.3
CKD stages		
II (≥ 60 ml/min/1,73m2)	13/95	13.7
IIIa (45-59 ml/min/1,73m2)	16/95	16.8
IIIb (30-44 ml/min/1,73m2)	34/95	35.8
IV (15-29 ml/min/1,73m2)	23/95	24.2
V (<15 ml/min/1,73m2)	8/95	8.4
Unknown	1/95	1.1

NTI chez 93/95 patients (97,9%)

Isolée chez 73/95 patients (76,8%)

Lésions glomérulaires chez 22/95 patients (23,2%), associées à un infiltrat cellulaire chez 20/22 patients

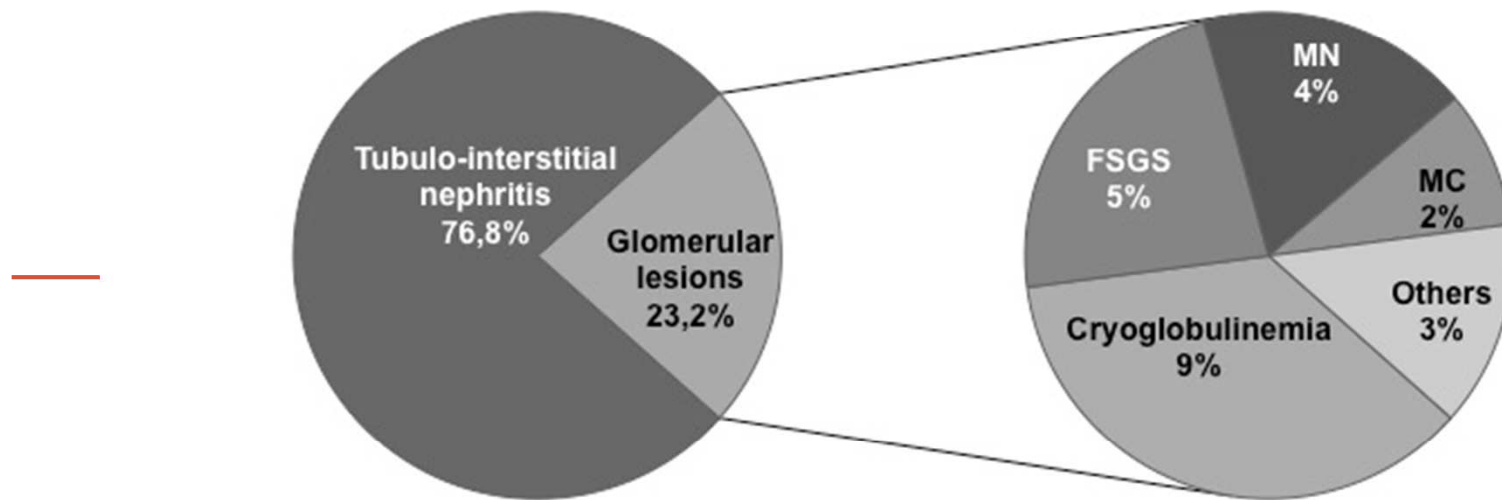


Figure 1 : Renal biopsy findings in the 95 patients with pSS

Caractérisation de l'infiltrat

Cortical area with significant interstitial cellular infiltration

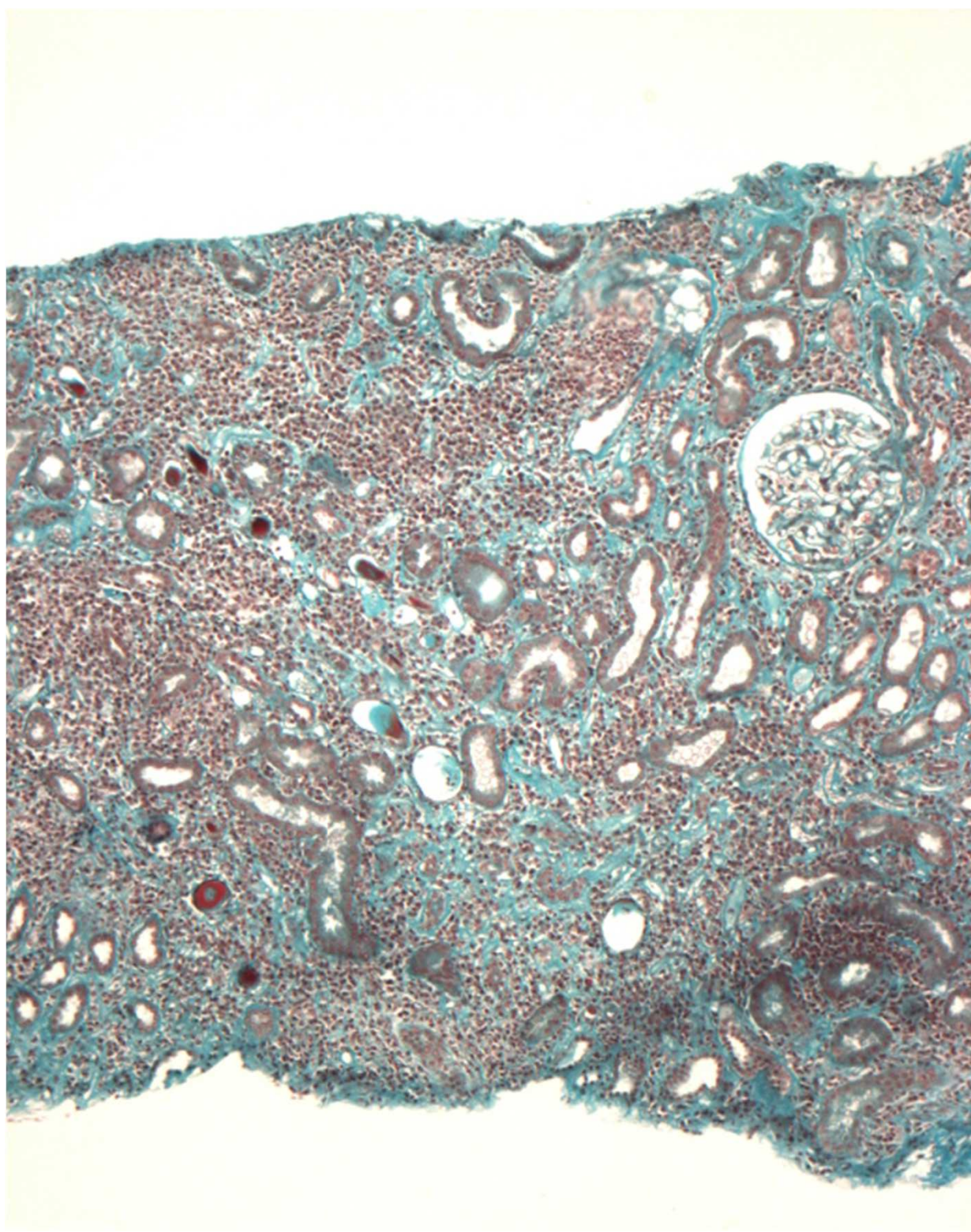
<25%	5/25	20%
25-50%	6/25	24%
50-75%	7/25	28%
>75%	7/25	28%

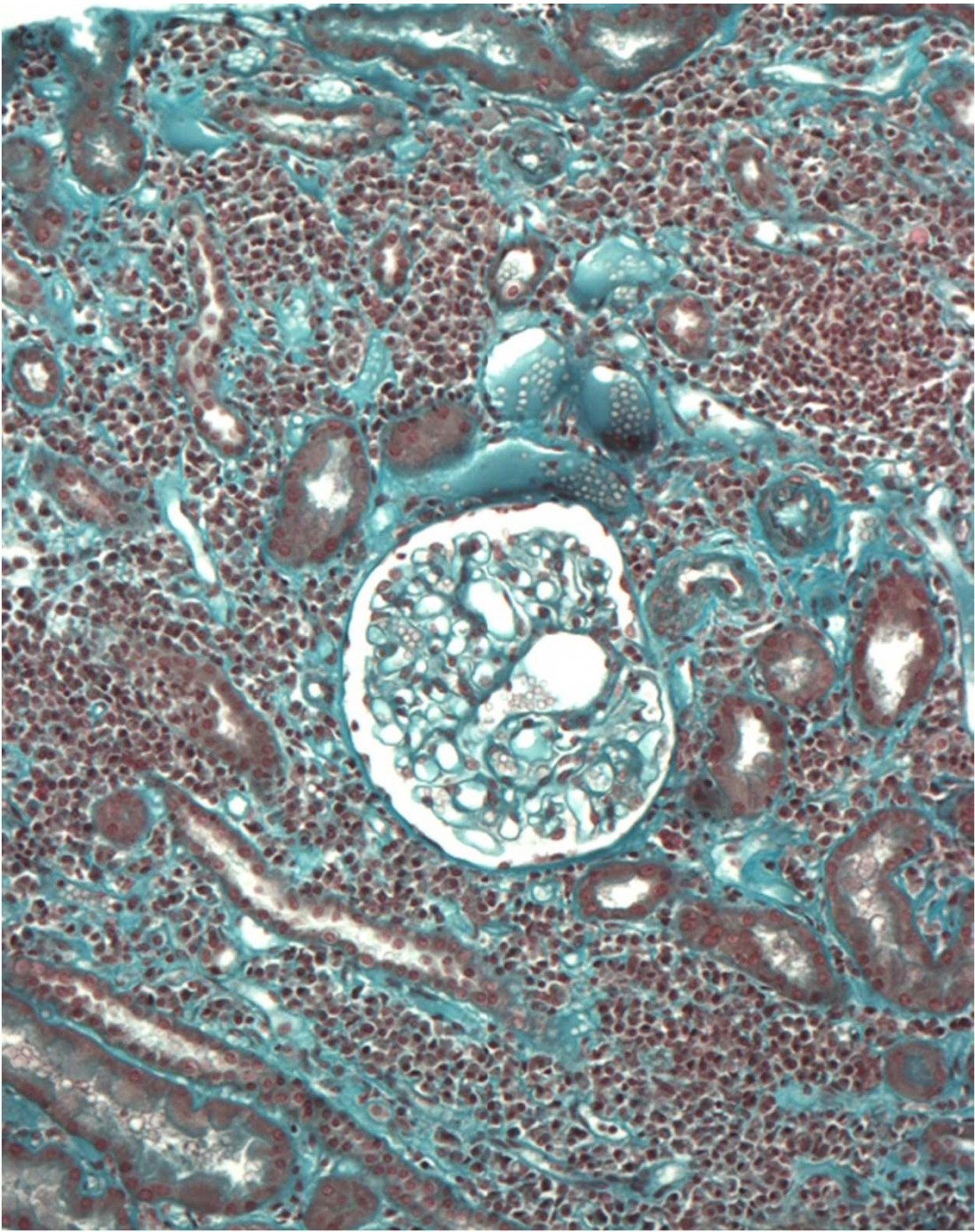
Characterization of interstitial cellular infiltrate

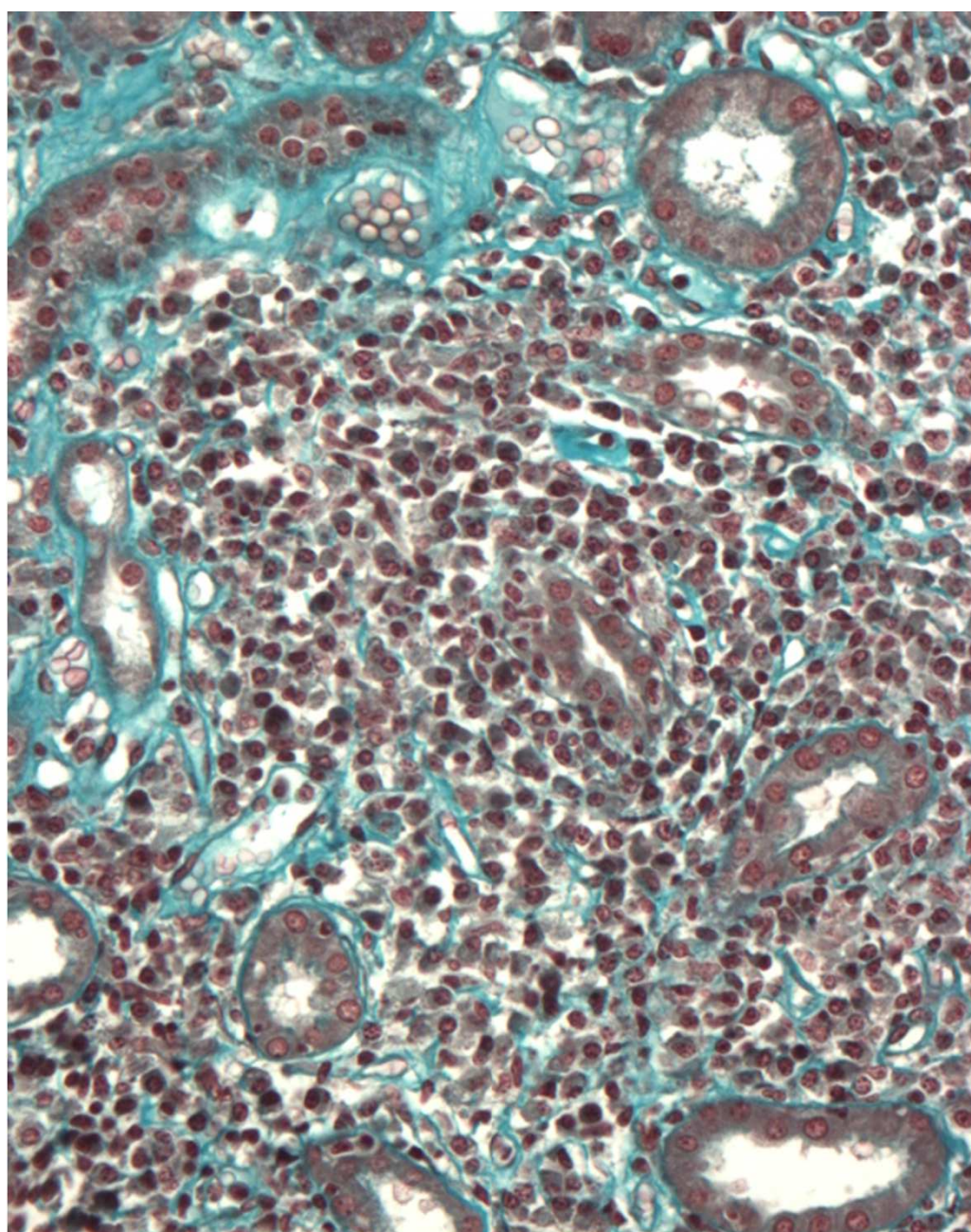
T-cell infiltration	20/20	100%
T-cell predominant	13/20	65%
B-cell infiltration	19/20	95%
B-cell predominant	2/20	10%
Plasma-cell infiltration	15/20	75%
Plasma-cell predominant	5/20	25%

Characterization of interstitial fibrosis

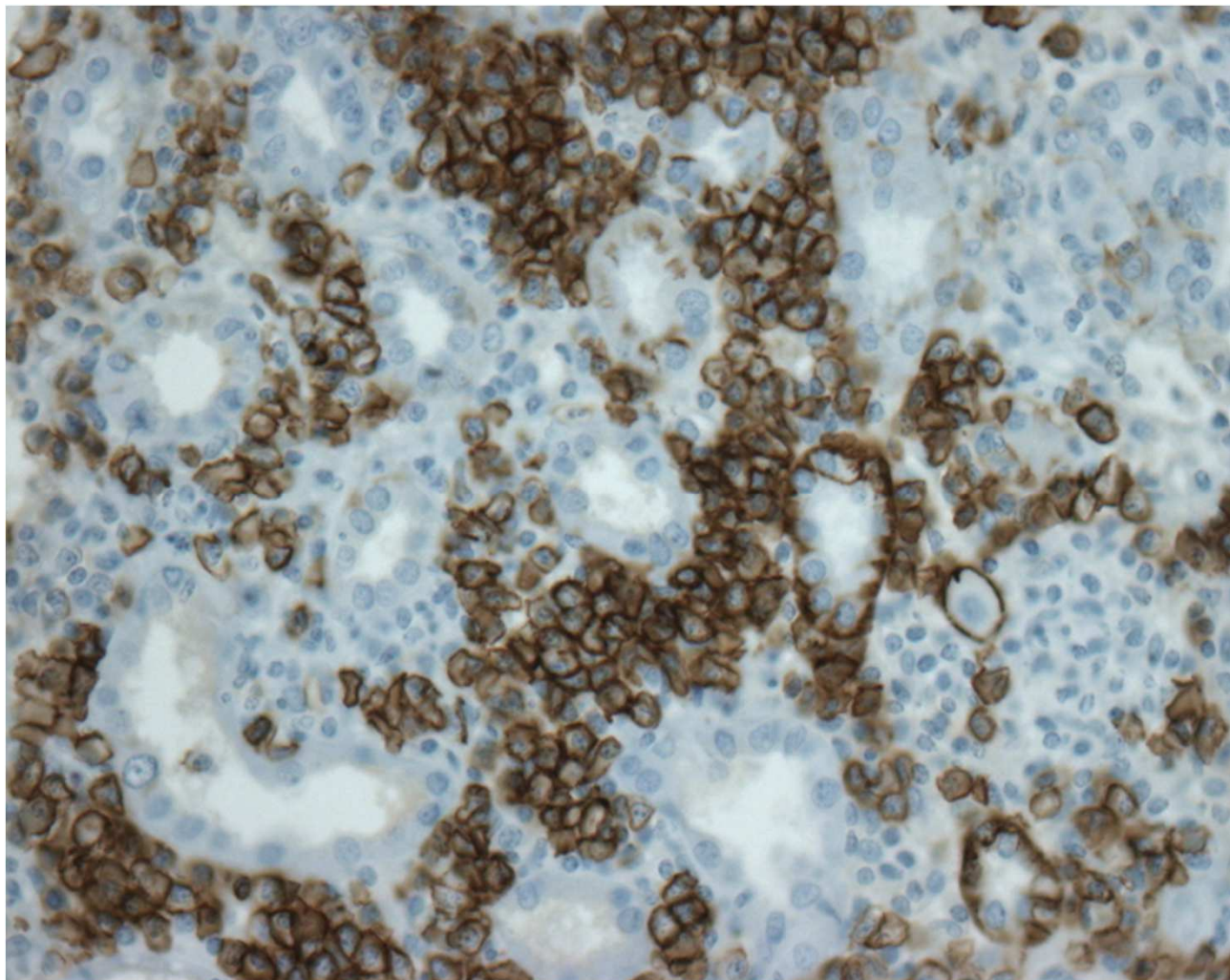
Fibrosis (%) median (range)	27.1	(14-73)
Fibrosis <25% n (%)	12/37	32.4%
Fibrosis ≥25% n (%)	25/37	67.6%



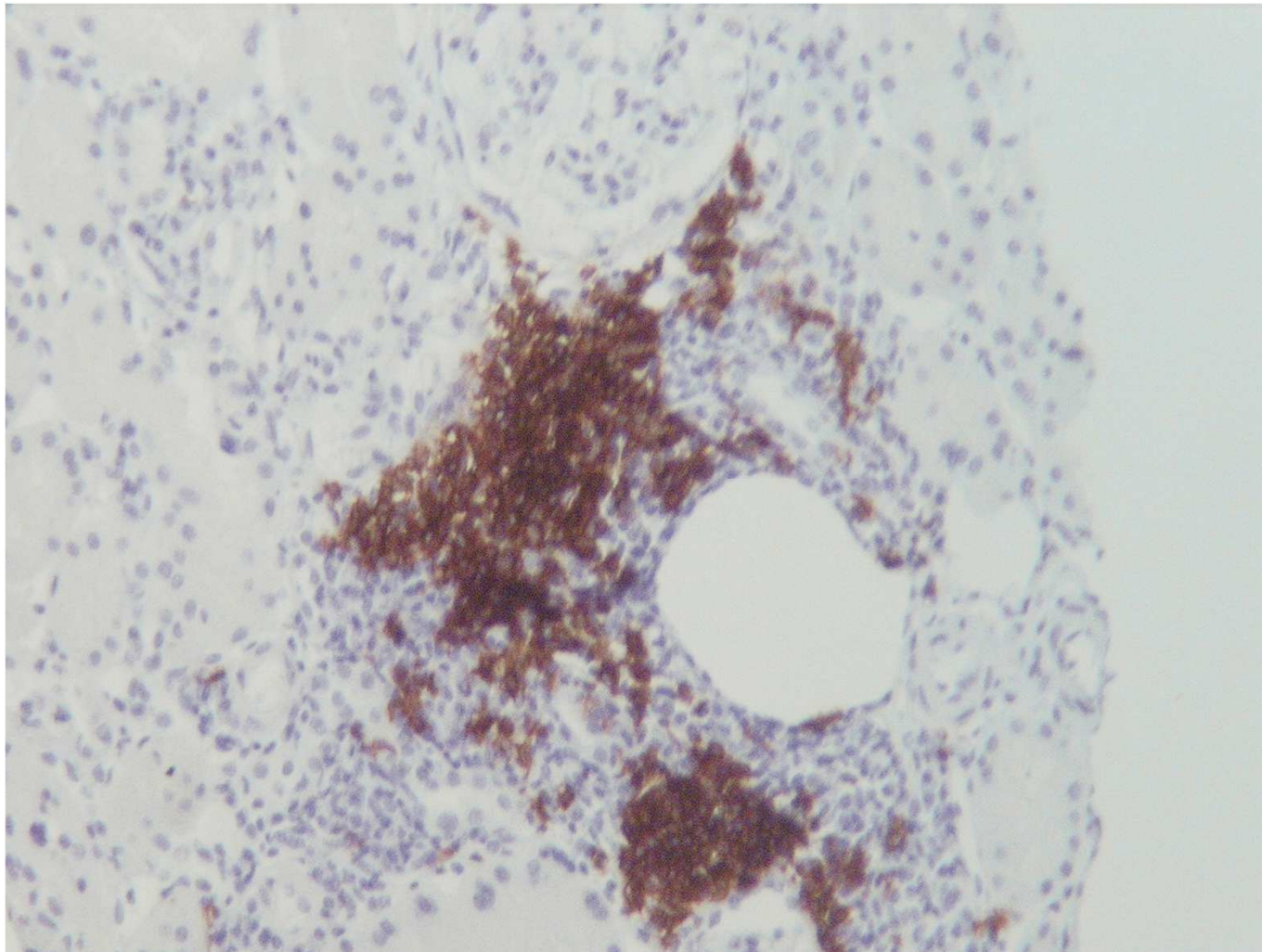




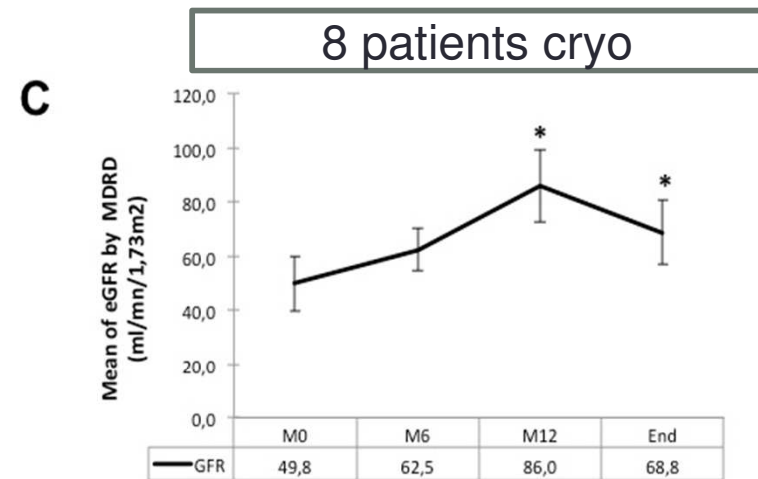
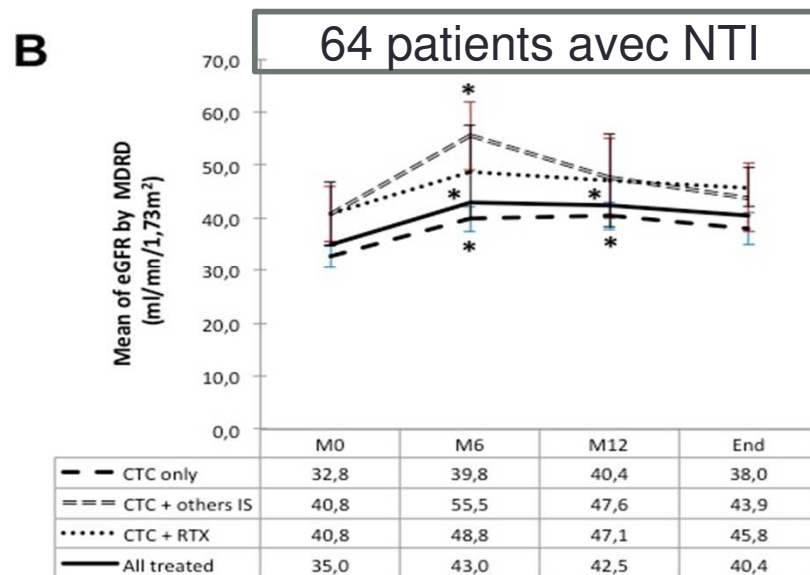
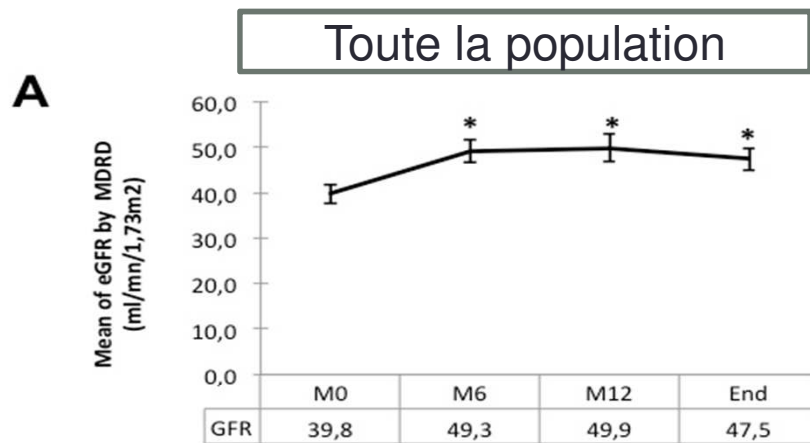
CD138



CD20



Evolution sous traitement



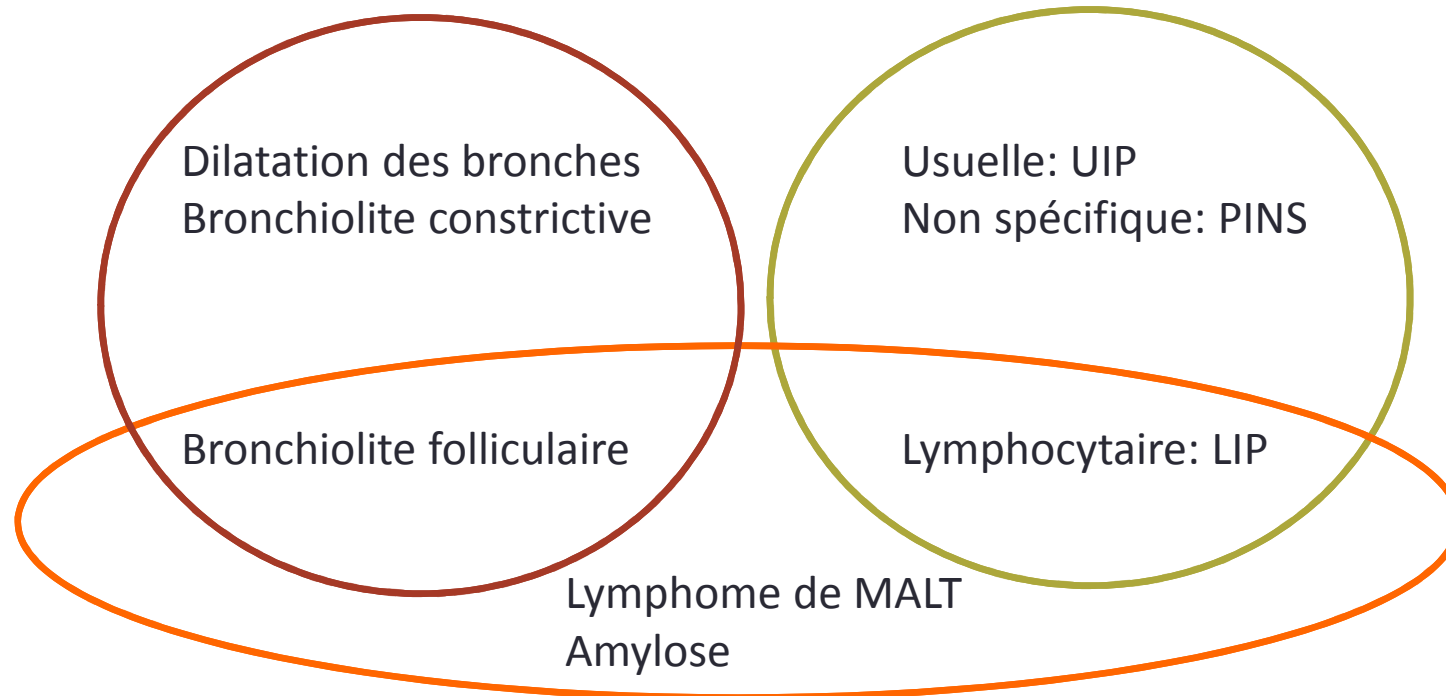
Atteinte pulmonaire

- **Manifestations respiratoires: 9 à 75% des cas**
- **Infraclinique le plus souvent,**
- **10% des patients vont avoir une atteinte pulmonaire cliniquement significative**
- **Atteinte trachéobronchique**
 - Manifestations trachéo-bronchiques liés à la sécheresse (toux+++)
 - Trachéobronchite
 - Obstruction distale/ atteinte bronchiolaire/ bronchiolites
 - bronchectasies
- **Atteinte Pleuropulmonaire**
 - Pneumopathies lymphoïde interstitielle
 - Pneumopathie infiltrante diffuse
 - Lymphomes
 - Amylose
 - Rare : épanchements pleuraux

Atteinte pulmonaire

Atteinte des voies aériennes

Atteinte interstitielle

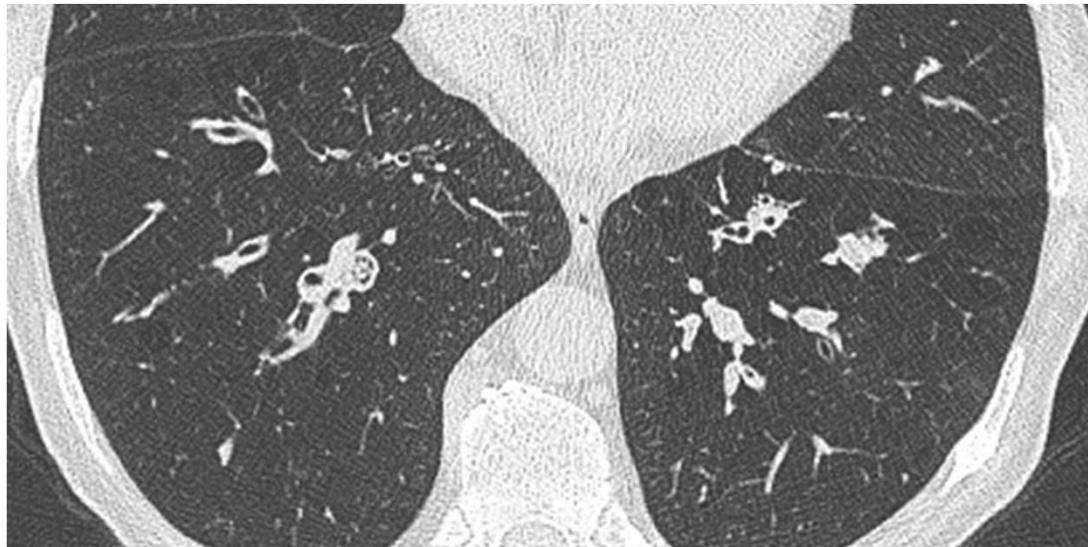


Atteinte lymphoproliférative

Atteinte des voies aériennes

Dilatation des bronches:

- Elles sont de type cylindrique, variqueux ou kystique.
- Elles s'associent à :
 - Un épaissement pariétal bronchique
 - Des impactions mucoïdes
 - Des troubles de ventilation

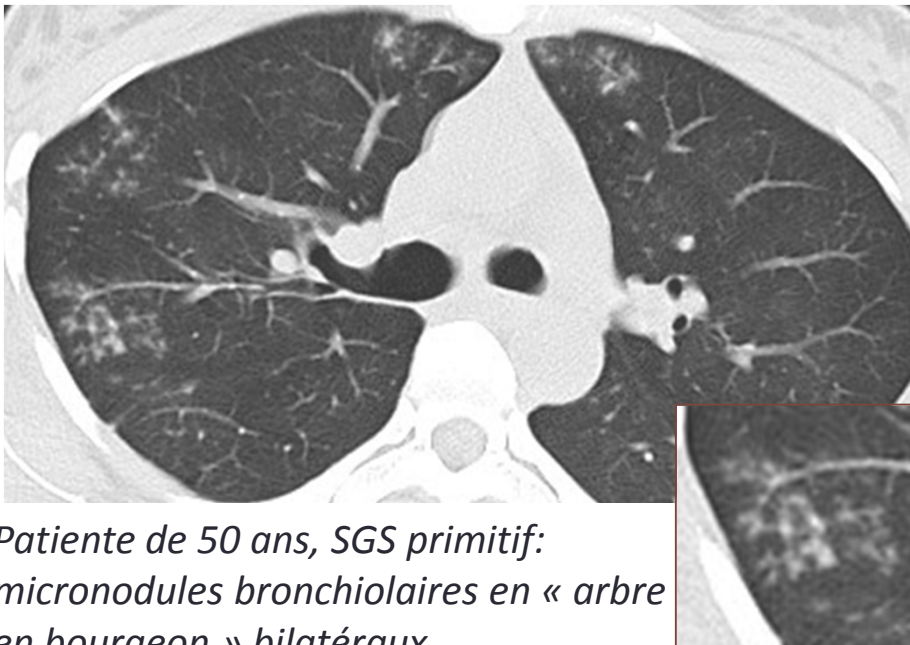


Dilatations des bronches (DDB) cylindriques, épaissement pariétal bronchique et impactions mucoïdes, chez un patient de 63 ans atteint de SGS primitif.

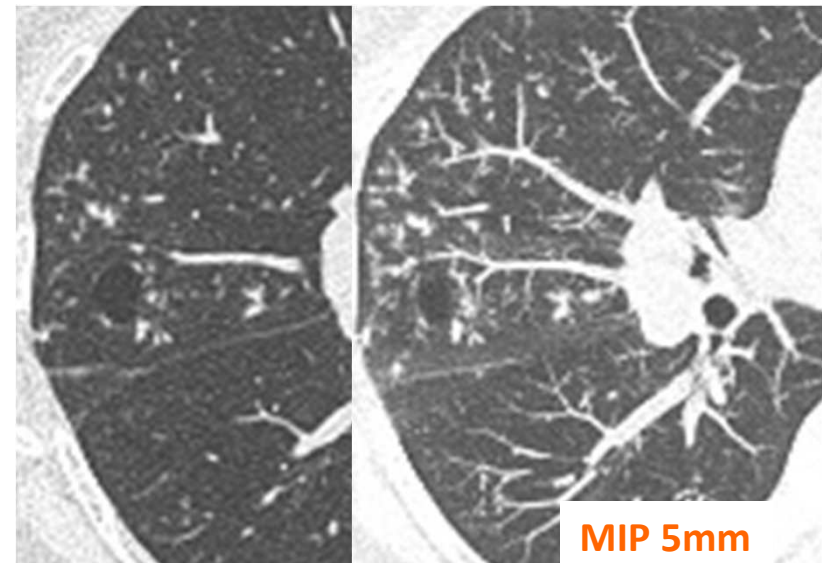
Atteinte des voies aériennes

Bronchiolite folliculaire:

- Elle est due à l'infiltration lymphocytaire des bronchioles
- Elle se caractérise par des micronodules
 - de distribution **centrolobulaire**
 - branchés, réalisant un aspect « **d'arbre en bourgeon** »



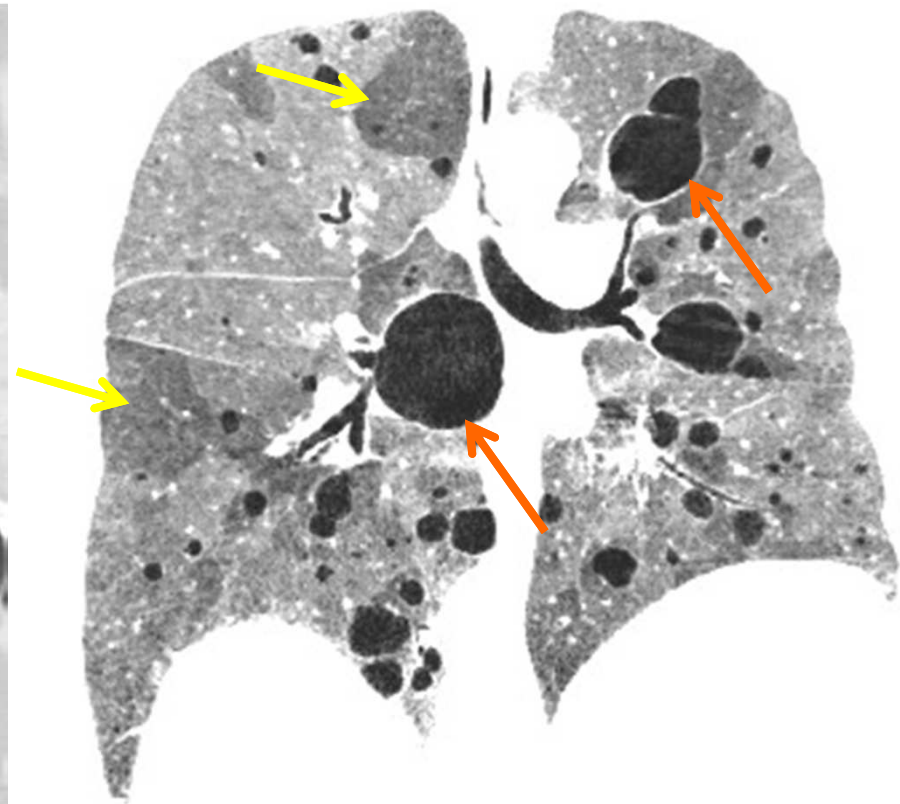
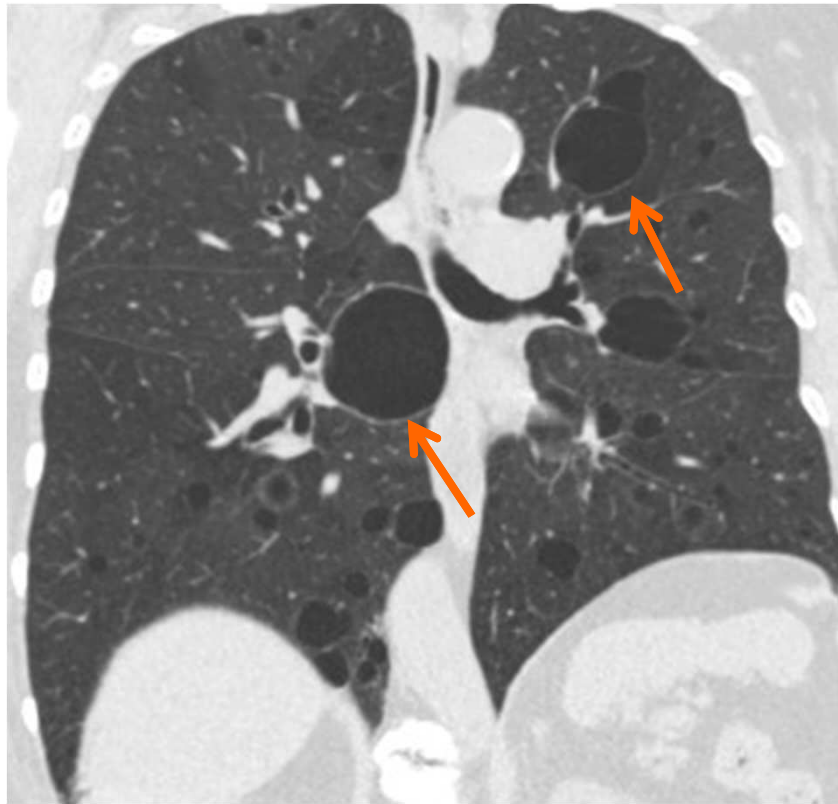
Patiente de 50 ans, SGS primitif: micronodules bronchiolaires en « arbre en bourgeon » bilatéraux



Aspect « d'arbre en bourgeon » mieux visible en MIP, chez cette femme de 64 ans atteinte de SGS primitif. Un kyste est également visible

Atteinte des voies aériennes

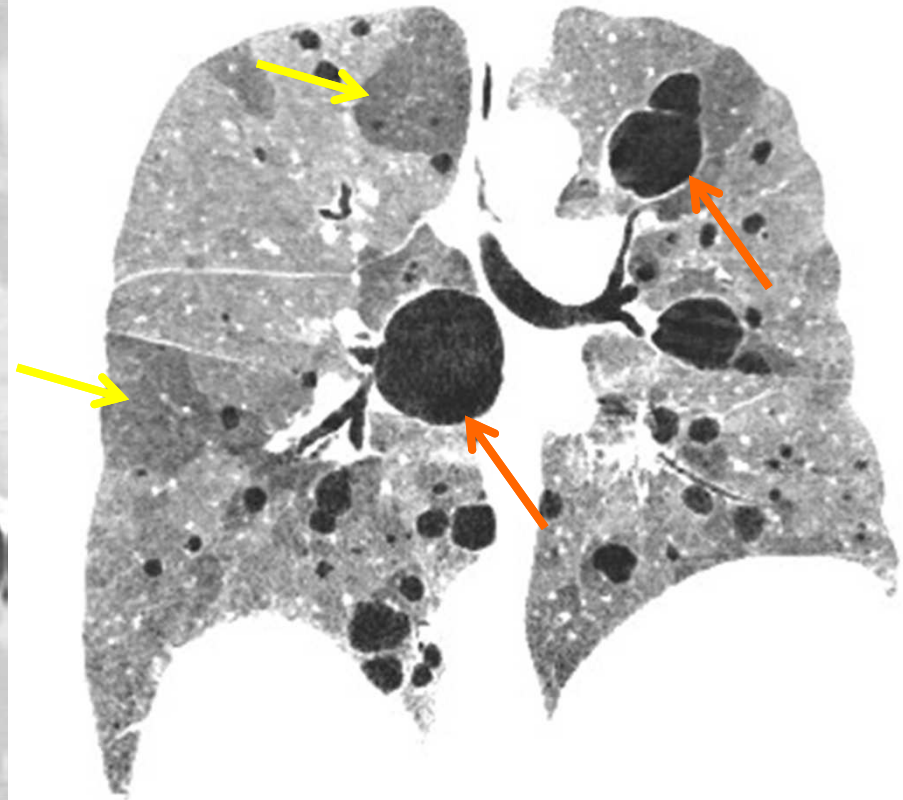
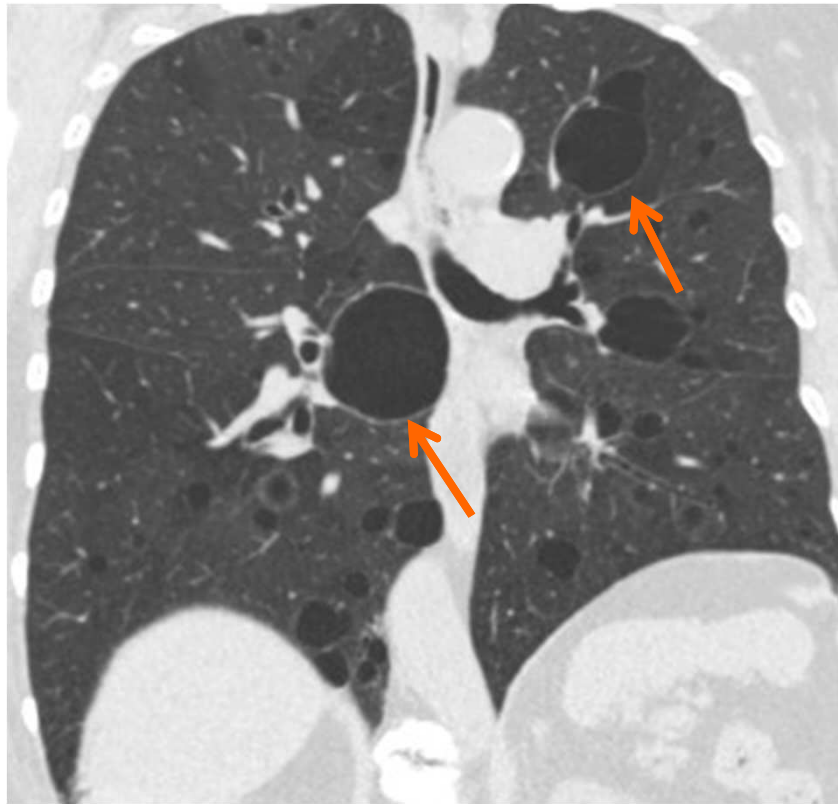
Perfusion mosaïque



Association d'une perfusion mosaïque (flèches jaunes) et de kystes aériques (flèches oranges sur les 2 principaux) chez une patiente de 71 ans présentant un SGS associé à une sclérodermie.

Atteinte des voies aériennes

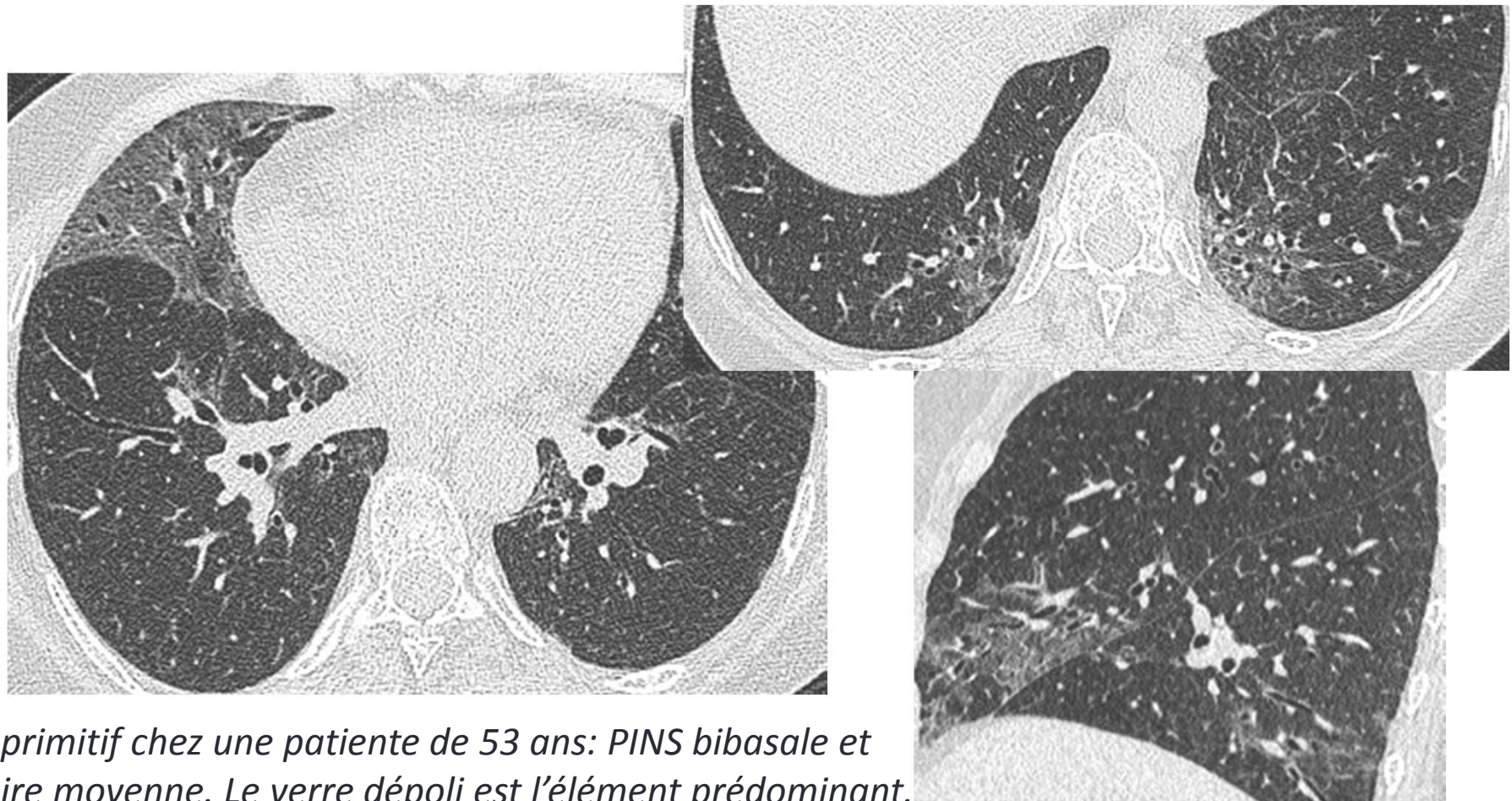
Perfusion mosaïque



Association d'une perfusion mosaïque (flèches jaunes) et de kystes aériques (flèches oranges sur les 2 principaux) chez une patiente de 71 ans présentant un SGS associé à une sclérodermie.

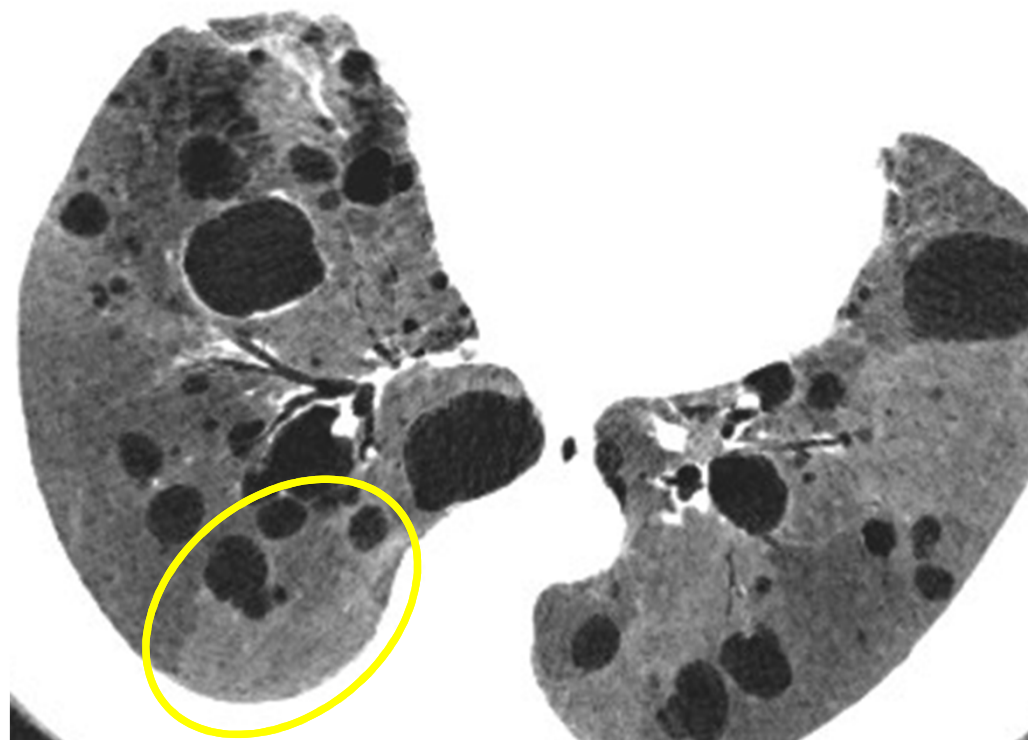
Atteinte interstitielle

PINS: Pneumopathie interstitielle non spécifique



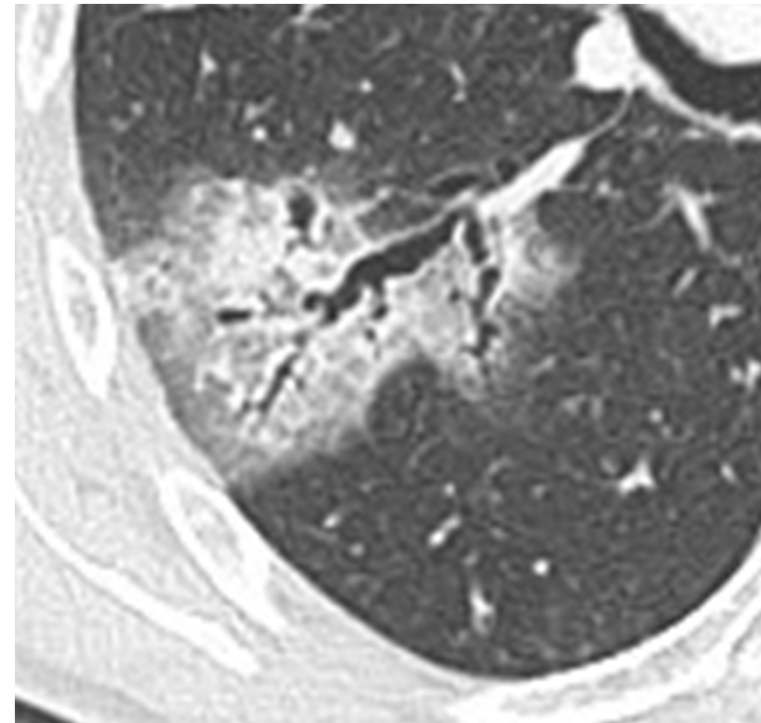
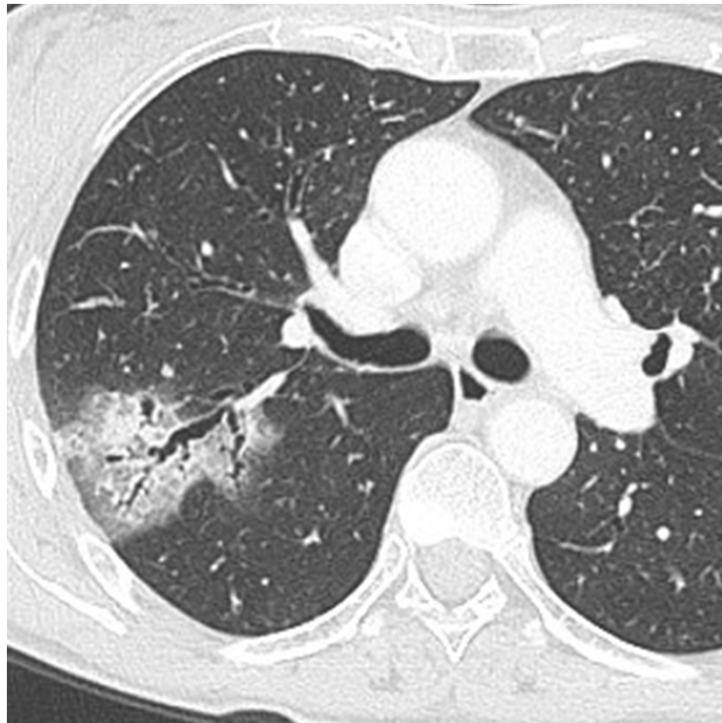
Atteinte interstitielle

LIP: Pneumopathie interstitielle lymphocytaire



L'élément clé est l'existence de verre dépoli chez cette femme présentant une LIP dans le cadre d'un SGS primitif. Il s'y associe des kystes aériques.

LNH type MALT



Condensation alvéolaire entourée de verre dépoli, compatible avec un diagnostic de lymphome. L'élément suspect est la distorsion bronchique visible au sein de cette condensation, chez une patiente présentant un SGS.

Exploration d'une atteinte pulmonaire

- **En fonction des symptômes**
 - Cliché de thorax
 - EFR
- **Se discute:**
 - TDM thoracique
 - LBA
 - Biopsies bronchiques
 - Biopsie pulmonaire