



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Monsieur Amine DRIAD

Le 28 octobre 2010

**Etude prospective du dosage des chaînes légères libres sériques
chez des patients présentant un syndrome sec oculo-salivaire.
Intérêt dans le syndrome de Gougerot-Sjögren.**

Examineurs de la thèse :

Mr.	J.D. DE KORWIN	Professeur	Président
Mr.	G. FAURE	Professeur	Juge
Mr.	J.L. OLIVIER	Professeur	Juge
Mme.	C. JACOB	Docteur	Juge
Mr.	M. MAIGNAN	Docteur	Directeur

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Asseseurs :

- Pédagogie :
- 1^{er} Cycle :
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et
universitarisation études para-médicales »
- 2^{ème} Cycle :
- 3^{ème} Cycle :
- « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »
- « *DES Spécialité Médecine Générale* »
- Filières professionnalisées :
- Formation Continue :
- Commission de Prospective :
- Recherche :
- DPC :

Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
Professeur Bernard FOLIGUET
M. Christophe NÉMOS

Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
Professeur Francis RAPHAËL
M. Walter BLONDEL
Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
Professeur Didier MAINARD
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)
Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
2^{ème} sous-section : (Physiologie)
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT
3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)
Professeur Ali DALLOUL
4^{ème} sous-section : (Nutrition)
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI
3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)
Professeur Christophe PARIS
3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)
Professeur Henry COUDANE
4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)
Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)
Professeur Thomas LECOMPTÉ – Professeur Pierre BORDIGONI
Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER
2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY
Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL
3^{ème} sous-section : (Immunologie)
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE
4^{ème} sous-section : (Génétique)
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT
2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET
4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)
Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POURTEL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

Professeur de Médecine Interne

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir participé à l'élaboration et à la réalisation de ce travail.

Nous vous sommes gré d'avoir accepté de présider notre jury de thèse.

Nous vous remercions et nous vous assurons notre profond respect.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Gilbert FAURE

Professeur d'Immunologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites d'accepter de faire partie de notre
Jury de thèse.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Jean-Luc OLIVIER

Professeur de Biochimie et de Biologie Moléculaire

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites d'accepter de faire partie de notre
Jury de thèse.

A notre Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Michel MAIGNAN

Docteur en Médecine, Service de Médecine Interne

Nous vous remercions de nous avoir guidé durant la réalisation de ce travail, nous vous exprimons toute notre reconnaissance pour votre disponibilité, vos conseils et votre patience.

Nous souhaitons vous exprimer ici toute notre gratitude, et nos sincères remerciements.

A notre Maître et juge,

Madame le Docteur Christine JACOB

Docteur en Médecine, Laboratoire de Biochimie à Brabois

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements pour avoir participé à la réalisation de ce travail et pour avoir accepté de le juger.

Nous remercions toutes les personnes ayant contribué à l'élaboration et à la réalisation de ce

Travail :

Monsieur le docteur Nicolas JAY

Madame le docteur Brigitte DOUSSET

Madame le docteur Daniella IBBA-MULLER

Madame le docteur Claudia FARGAS-TARALUNGA

Toute l'équipe soignante de Médecine H

Monsieur Jonathan EBSTEIN

Madame Danielle GEORGE

Madame Sarah DRIAD

SERMENT

"Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	6
Partie 1- DONNEES PRELIMINAIRES	9
1- Syndrome de Gougerot-Sjögren	10
1-1-Généralités	10
1-1-1-Historique	10
1-1-2-Définition	10
1-1-3-Epidémiologie	11
1-1-4-Manifestations cliniques	11
1-1-4-1-Circonstances de découverte.....	11
1-1-4-2-Manifestation glandulaire	12
La xérophtalmie.....	12
La xérostomie.....	12
Syndrome sec des voies aériennes supérieures	13
Syndrome sec des voies aériennes inférieures	13
Atteinte des autres glandes	14
1-1-4-3-Manifestations extraglandulaires	14
Manifestations articulaires	14
Manifestations rénales.....	15
Manifestations respiratoires	17
Manifestations neurologiques	17

Manifestations digestives	20
Manifestations cardio-vasculaires	21
Manifestations cutanées	23
1-1-5-Manifestations biologiques	23
1-1-6-Pathogénie	25
Evènements déclenchant	25
Réactions inflammatoires et immunitaires	26
Mécanisme des lésions	26
Rôle du terrain génétique	27
Le rôle de l'immunité innée et de l'interféron	27
Les mécanismes hormonaux de l'activation de l'immunité innée	27
L'origine des auto-anticorps.....	28
Les cytokines secrétées	29
Conclusion.....	29
1-2-Critères diagnostiques.....	30
1-2-1-Tests diagnostiques	30
1-2-1-1-Exploration du syndrome sec oculaire	30
Le test de Schirmer.....	30
Le break up time.....	31
Le test au rose bengale	31
1-2-1-2-Exploration du syndrome sec buccal	31
La sialométrie ou mesure du flux salivaire	31
La sialographie parotidienne	32
La scintigraphie salivaire	32
1-2-1-3-Biopsie des glandes salivaires accessoires.....	32
1-2-1-4-Les anticorps anti-nucléaires.....	34
1-2-2-Les différentes classifications du SGS :.....	35

1-3-Evolution et facteurs pronostiques	37
1-3-1-SGS et lymphome non Hodgkiniens	37
1-3-2-Facteurs pronostiques	40
1-3-3-Score ESSDAI.....	40
2-Syndrome fibromyalgique	42
2-1-Diagnostic clinique	40
2-2-Diagnostic différentiel	44
2-3-Physiopathologie	44
2-4-Syndrome sec et syndrome fibromyalgique	45
3-Chânes légères libres sériques	47
3-1-Rappel physiologique	47
3-2-Méthode de dosage	48
3-3-Intérêt clinique	48
3-3-1-Myélome multiple	49
3-3-2-Amylose Al	50
3-3-3-Gammapathie monoclonale de signification indéterminée	51
3-3-4-Plasmocytome solitaire	51
3-3-5-Insuffisance rénale.....	51
3-3-6-Autre maladies.....	52
Partie 2- ETUDE PERSONNELLE	53
1-Objectif de l'étude	54
2-Patients et méthodes	54
2-1-Patients	54
2-2-Méthodes diagnostiques	55
2-2-1-Syndrome sec	55
2-2-2-Immuno-histologie	55

2-2-3-Biologie	55
2-3-Etudes statistiques	56
2-3-1-Description de la population	56
2-3-2-tests utilisés	56
3-Résultats	57
3-1-Résultats démographiques	57
3-2-Résultats des examens diagnostiques	58
3-3-Résultats clinico-biologiques.....	59
3-4-Résultats du dosage des chaînes légères sérique libres	62
3-5-Résultats des tests statistiques	63
3-5-1-Comparaison des taux CLL et rapport κ/λ entre groupe SGS et non SGS.....	63
3-5-2-comparaison des taux CLL et rapport κ/λ entre sous groupe 1 et 4	65
3-5-3-Comparaison des taux de CLL sérique et du rapport κ/λ entre	67
sous groupe 2 et 5	
3-5-4-Comparaison des taux CLL et le rapport κ/λ entre les sous groupes 3 et 6	69
3-5-5-Recherche de corrélation entre CLL sériques, rapport κ/λ	70
et les marqueurs diagnostiques, marqueurs de sévérité de la maladie	
et le score ESSDAI	
4-Discussion.....	80
4-1-Résumé des résultats.....	80
4-2-Critique du travail.....	82
4-3-Données de la littérature	83
4-3-1-Confrontation épidémiologique.....	83
4-3-2-Confrontation clinico-biologique	84
4-3-3-CLL sériques	85
Etude de Gottenberg.....	85
Etude de Brito-Zeron.....	88
4-4-Perspectives	90
Partie 3- CONCLUSION	92

Partie 4- BIBLIOGRAPHIE	95
ANNEXES	110

INTRODUCTION

Le syndrome sec est un motif fréquent de consultation en médecine générale et en médecine interne. Il est d'origine diverse allant du vieillissement physiologique à la ménopause, des effets indésirables médicamenteux, aux pathologies auto-immunes ou infectieuses.

La démarche diagnostique devant un syndrome sec est connue.

La recherche d'une origine auto-immune de type syndrome de Gougerot-Sjögren primaire (SGS) ou associé à une autre pathologie systémique tel que la polyarthrite rhumatoïde (PR), lupus érythémateux disséminé (LED), dermatopolymyosite (DM) ou sclérodermie (S) ou d'organe (thyroïdite, cirrhose biliaire primitive) est l'élément moteur dans sa recherche étiologique, en raison des spécificités de sa prise en charge

Les critères de classification proposés par le groupe de consensus américano-européen en 2002 comportent aussi des critères d'exclusions, afin de ne pas méconnaître : une sarcoïdose, un lymphome ou une infection par les virus de l'hépatite C ou le VIH. En dehors de toute pathologie auto-immune, le syndrome sec se rencontre également dans la fibromyalgie.

La traduction clinique du syndrome sec est représentée principalement par une sécheresse buccale et/ou oculaire, mais aussi une sécheresse bronchique, vaginale ou cutanée.

Ce syndrome sec est apprécié sur des critères subjectifs (symptômes oculaires ou buccaux) et objectifs comme la mesure du débit salivaire ou l'étude de la sécrétion lacrymale par le test de Schirmer.

Ce syndrome sec peut être isolé sur le plan clinique, ou comporter d'autres éléments d'orientation clinique : douleurs articulaires ou musculaires, aphtose, érythème, organomégalie, phénomène de Raynaud, lésions digitales, livedo, etc....

Parfois, il s'associe à des éléments non spécifiques comme une asthénie, des douleurs diffuses et un retentissement sur l'humeur. Il devient alors difficile de distinguer un tableau de fibromyalgie avec un syndrome sec du syndrome de Gougerot-Sjögren, sans recourir aux données biologiques ou histologiques.

La présence d'anticorps anti-SSA et/ou SSB ou la présence d'une sialadénite lymphocytaire focale avec Focus Score ≥ 1 sur la biopsie de glande salivaire accessoire, en plus du syndrome sec, est nécessaire à l'établissement du diagnostic de syndrome de Gougerot Sjögren.

Actuellement, aucune recommandation ne spécifie quel bilan clinique et / ou biologique minimal et / ou optimal est à faire devant une patiente asthénique ayant des douleurs multiples et un syndrome sec. Ce tableau peut faire discuter une fibromyalgie fréquente dans la population générale et/ou un syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) beaucoup plus rare. Ce dernier peut toucher de nombreux organes : glandes salivaires, appareil respiratoire, tube digestif, peau, système nerveux, organe lymphoïde, etc....

En juin 2008 l'EULAR (ligue européenne contre le rhumatisme) a proposé un index d'activité clinique, biologique et radiologique en 12 items pour le SGS primaire : le score ESSDAI. Après validation, il pourrait faciliter la recherche clinique et les essais thérapeutiques.

On peut espérer ultérieurement un référentiel pour le suivi des patients ayant un SGS isolé.

Dans la pathogénie du SGS, les lymphocytes B sont impliqués après une stimulation antigénique dont la nature exacte n'est pas encore connue (probable porte d'entrée orale de l'antigène). L'hypothèse d'une théorie multifactorielle pour le développement de la maladie est d'actualité (infection virale, terrain génétique et immunologique, environnemental, etc....).

Le SGS peut se compliquer sur le long terme, chez environ 4-5 % des patients, de prolifération tumorale. On retiendra principalement des lymphomes. L'hypothèse d'un clone lymphocytaire B autonome est évoquée suite à une stimulation antigénique répétée. Parmi les maladies auto-immunes, le risque de transformation en lymphome malin non Hodgkinien (LMNH) est plus élevé chez les patients souffrant de SGS, que ceux atteints de lupus érythémateux disséminé ou de polyarthrite rhumatoïde.

Des éléments cliniques et biologiques sont identifiés comme facteurs associés à la survenue d'une hémopathie sur SGS :

- Sur le plan clinique : la présence d'adénopathie, d'une splénomégalie, d'une parotidite persistante, d'un purpura des membres inférieurs, voire des ulcérations cutanées traduisant sur le plan biologique une cryoglobulinémie,
- D'autres éléments biologiques comme un taux bas du complément total et en particulier la fraction C4. Le caractère monoclonal d'une immunoglobuline ou la baisse des immunoglobulines physiologiques, mais aussi une lymphopénie CD4+.

Dans une population de 200 patients avec un SGS primaire Brito-Zéron et al en 2005 [1] se sont intéressés à la prévalence et la signification clinique d'une immunoglobuline monoclonale d'un syndrome sec chez 35 patients (soit 18 %). La répartition se faisait en IgGk (13 patients), IgGλ (7 patients), IgMk (5 patients), IgMλ (5 patients), IgAk (2 patients) et 3 patients ayant uniquement des chaînes légères libres. Deux patients vont développer un lymphome. L'un présentera un lymphome B marginal extranodal deux ans après la découverte d'une IgMλ et l'autre un lymphome T, 6 ans après la découverte d'une immunoglobuline IgGk qui a switcher vers une immunoglobuline monoclonale à IgGλ.

Dans un travail multicentrique français en 2006, Gottenberg [2] a étudié la présence de chaînes légères libres sériques (CLL sériques) dans : un groupe de donneur de sang 80 patients, chez 50 patients ayant une PR et chez 139 patients avec un SGS. Il confirmait la présence de chaînes légères chez les patients ayant un SGS (22,3 %). Il a montré que le titre des chaînes légères était corrélé avec les autres marqueurs de l'activation des lymphocytes B à savoir l'hypergammaglobulinémie, le taux d'immunoglobuline G, la lymphopénie et les localisations extraglandulaires du SGS.

Il ressort de ces études préliminaires l'intérêt d'étudier le rôle des chaînes légères comme marqueur de l'activation des lymphocytes B, mais aussi comme marqueur pronostique de la survenue potentielle d'un lymphome associé aux maladies auto-immunes.

Nous avons réalisé une étude prospective de l'apport du dosage des chaînes légères libres sériques dans une population de patients avec syndrome sec oculaire et/ou salivaire, recrutés dans un service de médecine interne, en comparant les résultats chez ceux ayant un SGS confirmé avec ceux des patients n'ayant pas de SGS et en recherchant une association entre la présence des chaînes légères et des marqueurs pronostiques en cas de SGS.

Partie 1 :

DONNEES PRELIMINAIRES

1-Syndrome de Gougerot-Sjögren :

1-1-Généralités :

1-1-1-Historique :

L'histoire du SGS est représentative de l'évolution de la médecine du 20^{ème} siècle :

Une période de description anatomo-clinique :

- 1888 Le chirurgien Mickulicz rapporte la première observation d'un fermier prussien souffrant d'une hypertrophie douloureuse des glandes lacrymales, parotidiennes et sous maxillaires. Depuis on donne le nom de syndrome de Mickulicz pour tout gonflement des glandes salivaires et /ou lacrymales [3].
- 1926 Gougerot, un médecin français, montre que la sécheresse oculaire ou buccale s'intègre dans un syndrome sec plus étendu [4].
- 1927 L'ophtalmologiste Howers signale l'association fréquente d'une sécheresse oculaire à des manifestations articulaires [5].
- 1933 C'est Henrich Sjögren, ophtalmologiste norvégien, qui pose les bases du syndrome qui porte son nom en montrant que le syndrome sec oculaire est le composant d'une maladie qui touche d'autres glandes exocrines (surtout salivaires) associé à une polyarthrite [6].
- 1965 Bloch et Coll [7] suggèrent la division de ce syndrome en deux entités : le syndrome primaire et secondaire. Le syndrome secondaire étant défini par un SGS associé à un rhumatisme inflammatoire tel que la PR ou le lupus.
- 1975 L'équipe d'Alspaugh découvre des anticorps fréquents au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren : anticorps anti-antigène SSA (AC anti-SSA) et anticorps anti-antigène SSB.

Enfin, Moutsopoulos a mis en évidence un terrain génétique particulier dans des familles atteintes de SGS primitifs, témoignant de l'influence pathogénique d'un facteur génétique.

Une association du syndromes de Gougerot-Sjögren (SGS) primitif a été décrite dans la population caucasienne avec un typage HLA : lien entre l'haplotype A1-B8-DR3 DQ2 et le SGS primitif [8]

1-1-2-Définition :

Le SGS est une maladie auto-immune définie par une diminution de la sécrétion lacrymale, déterminant une xérophtalmie, et une diminution de la sécrétion salivaire entraînant une xérostomie, d'où la terminologie de « syndrome sec » parfois utilisée pour la décrire. L'association de ces deux critères –xérophtalmie et xérostomie- est indispensable au diagnostic.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est lié au point de vue physiopathologique à l'infiltration lymphoplasmocytaire des glandes exocrines (salivaires, lacrymales mais aussi nasales,

vaginales,...) mais aussi de nombreux autres organes déterminant son caractère systémique potentiel et expliquant le polymorphisme de sa présentation.

A ce stade il importe de définir deux entités distinctes du syndrome de Gougerot-Sjögren :

- 1) Le SGS dit primitif : il est limité à l'atteinte des glandes exocrines, avec parfois des manifestations extra-glandulaires.
- 2) Le SGS dit secondaire ou associé : nommé ainsi car il est associé à une autre maladie auto-immune ou connectivite (que cette connectivite soit concomitante au syndrome sec, préexistante ou postérieure à celui-ci).

1-1-3-Epidémiologie :

Le SGS est presque aussi fréquent que la polyarthrite rhumatoïde (PR), avec une prévalence de 0,1 à 0,4 % de la population générale soit 100 000 à 150 000 malades en France. Une prévalence supérieure allant jusqu'à 4 % [9] est décrite en Angleterre, mais il faut rester prudent car cela dépend souvent des critères utilisés et il n'existe pas d'études épidémiologiques fiables pour confirmer ces chiffres.

L'incidence reste imprécise, elle a été évaluée sur des autopsies systématiques, par la recherche de lésions histologiques évocatrices des glandes salivaires, retrouvées dans 0,44 % des cas. Elle a aussi été évaluée par la recherche d'anticorps anti-SSA dans la population générale, retrouvée dans 0,1 % des cas, cependant la présence de ces anticorps n'est pas spécifique du SGS puisqu'on les trouve également chez les patients lupiques, voir dans les connectivites indifférenciées.

Cette maladie auto-immune touche plus souvent les femmes avec un sexe-ratio de 9 femmes pour un homme [10] et il ne semble pas exister de prédominance raciale.

Son pic de fréquence se situe autour de 50 ans mais avec des extrêmes allant de 2 à 83 ans.

Le début insidieux de la maladie, fait que le diagnostic est posé le plus souvent six à huit ans après les premières manifestations [11].

1-1-4-Manifestations cliniques :

1-1-4-1-Circonstances de découverte : [12]

Dans les cas les plus simples, l'attention est d'emblée attirée vers les glandes exocrines : c'est la constitution progressive d'une sécheresse oculaire et/ou buccale. Il peut s'agir également d'épisodes de tuméfactions des glandes salivaires principales ou plus rarement des glandes lacrymales.

Le début extraglandulaire de la maladie est beaucoup plus trompeur, et concerne au moins un quart des cas. Il peut s'agir d'une polyarthrite non érosive, d'un phénomène de Raynaud d'apparition tardive, ou encore de signes de vascularite avec un purpura vasculaire et parfois une polyneuropathie. Ces manifestations systémiques peuvent précéder de plusieurs années les premiers signes fonctionnels de syndrome sec, source de retard diagnostique.

La maladie est parfois totalement latente, et c'est la découverte fortuite d'anomalies biologiques qui peut conduire au diagnostic : c'est le cas d'une élévation de la vitesse de sédimentation secondaire à une hypergammaglobulinémie polyclonale.

1-1-4-2-Manifestations glandulaires :

▪ La xérophtalmie :

La xérophtalmie correspond à une sécheresse oculaire traduisant une atteinte des glandes lacrymales. Chez les patients avec un SGS, il se produit au niveau des glandes lacrymales une infiltration lymphoplasmocytaire, induisant un tarissement des larmes donc une xérophtalmie chronique avec une kératoconjonctivite sèche.

Cependant sachant qu'environ 30 % des patients atteints de kératoconjonctivite sèche ne s'en plaignent pas [12], ce signe est à rechercher systématiquement par un interrogatoire poussé et par les investigations paracliniques usuelles.

Pour les patients exprimant une plainte, la gêne fonctionnelle la plus fréquemment décrite est une sensation de corps étranger, de sable dans les yeux.

Les autres symptômes évoqués sont : le prurit oculaire, l'absence ou la diminution de la sécrétion lacrymale, impression de voile devant les yeux disparaissant au clignement, et plus rarement une baisse de l'acuité visuelle (32 % des cas d'après Bloch sur une étude portant sur 62 cas [13]), de même pour la tuméfaction des glandes lacrymales : 3/62 cas pour Bloch [13] et 3/80 pour Shearn [14]

L'inspection de l'œil, quand à elle, peut montrer une augmentation de la fréquence du clignement, une congestion conjonctivale, une accumulation d'épaisses sécrétions dans les culs de sac conjonctivaux.

▪ La xérostomie :

La xérostomie correspond à une sécheresse buccale traduisant une atteinte des glandes salivaires (par une infiltration lymphoplasmocytaire des glandes parotides, sous maxillaires et salivaires accessoires : jugales, palatines, labiales) se manifestant soit par un déficit salivaire total ou asialie, soit par un déficit salivaire partiel, sévère ou modéré, ou hyposialie.

Le diagnostic en est difficile car on assiste de façon quasi physiologique à une réduction de la sécrétion salivaire avec l'âge.

L'hyposialie se traduit souvent par l'obligation d'humidifier les muqueuses buccales (à distinguer de la soif et de la potomanie, par une augmentation de la consommation de liquides). La déglutition, la mastication, l'élocution peuvent être difficile. A un stade plus tardif le goût peut également être altéré.

L'examen exo buccal permet d'objectiver l'éventuelle hypertrophie d'une ou de plusieurs glandes salivaires (l'interrogatoire précisant si celle-ci a été de survenue brutale ou progressive). Il précise son caractère parfois unilatéral ou asymétrique. Cette hypertrophie glandulaire est de fréquence variable suivant les auteurs, ainsi elle est retrouvée dans 33 % des cas pour Sany [15]. L'hypertrophie reste indolore. Les glandes sous-maxillaires sont plus rarement hypertrophiées que les parotides.

L'examen endobuccal se fait à la recherche des signes suivants :

- Signes muqueux :
 - Langue dépapillée, fissurée, érythémateuse,
 - Stomatite candidosique fréquente signant une xérostomie ancienne et sévère.

- Signes parodontaux :
 - Gingivite chronique,
 - Déchaussements dentaires (pyorrhée alvéolaire).
- Signes dentaires :
 - Caries annulaires de collet,
 - Polycaries extensives touchant les pointes cuspidiennes et les bords incisifs.
- Signes salivaires :
 - Salive peu abondante épaisse, collante, d'aspect mucoïde.

▪ **Syndrome sec des voies aériennes supérieures :**

L'atteinte des glandes exocrines des voies aériennes supérieures par l'infiltrat lymphoplasmocytaire entraîne là aussi une diminution des sécrétions. Cette atteinte concerne le nez, la gorge, les oreilles.

Cette atteinte des voies aériennes supérieures au cours du SGS est fréquente mais mal décrite [16]. Elle se manifeste par une sécheresse nasale et une rhinite croûteuse. Des infections récidivantes des voies aériennes supérieures, une altération de l'odorat et du goût, des épistaxis, une perforation de la cloison nasale, une sinusite chronique, des otites récidivantes en rapport avec une obstruction chronique de la trompe d'Eustache, peuvent également survenir. Une hypoacousie possiblement en rapport avec des altérations d'origine auto-immune de l'épithélium cochléaire, peut compliquer le tableau ORL de la maladie. L'atteinte laryngée peut être au premier plan du tableau clinique [17].

▪ **Syndrome sec des voies aériennes inférieures :**

• Voies aériennes proximales

L'atteinte histologique des voies aériennes proximales a été relativement peu étudiée dans le SGS. Papiris et coll. ont réalisé des biopsies bronchiques et trans-bronchiques chez 13 patients non-fumeurs ayant un SGS et des anomalies radiographiques pulmonaires. Un infiltrat mononucléé sous muqueux affectant les bronches proximales et distales était observé chez 10 des 13 patients. Dans un second travail, Papiris a analysé les biopsies bronchiques de 10 patients consécutifs présentant un SGS primitif (n = 6) ou secondaire (n = 4) et a observé une infiltration lymphocytaire CD4+ extraglandulaire sous muqueuse chez 6 patients sur 10 [18]. Le rôle de cette infiltration lymphocytaire dans la genèse des symptômes respiratoires est incertain. En effet, l'infiltration lymphocytaire est similaire chez les sujets symptomatiques ou non [19]. Une infiltration par des mastocytes et des neutrophiles associée à des altérations épithéliales bronchiques est également fréquemment observée [20].

• Voies aériennes périphériques

L'atteinte des bronchioles est rarement au premier plan sur les biopsies pulmonaires des patients atteints de SGS. Elle est retrouvée dans 2 cas sur 12 dans la série de Deheinzelin [21]. Dans la série d'Ito, l'atteinte bronchiolaire est l'anomalie principale chez 4 patients sur 33, et une anomalie associée chez 4 autres patients, soit 8 patients sur 33 (25 %) [22].

Quatre types de lésions histologiques des bronchioles peuvent s'observer au cours du SGS mais aucune n'est spécifique de ce syndrome :

- Bronchiolite folliculaire
- Bronchiolite lymphocytaire
- Bronchiolite constrictive
- Bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée.

Le syndrome sec des voies aériennes inférieures correspond à l'infiltration des glandes du chorion et à l'atrophie de la muqueuse bronchique.

Les patients souffrent de trachéo-bronchite responsable d'une toux chronique et se surinfectant souvent. La formation de bouchon muqueux entraîne des troubles de la ventilation, une atélectasie dont la formation discoïde localisée non évolutive serait caractéristique du SGS pour Strimlan [23].

Les divers examens paracliniques notamment l'EFR permet de mettre en évidence un syndrome obstructif chez environ 1/3 des patients porteurs de SGS [24].

▪ **Atteinte des autres glandes endocrines :**

Le syndrome sec peut s'étendre à d'autres secteurs : muqueuse génitale, sécheresse de la peau et des muqueuses digestives (oesophagite et gastrite atrophique, insuffisance pancréatique exocrine).

1-1-4-3-Manifestations extraglandulaires :

Fréquentes, parfois graves, elle touche environ 70 % des patients [12]. Elles sont la conséquence de deux types de mécanismes : vascularite et diffusion extraglandulaire de l'infiltrat lymphocytaire [12].

▪ **Manifestations articulaires :**

Les manifestations les plus fréquentes du SGS sont rhumatologiques (75 %) : arthralgies, myalgies, arthrites, synovite ou parfois une véritable polyarthrite, assez similaire avec la PR, dont la caractéristique essentielle est de ne pas évoluer vers une forme érosive ou destructrice.

• **Arthralgies :**

Les arthralgies sont très fréquentes dans l'évolution de la maladie, selon les études, le pays ou les critères utilisés; on trouve une fréquence allant de 38 à 82 % [25-26]. Transitoires et récidivantes, touchant essentiellement les poignets et les doigts (métacarpo-phalangiennes, inter-phalangiennes proximales), elles sont souvent révélatrices de la maladie. Ainsi, elles précèdent le syndrome sec dans 31 à 38 % des cas. Elles peuvent apparaître simultanément dans 8 à 27 % des cas, ou après le syndrome sec dans 34 à 61 % des cas [26-27].

• **Arthrites et synovites :**

Les arthrites sont un peu moins fréquentes et sont observées dans un quart des cas [28-29]. On peut observer un peu moins souvent une véritable polyarthrite, qui précède ou accompagne l'installation du syndrome sec. Elles sont symétriques, intermittentes, plutôt que permanentes. Elles touchent préférentiellement les métacarpo-phalangiennes, les inter-phalangiennes proximales et les genoux. La raideur matinale est brève.

Une synovite est parfois palpable, mais reste discrète.

• **Les signes radiographiques :**

Dans le SGS, les radiographies peuvent montrer une déminéralisation juxta-articulaire dans deux tiers des cas, un discret pincement de l'interligne articulaire dans moins d'un tiers des cas et un gonflement des parties molles dans 10% des cas [26]. Par définition on ne trouve pas d'érosions ni de destruction, ce qui permet d'établir la

différence entre les manifestations articulaires du SGS primitif et celle d'une polyarthrite rhumatoïde associée à un SGS.

- **Atteinte musculaire :**

L'atteinte musculaire se caractérise le plus souvent par des myalgies observées dans 10 à 40 % des cas. Elles se caractérisent par une faiblesse musculaire, une fatigabilité à l'effort, des douleurs musculaires. Elles sont volontiers invalidantes, diffuses, non systématisées ou à prédominance rhizomélique.

Elles sont liées à une atteinte inflammatoire (myosite) et plus rarement à d'autres anomalies comme des troubles ioniques (potassium) liés à une tubulopathie ou à une insuffisance rénale ou liées à une pathologie neurologique nous y reviendront plus loin.

Il n'y a en général pas d'anomalies enzymatiques. Les anomalies histologiques les plus retrouvées sont des infiltrats inflammatoires péri vasculaires, l'inégalité de taille des fibres avec atrophies de fibres de type II, et la désorganisation des mitochondries du réticulum avec des images d'agrégat des mitochondries [27].

- **Atteinte polyalgique :**

Un tableau polyalgique peut être lié à des atteintes articulaires et/ou musculaires diffuses de nature inflammatoire, mais dans le SGS il est observé des tableaux polyalgiques d'allure fonctionnelle avec les caractéristiques d'un syndrome fibromyalgique. Il faut bien distinguer le syndrome fibromyalgique apparemment isolé qui s'associe fréquemment à un syndrome sec, sans arguments immunitaires en faveur d'un authentique SGS.

- **Manifestations rénales :**

La fréquence de l'atteinte rénale au cours du SGS primaire varie de 4,2 à 44 % [30-31]. Cette disparité s'explique par des critères différents pour la sélection des patients et la définition de l'atteinte rénale.

- **Tubulopathie :**

C'est l'atteinte rénale la plus fréquente au cours du SGS. Elle provoque des troubles de la concentration urinaire, parfois un véritable diabète insipide néphrogénique et une acidose tubulaire (qui est le plus souvent de diagnostic biologique). Cette acidose tubulaire et le plus souvent de type I c'est-à-dire distale. Elle résulte d'une anomalie de transport de l'ion H⁺ au niveau de la partie distale du néphron. On peut noter chez les patients une déplétion potassique parfois sévère et une acidose métabolique.

D'autres signes cliniques peuvent être découverts dans ces acidoses distales : (référence aux travaux de Kassan et Talal [32].

- incapacité d'abaisser le pH urinaire au dessous de 5,5
- Néphrocalcinose
- Calculs rénaux

La fréquence de l'atteinte tubulaire varie de 2,6 à 33 %, pouvant entraîner une hyposthénurie, ou une acidose tubulaire distale que l'on peut détecter respectivement chez 11,3 à 33 % des patients [30-33]. L'analyse histologique rénale retrouve une néphropathie tubulo-interstitielle caractérisée par un infiltrat lymphoplasmocytaire et dans le cadre de lésions chroniques, une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle.

L'acidose tubulaire distale (ATD) est le plus souvent latente et peut être révélée par des anomalies biologiques (acidose métabolique hypokaliémique hyperchlorémique, hypercalciurie et pH urinaire alcalin, élévation modérée de la créatininémie, protéinurie tubulaire le plus souvent inférieure à 1 g/jour) ou dépistée par un test d'acidification urinaire.

Raynal et al. ont colligé 18 cas de SGS primitif en 1999 avec néphropathie kaliopénique, dont 17 cas de quadriplégie hypokaliémique [34]. L'atteinte neurologique prédominait habituellement sur les muscles proximaux mais pouvait atteindre les muscles respiratoires ou les paires crâniennes. Le syndrome sec n'était retrouvé à l'interrogatoire que chez huit patients, alors que le test de Schirmer était pathologique chez 14 patients et que la biopsie des glandes salivaires retrouvait un infiltrat inflammatoire chez 11 patients sur 13.

L'ATD peut se manifester plusieurs années avant l'apparition du syndrome sec, l'acidose chronique entraîne une augmentation de la résorption osseuse et une diminution de la réabsorption tubulaire du calcium responsable d'une hypercalciurie, comme dans une observation de 2004 rapportant le cas d'une patiente de 49 ans présentant une acidose tubulaire distale précédant la découverte d'un SGS de 10 ans, l'hypercalciurie contribue au développement de lithiases rénales et d'une néphrocalcinose qui peuvent être révélatrices de la maladie [35-36]. Une ostéomalacie est également possible [37-38].

L'ATD n'est pas spécifique du SGS et son mécanisme au cours de cette maladie est mal connu. Les études immuno-histochimiques réalisées sur des biopsies rénales ont permis de mettre en évidence dans certains cas l'absence de pompe H⁺ATPase sur les cellules intercalées du tube collecteur, cellules responsables de la sécrétion des ions H⁺ [37].

Dans d'autres cas des concentrations élevées d'auto-anticorps dirigés contre l'anhydrase carbonique de type 2 ont été retrouvées [40].

Dans les observations colligées par Raynal et al. suggérant que les patients ayant une acidose tubulaire d'apparence idiopathique doivent être régulièrement évalués cliniquement et biologiquement afin de dépister la survenue d'un syndrome de Gougerot-Sjögren [34]. La fonction rénale des patients atteints de SGS doit être également régulièrement et systématiquement évaluée afin de prévenir les complications potentiellement graves d'une ATD.

Le dysfonctionnement tubulaire peut aussi se manifester par une anomalie du mécanisme de concentration de l'urine. Un diabète insipide néphrogénique a été retrouvé chez 10 des 62 patients porteurs de SGS de l'étude de Bloch [7]. Il n'est cependant pas évident de savoir s'il est indirectement lié à l'acidose tubulaire distale ou s'il est le résultat du processus inflammatoire interstitiel.

Une acidose tubulaire proximale de type II semble moins fréquente au cours du SGS. Elle correspond à une anomalie de réabsorption du sodium alors que le néphron distal est normal.

- **Glomérulopathie :**

L'atteinte glomérulaire est rare au cours du SGS primaire. Dans deux études réalisées en 1999 et 2000, la fréquence de la néphropathie glomérulaire prouvée histologiquement ou suspectée sur des arguments biochimiques était de 1,6 % [41-42]. L'examen histologique retrouve des lésions de glomérulonéphrite membraneuse [GNM] ou membrano-proliférative, avec parfois des images en croissant [43]. Les

GNM sont le plus souvent associées à la présence d'une cryoglobulinémie mixte de type II, à une durée d'évolution plus longue de la maladie et peuvent entraîner une insuffisance rénale terminale [41].

Dans une étude de Moutsopoulos [44], 3 cas de glomérulonéphrite ont été rapportés. La biopsie rénale retrouvait chez deux d'entre eux une glomérulonéphrite membrano-proliférative et chez le dernier une glomérulonéphrite membraneuse. Ces trois patients avaient une grande quantité de complexes immuns sériques. La diminution du taux de complexes immuns après traitement s'accompagnait d'une amélioration de la fonction rénale. Chez deux des trois patients une cryoglobulinémie mixte était notée. Chez l'un de ceux-ci cette cryoglobulinémie était associée à un taux bas de C3. Les trois avaient des signes cliniques d'atteinte extra-glandulaire sévère avec vascularite cutanée et/ou purpura, HTA, hématurie et protéinurie.

Ils avaient également des titres élevés de facteur rhumatoïde (FR) et modérés de C-ANCA.

▪ **Manifestations respiratoires** [45] :

Le poumon est une localisation privilégiée du Syndrome de Gougerot-Sjögren, la prévalence exacte de l'atteinte pulmonaire au cours du SGS est difficile à cerner, variant entre 9 % et 90 % des patients en fonction des études. Ces grandes variations sont essentiellement liées à des problèmes méthodologiques : taille très variable des populations étudiées, inclusion de SGS primitifs et SGS secondaires (ne permettant pas de séparer ce qui est dû au SGS et ce qui est dû à la connectivité associée), présence ou non d'une population témoin, utilisation de critères non standardisés pour définir ce qui est pathologique et surtout modalités d'exploration très diverses ayant des sensibilités différentes (clinique, radiographie pulmonaire, tomodensitométrie thoracique, exploration fonctionnelle respiratoires, lavage bronchoalvéolaire, etc.) l'atteinte pulmonaire peut être révélatrice de la maladie, ce qui place le pneumologue en position de devoir évoquer et confirmer le diagnostic. Outre les pneumopathies infiltrantes et les atteintes bronchiques, la toux est une manifestation fréquente de la maladie et particulièrement difficile à traiter. Les kystes pulmonaires, les dépôts amyloïdes, parfois associés à des lymphomes, ont été plus récemment individualisés.

▪ **Manifestations neurologiques** [46] :

Les manifestations neurologiques, surviennent dans 8,5 à 70 % des cas selon les études. Cette discordance est probablement multifactorielle, pouvant être expliquée par le mode de recrutement (service de médecine interne, de neurologie), par l'utilisation de critères d'inclusion différents, ou par la réalisation ou non d'examen systématiques (EMG, IRM...).

La plus grande étude récente de la littérature est la série de l'équipe de Rammos Cassal [47], portant sur les manifestations cliniques et biologiques de 400 patients porteurs d'un SGS et dans laquelle des signes neurologiques étaient retrouvés dans 9,5 % des cas.

Les données de la littérature concernant le système nerveux périphérique (SNP) sont nombreuses et assez concordantes, décrivant des manifestations périphériques en moyenne chez 20 % des patients présentant un SGS.

Les données concernant le système nerveux central (SNC) sont moins fournies, plus discordantes et plus récentes. Les premiers à s'y être intéressés étaient Alexander et al. [48]. Les manifestations cliniques sont polymorphes, pouvant être diffuses (troubles

cognitifs, méningo-encéphalites) ou focales (atteinte médullaire, encéphalique ou du nerf optique). Certaines de ces manifestations peuvent mimer une sclérose en plaques (SEP).

- **Atteinte du système nerveux périphérique :**

De description très ancienne puisqu'elle était déjà signalée par Sjögren en 1935. Pour la plupart des auteurs il existe une prédominance d'atteintes du SNP dans le neuro-Sjögren. Kaltreider et Talal [49] ont été les premiers auteurs à étudier leur prévalence : Parmi 109 cas de SGS, neuf cas de neuropathies furent individualisés (8,3 %). D'autres études ont, par la suite, montré que ces atteintes étaient plus fréquentes, rencontrées chez plus de 20 % des patients. Pour Garcia-Carrasco et al. [47], les complications neurologiques périphériques n'étaient retrouvées que dans 8 % des cas, mais les atteintes asymptomatiques n'étaient pas mentionnées, parmi ces atteintes :

La plus fréquente (50 % des cas) est une polyneuropathie axonale distale symétrique sensitivomotrice ou sensitive pure, se limitant à une hypoesthésie ou à des paresthésies, et une atteinte motrice discrète.

Heureusement plus rare la mononévrite multiple est au contraire d'expression beaucoup plus sévère, responsable de déficit moteur pouvant toucher différents territoires des quatre membres. Cette mononévrite multiple est très souvent associée à des manifestations cutanées de vascularite et sur le plan biologique à une cryoglobulinémie mixte [7].

La neuropathie sensitive de description plus récente est la conséquence d'une infiltration lymphocytaire des ganglions et racines dorsales, et reproduit un tableau clinique voisin de la neuropathie de Denny Brown : il s'agit d'une atteinte purement sensitive proximale et asymétrique, touchant la sensibilité profonde, accompagnée de paresthésies douloureuses, elle s'associe volontiers à une atteinte du système nerveux autonome dont la prévalence est variable selon les études (hypotension orthostatique, tachycardie, pupille tonique d'addie). Melgreen et al. [50], les ont décrites chez 6 patients sur 33 cas de neuropathies soit (18 %).

L'atteinte des nerfs crâniens est également fréquente : la névralgie trigémينية prédominant sur les branches inférieures représente environ 15 % des atteintes périphériques.

- **Atteinte du système nerveux central :**

La prévalence des atteintes du SNC reste controversée. Pour Alexander et al. [48], les manifestations neurologiques centrales peuvent survenir dans plus de 20 % des cas de SGS.

Andonopoulos et al. [51] après la recherche systématique d'atteintes neurologiques chez 63 patients, n'ont observé qu'un cas d'atteinte du SNC. Il s'agissait d'un accident vasculaire cérébral (AVC) chez un patient hypertendu. Dans la série de Garcia-Carrasco [47] portant sur 400 malades, ces atteintes du SNC n'ont été retrouvées que dans quatre cas (soit 1 % des patients).

La plupart de ces études intègrent les céphalées et les manifestations psychiatriques. Ceci paraît discutable compte tenu de la fréquence de ces symptômes dans la population générale.

Alexander et al. [52], parmi 16 malades avec complications neurologiques centrales, décrivaient 11 cas d'atteintes focales encéphaliques, dont quatre avec déficits récurrents, quatre cas d'atteintes médullaires et trois cas de méningo-encéphalites.

Dans la série d'Escudero et al. [53] de 35 patients, les complications neurologiques observées étaient en majorité des migraines (52 %). Si pour Molina et al. [54], les atteintes rencontrées sont des déficits focaux, au contraire, pour Govoni et al. [55], les atteintes les plus fréquentes sont des atteintes encéphaliques diffuses, sans déficit focal. Enfin, pour Lafitte et al. [56], les manifestations centrales du SGS seraient surtout des troubles cognitifs (8 cas sur 11).

Les atteintes du SNC sont souvent classées en deux cadres : manifestations focales et manifestations diffuses.

– **Manifestations neurologiques focales :**

Elles peuvent toucher la moelle ou l'encéphale et être unifocales ou multifocales.

Atteintes encéphaliques. Les manifestations encéphaliques focales sont les manifestations du SNC les plus fréquemment observées. Le début peut être aigu de type AVC ou progressif. Elles peuvent également évoluer de façon récurrente mimant alors un tableau de SEP [57].

Atteintes médullaires. Les myélopathies ne sont pas rares lors du SGS. Ainsi, Lafitte et al. [56], ont décrit trois cas parmi 11 patients présentant une manifestation du SNC. Elles peuvent être aiguës ou chroniques et s'associer à des manifestations encéphaliques. Le tableau est le plus souvent celui d'une myélite transverse.

Neuropathies optiques. Le SGS peut s'accompagner également d'une neuropathie optique rétrobulbaire (NORB) symptomatique ou non. Dans l'étude d'Alexander et al. [58], sept patients ont présenté une baisse d'acuité visuelle en rapport avec une NORB, parfois bilatérale.

– **Atteintes neurologiques diffuses :**

Ces atteintes comprennent essentiellement les tableaux de méningo-encéphalites et les troubles cognitifs.

Méningo-encéphalites. Pour Alexander et al. [59], les méningo-encéphalites représentent 25 % des complications neurologiques centrales du SGS. Dans les cinq observations décrites par ces auteurs, le début est toujours marqué par un syndrome méningé et confusionnel, parfois accompagné de myalgies. L'atteinte est récurrente chez quatre patients et contemporaine chez trois malades d'une atteinte focale.

Troubles cognitifs. Les troubles des fonctions supérieures au cours du SGS sont décrits par de nombreux auteurs.

Ils peuvent être très discrets, détectés sur des examens systématiques ou au contraire majeurs, réalisant un tableau de démence. Ainsi, Malinow et al. [60], mettent en évidence 16 cas de détérioration intellectuelle parmi 40 patients présentant un SGS dont sept (44 %) avec troubles mnésiques et troubles de concentration.

▪ Manifestations digestives

• Œsophage :

Le maître symptôme de l'atteinte œsophagienne au cours du SGS semblerait être la dysphagie mais il est difficile de faire la part de ce qui revient à la xérostomie d'une part et à cette atteinte œsophagienne d'autre part. D'après Kjellen [61] la dysphagie serait présente chez 73 % des patients atteints de SGS.

Ramirez-Mata [62] a réalisé en 1976 une étude manométrique œsophagienne chez 10 patients atteints de SGS non sélectionnés. 9 de ces patients présentent à l'examen une anomalie de la motilité du 1/3 supérieur de l'œsophage (absence ou diminution de la motilité). 3 de ces 9 patients présentent également des anomalies au niveau des 2/3 supérieurs de l'œsophage.

Sur une plus grande série de patients atteints de SGS, Trévino [63] retrouve ces mêmes anomalies de la motilité chez 30 % d'entre eux.

Une endoscopie peut retrouver une œsophagite atrophique.

Ces troubles ne sont pas corrélés avec la présence d'anti-SSA, anti-SSB, de FR, ni avec l'intensité du syndrome sec, pas plus qu'avec l'importance de l'atteinte systémique [63].

• Estomac :

L'atteinte gastrique n'a pratiquement jamais de traduction clinique, en revanche des anomalies de la sécrétion sont signalées :

Diminution globale de la sécrétion, hypopepsinogénie, achlorhydrie libre. L'histologie gastrique peut retrouver une atrophie glandulaire. Excepté dans de rares études, *Helicobacter pylori* n'est pas plus souvent retrouvé, sauf en cas de lymphome gastrique du MALT associé selon Mariette [64].

• Intestin grêle :

On a pu observer des cas de carence nutritionnelle profonde par syndrome de malabsorption au cours du SGS. Une association du SGS avec la maladie coeliaque est signalée [65].

• Pancréas :

Cette localisation semble intéressante étant donné la similitude de la glande pancréatique et des glandes salivaires sur le plan histologique.

Le plus souvent l'atteinte pancréatique est sub-clinique.

On peut retrouver une insuffisance pancréatique, une étude réalisée par Dreiling [66] portant sur 23 patients atteints de SGS permet de découvrir 11 insuffisances pancréatiques externes nettes et 6 insuffisances mineures. L'examen histologique montre une atrophie des acini et des foyers lymphocytiques.

On peut également trouver une hyperamylasémie modérée reflétant l'inflammation pancréatique. Tsianos découvre ainsi une hyperamylasémie chez 6 patients sur les 25 SGS primitifs non sélectionnés de sa série, soit 24 %. Aucun de ces patients ne souffrait de lithiase vésiculaire, d'exogénose, aucun n'avait subi de corticothérapie [67].

Le mécanisme auto-immun de ces anomalies pancréatiques a été évoqué devant la découverte d'anticorps anti-canaux pancréatiques dans le sérum des patients [68] et la présence d'un infiltrat lymphocytaire à l'examen anatomo-pathologique.

- **Foie :**

La fréquence des anomalies biologiques hépatiques est diversement appréciée :

- élévation modérée des phosphatases alcalines dans 25 % des cas [69]
- élévation des gammaGT dans 33 % des cas [70]
- élévation des TGO et/ou des TGP plus rare.

On peut retrouver également une hépatomégalie dans 18 à 23 % des cas [7].

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est surtout associé à des hépatopathies auto-immunes.

Ainsi Golding [71] étudie chez 63 patients atteints de maladie hépatique (hépatopathie chronique active, cirrhose biliaire primitive, cirrhose cryptogénétique ou cirrhose alcoolique) la présence de syndrome sec associé, il retrouve ce syndrome sec chez 42 % des patients atteints d'hépatite chronique active, chez 72 % des CBP et chez 38 % des cirroses cryptogénétiques.

Aucun des patients atteints de cirrhose alcoolique ne présente ce syndrome sec (7 patients).

- **Manifestations cardio-vasculaires :**

- **Manifestations cardiaques :**

Les manifestations cardiaques sont rares en cas de SGS primitif. On peut avoir une cardiomégalie en général secondaire à la fibrose pulmonaire, mais ce sont surtout les péricardites qui signent l'atteinte cardiaque du SGS. Enfin il faut souligner l'induction possible d'un bloc cardiaque congénital médié par l'anticorps anti-SSA en cas de SGS maternel [72].

- **Manifestations vasculaires :**

En ce qui concerne les vaisseaux, l'atteinte vasculaire du SGS peut prendre deux aspects :

- celui d'un syndrome de Raynaud d'une part,
- celui d'une vascularite d'autre part.

a) **Syndrome de Raynaud** : il est fréquent aussi bien dans le SGS primitif que dans le SGS secondaire. Shearn évalue de 14 à 24 % des cas son incidence dans une étude de 1971 [73]. Il est parfois sévère et tendu, pouvant s'accompagner d'ulcérations digitales dans le SGS associé à une sclérodermie.

b) **La vascularite** : elle serait signalée dans 13 à 25 % des cas de SGS. C'est une inflammation atteignant des petits vaisseaux (artérioles et veinules de petit calibre). Ce peut être une vascularite cutanée, neurologique, systémique. La vascularite du SGS semble associée aux anticorps anti-SSA [74].

Du point de vue histopathologique ces vascularites peuvent se présenter sous deux formes :

MIVD (mononuclear inflammatory vascular disease) ou **NIVD** (neutrophilic inflammatory vascular disease).

- Dans les NIVD les neutrophiles constituent 40 à 80 % du nombre total de cellules trouvées dans l'infiltrat,
- Dans les MIVD il y a une invasion et une dégradation des vaisseaux par des lymphocytes, des monocytes (il y a moins de 5 % de neutrophiles dans l'infiltrat).

Alexander en 1982 [75] a étudié ces deux types histopathologiques suivant les manifestations cutanées cliniques et en fonction des profils sérologiques des patients : il a démontré une association significative entre purpura cutané, vascularite, présence de FR, anti-SSA, d'ANCA, d'hypocomplémentémie et/ou présence d'une cryoglobuline sérique. Une association vascularite et AC anti-SSB existait mais beaucoup moins forte.

Quelques patients pouvaient cependant présenter une vascularite sans anticorps SSA ni SSB et avec un taux de complément normal. Alexander étudia également les aspects histologiques des biopsies chez les patients avec et sans anti-SSA et/ou SSB et observa ainsi de nettes différences entre ces deux profils sérologiques : les patients avec anti-SSA et/ou SSB présentaient en général une vascularite leucocytoclasique.

Ceux sans antiSSA/SSB présentaient une vascularite mononucléaire (principalement des lymphocytes).

L'aspect clinique ne permet pas de préjuger de la lésion histopathologique sous-jacente.

Une autre étude réalisée en 1985 par Molina [76] sur l'association profil sérologique/aspect histopathologique de la vascularite a rapporté que :

- 74 % des patients avec NIVD ont des anti-SSA
- 11 % seulement des patients avec MIVD ont des anti-SSA
- 67 % des patients avec NIVD ont des FR
- 17 % seulement des patients avec MIVD ont des FR
- 0 % des patients avec MIVD possèdent ces deux séroréactivités
- Complexes immuns circulants (CIC) plus abondants dans les NIVD pas dans les MIVD.

Il y aurait un continuum physiopathologique entre ces deux types de vascularite, le MIVD précédant le NIVD.

Historiquement la vascularite cutanée est la manifestation la plus fréquente retrouvée des maladies vasculaires inflammatoire du SGS. Des lésions purpuriques ou pétéchiales touchant habituellement les extrémités ont été observées. On s'intéressera donc dans un premier temps aux vascularites cutanées, puis on envisagera les vascularites neurologiques, musculaires et enfin systémiques.

- Vascularite cutanée : la peau est l'organe le plus communément atteint par une vascularite. Une étude de Molina de 1985 [76] portant sur 45 patients atteints de SGS (35 SGS primitifs et 10 SGS secondaires) montre que la lésion la plus commune est le purpura avec une symptomatologie intermittente, le deuxième type de lésion de vascularite cutanée est représenté par l'urticaire, ces lésions urticariennes du SGS persistent généralement plus de 24 heures contrairement aux urticaires communs qui évoluent sur 4 à 6 heures en général. Ces lésions ne sont en général pas prurigineuses mais peuvent parfois donner des sensations de

brûlures. Le troisième type de lésion correspond à des lésions érythémateuses maculo-papuleuses ; moins fréquente, et enfin l'inflammation vasculaire au niveau cutané peut induire des nodules sous-cutanés, des panniculites nécrosantes, des infarctus, des ulcères ou des gangrènes au niveau des doigts. Toutes ces manifestations cutanées ne sont pas spécifiques du SGS.

- Vascularite touchant le système nerveux périphérique : l'atteinte du système nerveux périphérique dans le SGS est bien connue. Quelques unes des neuropathies induites par le SGS ont pour étiologie une vascularite des vaisseaux nerveux. Kalreider et Talal [77] ont décrit 10 cas de patients atteints de SGS avec neuropathie : des biopsies nerveuses furent réalisées chez 4 d'entre eux dont 2 montrèrent des lésions de vascularite de type MIVD.
- Vascularite touchant les muscles : Les patients atteints de SGS primitif ont souvent des signes de la lignée musculaire : les tableaux cliniques de myosite classique sont rares (avec faiblesse musculaire proximale, élévation des enzymes musculaires et anomalies électromyographiques) d'après Shearn [73].

Une atteinte musculaire modérée avec infiltrat lymphocytaire focalisé est plus commune. Des études réalisées à partir de biopsies musculaires chez des SGS primitifs ont montré chez 2/3 d'entre eux des lésions de vascularite (plutôt de type MIVD). L'association fréquente de vascularite et de myosite dans le SGS contraste avec la faible fréquence des vascularites dans la poly et la dermatopolymyosite.

L'existence d'une vascularite neurologique et/ou musculaire doit inciter à rechercher une vascularite systémique.

- Vascularite systémique : en dehors des vascularites précédemment décrites touchant la peau, les nerfs ou les muscles, les patients atteints de SGS peuvent présenter une vascularite intéressant les vaisseaux de petit calibre d'autres organes (la vascularite systémique) avec une évolution insidieuse, les manifestations cliniques peuvent mettre des années avant d'apparaître.

▪ **Manifestations cutanées :**

Elles sont de plusieurs ordres :

- Réaction allergique plus fréquente aux médicaments : se traduisant par des rashes cutanés.
- Vascularite cutanée : (étudiée précédemment) on a vu que les lésions essentielles étaient le purpura et l'urticaire chronique. Le purpura observé dans le cadre d'un SGS, l'est à une fréquence variable suivant les auteurs dans 6 à 30 % des cas [7].
Le purpura peut être également induit par une importante hypergammaglobulinémie (purpura hypergammaglobulinémique de Waldenstrom) ou par une thrombopénie.

1-1-5-Manifestations biologiques :

- **Vitesse de sédimentation** : on observe une accélération de la VS en raison d'une hypergammaglobulinémie polyclonale.
- **Anémie** : l'atteinte est peu fréquente. Elle est rarement de type inflammatoire. Une anémie par hémodilution doit être évoquée en cas d'hypergammaglobulinémie polyclonale importante, l'association à une anémie de Biermer est plusieurs fois signalée. Malgré la

très grande fréquence de positivité du test de Coombs, les anémies hémolytiques par auto-anticorps sont rares en l'absence de lupus associé. [64].

- **Leucopénie** : une leucopénie inférieure à 4000 leucocytes/mm³ est relevée dans 30 % des cas en moyenne, c'est-à-dire aussi fréquemment que dans le lupus. Elle peut porter à la fois sur les polynucléaires neutrophiles et sur les lymphocytes [64].
- **Thrombopénie** : possible de type auto-immune.
- **Electrophorèse des protéines sériques**: une hypergammaglobulinémie polyclonale parfois importante dépassant 80 g/l est observée, elles peuvent se compliquer quelquefois d'un syndrome d'hyperviscosité.
L'augmentation porte surtout sur les IgG, le taux d'IgA est normal, mais les IgA sécrétoires peuvent être élevées, le taux des IgM est normal ou élevé. L'hypogammaglobulinémie est considérée comme un facteur prédictif d'évolution vers un lymphome malin [64].
Une immunoglobuline monoclonale est observée dans 10 à 20 % des SGS selon les études, cette prévalence varie selon la méthode de détection utilisée, pour certains, ces anomalies peuvent être un signe prédictif de lymphome [64].
- **Une cryoglobulinémie** mixte de type II ou III est observée dans 5 à 15 % des cas de SGS, la signification de cette anomalie qui peut être aussi prédictive d'un lymphome est discutée ultérieurement [64].
- **La B2-microglobuline** est augmentée de façon très significative dans le sérum des malades atteints de SGS. il existe une corrélation entre le taux de B2microglobuline et les signes systémiques de la maladie [64]. La B2-microglobuline signe la réplication cellulaire lymphocytaire.
- **Anomalie du complément** : le taux du complément est abaissé dans 36 % des cas [66] surtout s'il est associé à une cryoglobulinémie. Cette baisse touche le plus souvent la fraction du C4.
- **Auto-anticorps** :
 - Facteurs rhumatoïdes : détectés dans 50 à 70 % des cas de SGS donc presque aussi souvent que dans la polyarthrite rhumatoïde [64].
 - Anticorps anti-SSA (Ro) et anti-SSB (La) [64]: la prévalence des anticorps antinucléaires AAN quand on les dépiste par immunofluorescence indirecte sur cellule Hep-2 varie de 50 à 80% selon les auteurs.
Les deux anticorps les plus utiles pour établir le diagnostic sont les anti-SSA/Ro et anti-SSB/La. Les anticorps anti-SSA sont présents dans 50 à 80% des cas (66) sachant qu'ils ne sont pas spécifiques du SGS puisqu'on les retrouve dans le lupus érythémateux disséminé dans 30 à 40% des cas.
Les anticorps anti-SSB/La apparaissent exclusivement chez des malades ayant déjà des anticorps anti-SSA/Ro et correspondent donc à une diversification épitopique, ils sont retrouvés dans 30% des cas de SGS primitif dont ils sont assez spécifiques et dans 20% seulement des lupus. Les lymphocytes B producteurs d'anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La sont présent dans l'infiltrat mononuclée des glandes exocrines, souvent associé à des lymphocytes T spécifiques d'épitopes de ces protéines [64].

Schématiquement les patients atteints de SGS primitif se répartissent en trois groupes : un tiers sans anti-SSA ni anti-SSB, un tiers avec des AC anti-SSA et un tiers avec les deux anticorps.

- Anticorps anti- α -fodrine : une dégradation anormale d'un auto-antigène du cytosquelette, l' α fodrine, a été mise en évidence dans les glandes salivaires des souris thymectomisées à l'âge de 3 jours, cette dégradation anormale se traduit par l'expression d'une protéine de 120 kDa présente exclusivement dans les glandes salivaires des souris malades [78]. Les animaux développent à la fois des anticorps et une immunité cellulaire contre cet antigène. Mais surtout la quasi-totalité de sérum de SGS humain (41/43) contiennent des anticorps anti- α - fodrine alors que ces anticorps ne sont jamais retrouvés dans le sérum de sujets normaux ou de malades avec d'autres maladies auto-immunes. A ce jour la bonne spécificité des anticorps anti- α -fodrine n'a pas été confirmée que par une seule équipe allemande, avec une sensibilité de 52 à 63% [79], les résultats des autres équipes avec le test Elisa sont décevants raison pour laquelle ce test n'est pas utilisé à visée diagnostique [80] cependant les résultats des équipes japonaises avec les immunoblots semblent plus intéressants [81]

1-1-6-pathogénie :

Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif constitue un excellent modèle d'étude des maladies auto-immunes car les organes intéressés par le processus (les glandes salivaires accessoires) et les cellules impliquées sont aisément accessibles et se prêtent assez facilement à l'analyse. L'origine de cette affection, comme la plupart des maladies auto-immunes, est inconnue.

Une interaction entre facteurs génétiques et facteurs d'environnement est nécessaire. Cependant, même si la façon dont s'associent ensemble les différentes pièces du puzzle n'est pas encore connue, les différents éléments en présence sont de mieux en mieux individualisés [82–83].

▪ **Événement déclenchant** [84]

Des lésions des glandes exocrines provoquées par un facteur extérieur pourraient conduire à la nécrose ou à l'apoptose des glandes avec ensuite expression à la surface de la protéine SS-A. Les lésions salivaires seraient à l'origine d'une sécrétion de molécules d'adhésion et de chimiokines favorisant le homing des lymphocytes et des cellules dendritiques dans la glande.

Une cause virale est suspectée du fait de la fréquence du portage viral dans la cavité buccale et surtout de l'existence de syndrome sec associé à des virus (HCV, HTLV1, HIV, EBV).

Un virus à tropisme salivaire pourrait être responsable de lésions permettant l'expression d'une maladie auto-immune chez des sujets prédisposés, ou entraînant des phénomènes inflammatoires mais sans auto-anticorps. Pour certains auteurs, le SGS est un syndrome qui inclut ces formes particulières associées aux virus. Pour d'autres, il s'agit de syndrome sec non auto-immun, proche mais différent du SGS.

Les porteurs chroniques d'hépatite C ont un infiltrat lymphoïde salivaire identique à celui du SGS dans plus de 50 % des cas. Cette forme de SGS liée à l'HCV est plus fréquemment associée à une cryoglobulinémie (50 %) et à une hypocomplémentémie (51 %) avec des manifestations extra-glandulaires. En revanche, la présence d'anticorps anti-SSA ou SSB est rare (23 %).

De même, une maladie proche du SGS a été rapportée chez les patients VIH+, en particulier des enfants. Cliniquement, il existe souvent une hypertrophie parotidienne massive associée au syndrome sec.

Avec le virus HTLV1, des lésions de SGS sont aussi observées dans les glandes salivaires. Au Japon, la sérologie HTLV1 est 5 fois plus fréquemment positive chez les patients atteints de SGS que dans la population générale.

Plusieurs groupes ont rapporté que le génome et les protéines de l'EBV étaient plus fréquemment retrouvés dans les glandes salivaires des patients souffrant d'un SGS que dans celles des témoins.

Ce génome est, par exemple, détecté par hybridation in situ dans les cellules épithéliales salivaires de 50 % des malades et de seulement 8 % des témoins [85]. L'interprétation de ces faits doit être cependant très prudente. L'EBV pourrait avoir un rôle dans la prolifération lymphoïde salivaire, mais sa présence pourrait n'être aussi que contingente, secondaire à la destruction de la glande par un autre mécanisme.

■ Réactions inflammatoires et immunitaires

Chez des patients prédisposés génétiquement, l'apparition de lésions glandulaires serait à l'origine d'une production anormalement persistante d'anticorps anti-SSA, avec production de complexes immuns contenant des SSA. De plus, la production d'interféron par les cellules dendritiques pourrait perpétuer le phénomène de « homing » lymphocytaire et d'activation de métalloprotéases, ainsi qu'un excès d'apoptose de cellules épithéliales salivaires avec déficit d'apoptose des lymphocytes autoréactifs.

Il existe des SGS familiaux et la survenue de maladies auto-immunes dans la famille est plus fréquente en cas de SGS. Cela est lié à la présence d'un groupe HLA-DR3.

■ Mécanisme des lésions

Les lésions des glandes exocrines sont liées à l'infiltration lymphocytaire. Celles-ci entraînent une destruction partielle mais non totale des acini avec présence de sclérose (fig. 1). Toutefois cette destruction est partielle n'explique pas l'intensité du syndrome sec. Il existerait de plus une anomalie de la jonction neuro-exocrine avec inhibition de la sécrétion des acini par des cytokines, des auto-anticorps ou des métalloprotéases.

Les manifestations extraglandulaires sont dues à une infiltration lymphocytaire ou à la présence d'une vascularite par dépôts de complexes immuns circulants

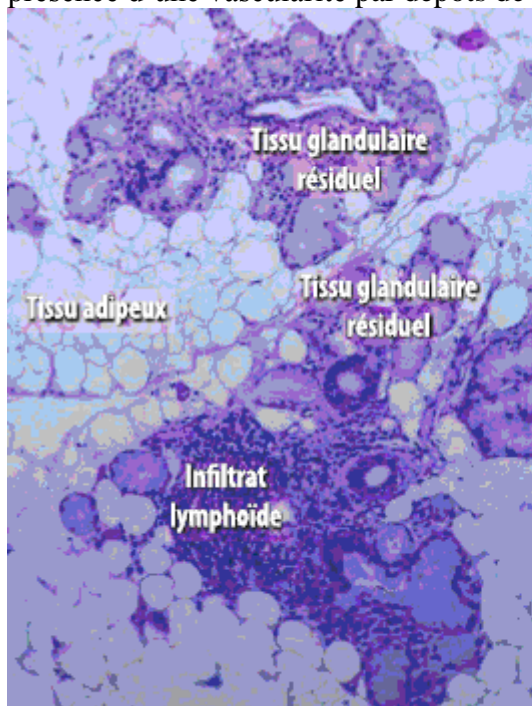


Figure 1 : lésions histologiques au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren [84]

▪ **Rôle du terrain génétique :**

De nombreux faits plaident en faveur d'un terrain génétique particulier au SGS. Les cas familiaux sont certes peu fréquents, mais il n'est pas rare de retrouver d'autres maladies auto-immunes dans la famille. Les antigènes d'histocompatibilité ne représentent que l'un des éléments de cette prédisposition : dans la population caucasienne il existe un lien entre l'haplotype A1 B8 DR3DQ2 et le SGS primitif alors qu'on ne retrouve pas cette association chez les japonais [86].

Il a été montré que cet haplotype était en fait lié à la présence d'anticorps anti-SSB et non à la maladie [87].

Des études récentes démontrent l'association du SGS au polymorphisme de deux gènes importants IRF-5 et STAT4 [88]. IRF-5 est associé à la réponse de type interféron (IFN) de type 1 (IFN α et IFN β), à une stimulation de l'immunité innée, et STAT4 est un facteur de transcription induit par l'IL-12 et permettant la synthèse d'interféron de type 2 (IFN γ).

▪ **Le rôle de l'immunité innée et de l'interféron :**

Il a été démontré par l'analyse du transcriptome (l'ensemble des ARN messagers transcrits par une cellule ou par un tissu) des cellules mononucléées sanguines une signature «interféron» chez les patients atteints de lupus.

Cela signifie que les gènes induits par l'interféron sont hyperexprimés dans les cellules mononucléées sanguines de ces patients. Il existe même dans le lupus une corrélation entre l'importance de cette signature et l'activité de la maladie.

Trois travaux récents [89-90] ont apporté la démonstration d'une signature « interféron » à la fois dans les glandes salivaires et dans le sang des patients atteints de SGS, signature tout à fait proche de celle retrouvée dans le sang des patients atteints de lupus systémique. Les auteurs ont par ailleurs démontré qu'il existait dans les glandes salivaires de patients des cellules dendritiques plasmacytoïdes qui sont responsables de la sécrétion d'interféron.

Ces cellules ne sont pas retrouvées dans les glandes salivaires contrôles. Ainsi, il existe dans le SGS une signature interféron à la fois dans le sang périphérique et dans les glandes salivaires, signature ressemblant à celle du lupus.

Cette sécrétion d'interféron se fait par les cellules dendritiques plasmacytoïdes.

La stimulation de ces cellules dendritiques plasmacytoïdes peut se faire par deux mécanismes :

- une infection microbienne bactérienne ou virale ;
- la stimulation par des complexes immuns contenant par exemple SSA et anticorps anti-SSA, et SSB et anticorps anti-SSB.

Les deux mécanismes peuvent coexister, le deuxième amplifiant le premier.

Enfin, il a été retrouvé récemment dans le SGS la même association génétique que dans le lupus avec un gène de réponse à l'interféron, le gène IRF-5 [88]. Toutes ces données nouvelles pourraient permettre de considérer aujourd'hui le SGS comme « le lupus des muqueuses ».

▪ **Les mécanismes hormonaux de l'activation de l'immunité innée [91] :**

La prédominance féminine dans le SGS (avec plus de neuf femmes pour un homme) pourrait être liée à des facteurs hormonaux. Le rôle du déficit en œstrogènes est fortement

soupçonné, car la maladie commence souvent après la ménopause. En outre, une maladie semblable au SGS se développe chez les souris déficientes en œstrogènes.

Ce déficit en œstrogène induit la surexpression de la transcription du facteur RbAP48. Les souris qui surexpriment le RbAP48 ont une sécheresse oculaire et buccale, un infiltrat lymphocytaire dans les glandes salivaires et les glandes lacrymales et produisent plus d'autoanticorps (anti-SSA, anti-SSB et anti- α -fodrine) [96]. La surexpression de RbAP48 conduit à l'apoptose des cellules épithéliales et favorise l'expression de plusieurs autoantigènes. RbAP48 induit également la libération des l'interleukine-18 (IL-18) et de l'IFN-g par les cellules épithéliales salivaires. Cela se traduit par l'expression à la surface de ces cellules de l'antigène leucocytaire de classe II (HLA) des molécules de costimulation (CD80, CD86, molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM)) qui permettent aux cellules épithéliales de servir de cellules présentatrices d'antigène [96]. En 2009, la présence de récepteurs d'œstrogène au niveau des cellules épithéliales des glandes salivaires a été démontrée [97]. Il est intéressant de voir que les œstrogènes inhibent l'induction de l'IFN-g et l'expression d'ICAM1, une molécule d'adhérence dont l'expression est augmentée dans les glandes salivaires des patients SGS [97]. Ainsi, un déficit en œstrogènes, pourrait résulter de l'activation accrue de l'immunité innée.

▪ L'origine des auto-anticorps

L'activation des lymphocytes B auto-réactifs pourrait être liée à une cytokine appelée B-cell activation factor of the TNF family (BAFF). Le système est formé de cinq composants. Deux ligands : BAFF (appelé aussi BlyS) et APRIL sont présents sur les monocytes, les lymphocytes T activés et les cellules dendritiques. Cette molécule BAFF peut également être sécrétée et présente sous forme soluble. Elle se fixe sur un récepteur présent sur le lymphocyte B. Trois types de récepteurs sont connus : BCMA, TACI et BR3 (ou BAFF-R). Les souris transgéniques pour BAFF présentent des signes évoquant à la fois une polyarthrite rhumatoïde, un lupus et un Sjögren [92]. Elles présentent d'abord des arthrites et une glomérulonéphrite, puis en vieillissant une infiltration lymphoïde des glandes salivaires et une diminution du flux salivaire.

Plusieurs équipes ont retrouvé une augmentation du taux de BAFF dans le sérum des patients atteints de SGS primitif avec présence d'une corrélation entre le taux de BAFF et la présence d'auto-anticorps anti-SS-A et de facteurs rhumatoïdes [93]. Par ailleurs, la cytokine BAFF est présente en excès dans les glandes salivaires accessoires de patients atteints de SGS, dans les lymphocytes T et les cellules épithéliales salivaires et même dans certains lymphocytes B [94].

On la retrouve augmentée également dans la salive des patients avec une corrélation entre son taux salivaire et les lésions de périodontites. L'expression de BAFF dans les glandes salivaires est fortement augmentée après stimulation par les interférons, notamment l'interféron alpha, la cytokine de l'immunité innée induite par les infections [95].

On voit là que BAFF pourrait être le lien entre l'activation de l'immunité innée (d'origine possiblement infectieuse) et l'activation de l'immunité adaptative et en particulier des lymphocytes B.

Les nucléoprotéines SS-A et SS-B deviennent immunogènes sans doute grâce à une expression anormale dans le cytoplasme ou en raison de leur présence à l'intérieur des vésicules d'apoptose présentes en nombre augmenté dans les cellules épithéliales.

L'accumulation des produits de dégradation de 120 kd de l'alpha fodrine et de 65 kd de la bêta fodrine dans les cellules épithéliales est également la conséquence d'une apoptose

anormale par la voie des caspases ou d'un clivage anormal par le granzyme B produit par les lymphocytes T cytotoxiques. De plus, la β -fodrine intacte, au lieu d'être localisée au pôle apical de la cellule, est retrouvée au pôle basal [96].

▪ **Les cytokines secrétées**

Outre l'interleukine 2 (IL-2), l'interféron-g est secrété par les lymphocytes T salivaires, ce qui est en faveur d'un « pattern » de sécrétion de cytokines de type TH1 [96]. Cependant, comme souvent en immunopathologie, la situation est plus complexe car des cytokines de type TH2 : l'IL-6 et l'IL-10 sont également secrétées par les lymphocytes T salivaires favorisant probablement l'activité des lymphocytes B glandulaires sécréteurs d'auto-anticorps. Dans la plupart des études, l'IL 4, autre IL de type TH2, n'est pas ou peu retrouvée. Une étude a retrouvé la présence d'IL-17 dans les glandes salivaires mais cela doit être confirmé. Enfin, il existe une augmentation des monokines : IL-1, IL-6 et TNF α [96].

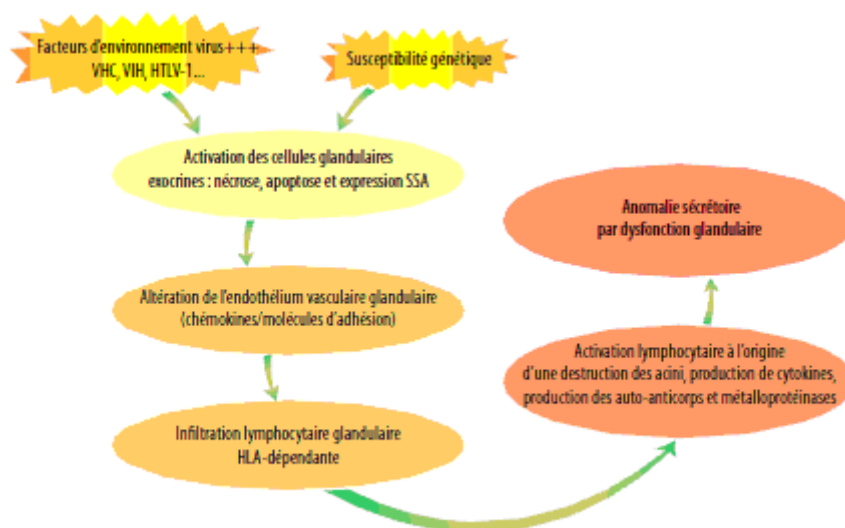


Figure 2 : Pathogénie du SGS [84]

Conclusion :

Il s'avère extrêmement difficile de reconstituer la séquence des événements au cours du SGS, sans doute est-elle engagée par un virus hébergé dans les cellules épithéliales d'un sujet génétiquement prédisposé à développer une maladie auto-immune. Sous l'effet de l'agression, les cellules épithéliales entreraient en apoptose et les lymphocytes T et B n'interviendraient que dans un deuxième temps modulés par des sécrétions de cytokines et d'interférons.

1-2-Critères diagnostiques :

En effet, il n'existe pas de signes pathognomoniques du SGS, et les symptômes présentés par les malades (sécheresse, fatigue et douleurs), sont fréquents dans la population générale et peuvent être présents en dehors de toute maladie auto-immune, parmi ces étiologies on retrouve :

Principales causes de syndrome sec en dehors du SGS :	Principales causes de tuméfactions des glandes salivaires :
<ul style="list-style-type: none">• Vieillesse+++• Médicaments :<ul style="list-style-type: none">- parasympatholytiques- opiacés- clonidine- bêta-bloquants- -psychotropes+++• Radiothérapie• Sarcoïdose• Sclérodermie• Sclérose en plaque• Hépatite C, VIH• Syndromes anxio dépressifs• Maladie du greffon contre l'hôte• diabète	<ul style="list-style-type: none">• Tumorales, infectieuses, lithiasiques.• Sarcoïdose• Amylose• Trouble du comportement alimentaire, obésité• Ethylisme• Hyperlipémie

Tableau 1 : diagnostiques différentiels de SGS

Ainsi de nombreux systèmes de classification ont été proposés, mais aucun ne faisait l'unanimité jusqu'en 2002 et depuis la plupart des experts de la maladie se sont mis d'accord pour utiliser les critères internationaux dits « consensuels Americano-Européens » [97].

1-2-1-Les tests diagnostiques :

1-2-1-1-Exploration du syndrome sec oculaire (critères objectifs) :

▪ Le test de Schirmer :

Il permet d'objectiver le tarissement de la sécrétion lacrymale par une bandelette de papier buvard (35 x 0,5 mm) posée à l'angle interne de l'œil grâce à une extrémité repliée dans le cul de sac conjonctival inférieur. Il peut être réalisé avec ou sans anesthésique, les yeux ouverts ou fermés. Souvent les conditions de réalisation du test ne sont pas précisées dans les critères, mais on préfère qu'il soit fait sans anesthésiques, les yeux fermés. La valeur seuil considérée comme pathologique est variable :

- inférieure ou égale à 10 mm dans les critères de Copenhague,
- inférieure à 10 mm dans les critères Japonais,
- inférieure ou égale à 5 mm dans les différents critères Européens (la plus utilisée).

Ce test constitue donc une bonne méthode de dépistage, facile à effectuer, sensible, bien que non spécifique (20 % de faux positifs ou de faux négatifs) [98]. C'est le plus utilisé en pratique courante. Il doit cependant être interprété avec prudence et esprit critique. En effet les situations cliniques où l'on note un tarissement des sécrétions lacrymales sont fréquentes et toutes ne font pas partie des critères d'exclusion (âge avancé, la déshydratation, variation des conditions atmosphériques...). De plus il n'étudie que le volet quantitatif de l'atteinte lacrymale, alors que l'atteinte qualitative peut être aussi importante et parfois plus précoce.

En d'autres termes, il est possible d'avoir une véritable xérophtalmie compliquée de kératoconjonctivite sèche avec un test de Schirmer normal.

Un autre test doit être réalisé pour chercher une atteinte qualitative.

- **Le break up time (dépistage qualitatif)**

Il est calculé après application de 10microl de fluorescéine à 1 % dans le cul de sac conjonctival en mesurant trois fois de suite, dans chaque œil, le temps écoulé entre l'application du produit et l'apparition d'une déchirure du film coloré ainsi formée, il se rompt normalement en plus de dix secondes, (seuil pathologique si <10 secondes).

Ce test est le plus sensible mais il est très peu spécifique et n'est utilisé que dans les critères de Copenhague.

- **Le test au rose Bengale, à la fluorescéine ou au vert de Lissamine**

Le Rose Bengale à 1 % ou la fluorescéine à 1 % est instillé dans le cul de cul de sac conjonctival au prix d'une légère gêne. En pratique on a tendance à préférer le vert de Lissamine qui est totalement atraumatique et donc moins douloureux. Le patient cligne ensuite trois fois des yeux pour que le colorant s'étale rapidement sur la cornée. Le colorant se fixe plus particulièrement sur les lésions caractéristiques du syndrome sec (érosions, ulcérations).

Comme pour le test de Schirmer le seuil pathologique est différent selon les critères utilisés : pour notre part les critères de Copenhague et européens utilisent le score de van Bijsterveld (évaluation semi quantitative du test au rose bengale) : chaque partie de la cornée (nasale, centrale et temporale) marquée est cotée de 0 à 3. La somme des différents scores constitue le score de Van Bijsterveld qui s'échelonne donc de 0 à 9.

Il est considéré comme pathologique s'il est supérieur ou égal à 4.

Ce test, sensible, est surtout le plus spécifique et permet souvent de confirmer le diagnostic de xérophtalmie.

1-2-1-2 Exploration du syndrome sec buccal (critères objectifs) :

- **La sialométrie ou mesure du flux salivaire**

La sécrétion peut être spontanée ou stimulée par du jus de citron. Seuls les critères de Fox prennent en considération la sécrétion stimulée. La sécrétion stimulée est selon Vitali C et Coll [99], (moins sensible 64,7 vs 66,5 %) et moins spécifique (60,1vs 86,1 %) que la sécrétion spontanée.

Cette mesure peut porter sur :

- Le flux salivaire parotidien en recueillant la salive à l'orifice des canaux de Sténon avec un récipient spécial [100], ce flux salivaire parotidien est considéré comme pathologique s'il est inférieur à 1 cc en 5 minutes. Ce test n'est pas utilisé (critères Grecs).
- Le flux salivaire total. Il existe deux méthodes de mesure :
 - La première consiste en le recueil des crachats dans un récipient pendant 5 à 15mn. Encore une fois, le seuil considéré comme pathologique est variable d'une étude à l'autre : dans les critères de Fox et de Kaplan, ce seuil n'est pas mentionné. Selon les critères de Copenhague et européens, le flux total non stimulé doit être inférieur à 1,5ml en 15mn à distance des repas pour parler de xérostomie.
 - La deuxième consiste en la mesure de l'imprégnation d'une compresse dans la bouche pendant deux à cinq mn. On considère qu'il existe une hyposialie si la sécrétion est inférieure à 2,5 ml en 5mn. Cette quantité peut être transformée en débit pour uniformiser les données.

Quelque soit la technique, la mesure manque de spécificité et ne peut pas être reconnue, en pratique, comme seul critère de xérostomie selon Daniels TE. Et coll. [101].

▪ **La sialographie parotidienne**

Ce test consiste en l'opacification des glandes parotides en injectant du produit de contraste hydrosoluble par cathétérisation du canal de Sténon, sous pression hydrostatique. Les modifications sialographiques sont d'interprétation délicate et n'apportent des images caractéristiques que dans les syndromes secs évolués en montrant des images microponctuées puis en arbre mort. De plus cet examen est long, délicat parfois désagréable pour le patient et peut comporter des risques d'accidents secondaires (infection, rétention du produit opaque). Ainsi cet examen peu spécifique, est rarement utilisé en pratique, en raison de son caractère agressif. Cependant il fait toujours partie des critères européens révisés en 2002.

▪ **La scintigraphie salivaire**

Elle apprécie la fixation du technétium 99m, capté par les glandes salivaires et éliminé avec la salive. Les anomalies fonctionnelles sont appréciées par la diminution de la vitesse de fixation du radio-isotope, de son intensité, de sa rapidité d'élimination.

Cet examen, très sensible, est cependant onéreux et peu spécifique. Il est donc peu utilisé en pratique. Il fait tout de même partie de nombreux critères : Kaplan, Copenhague et Européen.

1-2-1-3- Histologie : la biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) :

C'est un geste simple qui consiste en une incision de la face endobuccale de la lèvre inférieure en regard d'une canine, après anesthésie locale permettant de prélever un chapelet de trois ou quatre petites glandes salivaires accessoires. On va rechercher une sialadénite lymphocytaire focale. La classification de Chisholm et Mason apprécie essentiellement l'importance de l'infiltrat inflammatoire par surface de 4 mm² de tissu salivaire, en définissant 4 grades lésionnels [102] :

Grade 1 : léger infiltrat lymphocytaire

Grade 2 : infiltrat modéré comportant moins de 50 lymphocytes et histiocytes

Grade 3 : infiltrat comportant au moins 50 lymphocytes et histiocytes (= 1 focus)

Grade 4 : correspond à la présence de plus d'un focus par surface de 4mm².

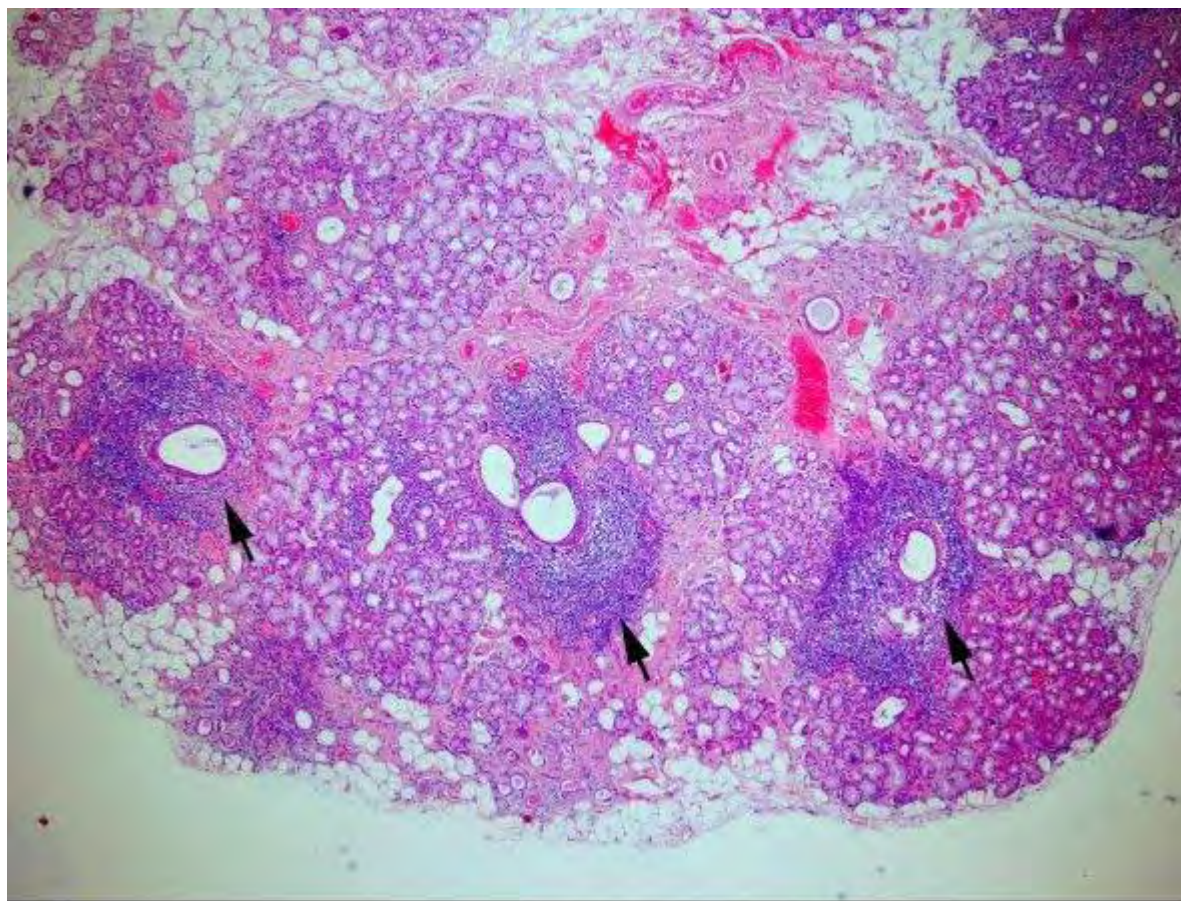


Figure 3 : coupe histologique d'une biopsie des glandes salivaires accessoires
grade 4 classification de Chisholm et Mason
(Laboratoire d'anatomie pathologique : Pr JM Vignaud)

Cet examen prend une part capitale dans l'établissement du diagnostic de SGS retenu dans la classification et dans le consensus Américano-Européen.

Baeteman et al. [102] ont cherché à mettre en évidence l'intérêt diagnostique de la BGSA en fonction de l'affection recherchée dans une étude réalisée en 2004 portant sur 96 BGSA chez des patients suspects de SGS, sarcoïdose, amylose ou d'autres maladies auto-immunes, ils ont montré que la spécificité de la BGSA était de 100 % et que sa sensibilité pour le SGS était de 75 %, recommandant ainsi la BGSA dans le diagnostic du SGS.

Une corrélation anatomoclinique dans le SGS primitif n'est pas retrouvée par Paccalin, Delaire et al. [103], en 1997 dans une étude réalisée sur 72 patients atteints d'un SGS primitif, les signes cliniques des patients n'étaient pas corrélés au grade anatomopathologique démontrant que la BGSA est un acte de réalisation simple pour aider au diagnostic de SGS en accord avec les critères Européens, son résultat n'a cependant aucune conséquence sur la prise en charge clinique des patients une fois le diagnostic assuré.

1-2-1-4-Les anticorps antinucléaires :

Il faut choisir une technique susceptible de détecter tous les anticorps antinucléaires. Quand la recherche est positive, elle se poursuit par l'analyse des spécificités, un résultat négatif ne doit pas toujours renoncer à la réalisation des tests spécifiques comme les anticorps anti-Ro/SSA.

La technique de référence pour le dépistage des anticorps antinucléaires est l'immunofluorescence indirecte (IFI) réalisée sur cellule HEp-2 [104]. Les cellules Hep-2 appartiennent à une lignée dérivée d'un carcinome laryngé humain. Le sérum est testé à différentes dilutions poursuivies jusqu'à l'extinction de la fluorescence. L'inverse de la dernière dilution positive correspond au titre des anticorps.

Des tests fondés sur la technique ELISA [105] et du Dot Blot ont été développés afin d'automatiser la recherche, mais leur généralisation n'a pas été possible par manque de spécificité dû à la nature des extraits antigéniques utilisés.

Le résultat comporte le titre et l'aspect de la fluorescence [106] (homogène, moucheté, nucléolaire, centromérique, à grains nucléaires multiples) cet aspect donnant une indication sur la spécificité de l'auto-anticorps détecté, ne dispense pas de la réalisation des tests plus spécifiques. Les résultats doivent être interprétés selon les données cliniques et l'âge du patient [107-108]. Le seuil de positivité, déterminé par chaque laboratoire, se situe généralement aux dilutions de 1/80 ou de 1/160. Un résultat positif à ces faibles dilutions n'a pas nécessairement une signification pathologique chez l'adulte.

Les anticorps les plus caractéristiques du SGS sont des anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles, les anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La.

L'antigène SSA/Ro fait partie des ribonucléoprotéines qui interviennent dans la régulation de la traduction de l'ARN messager. Leur présence est associée à deux grandes connectivités : 30 % des lupus érythémateux disséminé (LED), 70 % des SGS primitifs et 30 % des SGS secondaires [109].

L'antigène SSB/La est une protéine qui intervient dans la maturation des ARN transcrits par l'ARN polymérase III, ils sont présents dans 10 % de LED. Leur présence incite à chercher l'association d'un SGS [109].

Ces anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles reconnaissent des antigènes nucléaires solubles présents dans l'extrait de cellule thymique de lapin ECT et de nature ribonucléoprotéique pour la plupart. La détection des anticorps anti-Ro/SSA se fait sur extrait de rate humaine.

- L'immunodiffusion double en gélose et la contre-immuno-électrophorèse (CIEP) sont des techniques spécifiques, la CIEP étant la plus sensible [110]. Elles permettent de comparer les anticorps des patients avec des anticorps de référence bien caractérisés.
- Les méthodes immunoenzymatiques de type ELISA entrent progressivement dans la pratique courante. Les antigènes recombinants produits par génie génétique sont souvent décevants car ne comportant que les chaînes protéiques des ribonucléoprotéines, et peuvent manquer de sensibilité. D'autre part, l'emploi d'extraits cellulaires nuit beaucoup à la spécificité des tests.

Il faut noter que la technique ELISA fournit des résultats semi-quantitatifs qui n'ont aucun intérêt en clinique pour les anticorps anti-ECT. Beaucoup de laboratoires se sont cependant résolus à doser les anticorps anti-ECT par ELISA à cause du gain de temps et de la simplicité d'interprétation.

- L'immuno-dot technique permettant une identification ponctuelle en urgence sur un sérum individuel (sensibilité et spécificité conditionnées par le choix des préparations antigéniques utilisées), l'immuno-blot s'avère peu reproductible et peu sensible pour ces anticorps probablement en raison de la dénaturation des auto-antigènes qu'elle implique.

1-2-2-Les différentes classifications du SGS :

- **Les critères de Copenhague (1975-76)** [111] « Annexe A »

Ils ont une sensibilité de 66,4 % et une spécificité de 97,9 %. Ils ne sont pas validés, sont proposés de façon empirique, fondés sur la compétence et l'expérience de leurs promoteurs, ils donnent la primauté au syndrome sec mais ignorent la composante « connectivite » et donc permettent difficilement de distinguer un SGS véritable d'un syndrome sec d'une autre origine.

De plus, ils multiplient ainsi le nombre de cas de SGS mais en créant une population très hétérogène. Ils ont l'avantage d'avoir une bonne spécificité.

- **Les critères japonais (1986)** [112] « Annexe B »

Ils ont une sensibilité de 82 % et une spécificité de 82,7 %. Ils ont été réévalués par Vitali C. et Coll. En 1993 [104] avec une sensibilité de 72,2 %, et une spécificité de 100 %.

Ces critères sont basés sur les critères de Shearn [113] auxquels sont apportées quelques modifications. Ils clarifient la définition de l'hyposécrétion salivaire et de la kératoconjonctivite sèche. Ils précisent la notion d'infiltration mononucléée des glandes salivaires ou lacrymales et introduisent la sialographie car cet examen est préféré à la BGSA au Japon. Ces critères s'appliquent très mal en l'absence de xérostomie.

- **Les critères grecs (1986)** [114] « Annexe C »

Ils ont une sensibilité de 57,8 % et une spécificité de 98,5 %.

Ces critères introduisent la notion des syndromes secs subjectifs salivaire et lacrymal, mais pas la notion d'auto-immunité. Selon les auteurs, le paramètre le plus important pour le diagnostic de SGS est la présence d'un infiltrat inflammatoire à la BGSA.

- **Les critères de Fox ou de San Diego ou de Californie (1986)** [115] « Annexe D »

Ils ont une sensibilité de 22,9 % et une spécificité de 100 %. Ils ne sont pas validés, et ont été également mis au point de façon empirique. Ils ont l'avantage d'intégrer la notion d'affection systémique.

Cependant, leur faible sensibilité et leur excès de rigueur font qu'un grand nombre de malades atteints de cette affection, sous une forme plus bénigne est ignoré. Le diagnostic n'est alors que trop souvent probable, notion en pratique peu opérationnelle lorsqu'il s'agit de classification. Ce système de critères était le plus utilisé jusqu'en 2002 dans les publications anglo-américaines, caractérisé par l'apparition de 4 critères d'exclusion à savoir la présence d'un lymphome, maladie du greffon contre l'hôte, l'immunodépression acquise et la sarcoïdose.

- **Les critères de Kaplan (1990)** [116] « Annexe E »

Ils ont l'avantage d'insister sur les paramètres objectifs de mesure du tarissement des sécrétions lacrymales et salivaires, et surtout sur les manifestations systémiques. Cependant ces critères n'ont pas fait l'objet de validation et ne sont plus utilisés dans les études internationales.

- **Les critères Européens (1993)** [117] « Annexe F »

Validés, ils accordent une place importante aux signes fonctionnels. Le diagnostic des atteintes oculaires et buccales n'est pas malaisé, si l'on excepte la sialographie, que l'on peut éviter. Comme dans les critères de Fox, l'histologie des glandes salivaires constitue un critère à lui seul. En revanche le critère biologique dysimmunitaire a été rendu plus rigoureux, exigeant la présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB : les anticorps antinucléaires et le facteur rhumatoïde ne suffisent plus. Or ces anticorps sont inconstants lorsqu'on les recherche par immunodiffusion comme cela est habituel. Dans ces conditions, si l'on réunit 4 critères sur 6, la spécificité est de 94 % et la sensibilité de 93,5 %. Les mêmes critères d'exclusion que ceux de la classification de FOX sont utilisés.

Ces critères sont surtout utilisés dans les publications d'origine européenne.

- **Les critères Européens modifiés (1996)** [118] « Annexe G »

Ils ont une sensibilité de 97,5 % et une spécificité de 92,5 %. Ils se différencient des critères européens de 1993 par l'item 6 : le critère biologique dysimmunitaire a été rendu plus rigoureux. Les auteurs exigent la présence d'anticorps anti-SSA et/ou SSB, les anticorps antinucléaires et le facteur rhumatoïde ne suffisent plus. Deux autres critères d'exclusion ont été rajoutés à savoir la présence d'une sialadénose et la prise de traitement induisant un syndrome sec (antidépresseurs, antihypertenseurs, neuroleptiques ou de substances parasympholytiques).

- **Les critères Américano-Européens consensuels (2002)** [97] « Annexe H »

Ils ont une sensibilité de 89,5 % et une spécificité de 95,2 % comparé aux critères Européens modifiés de 1996 qui ont une sensibilité de 97,4 % et une spécificité de 89,4 %. Ils comprennent les mêmes items que les critères européens modifiés de 1996, mais exigent la présence d'une anomalie biologique objective : présence d'un infiltrat inflammatoire avec au moins un focus score de plus de 50 cellules inflammatoires sur la biopsie de glandes salivaires accessoires, c'est-à-dire un grade supérieur ou égal à 3 selon la classification de Chisholm et Mason ou présence d'auto anticorps anti-SSA/Ro et/ou anti-SSB/La.

Des modifications ont été apporté aux critères d'exclusion de 1996 : le retrait du critère de sialadénose, l'adjonction de la notion d'antécédents d'irradiation du cou et de la tête et de la notion d'infection par le virus de l'hépatite C et enfin l'utilisation plus générique du terme d'anticholinergique à la place des antidépresseurs, antihypertenseurs, neuroleptiques et des substances parasympholytiques.

D'autres critères d'exclusion pourraient être discutés, notamment les anomalies hormonales en parlant de la carence oestrogénique. Cependant la situation devient complexe il est tout à fait possible d'être ménopausée et de souffrir d'un authentique SGS primaire toutefois cette classification est appelée à évoluer.

▪ Le SGS secondaire

La notion de critères définissant un SGS secondaire apparaît réellement avec Vitali C. en 1993.

Selon les critères européens de 1993 : le diagnostic est porté en présence d'un item parmi les item 1 ou 2, plus 2 parmi les items 3,4 ou 5. Les auteurs obtiennent ainsi une sensibilité de 85,1 % et une spécificité de 93,9 %.

La même association d'items est utilisée dans les critères européens modifiés de 1996 [118].

Mais ils obtiennent des résultats différents : une sensibilité de 93,3 % et une spécificité de 91,8 % ; ainsi que dans les critères Américano-Européens consensuels de 2002 [97] qui obtiennent une sensibilité de 97,2 % et une spécificité de 90,2 %.

Cependant, l'absence de notion de chronologie d'apparition entre les manifestations du syndrome sec du SGS et de la connectivite manque toujours dans cette définition. En effet, un SGS peut être considéré comme primaire pendant des années, puis si il apparaît une connectivite ou une maladie auto-immune au cours de l'évolution, le SGS passe alors au second plan, décrit comme « secondaire ».

1-3-Evolution et facteurs pronostiques :

1-3-1-Syndrome de Gougerot-Sjögren et lymphome malin non Hodgkinien

La survenue d'un lymphome est la complication la plus redoutée du syndrome de Gougerot-Sjögren.

Les lymphomes malins non Hodgkiniens (LMNH) représentent les plus fréquents des syndromes lymphoprolifératifs malin observés au cours du SGS, la fréquence moyenne des études réalisées est de 7 % avec des extrêmes de 5,7 à 10 % au cours du SGS primaire, le risque relatif rapporté par Kassin [119] est élevé (RR = 44), par rapport à d'autres maladies auto-immunes, il apparaît moins élevé qu'au cours de la thyroïdite d'Hashimoto RR=70 [120], égal à celui observé au cours du LED (RR=44) [121] et plus élevé qu'au cours de la polyarthrite rhumatoïde (RR=24) [122].

A contrario, un SGS a été recherché systématiquement chez 103 patients porteurs d'un LMNH [123] par la réalisation d'une BGSA. Dans 28 % des cas, il existait une infiltration lymphocytaire avec focus score de grade 3 ou 4 selon la classification de Chisholm [124]. Cependant seulement 10 % des patients des patients satisfaisaient aux critères de SGS possible [125], dont deux avec un SGS antérieurement connu. Dans quatre cas il s'agissait d'un LMNH de faible malignité, dans deux cas de malignité intermédiaire et dans quatre cas de haute malignité selon la classification internationale à usage clinique [126]. Une autre série portant sur 33 LMNH retrouve une fréquence de SGS estimée à 7,1 % [127]. Ces travaux confirment les liens existant entre SGS et LMNH et font discuter d'une éventuelle sous évaluation du diagnostic de SGS primaire chez les patients présentant un LMNH.

D'autres syndromes lymphoprolifératifs malins peuvent être observés dont les plus fréquemment rapportés sont des syndromes lymphoprolifératifs malins de type B. il s'agit principalement de la maladie de Waldenstrom [128-129], ce qui est cohérent avec la plus grande fréquence des gammopathies monoclonales à IgM au cours du SGS. Plus rarement il

s'agit d'un myélome multiple [130-131], dont deux fois la présentation est particulière : association à un déficit partiel en C4 [132], présence d'une infiltration plasmocytaire parotidienne [133].

A coté des syndromes lymphoprolifératifs malin de type B, plusieurs cas de maladies de Hodgkin sont décrits [134-135] dont un avec présence de marqueurs du virus d'Epstein-Barr dans les cellules de Sternberg [136]. Enfin de façon plus exceptionnelle, signalons l'association SGS/maladie de Castelman [137].

La présentation clinique et histologique des LMNH peut être analysée au travers des six principales séries publiées concernant 48 patients (tableau 2). L'âge moyen de survenue des LMNH au cours du SGS se situe entre 55 et 60 ans, avec une forte prépondérance féminine.

Le délai de survenu du LMNH par rapport au SGS est très variable puisqu'il va de la révélation simultanée à un délai de 28 ans. Cependant le délai moyen se situe entre 6,4 et 12 ans. La présentation clinique initiale est caractérisée par la grande fréquence des localisations extranodales (25 sur 48 soit 52 %) concernant avant tout les glandes salivaires, l'estomac et le poumon.

Les données histologiques se sont précisées au fil des années. Il s'agit avant tout de LMNH de faible grade de malignité (33 sur 47 soit 70 %). Dans les cas de localisation extranodale, l'aspect le plus fréquent est celui d'un lymphome de type MALT. Lorsqu'il s'agit d'une localisation nodale, l'aspect le plus caractéristique est celui d'un lymphome B monocytoïde.

Dans deux séries de lymphome de ce type [138-139], l'association avec un SGS a été retrouvée dans respectivement 19 et 15 % des cas. En fait le lymphome B monocytoïde n'est que l'expression au niveau nodal du lymphome de type MALT.

Ces deux entités, en l'état actuel des classifications peuvent être regroupées sous le terme de lymphome à cellule B de la zone marginale [140]. La constatation d'un lymphome de haute malignité est plus rare (14 sur 47 soit 30 %), bien souvent il s'agit en fait de la transformation d'un lymphome de faible malignité en lymphome de haute malignité. La grande majorité des LMNH observés au cours du SGS sont de phénotype B, la survenue d'un LMNH de type T est cependant possible [141-142].

Series	nbre	sexe ratio F/H	âge moyen	délai SGS-LMNH		localisation initiale		grade de malignité	
				extrêmes	moyenne	nodale	extranodale	faible	haut
Kassan	7	7/0	57	0-17	9,3	7	0	3	4
Pavlidis	8	8/0	57	4-18	12	2	6	8	-
Mc Curley	8	5/3	60	5-20	9,8	7	1	3	4
Pariante	4	4/0	56	3-27	7,7	2	2	2	2
Zufferey	5	4/1	57	4-12	6,4	2	3	5	-
Royer	16	11/5	57	0-25	-	3	13	12	4
Total	48	38/9	-	-	-	23	25	33	14

Tableau 2 : présentation clinique et histologique des LMNH au cours du SGS

De la prolifération polyclonale bénigne à la prolifération monoclonale maligne :

La survenue d'un LMNH au cours du SGS est probablement la conséquence de plusieurs événements, la première approche a été mise en évidence au sein de l'infiltration lymphoïde polyclonale TCD4 des glandes salivaires d'une population de lymphocyte B monoclonaux par des techniques immunohistochimiques [143]. Cette approche a pu être affinée grâce à l'utilisation de l'hybridation in situ sur biopsie de glande salivaire accessoire qui a montré une restriction des chaînes légères dans 18,6 % des cas. Parmi ces patients 30,7 % ont développé un LMNH contre 3,5 % chez ceux qui ne présentaient pas cette anomalie [144]. Une recherche du réarrangement des immunoglobulines en PCR a été retrouvée dans 14,5% des cas. Parmi ces cas 36 % ont ultérieurement présenté un LMNH [145]. De fait ces techniques moléculaires ont permis de démembrer le terme de pseudolymphome et de le remplacer par celui d'état prélymphomateux [146]. Cependant d'autres facteurs doivent intervenir pour que cette prolifération oligo ou monoclonale devienne maligne, ainsi Pisa [147] a mis en évidence la translocation t (14-18) sur des biopsies de glandes salivaires et ganglionnaires chez cinq des sept patients présentant un LMNH associé au SGS. En revanche il est important de noter que cette translocation t (14-18) n'a pas été mise en évidence sur les biopsies réalisées préalablement au LMNH, et ce bien qu'un réarrangement oligoclonal du gène des immunoglobulines y soit détecté. Ceci conduit à deux hypothèses de lymphogenèse au cours du SGS.

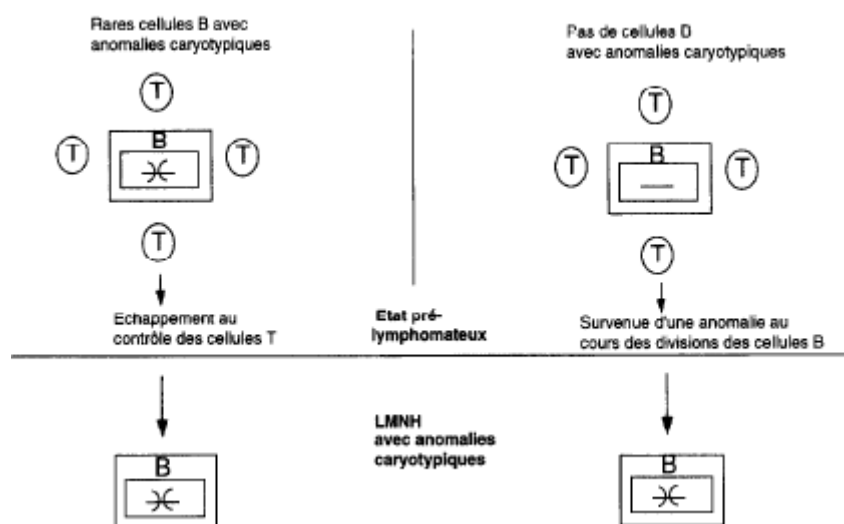


Figure 4 : hypothèse de lymphomagenèse au cours du SGS selon Pisa [147]

De même la détection fréquente de la trisomie 3 au cours des lymphomes de type MALT pourrait être un élément intéressant [148]. L'expression locale des cytokines (IL4, 3, 6 et 10) apparait également comme un facteur susceptible de favoriser l'émergence d'une prolifération monoclonale B maligne [149]. L'intervention des virus a été évoquée comme élément pouvant favoriser la transformation maligne. Le rôle d'une infection à EBV a été suggéré du fait de la présence d'ADN viral dans les biopsies de tissu lymphomateux [150] et dans la salive de patient atteints de SGS [151]. Cependant une étude exhaustive portant sur 16 patients n'a pas retrouvé d'arguments en faveur d'une infection à EBV, HHV6, HCV ou HTLV 1 [152].

1-3-2-facteurs pronostiques :

Il est possible de discerner, au cours de l'évolution d'un syndrome de Gougerot-Sjögren, certains éléments qui représentent un risque de voir se développer un lymphome.

Le lymphome survient habituellement quelques années après l'apparition du syndrome sec, mais il peut apparaître au même temps que le SGS. Aucun des éléments cliniques et para cliniques utilisés pour le diagnostic de xérostomie ou de kératoconjonctivite sèche n'est discriminatif.

En revanche, trois symptômes sont plus fréquents chez les patients qui vont développer un lymphome : l'hypertrophie des parotides, la splénomégalie et les adénopathies. [153-154]

Ce risque est encore accru lorsque les grosses parotides ont fait l'objet d'une irradiation dans un but thérapeutique [153].

Autre signe prédictif d'évolution vers le lymphome : le purpura nécrotique habituellement associé à une cryoglobulinémie [155].

Le risque de transformation maligne en lymphome de type B au cours du SGS peut être précédée d'anomalies d'immunoglobulines comme l'existence d'une IgM de faible poids moléculaire, un défaut de distribution des sous classes des IgG ou la présence de chaînes légères libres dans le sérum et la baisse de la fraction du complément C4 [156].

L'augmentation rapide du taux de la β 2-microglobuline et la lymphopénie CD4 est également considérée comme des facteurs prédictifs d'évolution maligne [156].

Mais c'est surtout l'apparition d'une cryoglobulinémie qui semble être un facteur prédictif important de lymphome. Dans une étude récente [155], 103 patients avec un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif ont été suivis pendant 5 ans ; pendant cette période, 7 malades ont développé un lymphome, Six fois sur sept (86 %), il existait une cryoglobulinémie mixte de type II non associée au virus de l'hépatite C. Une cryoglobulinémie n'était trouvée que chez 12 des 96 malades (12,4 %) qui n'ont pas développée de lymphome.

1-3-3-Score ESSDAI :

Un score SSDAI (syndrome de Sjögren Disease Activity Index) a été proposé par les italiens en 2007 (score clinico-biologique et radiologique) reposant sur 11 items [157], pondérés avec une maladie active au-delà de cinq points limites, cependant ce score n'a pas été développé dans une étude multinationale, ce qui a soulevé quelques doutes sur la validité du contenu de ses échelles. De plus il a été appliqué sur une cohorte de patients à partir d'une zone géographique limitée. Par conséquent, il est possible que les indices dérivés ne parviennent pas à répondre à certaines caractéristiques cliniques rares qui sont potentiellement prédictives des activités de la maladie. Il est probable, étant donné que plusieurs facteurs génétiques, environnementaux et des facteurs ethniques peuvent influencer l'expression du SGS. D'autres plus grandes études, réalisées sur une base multinationale, par des enquêteurs différents et dans différentes cohortes de patients, ont été nécessaires pour évaluer la validité du contenu du SSDAI d'où la proposition par l'EULAR (European ligue against rheumatism) en juin 2009 du score ESSDAI qui est un score qui permet d'évaluer le degré d'activité systémique des patients atteints de Syndrome de Sjögren primitif : EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) [158].

C'est un score réalisé après avoir défini douze domaines (atteintes d'organe) par 39 experts, comme étant des marqueurs d'activité systémique du SGS primitif.

Pour chaque domaine, les atteintes et manifestations cliniques ont été classées en 3 à 4 niveaux d'activité en fonction de leur sévérité.

Quatre-vingt-seize profils de patients ayant des atteintes systémiques, incluant 3 visites successives, ont été obtenus à partir de dossiers médicaux de patients.

Ces données ont été utilisées pour générer 702 vignettes fictives. Les 96 profils ont été scorés avec l'ESSDAI, le SSDAI et le SCAI (indice d'activité de la clinique systémique du SGS) premier outil d'évaluation de l'activité de la maladie proposée par les anglais en 2000 [159].

Chacun des 39 experts devait évaluer l'activité de la maladie, à l'aide d'une échelle d'activité de 0 à 10, pour 5 profils réels et 20 vignettes fictives, et déterminer, pour les profils réels à chaque visite de suivi, si l'activité de la maladie s'était améliorée, aggravée ou était stable.

Les vignettes fictives ont été utilisées pour développer l'ESSDAI ; le poids des domaines a été estimé à l'aide d'un modèle de régression robuste utilisant l'échelle d'activité comme « gold-standard ».

La validation a été effectuée sur les profils réels ; la sensibilité au changement a été évaluée à l'aide de la réponse moyenne standardisée (RMS) par groupe de patients : améliorés, aggravés ou stables.

Dans le modèle multivarié, chacun des 12 domaines était significativement associé à l'activité de la maladie ; les poids variaient de 1 à 6. Les scores ESSDAI étaient significativement corrélés à l'échelle d'activité pour les profils réels.

Le score ESSDAI a une grande sensibilité au changement, comparable à celle du SSDAI et du SCAI, il détecte les variations d'activité de la maladie de façon plus juste, notamment chez les patients stables. Cependant par rapport aux autres scores, ESSDAI ne s'améliore pas.

Ce score est évalué sur douze domaines de 0 à 33, comprenant des paramètres cliniques et para-cliniques (biologie, radiographie, exploration fonctionnelle respiratoire, électro-myogramme). « Annexe I »

2-Syndrome fibromyalgique :

Au sein des patients polyalgiques, très nombreux en rhumatologie, a été individualisé, il y'a plus d'une vingtaine d'années, un cadre nosologique particulièrement important puisque regroupant des sujets ayant « mal partout depuis longtemps ».

Les appellations ont varié dans le temps, soulignant bien l'incertitude pathogénique. On a successivement parlé de fibrosite, polyentésopathie, syndrome polyalgique idiopathique diffus et de fibromyalgie, ce dernier étant le qualificatif le plus fréquemment retenu actuellement. Dans un rapport récent, l'académie de médecine a recommandé le qualificatif de syndrome fibromyalgique (SFM) étant donné l'imprécision nosologique et physiopathologique.

2-1-Diagnostic clinique :

L'affection est fréquente et concerne e 1 % à 3 % de la population. En consultation de rhumatologie, le SFM représente 8 à 10 % des nouveaux diagnostics. 3 fois sur 4 il s'agit de femmes qui ont, dans 75 % des cas entre 25 et 55 ans [160]. La plainte est essentiellement douloureuse, il s'agit soit d'une douleur diffuse, soit d'une douleur localisée. Dans les formes diffuses, les douleurs prédominent dans la partie axiale du corps (région cervico-scapulaire et lombo-fessière). Dans les formes localisées on retrouve souvent des rachialgies. Ces douleurs sont majorées par le froid, la fatigue et le stress. La fatigue musculaire est fréquente et s'associe à une sensation de muscles noués. Aux extrémités, des sensations de gonflement, des paresthésies ou des troubles vasomoteurs sont fréquemment rapportés. Des points douloureux à la pression des insertions tendineuses sont constamment retrouvés. Des critères diagnostiques ont été validés en 1990 par le collègue Américain de rhumatologie (ACR) [161] :

- 1- Histoire de la douleur diffuse de plus de 3 mois d'évolution.
- et
- 2- Onze points douloureux à la palpation sur 18 sites possibles :
 - occiput ;
 - rachis cervical bas ;
 - trapèze ;
 - muscle supra épineux ;
 - 2^{ème} cartilage chondrocostal ;
 - glutéal ;
 - épicondyle ;
 - grand trochanter
 - genou

Sensibilité : 88,4 %, spécificité : 81,1 %.

La pression doit s'exercer avec une pression théorique maximale de 4 kg, ce qui en pratique correspond à une palpation qui permet de blanchir l'ongle.

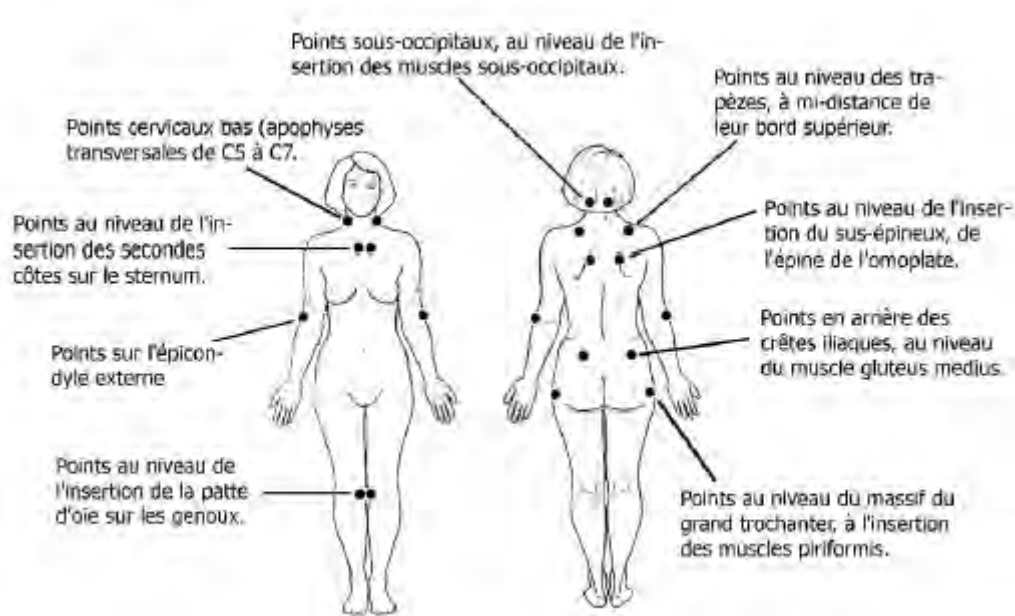


Figure 5 : points douloureux à la palpation sur 18 sites possibles

Des signes, autres que la douleur spontanée ou provoquée par la palpation des points de Yunus [162], ont une grande importance, tant pour étayer le diagnostic de FM que pour la compréhension de la pathogénie de l'affection [163]. Ces signes fonctionnels (trouble du sommeil, fatigue musculaire, anxiété et dépression, trouble cognitifs, syndrome de l'intestin irritable, troubles vasomoteurs) sont pour l'instant totalement négligés par les critères diagnostiques de l'ACR [161]. De nouvelles classifications intégrant les signes fonctionnels associées à la douleur sont en cours d'évaluation.

Les troubles du sommeil sont présents chez la quasi-totalité des patients mais ne sont rapportés spontanément que dans 25 % des cas. Le sommeil est décrit comme léger, fragmenté non réparateur, avec un réveil difficile. Certains patients, caractérisés par un score de douleur et de fatigue plus élevé et davantage de point douloureux à la pression, ont également un syndrome d'apnée du sommeil, pouvant s'accompagner de somnolence diurne. Ces anomalies qualitatives du sommeil pourraient expliquer des symptômes comme l'asthénie et les douleurs musculaires.

Des antécédents de dépression sont retrouvés chez plus de 50 % des patients atteints de SFM [164], ces épisodes dépressifs qui émaillent le cours du SFM, ne paraissent pas liés à la gravité de l'affection mais plutôt à une prise de conscience plus importante, par certains patients, de leur handicap et de leur isolement social.

Plus de la moitié des patients atteints de SFM ont une sensation d'intense fatigue musculaire. L'association de douleur à cette fatigue musculaire explique une grande partie du handicap fonctionnel de SFM [164]. Des troubles de la mémoire de fixation et pour certains, de la vitesse de traitement des informations sont notés chez de nombreux patients, ces troubles sont corrélés à l'intensité de la douleur, à l'anxiété et aux anomalies du premier stade du sommeil, mais pas à la dépression.

30 % des patients atteints du syndrome de l'intestin irritable (SII) répondent aux critères de SFM.

A l'inverse un 1/3 des patients atteints de SFM décrivent également des symptômes compatibles avec le diagnostic du SII [164], les deux affections pourraient avoir des mécanismes physiopathologiques communs, un état d'hypervigilance et une hyperalgésie

caractérisant SFM et SII. De plus la sensibilité viscérale dans le SII serait sous le contrôle d'anomalies du transport de la sérotonine, neuromédiateur également fortement incriminé dans le SFM.

Les altérations fonctionnelles du système nerveux autonome sont fréquentes dans le SFM, l'atteinte du système nerveux sympathique est attestée par la présence d'anomalie de la microcirculation cutanée, à type de vasoconstriction qui pourrait expliquer en partie, la sensibilité particulière des points caractéristiques du SFM. Une hypotension orthostatique est fréquemment retrouvée lors du tilt test et s'associe à une hyperactivité sympathique cardiaque persistant pendant le sommeil, mais diminuant paradoxalement lors du stress.

2-2-Diagnostic différentiel :

Le diagnostic de SFM étant un diagnostic d'élimination, de nombreuses autres pathologies doivent être discuté avant de retenir le diagnostic de SFM.

Dans les formes douloureuses diffuses, il faut éliminer les causes médicamenteuses (hypolipémiants), la polyarthrite rhumatoïde, les connectivites, le Syndrome de Gougerot-Sjögren, les arthropathies microcristallines, la polyarthrose, les spondylarthropathies, l'hypothyroïdie, les états névrotiques purs et certaines affections neurologiques (syndromes extrapyramidaux) ou virales (hépatites). Rappelons que d'authentiques syndromes fibromyalgiques peuvent être associés à des connectivites ou maladies auto-immunes, notamment le syndrome de Sjögren [64].

Dans les formes douloureuses localisées peuvent se discuter une périarthrite de hanche, une dorsalgie posturale, un dérangement intervertébral mineur, une lombalgie commune, une tendinopathie de la patte d'oie, et un syndrome de Tietz.

Un bilan biologique minimal est à proposer [164] :

- Hémogramme + VS + CRP : à la recherche d'un syndrome inflammatoire ou d'une éosinophilie sanguine, présents dans certaines parasitoses ou fasciites inflammatoires.
- Ionogramme sanguin : à la recherche d'une hypokaliémie médicamenteuse (diurétique, corticoïdes) ou endocrinienne (hyperaldostéronisme).
- Ferritinémie pour écarter aussi bien un déficit martial (fatigue) qu'une hémochromatose (polyarthralgie et fatigue).
- Calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines : pour éliminer une ostéomalacie et un diabète phosphoré.
- Urée, créatinine, uricémie : pour démasquer une insuffisance rénale ou une goutte sous-jacente.
- CPK, aldolase : à la recherche d'une atteinte musculaire spécifique.
- Bilan thyroïdien indispensable, du fait de la fréquence des anomalies musculaires en association avec une fibromyalgie et un dysfonctionnement thyroïdien (T4L, TSHus et anticorps).
- Facteur rhumatoïde et anticorps antinucléaires

2-3-Physiopathologie [164] :

Malgré de nombreux travaux de recherche, il n'est pas possible de formuler actuellement de schéma pathogénique uniciste du SFM. Parmi les nombreuses hypothèses évoquées, c'est la piste d'une anomalie du contrôle central de la douleur qui est la plus souvent citée et que nous évoquerons principalement ici.

La diminution du seuil de perception de la douleur est un phénomène généralisé du SFM, n'affectant pas seulement les zones douloureuses à la pression. L'exploration par dolorimétrie a montré des anomalies quantitatives et aussi qualitatives de la réponse aux stimuli douloureux. L'affection peut être définie comme un état d'allodynie généralisée, c'est-à-dire qu'un stimulus mécanique, thermique ou électrique est ressenti de façon anormalement douloureuse par les patients, suggérant une altération des mécanismes centraux de contrôle de la douleur.

Ces anomalies peuvent être liées, au moins en partie, à une altération des mécanismes centraux d'intégration des stimuli nociceptifs. Il a été largement démontré que des stimulations nociceptives prolongées ou des lésions du système nerveux central peuvent entraîner un état d'hyperexcitabilité neuronale dans la moelle ou l'encéphale, créant un état de sensibilisation qui joue un rôle important dans le maintien de la douleur chronique [165].

Dans le SFM il y a des preuves indirectes du dysfonctionnement du système de modulation de nociception. Des techniques de débitimétrie cérébrale ont montré une réduction du flux sanguin dans le thalamus et le noyau caudé, habituellement impliqués dans l'intégration des signaux douloureux. Des médiateurs intervenant dans les mécanismes de nociception, comme la substance P et la sérotonine sont modifiées de façon opposée. Le taux de substance P est élevé dans le liquide céphalorachidien (LCR), alors que la sérotonine et ses médiateurs y sont diminués, constituant la base physiopathologique pour l'usage des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Des anomalies génétiques du promoteur du gène du transporteur de la sérotonine ont été récemment démontrées. L'activation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) est, en partie, à l'origine de l'allodynie comme le montre l'efficacité des inhibiteurs comme la kétamine.

2-4-Syndrome sec et syndrome fibromyalgique:

Plaintes non rare en médecine générale, il importe pour le médecin de savoir en reconnaître les manifestations fonctionnelles, en soulager les symptômes, évoquer les principales étiologies et en débrouiller l'enquête diagnostique.

Ce syndrome sec est apprécié sur des critères subjectifs (symptômes oculaires ou buccaux) et objectifs comme la mesure du débit salivaire ou l'étude de la sécrétion lacrymale par le test de Schirmer.

Les manifestations fonctionnelles présentées par les patients sont en général [166] :

- La sensation de bouche sèche, soif accrue, langue collée au palais parfois source de difficultés d'élocution, chéilite sèche ;
- Irritation nasale, rhinite croûteuse ;
- Sensation de sable dans les yeux, douleurs, rougeur conjonctivale ;
- Toux sèche persistante, hyperréactivité bronchique ;
- Prurit vulvo-vaginal, brûlures, dyspareunie.
- Peau sèche, prurit, érythème

Les étiologies les plus fréquentes pouvant induire un syndrome sec sont [166] :

- Le vieillissement
- La carence ostrogénique post-ménopausique
- Anxiété
- Tabac, certaines substances addictives ;

- Médicaments : atropiniques, tricycliques, IMAO et neuroleptiques, antiparkinsoniens et antihistaminique, opioïdes, antiarythmiques de classe 1a.
- Radiothérapie cervico-faciale ;
- Réaction du greffon contre l'hôte
- Sarcoïdose
- Amylose
- Sclérodermie
- Syndrome de Gougerot-Sjögren.
- Syndrome fibromyalgique.

Ce syndrome sec peut être isolé sur le plan clinique, ou comporter d'autres éléments d'orientation clinique : douleur articulaire ou musculaire, aphtose, érythème, organomégalie, phénomène de Raynaud, des lésions digitales, un livedo, etc....

Parfois, il s'associe à des éléments non spécifiques comme une asthénie et des douleurs diffuses en dehors de toute maladie auto-immune présentant un tableau dénommé par les anglais DEMS (dry eyes and mouth syndrome) ou SAPS (sicca-asthenia-polyalgia syndrome) [167] tableau proche du syndrome polyalgique diffus appelé par certains fibromyalgie ou du syndrome de fatigue chronique. Les signes subjectifs sont très proches de ceux rencontrés dans le SGS. Quelquefois il existe des signes objectifs de sécheresse mais la biopsie des glandes salivaires accessoire est normale ou subnormale et il n'y a pas d'anticorps dans le sérum. Il concerne le plus souvent des malades anxiodépressifs. A ce jour il n'est pas possible de savoir si ces malades présentent une forme mineure de la maladie auto-immune ou un syndrome sec relevant d'une autre étiologie. Chez beaucoup de ces malades, il semble exister un profil psychologique particulier avec notamment une grande fréquence de trouble anxiodépressifs [168].

La prévalence du syndrome sec chez des sujets avec fibromyalgie varie de 7 % à 55% [169-170].

Plusieurs symptômes buccaux sont décrits chez les patients fibromyalgiques, comprenant un syndrome sec, des ulcérations buccales et douleurs orofaciales [171]. La prévalence de la xérostomie a été étudiée chez 67 femmes fibromyalgiques dont la moyenne d'âge était de 47,5 ans, 70,9 % des patientes avaient la bouche sèche dont 27,5 % prenaient un traitement anticholinergique et 32,5 % avaient recours à un traitement hormonal substitutif.

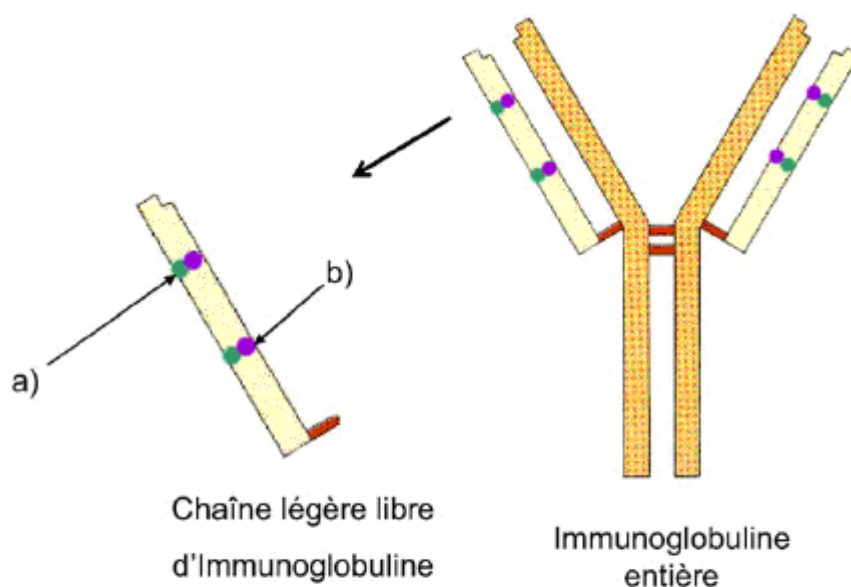
Il est difficile d'incriminer la fibromyalgie comme étiologie de syndrome sec chez des patientes ménopausées (âge et carence oestrogénique) prenant un traitement anticholinergique. Nous avons donc mis en place une fiche de recueil clinique de l'exploration de syndrome sec voir « annexe J » basée sur un bilan biologique mis en place dans le Service de Médecine H « annexe K ».

3 Chaînes légères libres sériques (CLLs) :

3-1-Rappel physiologique :

Lors de la synthèse des immunoglobulines (Ig), les plasmocytes produisent une quantité excessive de chaînes légères (CL) kappa (κ) ou lambda (λ) par rapport aux chaînes lourdes (γ , α , μ , δ ou ϵ), si bien que des CLL polyclonales peuvent être décelées dans le sang et l'urine, en faible quantité, de façon physiologique. La production totale de CLL d'Ig chez un adulte « sain » est d'environ 500 mg/j [172]. Les CLL sont métabolisées par le rein. En raison de leur faible masse moléculaire (25 kDa), elles sont filtrées par le glomérule, puis réabsorbées et métabolisées au niveau du tubule proximal. Ce mécanisme a pour but de limiter la perte de protéines de faible masse moléculaire, et donc d'acides aminés, dans les urines. Environ 10 à 30 g de protéines par jour peuvent être ainsi réabsorbés par le rein, et seulement 1 à 10 mg de CLL sont finalement éliminés dans les urines. Cependant, il a été démontré que les CLL peuvent exister sous formes de monomères (environ 25 kDa), mais également de dimères, voire de polymères pouvant atteindre des masses moléculaires très élevées, jusqu'à 900 kDa [173-174].

Dans ces conditions, la demi-vie sérique des CLL est allongée par défaut de filtration rénale [174]. Les CLL κ sont le plus souvent des monomères (rarement des dimères) et sont éliminés rapidement du sang, en deux à quatre heures, par filtration glomérulaire. Les CLL λ ont une plus forte tendance à la polymérisation, le plus souvent sous forme de dimères éliminés en trois à six heures, ou de polymères, éliminés beaucoup plus lentement. Finalement, les taux sériques de CLL λ sont plus élevés que les taux de CLL κ , bien que les plasmocytes synthétisant des CL κ soient deux fois plus nombreux que ceux synthétisant des CLL λ .



a : épitopes reconnus par les anticorps antichaînes légères « libres et/ou liées ».
b : épitopes reconnus par les anticorps antichaînes légères « libres » uniquement. Ces anticorps reconnaissent des déterminants antigéniques masqués lorsque l'immunoglobuline est entière.

Figure 6 : identification ou dosage des chaînes légères d'immunoglobuline [175]

3-2-Méthode de dosage :

Grâce à des étapes de tolérisation, l'immunisation de moutons permet l'obtention d'anticorps polyclonaux dirigés contre les molécules kappa et les molécules lambda purifiées à partir d'urine contenant des protéines de Bence Jones. Les antisérums sont adsorbés sur des gels de sépharose contenant soit des protéines monoclonales purifiées IgG, IgA et IgM, soit des chaînes légères libres κ ou λ . Les antisérums requièrent plusieurs cycles d'adsorption et ils doivent répondre à des critères très stricts avant d'être conditionnés en kit.

Les valeurs attendues ont été établies sur 292 patients [176] :

CLL sériques : valeurs normales

Paramètre	CLL κ	CLL λ	Rapport κ/λ
Normes	3,3 à 19,4 mg/L	5,7 à 26,3 mg/L	0,26 à 1,65

Interprétation des anomalies des valeurs [177] :

Si Rapport κ/λ normal avec augmentation des CLL κ et augmentation des CLL λ	Augmentation polyclonale ou insuffisance rénale
Si Rapport κ/λ augmenté	présence d'une CLL κ monoclonale
Si Rapport κ/λ diminué	présence d'une CLL λ monoclonale

3-3-Intérêt clinique :

Le dosage des CLL sériques présente une excellente sensibilité pour la recherche d'une dyscrasie plasmocytaire. Couplé à l'électrophorèse des protéines sériques, il permet de détecter 100 % des pathologies à masse tumorale importante, ainsi on retrouve un pourcentage de détection intéressant par électrophorèse sérique associé au dosage des CLL sériques [178]

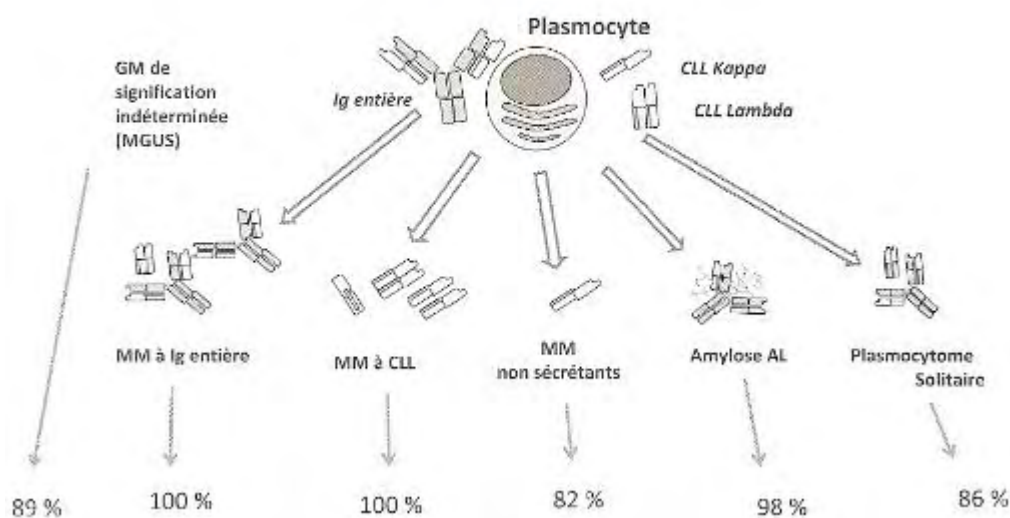


Figure 7 : pourcentage de détection par électrophorèse sérique et dosage CLL sériques [178]

Pour le dépistage du myélome multiple et de la maladie de Waldenstrom, l'électrophorèse sérique et le rapport κ/λ ont une excellente sensibilité (100 %). Les experts [179-180] s'accordent à dire qu'il n'est plus actuellement utile de réaliser d'emblée une immunofixation ou la recherche d'une protéine de Bence Jones, hormis dans certains cas particuliers, l'immunofixation sera prescrite en second intention pour typer l'immunoglobuline monoclonale.

Sensibilité des analyses toutes pathologies confondues *[181] :

Analyses	Sensibilité
Electrophorèse sérique (EP)	79 %
Immunoélectrofixation (IFE) sérique	87 %
Rapport κ/λ sérique	74,3 %
EP sérique+IFE sérique	94,3 %
EP sérique+IFE sérique+ R κ/λ sérique	97, 4%
EP sérique et urinaire+IFE sérique et urinaire+ R κ/λ sérique	98, 6%

*** Amylose AL, myélome multiple, MGUS, POEMS, plasmocytomes, maladie de Waldenstrom**

Katzmann et al. [176] ont étudié la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative du rapport κ/λ sérique de 282 sérums témoins, 25 sérums avec hypergammaglobulinémie polyclonale et 66 sérums provenant de patient présentant une Amylose AL, myélome multiple et myélome à chaîne légère. Ainsi ils ont comparé ces valeurs pour un rapport κ/λ sérique compris dans l'intervalle de référence (0,3-1,2) et celles comprises dans l'intervalle diagnostique (0,26-1,65) :

	Intervalle de référence (0,3-1,2)	Intervalle de diagnostic (0,26-1,65)
Sensibilité %	98	97
Spécificité %	95	100
VPP %	78	100
VPN %	100	99

Tableau 3 : sensibilité, spécificité, VPP et VPN du rapport κ/λ sérique

3-3-1-Myélome multiple (MM) :

Le groupe international du MM a émis quelques réserves quand à ce dosage des CLL en raison des limites techniques, puisqu'un excès d'antigène peut conduire à une sous-évaluation du taux de CLL par néphélométrie et que la polymérisation des CLL peut engendrer une surestimation du taux des CLL. Toutefois l'intérêt de ce dosage est unanimement reconnu par les experts internationaux en raison notamment, de sa grande sensibilité. Bien entendu, il doit être interprété en tenant compte de la clinique et des autres marqueurs biologique (albumine et B2microglobulinémie)

Le rapport κ/λ sérique est anormal dans 68 % des myélomes non sécrétants, dans 100% des myélomes à chaînes légères et dans 96 % des myélomes à immunoglobulines intactes. Il est important de l'établir au moment du diagnostic pour avoir une valeur de base permettant le suivi évolutif de la maladie [178].

Pour l'évaluation pronostique le Rapport κ/λ est indépendant des facteurs de risque du score de l'ISS (International Staging System) fondé sur la concentration d'albumine et la B2microglobuline. Il a été proposé pour améliorer la sensibilité pronostique, d'utiliser un score prenant en compte l'albumine (<35g/l), la B2microglobuline (>3,5 mg/l) et le Rapport κ/λ <0,03 ou Rapport κ/λ >32, l'utilisation de ce score avec les 3 paramètres permet d'estimer la médiane de survie [182].

Pour le suivi évolutif du myélome multiple le Rapport κ/λ sérique peut varier avec l'altération de la fonction rénale, il est recommandé d'utiliser le taux de CLL et de tenir compte des variations <90 % ou >50 % entre deux analyses. Dans le myélome à chaîne légère, le dosage des CLL ne remplace pas actuellement la protéinurie des 24 heures qui reste nécessaire pour rechercher une atteinte glomérulaire [183], il est néanmoins complémentaire et de nombreux cliniciens le prescrivent pour le suivi du patient, après chaque cure de chimiothérapie [178].

Dans les myélomes multiples asymptomatiques :

Le rapport κ/λ est anormal chez 90 % des patients. Le risque relatif de progression vers un myélome symptomatique est de 2,3 si le rapport κ/λ est < 0,125 ou >8, alors qu'il est de 1 si le rapport κ/λ est compris entre 0,125 et 8. Le modèle prédictif pour cette pathologie comprend donc le taux du composant monoclonal (seuil 30g/l), la plasmocytose médullaire (seuil 10 %) et le rapport κ/λ (seuils 0,125 et 8) [184].

3-3-2-Amylose AL :

Sensibilité des tests dans l'amylose AL [178] :

Analyses	Sensibilité
Electrophorèse sérique (EP)	65,9 %
Immunoélectrofixation (IFE) sérique	73,8 %
Taux de CLL	88,3 %
EP sérique+IFE sérique	96,2 %
EP sérique+IFE sérique+ taux de CLL	97,1 %
EP sérique et urinaire+IFE sérique et urinaire+taux de CLL	98,1 %

Le taux de CLL sérique élevé au diagnostic est corrélé à une diminution de la survie, à une augmentation de la fréquence des atteintes organiques et à une concentration plasmatique de troponine plus élevée, également utilisé pour le suivi évolutif et l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie, le taux de CLL est associé à la survie à 5 ans évalué à :

- 88 % pour les patients ayant un taux de CLL diminué de plus de 50%
- 39 % pour les patients ayant un taux de CLL diminué de moins de 50 % [185]

Le dosage de CLL sérique est recommandé au niveau international dans cette indication pour le diagnostic et le suivi [185]

3-3-3-Dans les MGUS (Gammopathie monoclonale de signification indéterminée) :

Dans cette pathologie, il faut prendre en compte l'isotype du composant monoclonal, son taux, et le rapport κ/λ . La surveillance des MGUS peut ainsi être adaptée en fonction du risque de progression en myélome multiple:

- risque faible : rapport κ/λ normal, isotype IgG, son taux < 15g/l
- risque modéré : un ou deux paramètres présents (surveillance annuelle)
- risque élevé : rapport κ/λ anormal, isotype non-IgG, son taux > 15g/l (surveillance semestrielle)

L'étude réalisée à la Mayo Clinic montre que près de 40 % des patients présentant une gammopathie monoclonale de signification indéterminée peuvent être rassurés (risque faible de progression en myélome multiple) [186]. Toutefois Katzmann et al. [187] ont montré dans une autre étude randomisée incluant 150000 patients âgés de 55 à 74 ans entre 1992 et 2001 que 80% des patients présentant un myélome multiple sont précédés dans les deux ans d'une MGUS, d'où la nécessité d'un suivi rigoureux.

3-3-4-Dans le plasmocytome osseux solitaire :

Le rapport κ/λ est anormal au diagnostic chez 47 % des patients. Le risque d'évolution vers un myélome multiple est de 44 % si le rapport κ/λ est anormal au diagnostic versus 26 % s'il est normal au diagnostic [178].

3-3-5-En cas d'insuffisance rénale [188] :

En cas d'insuffisance rénale, il y a perte de la clairance sélective des CLL κ . De fait, le ratio κ/λ augmente avec la dégradation de la fonction rénale. C'est pourquoi la valeur normale du rapport κ/λ voisine de 0,66 chez les sujets à fonction rénale normale n'est plus valable pour le diagnostic de myélome chez les sujets à fonction rénale altérée (risque de faux positif). Il convient alors d'utiliser des valeurs adaptées pour l'insuffisance rénale chronique 0,3 à 3,1 ; moyenne=1,8), qui améliore la spécificité sans perte de sensibilité du test lors du dépistage du myélome multiple.

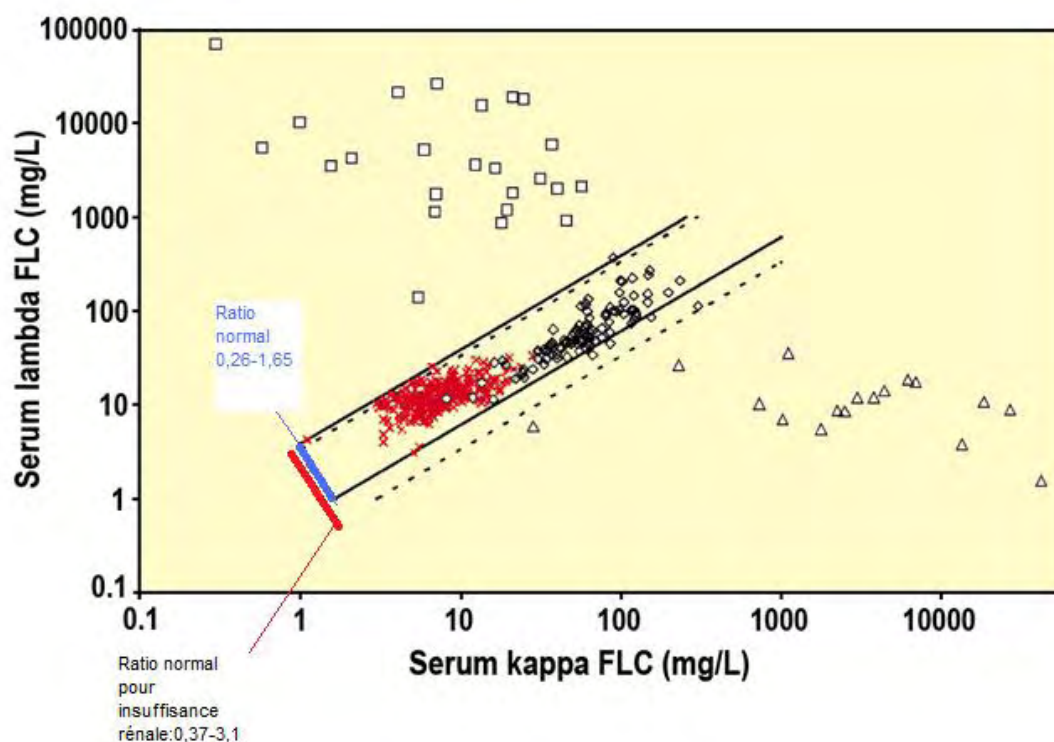


Figure 8 : rapport κ/λ chez les insuffisants rénaux [189]

3-3-6-Autres maladies :

D'autres maladies sont associées à la sécrétion d'immunoglobulines monoclonales, tels les lymphomes (surtout de bas grade), les maladies auto-immunes, l'hépatite B... Le dosage des CLL dans ces cas précis n'est pas actuellement indiqué, ses indications n'étant pas encore précisées.

En ce qui concerne le SGS Brito-Zéron [1] est le premier à réaliser une étude en 2005 dans une population de 237 patients. Il s'est intéressé à la prévalence et la signification clinique d'une immunoglobuline monoclonale au cours du SGS primaire ou associé à une hépatite C.

Sur 200 patients ayant un SGS primaire, 35 (soit 18 %) avaient une immunoglobuline monoclonale. Il y avait des manifestations extraglandulaires chez 27 patients : atteinte articulaire principalement 14 patients soit (40 %), Raynaud chez 7 d'entre eux, mais aussi vascularites pour 7 patients (20 %). D'autres anomalies comme une hypocomplémentémie 6/33 (18) ou la présence d'une cryoglobulinémie 6/33 patients sont rapportés. La répartition se fait en IgGk 13 patients, IgGλ 7 patients, IgMk 5 patients, IgMλ 5 patients, IgAk 2 patients et 3 patients ayant uniquement des chaînes légères libres. Deux patients vont développer un lymphome. L'un présentera un lymphome B marginal extranodal deux ans après la découverte d'une IgMλ et l'autre un lymphome T, 6 ans après la découverte d'une immunoglobuline IgGk qui a switcher vers une immunoglobuline monoclonale à IgGλ [04].

Dans un travail multicentrique, Gottenberg en 2006 étudie la présence de chaînes légères dans un groupe de donneurs de sang chez 80 patients, chez 50 patients ayant une PR et chez 139 patients avec un SGS primaire. Il confirme la présence de chaînes légères chez les patients ayant un SGS (22,3 %). Il montre que le titre des chaînes légères est corrélé avec les autres marqueurs de l'activation des lymphocytes B et les localisations extraglandulaires du SGS.

Il conclut qu'il serait intéressant d'étudier le rôle des chaînes légères comme marqueur de l'activation des lymphocytes B, mais aussi comme marqueur pronostic de la survenue potentiel d'un lymphome associé aux maladies auto-immunes, Ceci fait l'objet de notre étude.

Partie 2 :

ETUDE PERSONNELLE

Il s'agit d'une étude transverse prospective réalisée dans le Service de Médecine H (Médecine interne-médecine générale) à l'hôpital Central au CHU de Nancy, dans le but d'étudier l'intérêt du dosage des chaînes légères dans le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS).

1-Objectif de l'étude :

L'objectif principal est de comparer dans une population présentant un syndrome sec subjectif la fréquence de la présence des chaînes légères libres (CLL) sériques chez des patients ayant un SGS répondant aux critères Américano-Européens de 2002 par rapport à ceux n'ayant pas de SGS avec évaluation de l'influence de deux autres paramètres à savoir la présence d'un syndrome polyalgique (PA) correspondant ou non à un syndrome fibromyalgique (SFM).

L'objectif secondaire est de rechercher une association entre la présence des CLL sériques Kappa, lambda, le rapport kappa/lambda et les marqueurs diagnostiques du SGS à savoir le taux d'anticorps anti-SSA et anti-SSB, les résultats de la biopsie des glandes salivaires accessoires et les marqueurs de sévérité de la maladie à savoir la présence d'une cryoglobulinémie, d'une hypergammaglobulinémie, d'un taux élevé d'immunoglobuline G (IgG), d'une B2microglobulinémie, le taux du complément, la présence d'une parotidomégalie, l'atteinte extra-glandulaire et le score ESSDAI (non inclus encore dans les facteurs pronostiques).

2- Patients et méthodes :

2-1- Patients :

L'étude a porté sur une série consécutive de patients adressés au Service de Médecine H de l'Hôpital Central du CHU de Nancy entre le 30/09/2009 et le 30/06/2010 pour bilan de syndrome sec subjectif avec ou sans syndrome douloureux chronique, associé ou non à une maladie systémique.

Le dossier médical de chacun des patients a été étudié par deux médecins afin de vérifier la présence des critères Américano-Européens de 2002 sur lesquels nous nous sommes basés afin de poser le diagnostic de SGS (annexe H) ; et les critères ACR de 1990 pour le diagnostic de SFM (annexe L).

Les patients ont été répartis en deux groupes :

- Le groupe SGS avec critères complets ou incomplets (au moins présence d'anticorps et/ou de signes immuno-histologique)
- Le groupe non SGS

Puis chacun des deux groupes a été réparti en trois sous groupes en fonction de la présence du syndrome polyalgique :

Le sous groupe 1 : patients SGS sans syndrome polyalgique (SGS sans PA)

Le sous groupe 2 : patients SGS avec syndrome polyalgique sans SFM (SGS avec PA)

Le sous groupe 3 : patients SGS présentant un SFM (SGS avec SFM)

Le sous groupe 4 : patients non SGS sans syndrome polyalgique (non SGS non PA)

Le sous groupe 5 : patients non SGS avec syndrome polyalgique sans SFM (non SGS avec PA)

Le sous groupe 6 : patients non SGS présentant un SFM (non SGS avec SFM).

Syndrome sec					
Groupe SGS			Groupe non SGS		
Sous groupe1	Sous groupe2	Sous groupe3	Sous groupe4	Sous groupe5	Sous groupe6
SGS sans PA	SGS avec PA	SGS avec SFM	Non SGS sans PA	Non SGS avec PA	Non SGS avec SFM

Tableau 4 : répartition des patients avec syndrome sec.

2-2-Méthodes diagnostiques :

2-2-1- Syndrome sec

Tous les patients de l'étude ont été explorés pour une sécheresse oculaire et/ou buccale. L'atteinte oculaire est objectivée par le test de Schirmer réalisé dans le service de Médecine H, le seuil pathologique considéré était celui des critères Américano-européens de 2002 soit inférieur ou égal à 5 millimètres en 5 minutes.

L'atteinte buccale a été objectivée par la mesure du débit salivaire non stimulé sur 15 minutes avec un seuil pathologique inférieur ou égal à 1,5 ml. La scintigraphie salivaire a été réalisée dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital central de Nancy et analysée selon la classification de Saint-Louis.

2-2-2-Immuno-histologie

La biopsie des glandes salivaires accessoires a été réalisée dans le Service de Médecine H par les internes de médecine après une phase d'apprentissage ou par un médecin senior, les prélèvements étant conservés dans le formol puis envoyés dans le Service d'Anatomie et Cytologie Pathologique de l'Hôpital Central du CHU de Nancy (Pr J.M. Vignaud). Selon les critères Américano-Européens de 2002 une biopsie est considérée comme évocatrice d'un SGS si on retrouve une sialadénite avec Focus score égale à 1 correspondant au grade 3 ou supérieur à 1 correspondant au grade 4 selon la Classification de Chisholm et Mason.

2-2-3 -Biologie

- Auto anticorps :
La recherche d'auto-anticorps antinucléaires a été réalisée au Laboratoire d'immunologie par immunofluorescence indirecte sur cellule HEP2.
La recherche d'auto-anticorps anti antigènes nucléaires solubles (anti-SSA/Ro et anti-SSB/La ...) a été réalisée par méthode immunoenzymatique ELISA.
- Chaînes légères :
Le dosage des CLL sériques est réalisé dans le laboratoire de biochimie des protéines au CHU de Nancy par méthode néphélométrique (Dr C. Jacob), le dosage des CLL sériques kappa a été considéré comme pathologique à partir d'une valeur supérieure à 19,4 mg/l, pour les chaînes lambda supérieure à 26,3 mg/l et supérieur à 1,65 pour le rapport kappa/lambda ou inférieur à 0,26.
- Marqueurs de sévérité du SGS :
Nous avons également évalué les marqueurs de sévérité du syndrome de Gougerot-Sjögren à savoir le dosage des gammaglobulines toujours dans le service de biochimie des protéines avec un seuil pathologique au-delà de 13 g/l, la recherche d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines, le dosage pondéral des immunoglobulines G considérés comme pathologique à partir de 14 g/l. Dans les marqueurs de sévérité nous retrouvons

également la B2-microglobuline dosé dans le Laboratoire de Biochimie de l'Hôpital Central (Dr B. Dousset), considérée comme pathologique au-delà de 1,5 mg/l ainsi que la recherche de cryoglobulinémie réalisée dans le Laboratoire de Biochimie du CHU de Nancy.

Afin d'évaluer le degré d'activité systémique chez les patients SGS primitif nous avons utilisé le score ESSDAI (conforme annexe I).

Nous avons cherché, en les interrogeant, chez tous nos patients avec syndrome sec la notion de prise médicamenteuse susceptible d'engendrer une sécheresse oculo-buccale (traitement anti-cholinergique), l'état ou non de ménopause avec ou sans traitement hormonal substitutif.

La clairance de la créatinine a été calculée selon les formules de Cockcroft ou MDRD chez les patients âgés de plus de 60 ans ou obèses.

Ont été considérées dans les atteintes extra-glandulaires du SGS : les atteintes neurologiques, tubulopathie et glomérulopathie dans les atteintes rénales, pneumopathie et fibrose interstitielle dans les atteintes pulmonaires, les adénopathies, la présence d'une splénomégalie, la présence d'un purpura dans l'atteinte vasculaire et les atteintes articulaires comprenant les arthralgies, synovites et myalgies.

2-3- Etude statistique :

2-3-1-Description de la population :

Nous avons comparé la fréquence de la présence des CLL sériques dans le groupe SGS par rapport au groupe non SGS.

Puis nous avons comparé la fréquence de la présence des CLL sériques dans les sous groupes de chacun des groupes SGS et non SGS : sous groupe 1 par rapport au sous groupe 4, sous groupe 2 par rapport au sous groupe 5 et enfin dans le sous groupe 3 par rapport au sous groupe 6.

Ensuite nous nous sommes intéressés au groupe SGS réparti en SGS complet et SGS incomplet. Dans le sous groupe SGS complet a été recherchée une corrélation entre la présence des chaînes légères libres sériques et les marqueurs d'activation lymphocytaire et le score ESSDAI.

2-3-2-Tests utilisés

Nous avons utilisé le test de Chi2 pour la comparaison des résultats des examens diagnostiques et des résultats clinico-biologiques entre groupe SGS et non SGS.

Puis nous avons utilisés le test de WILCOXON afin de comparer les taux de CLL sériques chez les patients SGS et ceux non SGS avec calculs de médiane, le résultat étant reconnu comme significatif pour p inférieur ou égal à 0,05, le même test étant utilisé pour la comparaison entre les sous groupes (1 et 4), (2 et 5) et enfin (3 et 6).

Pour la deuxième partie de l'étude à savoir la recherche de corrélation entre le taux des CLL sériques et les marqueurs diagnostiques, pronostiques du SGS et le score ESSDAI nous avons utilisé le test de SPEARMAN avec calcul de l'indice de corrélation, résultat étant significatif pour p inférieur ou égal à 0,05, l'intensité de la corrélation étant jugée significative au-delà de 0,6.

3-Résultats :

3-1-Résultats démographiques :

82 patients ont été inclus, la grande majorité de ces patients étant d'origine caucasienne, la moyenne d'âge étant de 52,3 ans [27-78] ; parmi ces patients on dénombrait 76 femmes et 6 hommes.

- Le groupe SGS était composé de 33 patients soit 40 % avec un SGS, dont 30 femmes (90 %) avec une moyenne d'âge de 54,8 ans [27-78], répartis en trois sous groupes :
 - sous groupe 1 : 18/33 cas (55 %) SGS sans PA
 - sous groupe 2 : 8/33 cas (24 %) SGS avec PA
 - sous groupe 3 : 7/33 patients (21 %) SGS avec SFM
- Le groupe non SGS était composé de 49 patients soit 60 % avec syndrome sec sans SGS dont 46 femmes (93%) avec une moyenne d'âge de 51,4 ans [27-78], répartis en trois sous groupes :
 - sous groupe 4 : 4/49 patients (8 %) non SGS sans PA
 - sous groupe 5 : 16/49 cas (32 %) non SGS avec PA
 - sous groupe 6 : 29/49 cas (60 %) non SGS avec SFM

Syndrome sec (Moyenne d'âge : 52,3 ans)					
Groupe SGS 33 cas (54,8 ans)			Groupe non SGS 49 cas (51,4 ans)		
Sous groupe 1	Sous groupe 2	Sous groupe 3	Sous groupe 4	Sous groupe 5	Sous groupe 6
18 cas (57 ans)	8 cas (55,2 ans)	7cas (48,4 ans)	4 cas (53,5 ans)	16 cas (50,4 ans)	29 cas (50,3 ans)

Tableau 5 : répartition des effectifs et des âges moyens dans les groupes et sous groupes

Parmi les 33 patients SGS on trouve 30 (90 %) de femmes et 3 (10%) d'hommes répartis en 2 sous groupes :

- sous groupe 7 : composé de 24/33 (72 %) patients avec un SGS complet dont :
 - 13/33 (40 %) avec SGS primitifs complets.
 - 11/33 (32 %) avec SGS complets associés à d'autres maladies systémiques :
 - Thyroïdite auto-immune : 4 /11 (37 %) des patients avec SGS associé.
 - Cirrhose biliaire primitive : 3/11 (27 %) des patients avec SGS associé.
 - Sclérodermie systémique : 2/11 (18 %) des patients avec SGS associé.
 - Dermatopolymyosite : 1/11 (9 %) des patients avec SGS associé.
 - Sclérodermie et thyroïdite auto-immune : 1/11 (9 %) des patients avec SGS associé.

- sous groupe 8 : composé de 9/33 (28%) patients avec un SGS incomplet.

Groupe SGS	SGS non PA	SGS avec PA	SGS avec SFM	Total
SGS primitif complet	6 patients	5 patients	2 patients	13
SGS associé complet	7 patients	0 patients	4 patients	11
SGS incomplet	5 patients	3 patients	1 patient	9

Tableau 6 : répartition des patients SGS complets (primitifs ou associés) et incomplets

3-2-Résultats des examens diagnostiques :

- Résultats des tests dans le groupe SGS de 33 patients :
 - 19/33 (57 %) avaient un test de Schirmer positif.
 - 17/33 (51 %) des débits salivaires qui étaient inférieur ou égal à 1,5ml
 - 23/30 (76 %) des scintigraphies salivaires objectivaient une atteinte glandulaire.
 - 26/30 (86%) biopsies des glandes salivaires accessoires positive (grade 3 ou 4) (2/33 biopsies non réalisées car patients sous anticoagulants, et 1/33 non contributive car il n'y avait pas de tissu glandulaire dans la biopsie).
 - 14/33 sérologies positives, avec des auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB présents chez 9 patients (27 %) et seulement anti-SSA/Ro chez 5 patients (15 %).
- Résultats des tests dans le groupe non SGS :
 - 24/49 (48 %) des tests de Schirmer qui étaient positifs
 - 10/49 (20 %) des débits salivaires qui étaient inférieur ou égal à 1.5 ml
 - 25/46 (54 %) des scintigraphies salivaires objectivaient une atteinte glandulaire.
 - Aucune biopsie des glandes salivaires accessoires sur 46 réalisées n'étaient positive.
 - Absence d'auto-anticorps anti-SSA ou anti-SSB chez les 49 patients.

Tests positifs	Groupe SGS	Groupe non SGS	P-value
Test de Schirmer	19/33 (57 %)	24/49 (48 %)	0,5
Débit salivaire	17/33 (51 %)	10/49 (20 %)	0,01
Scintigraphie salivaire	23/30 (76 %)	25/46 (54 %)	0,05
BGSA	26/30 (86 %)	0/46	0,001
Anticorps anti-SSA	14/33 (42 %)	0/49	0,001
Anticorps anti-SSB	9/33 (27 %)	0/49	0,001

Tableau 7 : comparaison des résultats des examens complémentaires entre SGS et non SGS

3-3-Résultats clinico-biologiques :

- Caractéristiques cliniques du groupe SGS :
 - 9/33 (27 %) patients avec une parotidomégalie.
 - 9/33 (27 %) patients avec un syndrome de Raynaud.
 - 6/33 (18 %) insuffisances rénales modérées (clairance entre 50 et 60 ml/mn)
 - 20 patients avec atteinte extra-glandulaire soit 60 % avec parfois atteintes associés chez le même patient :
 - 14 atteintes articulaires
 - 1 atteinte tubulo-interstitielle.
 - 1 atteinte pulmonaire.
 - 1 splénomégalie.
 - 3 atteintes ganglionnaires (sous maxillaire gauche supra-centimétrique, jugulo-carotidienne multiple de 1 centimètre de diamètre, et enfin cervicale droite)
 - 1 atteinte vasculaire à type de purpura.
 - 5 atteintes thyroïdiennes auto-immune sur les 33 patients SGS.
 - 1 atteinte neurologique à type de neuropathie sensitivo-motrice et neuro-végétative.

- Caractéristiques biologiques du groupe SGS :
 - 9/33 (27 %) présentaient une lymphopénie inférieure à 1000 G/L.
 - 4/33 (12 %) présentaient une anémie.
 - 1/33 (3 %) avec une thrombopénie.
 - 14/32 (43 %) avec une hypergammaglobulinémie supérieure à 13 g/l.
 - 11/30 (36 %) avec un dosage pondéral élevé des IgG > 14 g/l.
 - 16/33 (48 %) avec taux CLL élevés.
 - 17/30 (56 %) avec un taux B2microglobuline supérieur à 1,5 mg/l.
 - 1/32 (3 %) avec pic monoclonal à IgM.
 - 1/21 (4 %) avec une cryoglobuline.

- Caractéristiques cliniques du groupe non SGS :
 - 0 parotidomégalie
 - 10 (20 %) patients présentant un syndrome de Raynaud
 - 9/47 (19 %) insuffisances rénales modérées (clairance créatinine entre 50 et 60 ml/mn)

- 33/49 (67 %) patients avec 1 ou 2 atteintes extra-glandulaires
 - 32 patients présentant des atteintes articulaires
 - 0 atteinte tubulo-interstitielle
 - 0 atteinte pulmonaire
 - 2 atteintes ganglionnaires (adénopathies sous mandibulaires supra-centimétriques)
 - 9 insuffisances rénales
 - 0 atteinte vasculaire
 - 4 atteintes thyroïdiennes auto-immunes sur 20 patients évaluables
 - 0 atteinte neurologique

- Caractéristiques biologiques du groupe non SGS:
 - 0 lymphopénie.
 - 5/48 (10 %) patients présentant une anémie,
 - 0 thrombopénie
 - 7/47 (14 %) patients avec une hypergammaglobulinémie.
 - 5/43 (11 %) patients présentant un dosage pondéral élevé en IgG.
 - 7/43 (16 %) patients avec un taux B2 microglobuline élevé.
 - 4/20 (20 %) patient avec thyroïdite auto-immune
 - 7/44 (15 %) patients avec taux CLL sériques élevés dont :
 - 4 patients avec CLL kappa élevé dont un associé à un rapport κ/λ élevé et un dosage associé à un taux CLL lambda élevé
 - 1 patient avec lambda élevé
 - 2 patients avec rapport κ/λ sérique élevé

Sur l'ensemble des patients on retrouve :

- Parmi le groupe SGS 9/33 (27 %) patients consommant des médicaments anticholinergiques
- Parmi le groupe non SGS 31/49 (63 %) consommant des médicaments anticholinergiques.

Sur 76 femmes présentant un syndrome sec on retrouve (73 évaluables) :

- Parmi le groupe SGS 17 /30 (51 %) étaient des femmes ménopausées dont une prenait un traitement hormonal substitutif
- Parmi le groupe non SGS 22/43 (51%) étaient des femmes ménopausées dont une prenait un traitement hormonal substitutif.

	Groupe SGS	Groupe non SGS	p-value <
Parotidomégalie	(9/33) 27 %	0 %	0,001
Syndrome de Raynaud	(9/33) 27 %	(10/49) 20 %	0,5
Atteintes articulaires	(14/33) 42 %	(32/49) 65 %	0,05
Atteinte neurologique	(1/33) 3 %	0%	0,3
Adénopathies	(3/33) 9 %	(2/49) 4 %	0,5
Atteintes rénales	(7/33) 21 %	(9/47)19 %	0,9
Atteinte pulmonaire	(1/33) 3 %	0%	0,3
Atteinte vasculaire	(1/33) 3 %	0%	0,3
Atteinte thyroïdienne auto-immune	(5/33) 15%	(4/20) 20%	0,9
Consommation de médicaments anticholinergiques	(9/33) 27%	(31/49) 63%	0,01
Ménopause	(17/30) 51%	(22/43)51%	0,9
Anémie	(4/33) 12 %	(5/48)10 %	0,9
Lymphopénie	(9/33) 27 %	0%	0,001
thrombopénie	(1/33) 3 %	0 %	0,3
hypergammaglobulinémie	(4/32) 43 %	(7/47) 14 %	0,5
Hyper IgG	(11/30) 36 %	(5/43)11 %	0,02
CLL ou rapport κ/λ élevé	(16/33) 48 %	(7/49)15 %	0,001
B2-microglobulinémie	(17/30) 56 %	(7/43) 16 %	0,001
Présence de cryoglobuline	(1/21) 4 %	0%	0,2
Présence d'un pic monoclonal	(1/33) 3 %	0%	0,3

Tableau 8 : récapitulatif des résultats comparatifs clinico-biologiques entre les deux groupes SGS et non SGS.

3-4-Résultats du dosage des CLL sériques :

- Parmi les 33 patients du groupe SGS nous avons trouvé **16/33 (48 %)** patients qui avaient un taux CLL kappa, lambda ou le rapport κ/λ élevé incluant :
 - **12/33 (36 %)** avec taux **CLL kappa** élevé
 - **6/33 (18 %)** patients avec **CLL lambda** élevé dont 3/33 (9 %) associés à un taux kappa élevé
 - **5/33 (15 %)** patients avec **rapport κ/λ** élevé dont 4/33 (12 %) associés à un taux kappa élevé et 1/33 (3 %) patients avec seulement le rapport κ/λ élevé.

- Parmi les 44 patients du groupe non SGS évaluables, nous avons trouvé **7 (15 %)** patients qui avaient un taux CLL kappa, lambda ou le rapport κ/λ élevé incluant :
 - **4/44 (9 %)** patients avec taux **CLL kappa** élevé dont 1/44 (2 %) associé à un rapport κ/λ élevé et 1/44 (2 %) avec taux CLL lambda élevé
 - **2/44 (4 %)** avec taux **CLL lambda** élevé dont 1/44 (2 %) associé à un taux CLL kappa élevé
 - **3/44 (6 %)** avec **un rapport κ/λ** élevé dont 1/44 (2 %) associé à un taux CLL kappa élevé

En résumé :

	Groupes SGS	Groupe non SGS	P-value
Chaines légères K>19,4 mg/l	12/33 (36 %)	4/44 (9 %)	< 0,001
Chaînes légères L> 26,3 mg/l	6/33 (18 %)	2/44 (4 %)	0,1
0,26>Rapport K/L> 1,65	5/33 (15 %)	3/44 (6 %)	0,3

Tableau 9 : comparaison qualitative des dosages CLL sériques et rapport κ/λ entre groupe SGS et non SGS :

3-5-Résultats des tests statistiques :

3-5-1-Comparaison des taux CLL et rapport κ/λ entre groupe SGS et non SGS :

La comparaison quantitative chez les 82 patients présentant un syndrome sec, montre un taux médian des CLL sériques plus important chez les 33 patients présentant un SGS par rapport aux 49 du groupe non SGS avec pour les CLL kappa : (17,3 mg/l vs 11,6 mg/l ; $p=0,03$) ; pour les CLL lambda (13,6 mg/l vs 10,2 mg/l ; $p=0,002$), cependant la comparaison du rapport κ/λ est non significative entre les deux groupes (1,03 vs 1 ; $p=0,88$)

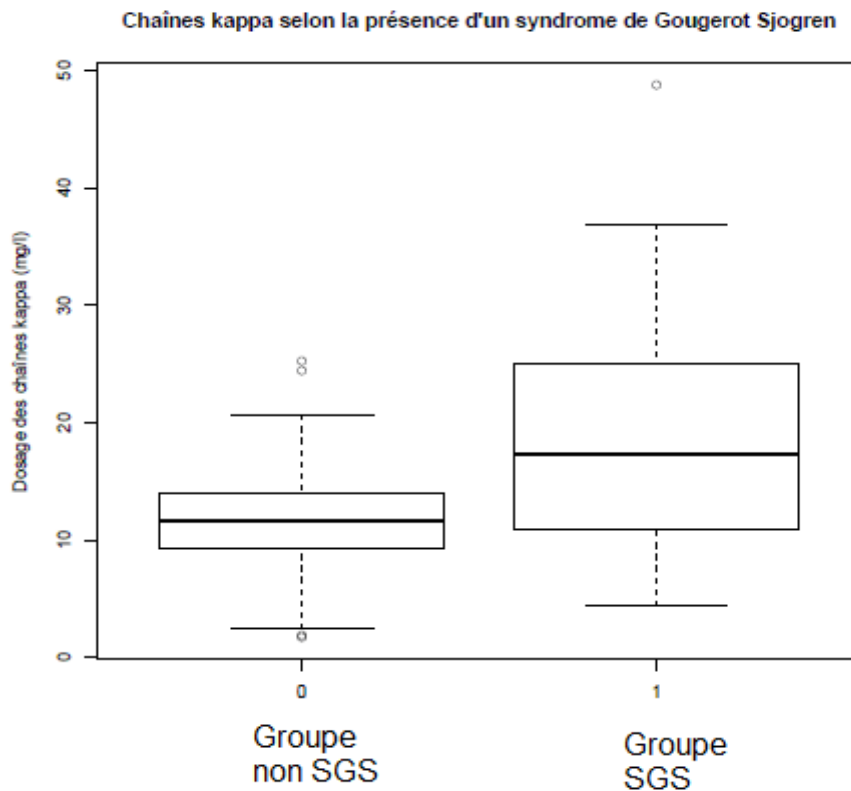


Figure 9 : 11,6mg/l vs 17,3 mg/l ; $p=0,03$

Chaînes lambda selon la présence d'un syndrome de Gougerot Sjogren

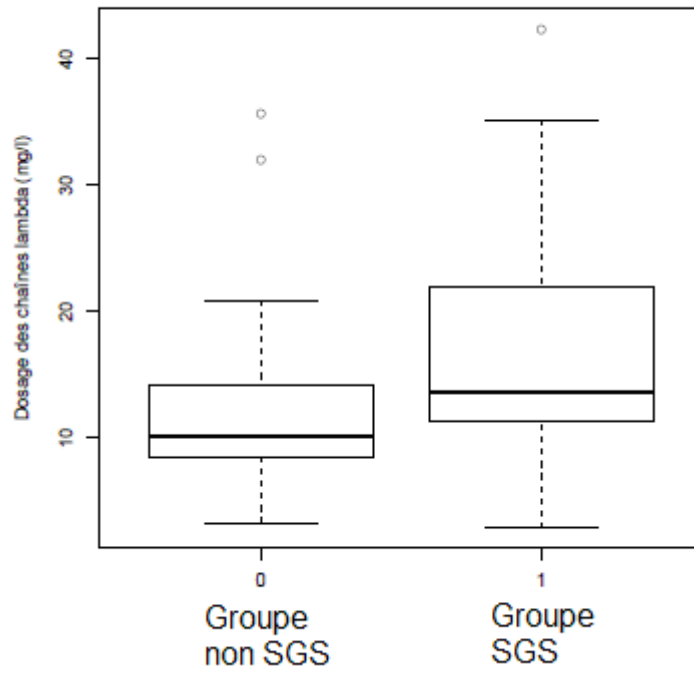


Figure 10 : 10,2 mg/l vs 13,6mg/l ; p=0,002

Rapport k/l selon la présence d'un syndrome de Gougerot Sjogren

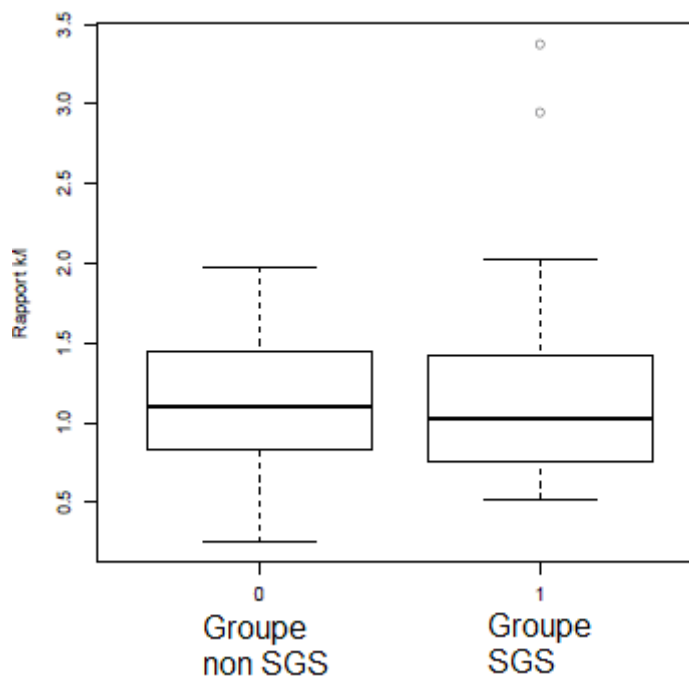


Figure 11 : 1 vs 1,03 ; p=0,88

3-5-2-comparaison des taux CLL et rapport κ/λ entre sous groupe 1 et 4 :

Chez les 22 patients présentant un syndrome sec sans PA, le taux des CLL sériques est plus élevé dans le sous groupe 1 (SGS) : 18/22 (82 %) comparativement au sous groupe 4 (non SGS) : 4/22 (18 %) avec pour les CLL kappa : (19,35 mg/l vs 12,4 mg/l ; $p=0,007$), pour les CLL lambda : (14,95 mg/l vs 9,7 mg/l ; $p=0,01$) cependant le rapport κ/λ reste non significatif : (1,195 vs 1,19 ; $p=0,9$).

CLL kappa selon la présence d'un SGS chez des patients sans PA

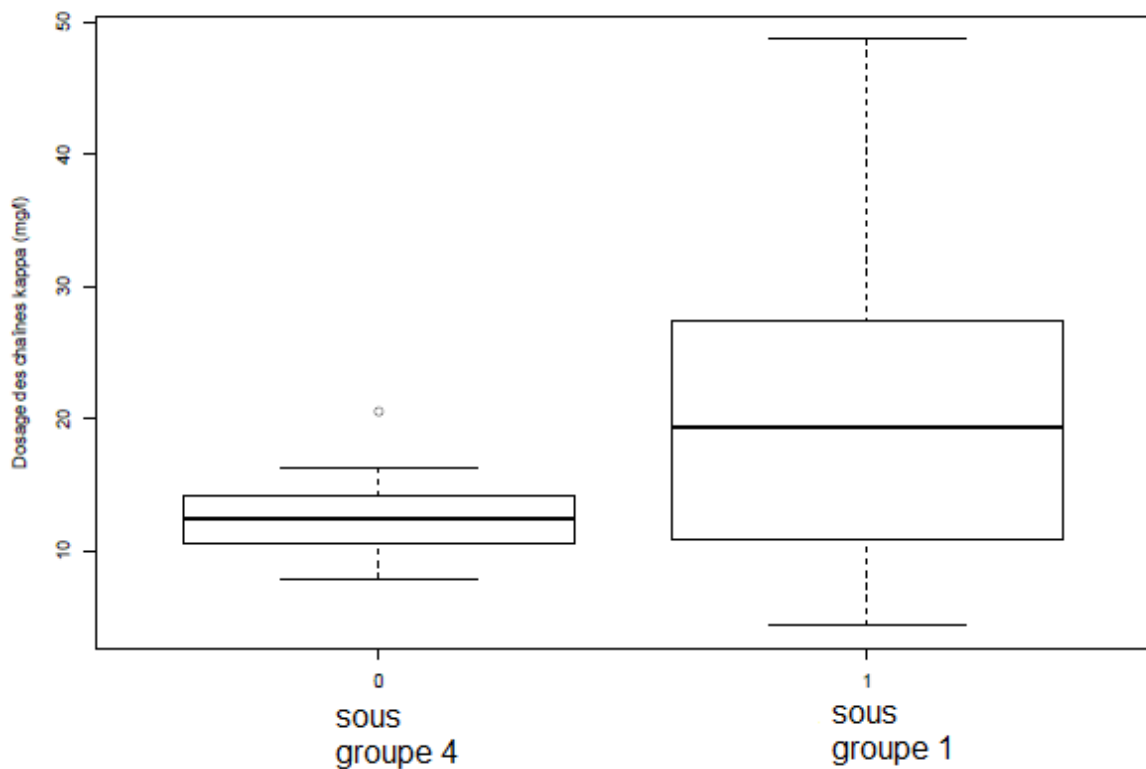


Figure 12 : 12,4 mg/l vs 19,35 mg/l ; $p=0,007$

CLL lambda selon la présence d'un SGS chez les patients sans PA

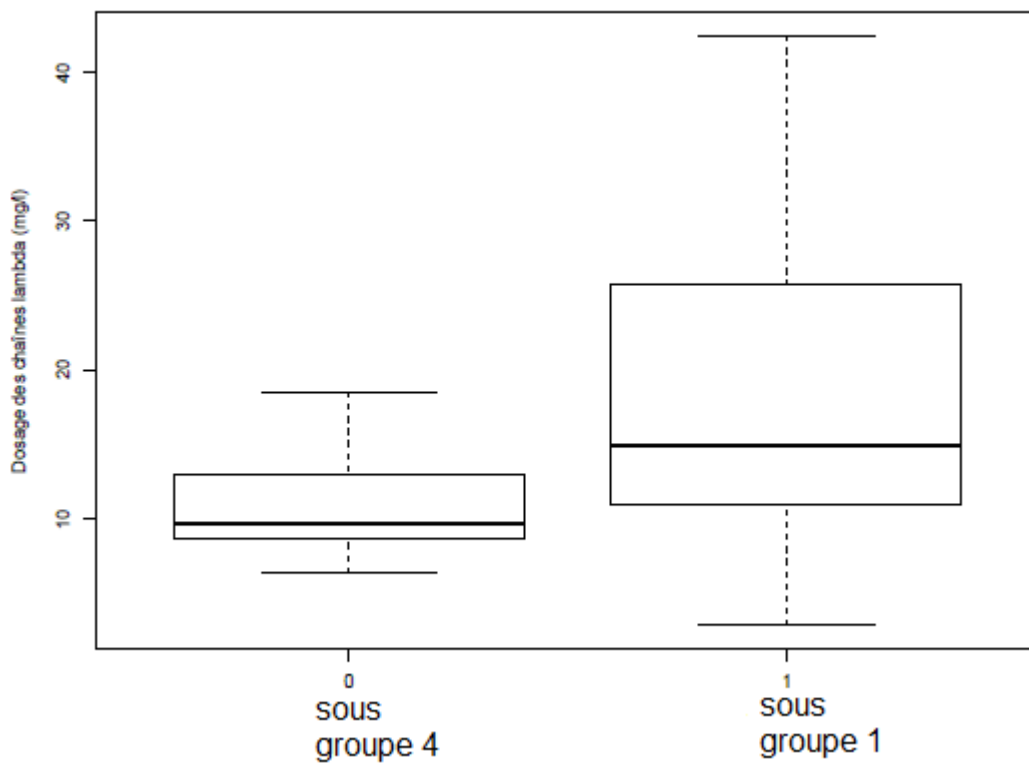


Figure 13 : 9,7 mg/l vs 14,95 mg/l ; p=0,01

Rapport κ/λ selon la présence d'un SGS chez patients sans PA

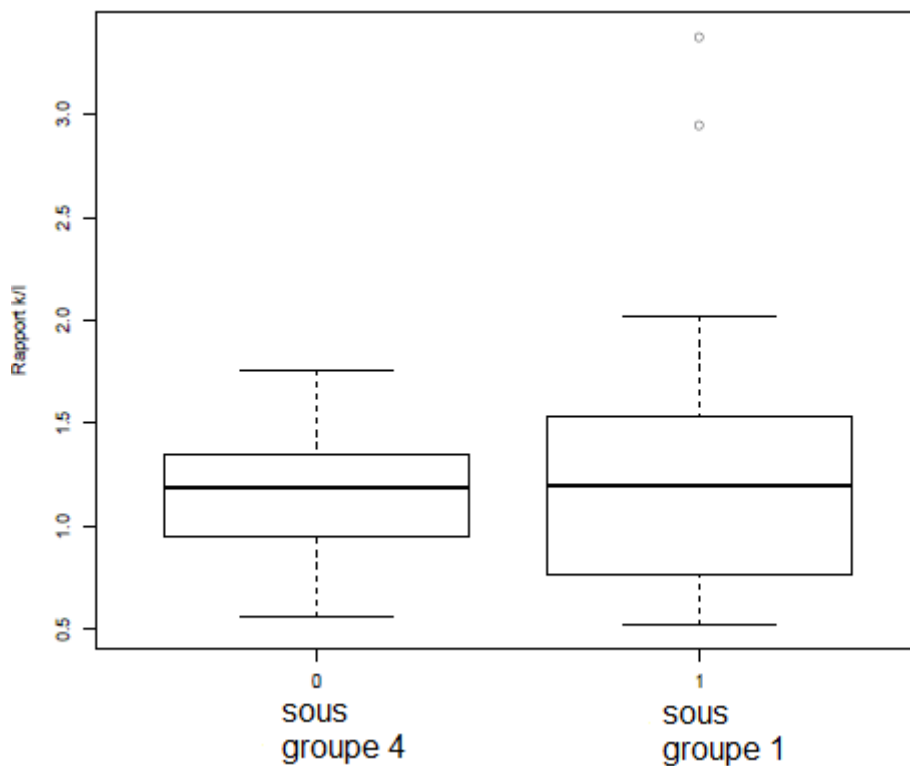


Figure 14 : 1,19 vs 1,195 ; p=0,9

3-5-3-Comparaison des taux de CLL sérique et du rapport κ/λ entre sous groupe 2 et 5 :

Chez les 24 patients présentant un syndrome sec avec PA, sans SFM, le taux des CLL lambda est plus élevé dans le sous groupe 2 (SGS) : 8/24 (33 %) comparativement au sous groupe 5 (non SGS) : 16/24 (67 %) avec : 12,8 mg/l vs 9,6 mg/l ; $p=0,05$; le taux n'est pas significatif pour les chaînes légères kappa (18,3 mg/l vs 12,4 mg/l ; $p=0,1$) ainsi que le rapport κ/λ (1 vs 1,23 ; $p=0,4$).

CLL Kappa selon la présence d'un SGS avec PA sans SFM.

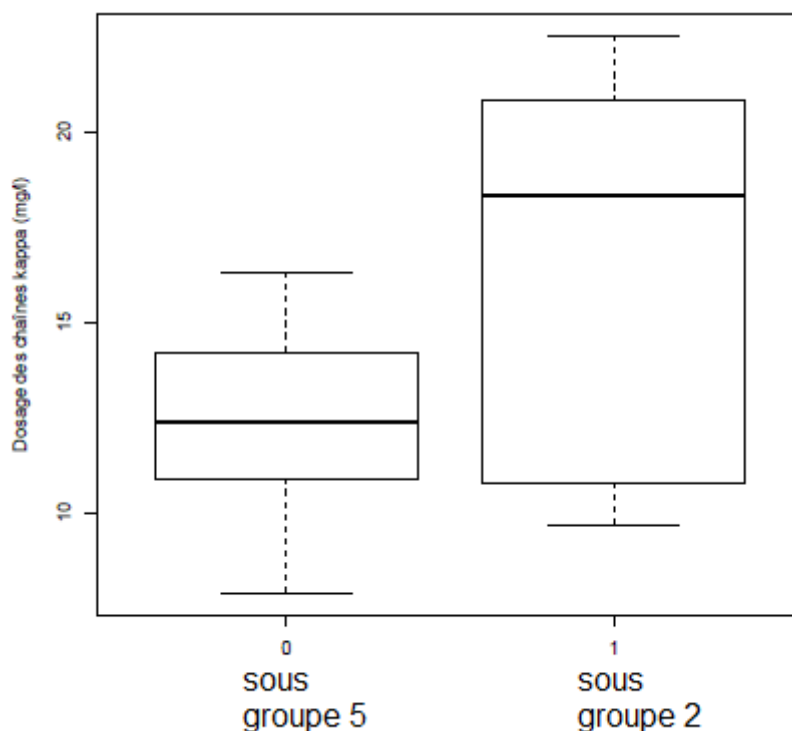


Figure 15 : 12,4 mg/l vs 18,3 mg/l ; $p=0,1$

CLL Lambda selon la présence d'un SGS avec PA sans SFM.

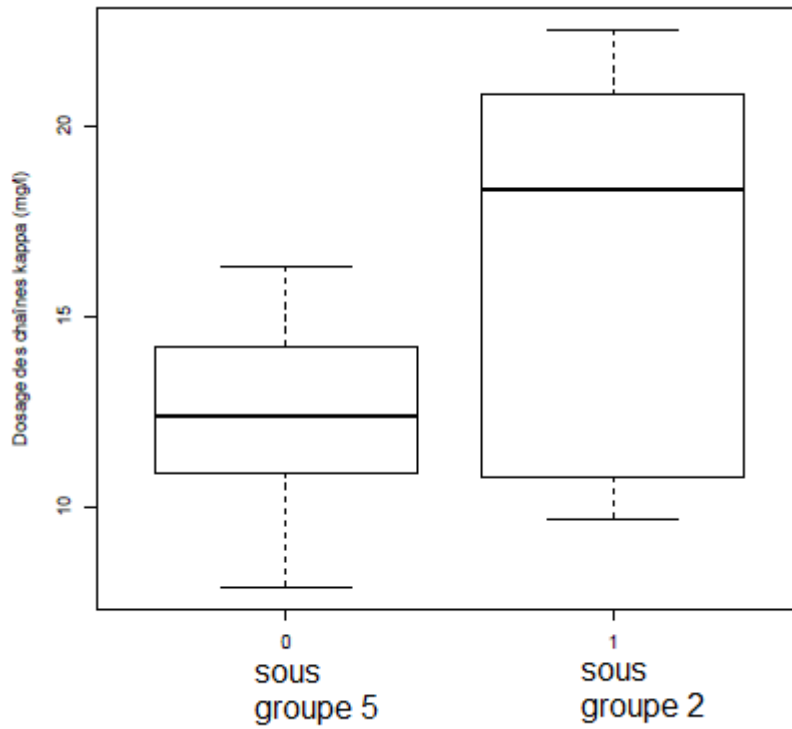


Figure 16 : 9,6 mg/l vs 12,8 mg/l ; p=0,05

Rapport κ/λ selon la présence d'un SGS avec PA sans SFM.

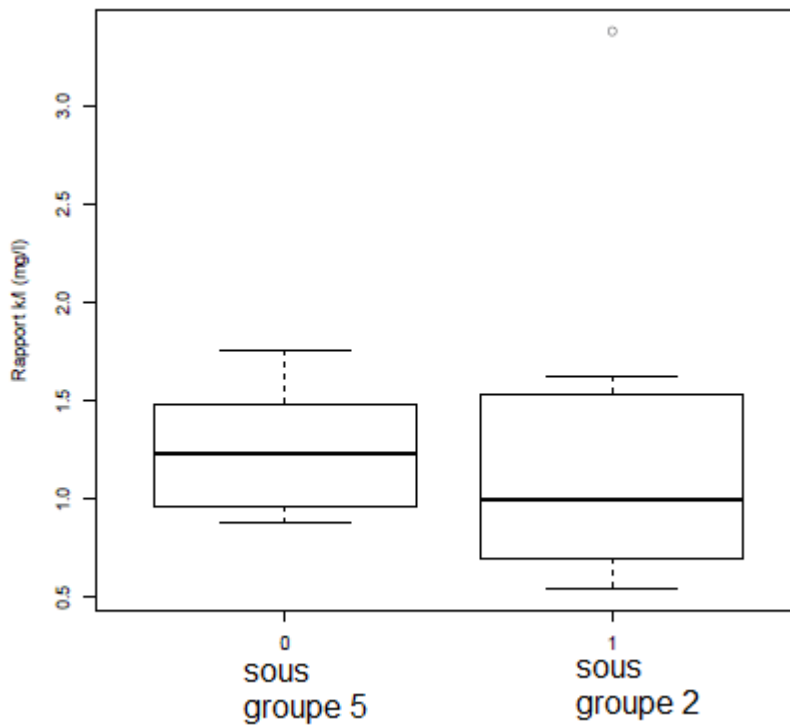


Figure 17 : 1,23 vs 1 ; p=0,4.

3-5-4-Comparaison des taux CLL et le rapport κ/λ entre les sous groupes 3 et 6 :

Chez les 36 patients présentant un syndrome sec avec SFM, le taux des CLL sériques n'est pas différent entre le sous groupe 3 (SGS) : 7/36 (19 %) et le sous groupe 6 (non SGS) : 29/36 (81 %) avec pour les CLL kappa :(11,6 mg/l vs 17 mg/l ; p=0.88), pour les CLL lambda :(12,9 mg/l vs 10,4 mg/l ; p=0.12), ainsi que pour le rapport κ/λ (0,77 vs 1.03 ; p=0,2).

CLL Kappa selon la présence d'un SGS avec SFM

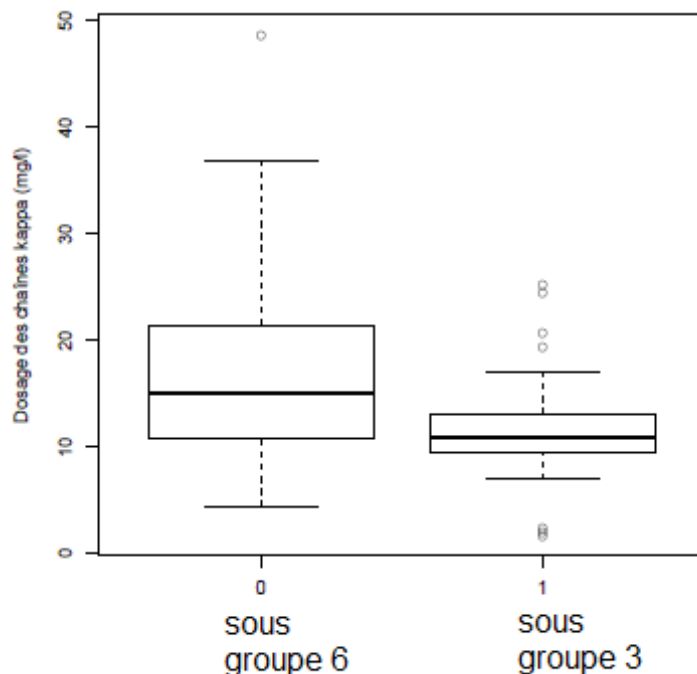


Figure 18 : 17mg/l vs 11,6 mg/l ; p=0.88

CLL Lambda selon la présence d'un SGS avec SFM

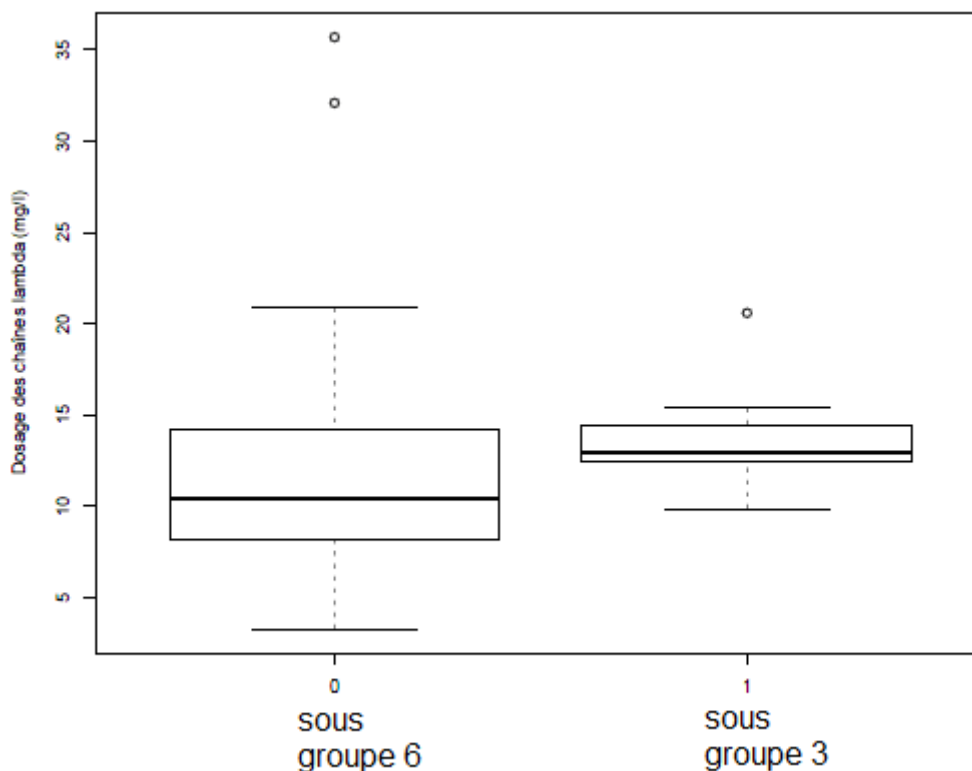


Figure 19 : 10,4 mg/l vs 12,9 mg/l ; p=0.12

Rapport κ/λ selon la présence d'un SGS avec SFM

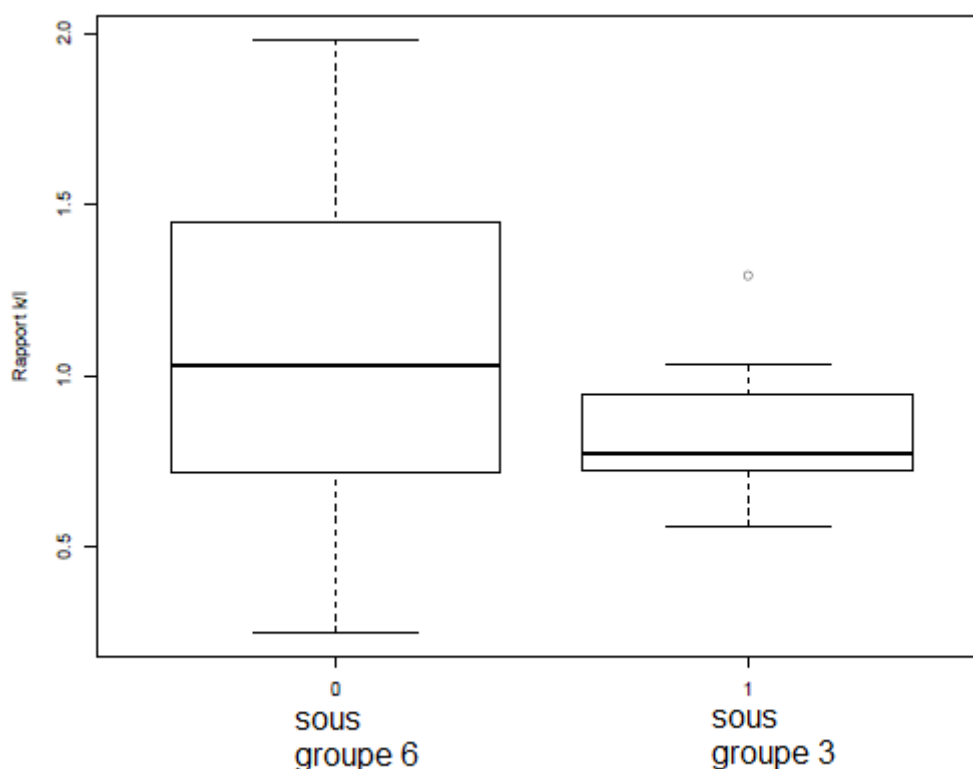


Figure 20 : 1.03 vs 0,77 ; p=0,2

3-5-5-Recherche de corrélation entre CLL sériques, rapport κ/λ et les marqueurs diagnostiques, marqueurs de sévérité de la maladie et le score ESSDAI

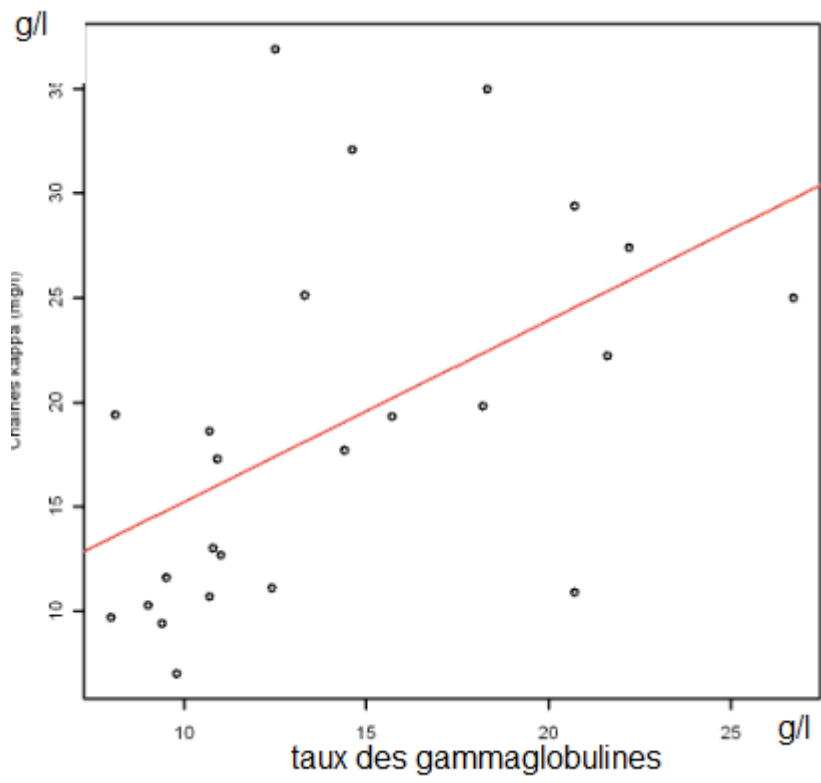
Pour la recherche de cette corrélation on s'est intéressé au groupe SGS complet composé de 24 patients (sous groupe 7) dans lequel on trouve 23/24 (95 %) femmes et 1/24 (5 %) hommes, la moyenne d'âge est de 56,4 ans [27 à 78], ce groupe est composé de 13 (54 %) patients avec SGS complet primitifs et 11 (46%) patients avec SGS secondaire ou associé à d'autres maladies auto-immunes.

CLL kappa :

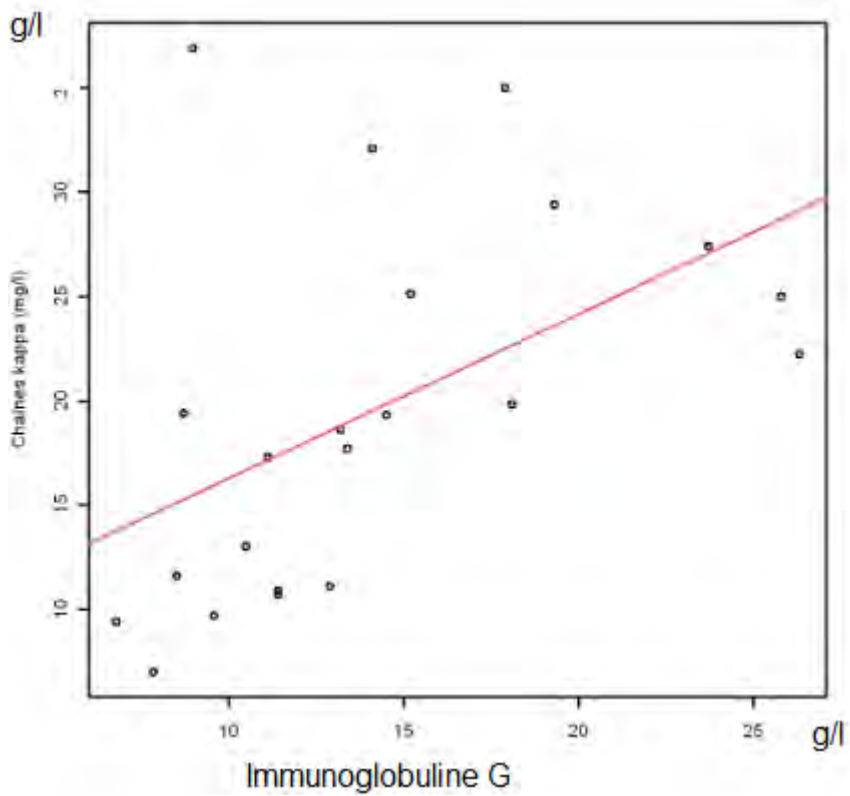
- Une corrélation existait entre le taux de CLL kappa et :

	P- value <	Rho (indice de corrélation)
Valeurs gammaglobulines	0,001	0,66
Taux d'IgG	0,0013	0,64
Concentration B2microglobuline	0,0001	0,76
Lymphocytes circulants	0,004	-0,56

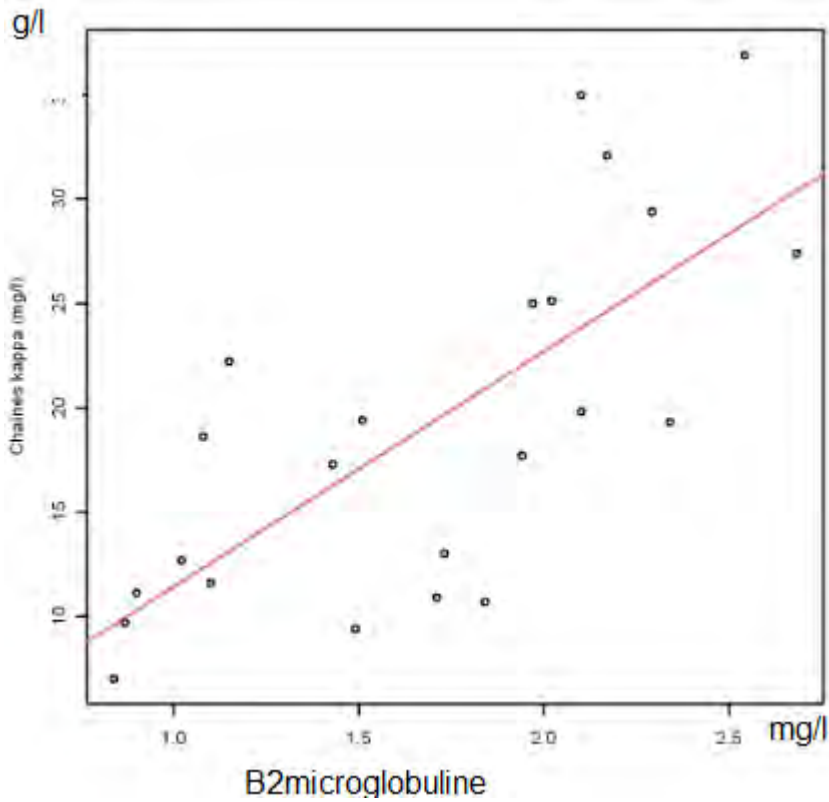
- Valeurs des gammaglobulines : $\rho=0.66$; $p<0,001$



- Valeurs des IgG : $\rho=0.64$; $p<0,0013$

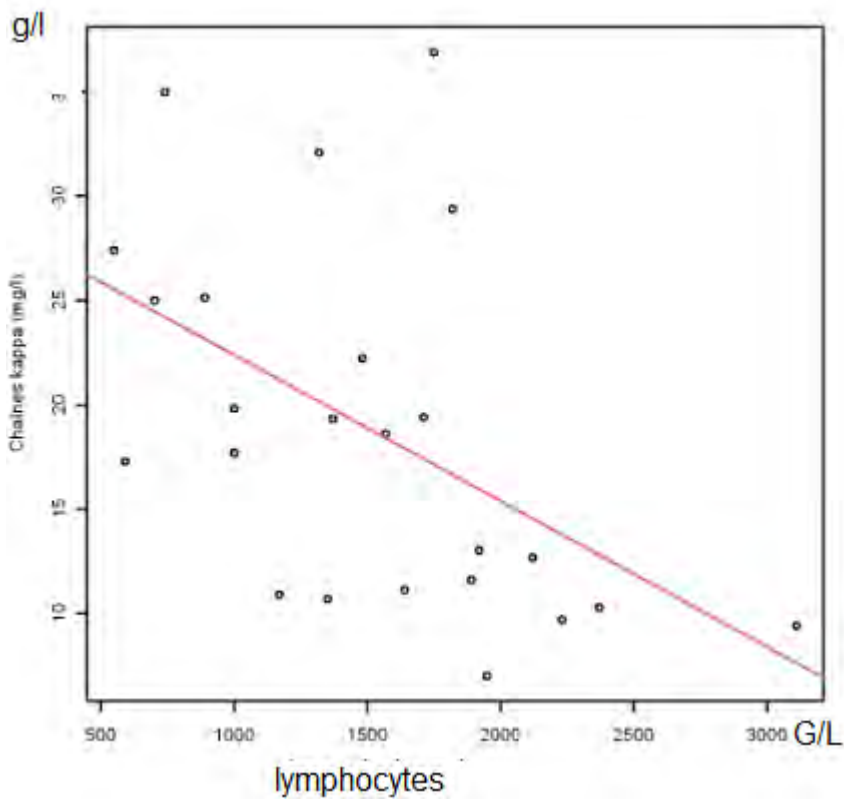


- Concentration en B2-microglobuline : $\rho=0.76$; $p<0,0001$



- Une corrélation inverse existait avec le taux de lymphocytes circulants :

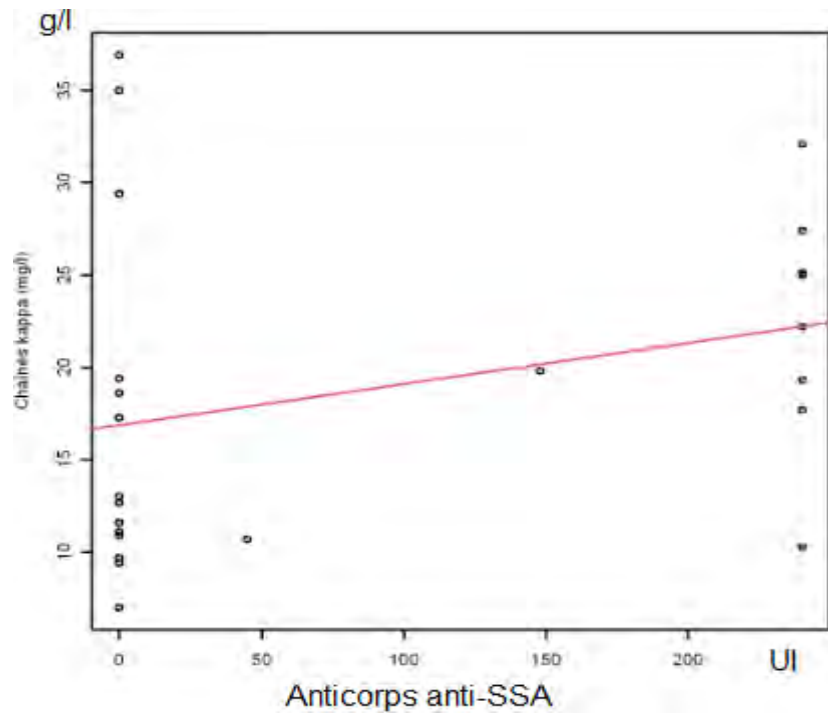
- Numération de lymphocytes : $\rho= - 0.56$; $p<0,004$



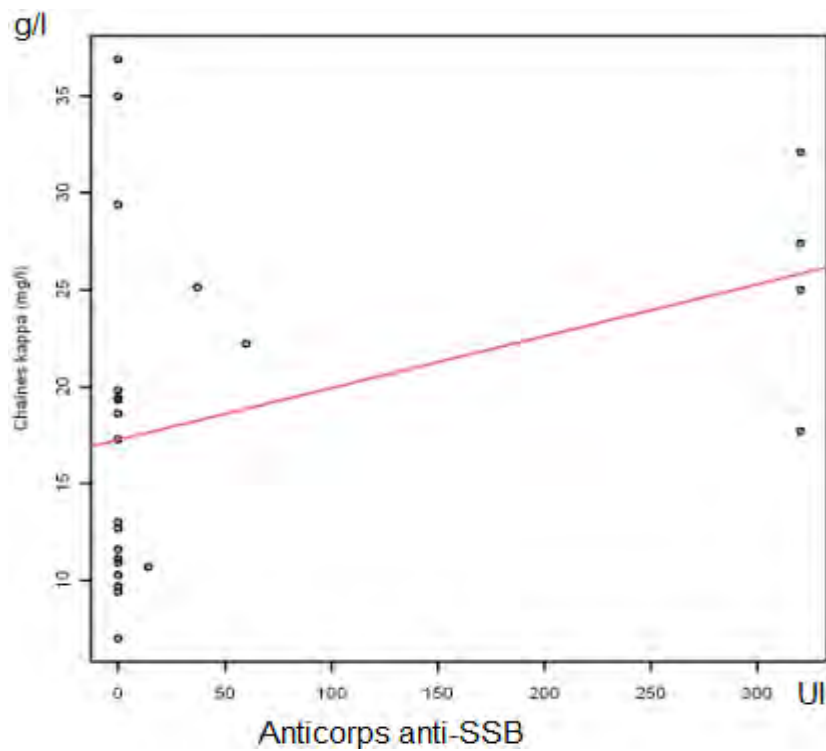
- Absence d'association entre le taux des CLL kappa et :

	P- value <
parotidomégalie	0,15
Atteinte extra-glandulaire	0,37
Ac anti-SSA	0,14
Ac anti-SSB	0,07
Score ESSDAI	0,24

- Anticorps anti-SSA $p < 0,14$



- Anticorps anti-SSB $p < 0,07$

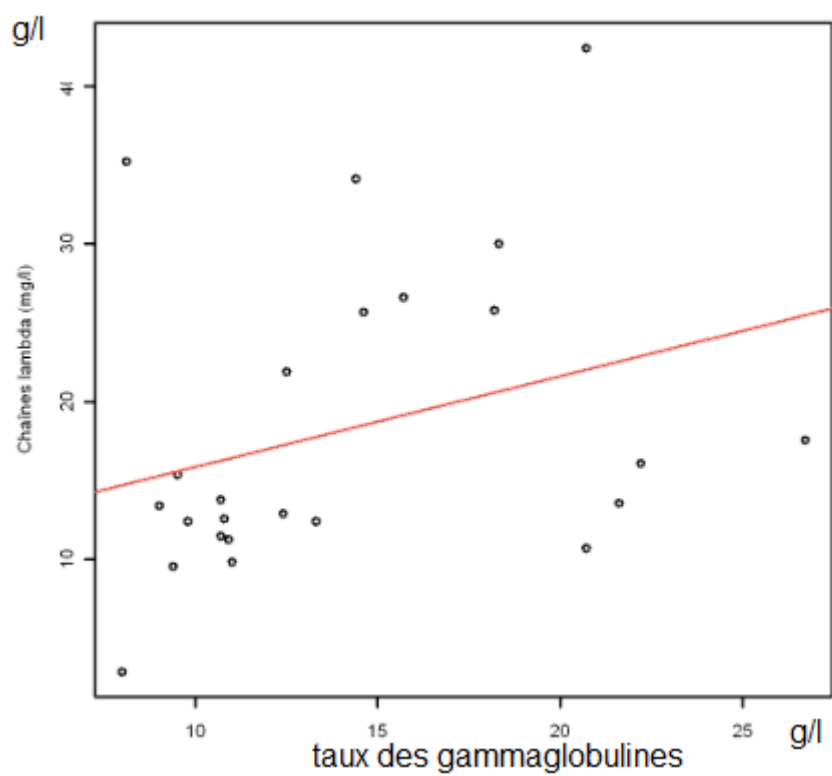


CLL lambda :

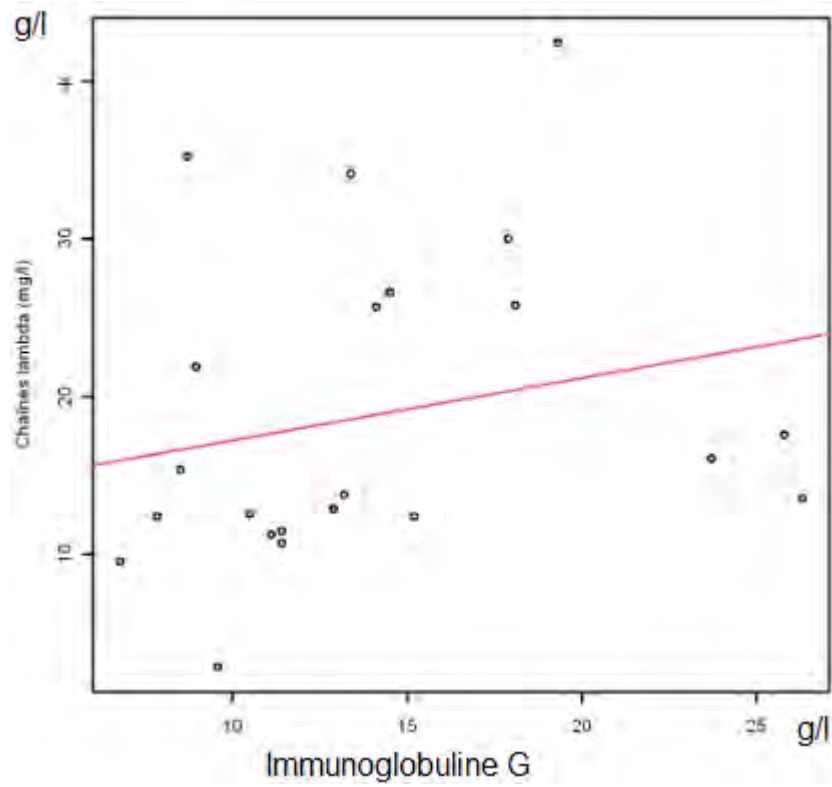
- Une corrélation existait entre le taux des CLL Lambda et :

	p-value <	Rho (indice de corrélation)
Valeurs gammaglobulines	0,046	0,4
Taux des IgG	0,045	0,43
Concentration B2microglobuline	0,0001	0,76

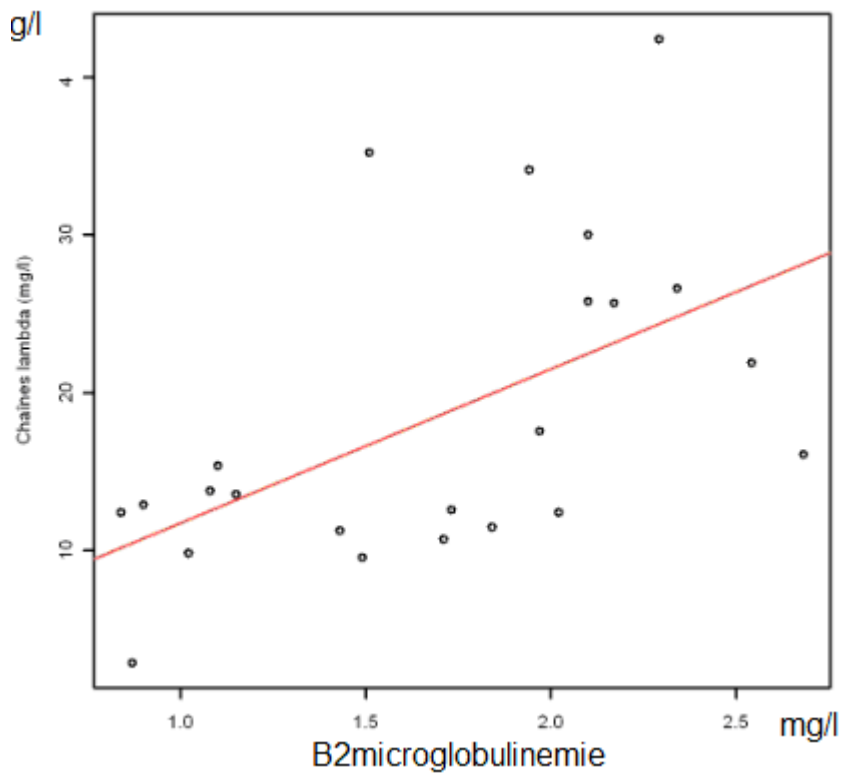
- Les gammaglobulines : rho=0.4 ; p<0,046 (faible corrélation)



- Les IgG : $\rho=0.43$; $p<0,045$ (faible corrélation)



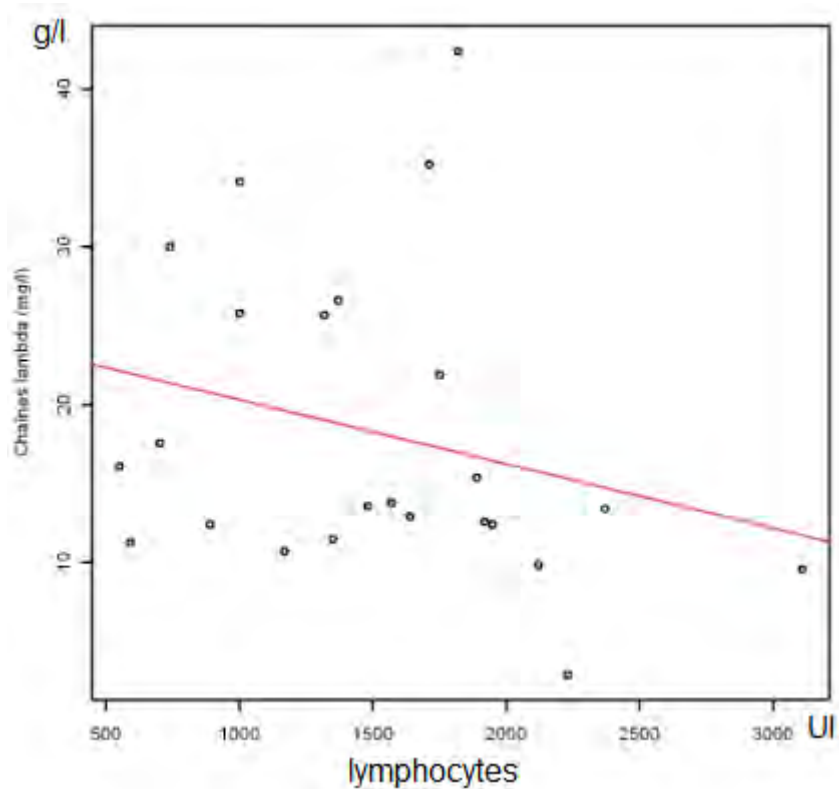
- Une forte corrélation CLL lambda et B2-microglobuline : $\rho=0,76$; $p<0,0001$



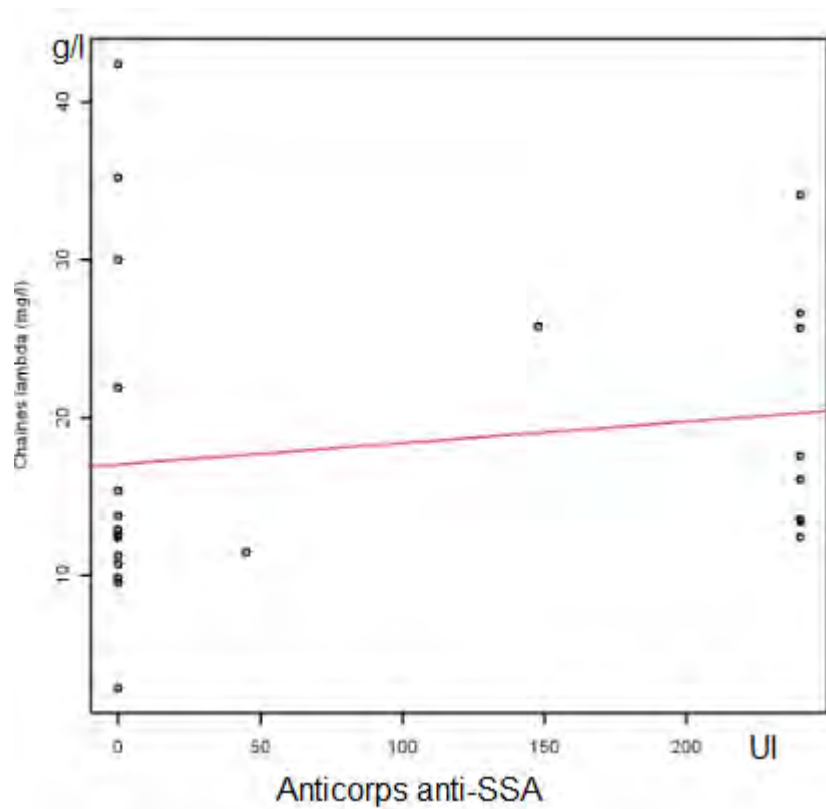
- Absence d'association entre le taux de CLL Lambda et :

	p-value <
lymphopénie	0,11
parotidomégalie	0,42
Atteinte extra-glandulaire	0,31
Ac anti-SSA	0,17
AC anti-SSB	0,38
Score ESSDAI	0,29

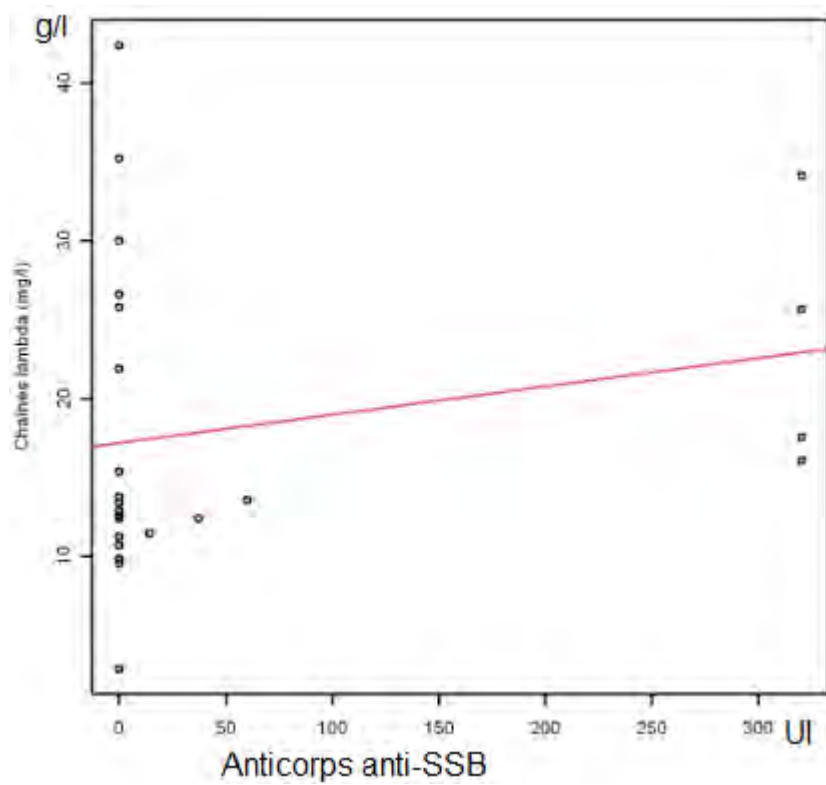
- La lymphopénie $p < 0,11$



- Anticorps anti-SSA $p < 0,17$



- Anticorps anti-SSB $p < 0,38$

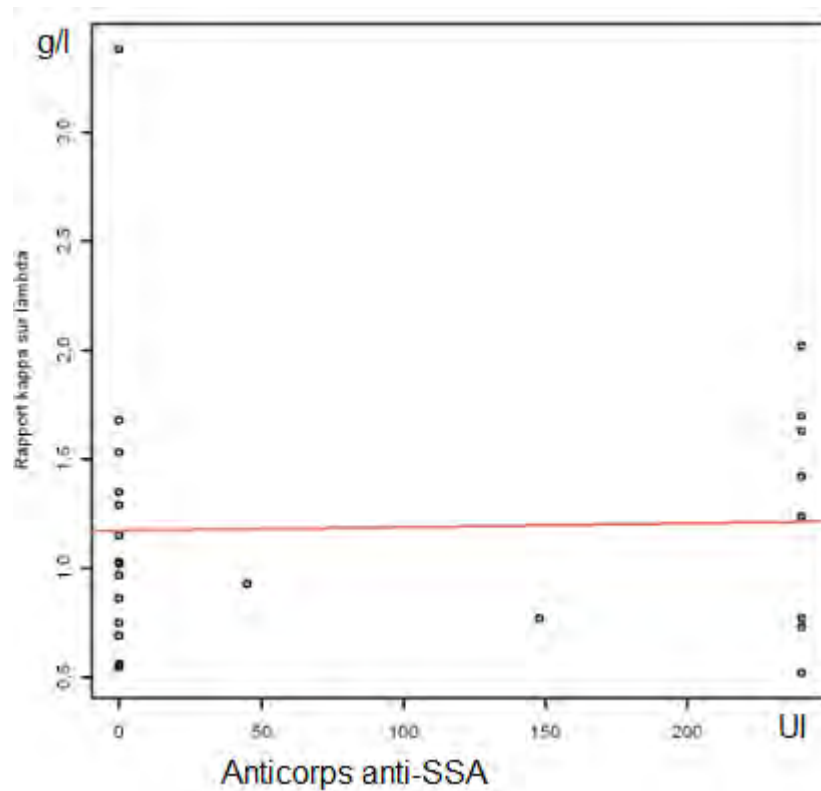


Rapport κ/λ :

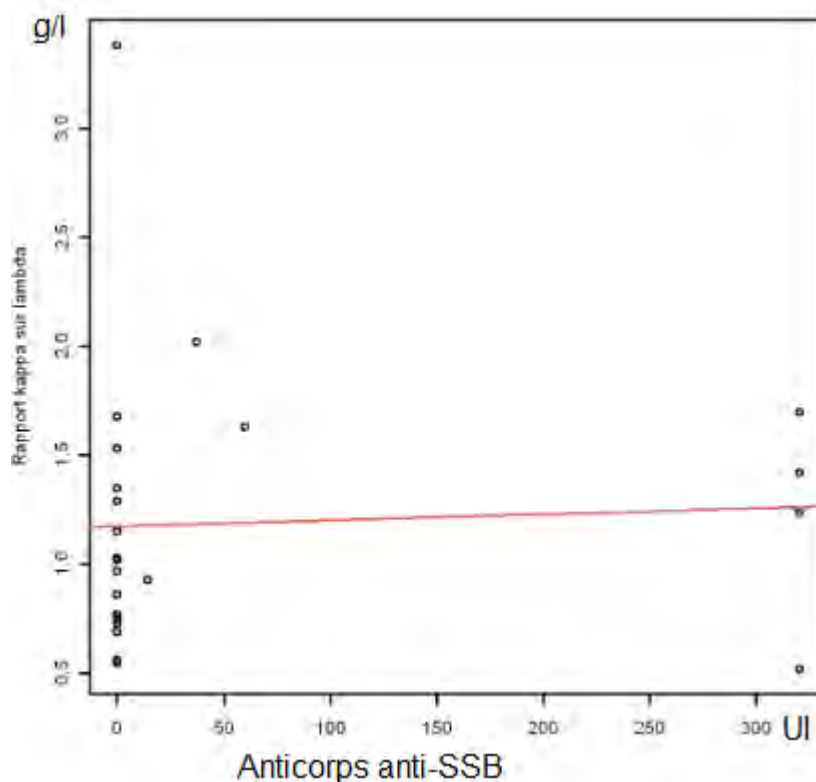
- Absence de corrélation entre le rapport κ/λ et :

	p-value <
Valeurs des gammaglobulines	0,35
Taux d'IgG	0,28
Taux de lymphocytes circulants	0,23
B2-microglobulinémie	0,8
Score ESSDAI	0,9
Titre des anticorps anti-SSA	0,68
Titre des anticorps anti-SSB	0,2

- Anticorps anti-SSA p<0,68



- Anticorps anti-SSB $p < 0,2$



- Nous avons trouvé une corrélation entre le rapport κ/λ et les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance entre 50 ml/mn et 60 ml/mn) avec $p < 0.01$ et pour les médianes : 1.19 vs 0.62.

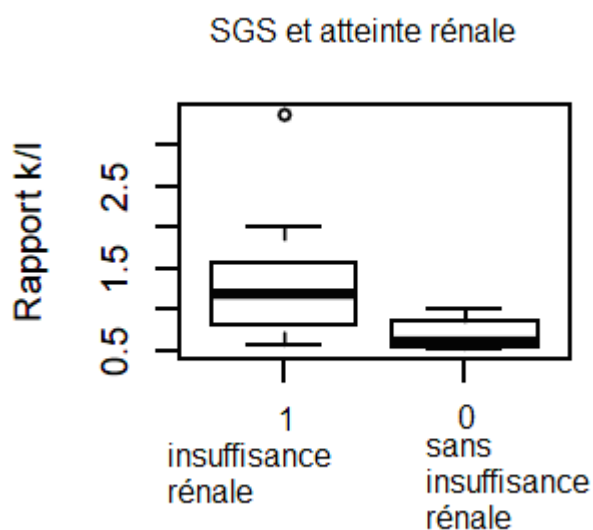


Figure 21 : 1,19 vs 0,62 ; $p < 0,01$

- A noter l'absence de corrélation entre la présence de CLL sériques élevée et le niveau du grade de classification de Chisholm et Mason : χ^2 à 3,26 pour $ddl=1$; $p < 0,1$
- Par ailleurs, on trouvait une corrélation entre la B2microglobuline et le taux d'anticorps anti-SSA ($p < 0,01$; $\rho = 0,5$) sans lien avec les anti-SSB ($p < 0,9$).

4- DISCUSSION :

4-1- Résumé des résultats :

Sur 82 patients recrutés pour syndrome sec, 40% sont atteints de SGS, 44 % présentent un SFM, 90 % de la population est féminine dont presque la moitié est ménopausée, plus de la moitié de cette population consomme des médicaments anticholinergiques témoignant de la diversité des étiologies incriminées dans la pathogénie du syndrome sec.

Parmi les patients du groupe SGS, on relevait :

- 72 % avec un SGS complet dont 40 % de SGS complet primitifs et 32 % de SGS complets associés.
- 28 % avec un SGS incomplet.

Parmi les patients SGS complets associés, on relevait :

- 36 % associés à une thyroïdite auto-immune.
- 27 % associés à une cirrhose biliaire primitive.
- 18 % associés à une sclérodémie systémique.
- 9 % associés à une dermatopolymyosite.
- 9 % associés à une sclérodémie et thyroïdite auto-immune.

Parmi nos patients avec SFM : 97% sont des femmes, la moyenne d'âge est de 49,3 ans [28-73], 4/20 (20 %) sont associés à une thyroïdite auto-immune.

La consommation de traitement anticholinergique était plus significative dans le groupe SGS par rapport au groupe non SGS, cependant les patientes ménopausées ne présentaient pas plus de SGS par rapport aux autres patientes ménopausées présentant un syndrome sec.

Le screening des patients a permis de mettre en évidence :

- Une différence significative entre le groupe SGS et le groupe non SGS en matière de diagnostic paraclinique du SGS à savoir le débit salivaire de repos ($p < 0,01$), la scintigraphie salivaire ($p < 0,05$), la BGSA ($p < 0,001$) et les deux marqueurs auto-immuns : anti-SSA (0,001) et anti-SSB ($p < 0,001$).
- Sur le plan clinique, la parotidomégalie était significativement plus élevée ($p < 0,01$) dans le groupe SGS vs groupe non SGS ainsi que l'atteinte articulaire ($p < 0,05$).
- Sur le plan biologique, on identifiait deux marqueurs significatifs du groupe SGS qui sont la lymphopénie ($p < 0,001$) et la B2microglobuline ($p < 0,001$).

Parmi le groupe non SGS, 7 patients attirent notre attention car ils présentaient un taux CLL sérique élevé.

	P n° 1	P n° 2	P n° 3	P n° 4	P n° 5	P n° 6	P n° 7
Sous groupe	4	5	6	6	6	6	6
Age (ans)	70	52	51	69	51	43	62
Traitement anticholinergique	0	0	1	1	1	1	1
Test de Shirmer (+)	0	0	1	0	1	1	0
Débit salivaire de repos	0	0	1	0	1	0	1
Scintigraphie Salivaire	1	0	0	0	0	1	0
BGSA (grade)	1	1	2	NR	1	1	2
Parotidomégalie	0	0	0	0	0	0	0
Arthralgie	0	1	1	1	0	1	0
Adénopathie	1	0	0	0	0	0	0
Lymphocyte(G/l)	2250	1220	2830	2600	1750	1900	2840
Gammaglobulines (g/l)	13,1	15,2	10,4	11,4	13,1	14,2	19,2
Taux IgG (g/l)	13,3	15,5	10,4	12,4	13	14,8	20,5
CLL kappa (mg/l)	20,6	13,5	24,5	20,6	19,4	16,8	25,2
CLL lambda (mg/l)	18	7,68	18,3	10,4	10,6	32,1	35,7
Rapport κ/λ	1,14	1,76	1,33	1,98	1,83	0,52	0,71
Clairance créatinine (ml/mn)	66	50	74	84	50	80	80
B2microglobuline (mg/l)	1,35	NR	1,73	1,53	1,22	1,04	2,04
cryoglobuline	NR	0	0	NR	NR	0	0
AAN	0	1/250	0	0	1/80	0	0
AC anti-SSA/SSB	0	0	0	0	0	0	0
AC anti-TPO (mUI/l)	0	0	0	325	0	300	0
F. rhumatoïdes	NR	0	0	NR	NR	0	IgG

Tableau 10 : caractéristiques clinico-biologiques des patients Non SGS Ayant un taux CLL sériques ou rapport κ/λ élevé (en gras les valeurs anormales).

Chez ces 7 patients, tous avaient au moins une anomalie pouvant éventuellement contribuer à des valeurs anormales de chaînes légères. : hypergammaglobulinémie, positivité des anti-nucléaires, anticorps anti-thyroïdiens, présence de facteurs rhumatoïdes, insuffisance rénale modérée.

Dans ce groupe on retrouvait 5 patients avec SFM : on observait chez 2 de ces patients une thyroïdite auto-immune, un patient avec un taux d'anticorps anti-nucléaires au seuil de la positivité, un patient avec un facteur rhumatoïde positif de type IgG et chez le dernier patient SFM non SGS une B2microglobuline élevée tandis que chez les 2 autres patients non SFM existait, chez l'un une hypergammaglobulinémie associée à une adénopathie sous

mandibulaire, et chez l'autre un taux d'anticorps antinucléaires positif associé à une hypergammaglobulinémie et un taux élevé d'IgG.

Ces associations ne permettent pas d'exclure l'existence de pathologies sous-jacentes chez ces patients, qui pourraient contribuer à la production de CLL avec le cas échéant évolution ultérieure chez certains d'entre eux, vers un authentique SGS. Il serait intéressant de suivre ces patients, d'autant plus que ces 7 patients représentaient la moitié des patients avec perturbations biologiques retrouvées dans le groupe non SGS.

Le taux médian des CLL sériques était significativement plus élevé dans le groupe SGS par rapport au groupe non SGS, une différence significative est également retrouvée chez les patients non PA des deux groupes, le taux des CLL sériques lambda était plus élevé chez les patients du sous groupe PA sans SFM du groupes SGS comparé au groupe non SGS.

Chez les 24 patients avec SGS complet, les CLL sériques étaient corrélées à la lymphopénie, à la concentration en B2microglobuline, aux gammaglobulines et IgG.

Une corrélation existait entre le rapport κ/λ et les patients présentant une insuffisance rénale modérée.

On ne trouvait aucune corrélation entre le rapport κ/λ et les marqueurs diagnostiques ou pronostiques de la maladie, ni avec le score ESSDAI.

4-2-Critique du travail :

Notre population est hétérogène comportant une proportion importante de patients polyalgiques en raison du biais de recrutement propre au service basé sur deux motifs de consultation : syndrome sec et/ou syndrome douloureux fréquemment associé à un syndrome fibromyalgique. La présence d'un syndrome sec ne permet pas d'emblée de distinguer les patients avec ou sans SGS en l'absence de parotidomégalie. Sept des 36 patients, qui présentaient un SFM, avaient également un SGS découvert à l'occasion du bilan.

Le recours à une exploration complémentaire des glandes salivaires, anticorps anti-SSA/SSB et BGSA s'avère donc nécessaire pour distinguer un SGS d'un SFM avec syndrome sec sans SGS. A l'inverse, 7 des 36 patients (19,4 %) avec SGS complet ou incomplet, avaient un SFM soit 21 %, valeur proche des 22 % décrits dans la littérature [192].

L'effectif global de patients est relativement faible, notamment dans les sous groupes. Cependant, la répartition des patients dans les sous groupes est tout à fait comparable en matière d'âge avec une moyenne autour de 50 ans, de sexe avec une nette prédominance féminine.

L'étude ayant été réalisée sur une période de 9 mois, la plupart des patients n'ont été explorés qu'une seule fois, et certains paramètres de dosage n'ont pas pu être réalisés chez tous les patients, à savoir le dosage du complément et de ses fractions et du facteur rhumatoïde. Ces paramètres n'ont donc pas été inclus dans l'étude.

Pour le reste des paramètres biologiques bien qu'il nous manquait des résultats notamment de dosage de chaînes légères, de cryoglobuline (dosage contraignant nécessitant 3 tubes, conditions d'acheminement strictes), de B2microglobuline et le dosage pondéral des immunoglobulines, nous avons réussi à compléter une bonne partie grâce à la sérothèque de nos confrères biologistes (à noter que la congélation n'a aucun effet sur le résultat).

Les comptes rendus des scintigraphies salivaires n'étaient pas uniformes, la classification de Saint-Louis n'était pas utilisée pour tous les patients, considérée comme pathologique à partir d'une atteinte modérée des glandes salivaires.

Seulement 60/82 (73%) patient ont bénéficié d'une radiographie pulmonaire dont 31/33 (93%) parmi le groupe SGS.

Le groupe international du myélome multiple a émis quelques réserves quand au dosage des CLL sériques en raison des limites techniques, puisqu'un excès d'antigène peut conduire à une sous-évaluation du taux de CLL par néphélométrie et que la polymérisation des CLL peut engendrer une surestimation du taux des CLL sériques [190].

Parmi les autres limitations techniques, il peut y avoir d'importantes variations de lot à lot avec un coefficient de variation de (20%) [190]. Ainsi la quantité réelle peut considérablement être sous-estimée.

Ensuite, certaines chaînes légères monoclonales (en particulier CLL kappa) ne se dilue pas selon un mode linéaire et peut être sous-estimée en l'absence de dilutions supplémentaires [190].

Un autre élément à prendre en considération : la fonction rénale, qui retentit sur le taux de CLL sériques, car elles s'accumulent dès que le débit de filtration glomérulaire s'abaisse en dessous de 60 ml/mn et elles augmentent de façon exponentielle au fur et à mesure que se dégrade la fonction rénale. Cette accumulation est corrélée avec la créatinine et la clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft ou MDRD, dans notre étude, 5 patients avaient un taux CLL sériques ou rapport κ/λ élevé parmi 15 (33%) ayant une clairance de la créatinine entre 50 et 60 ml/mn.

A noter que dans le groupe des 33 patients SGS, deux patientes dont le diagnostic avait été posé respectivement au mois de février et au mois d'avril soit cinq mois avant le début de notre étude, étaient déjà traitées par immunosuppresseurs au moment du bilan ce qui a pu affecter nos résultats car les deux patients avaient un taux CLL et un rapport κ/λ normal (probable baisse des dosages suite au traitement).

4-3-Données de la littérature :

Au début de notre projet de travail au mois de juin 2009, il n'existait pas de référentiel. Le score ESSDAI venait de sortir sans avoir fait sa preuve. Maintenant il a été corrélé avec l'évolution clinique suite aux travaux de Seror et al. [191] qui ont comparé la sensibilité des trois index aux changements d'activités clinique (ESSDAI, SSDAI et SCAI). Chez 96 patients après évaluation au cours de 3 visites médicales successives, ils ont montré qu'en cas d'amélioration des patients la réponse standard des trois index n'étaient pas différente. Cependant chez les patients présentant une aggravation, ESSDAI semblait détecter des changements dans l'activité avec plus de précision, recommandant ainsi le score ESSDAI pour le suivi des patients avec SGS.

4-3-1-Confrontation épidémiologique :

Les données de la littérature confirment sur le plan épidémiologique la prédominance féminine avec 90% de femmes dans notre série, 50% d'entre elles sont ménopausées. La carence œstrogénique est reconnue comme cause de réduction du flux salivaire ou lacrymal, un récepteur aux œstrogènes a été isolé au sein des cellules des acini salivaires [97].

La prédominance féminine s'explique par la fréquence élevée de SFM comme dans la littérature et la fréquence élevée de femmes ménopausées pouvant rendre compte de l'association d'un syndrome sec.

Parmi ces patients fibromyalgiques, 20 % sont associés à une thyroïdite auto-immune comparativement au 59,2 % décrit par Mavragani et al [192].

4-3-2-Confrontation clinico-biologique :

Dans notre population SGS:

Du point de vue clinique :

On observe des différences avec les autres séries de la littérature, mais les données sont voisines pour l'essentiel :

- 27 % de parotidomégalies compatibles avec les 29,4 % de l'étude de Gottenberg [2], mais plus élevé que les 18% de Brito-Zeron [1].
- 60 % d'atteintes extraglandulaires par rapport au 41 % de Gottenberg qui n'a pas pris en considération les arthralgies dans les atteintes articulaires.
- 27 % de Raynaud par rapport à 35 % dans l'étude de Gottenberg et 15 % dans l'étude de Brito-Zeron.
- 42 % d'atteintes articulaires par rapport à 19% dans l'étude de Gottenberg sans les arthralgies et 38 % d'après Brito-Zéron dans une série française de SGS. Anne Laure Fauchais décrit 30 à 60 % d'atteinte articulaire [193].
- 3 % d'atteintes tubulo-interstitielles loin des 11 à 33 % décrit dans la littérature [30-33].
- 3 % d'atteintes pulmonaires loin des 9 à 90 % décrit par Crestani [45]
- 3 % d'atteintes neurologiques périphériques par rapport à 8% décrit par Garcia- Carrasco [47].
- 3% de purpura, 7,3 % selon Gottenberg, d'après la littérature 6 à 30 % des cas selon Mariette [64].

Du point de vue biologique :

- 27 % de lymphopénie par rapport à 38,4 % selon Gottenberg [2].
- 12 % d'anémie, 19 % selon Brito-Zeron [1].
- 3 % de thrombopénie, Brito-Zeron en retrouve 13 % [1].
- 43 % d'hypergammaglobulinémie > 13 g/l, 23% selon Briton-Zeron [1] et 6,7 % sur les 177 patients de Gottenberg [2].
- 36 % d'hyper IgG>14g/l, 6,9% selon Gottenberg [2].
- 56 % de B2microglobuline élevée comparativement aux 0,9 % décrit par Gottenberg [2].
- 4 % de pic monoclonal de type IgM vs 17,5 % décrit par Briton-Zeron [1].
- 3 % de cryoglobuline contre 5% décrit par Briton-Zeron [1].

Du point de vue des critères diagnostiques :

Le débit salivaire, la scintigraphie salivaire, la BGSA et les auto-anticorps sont plus fréquemment anormaux dans notre population SGS comparativement au groupe non SGS.

Dans le groupe SGS :

- les AC anti-SSA ont été positifs chez 42 % des patients vs 60 % décrit dans la littérature [64], 27 % d'AC anti-SSB positifs compatible avec les 30 % de la littérature [64]. 2/3 des patients du groupe SGS restant séronégatifs de façon comparable aux données de Mariette [64].
- BGSA avec focus score $>$ ou $=$ 1 dans 86 % des cas comparé à 91% décrit par Gottenberg [2]. Toutefois les biopsies n'ont pas été réalisés chez 3 patients suite à la prise de traitement anticoagulant.

Suite aux travaux de Delaire [103] qui n'avait pas retrouvé de corrélation anatomo-clinique dans le SGS, une association entre la présence de CLL sériques élevées et le niveau du grade de classification de Chisolm et Mason a été recherchée dans notre série et non mise en évidence, sans donnée comparable dans la littérature.

Parmi la population SGS secondaire :

On ne retrouve pas de polyarthrite rhumatoïde PR bien qu'il s'agisse de la pathologie auto-immune la plus fréquente avec une fréquence de survenue de SGS au cours de la PR variant de 30 à 50 % selon les études [194-195]. Cette différence tient probablement à des recrutements différents (peu de patients avec PR en médecine interne).

Dans notre étude 27 % des SGS associés sont secondaires à une sclérodermie ce qui est compatible avec les 29 % décrit par la littérature (travaux d'Osial, Alarcon-Segovia) [196-197], 27 % secondaire à une CBP compatible avec les 26,3 % de Tsianos [198] (étude portant sur 38 patients avec CBP). Selon Bohan et Peters [199] 2 % des 256 patients avec dermatopolymyosite ont présenté un SGS secondaire alors que dans notre étude on retrouve qu'un seul cas de SGS secondaire à une DPM, toutefois notre effectif est restreint ce qui correspond à 9 % des SGS secondaires.

Dans 37 % des cas on retrouve un SGS associé à une thyroïdite auto-immune alors que pour Talal [200] une thyroïdite chronique type Hashimoto était présente chez 5 % des malades et dans l'étude de Kaplan [201] sur 75 cas SGS, 24 (30 %) avaient une pathologie thyroïdienne (dysthyroïdie, tumeur bénigne ou maligne). Cependant dans notre étude nous n'avons pas affiné le diagnostic de dysthyroïdie, les patients n'ayant été explorés qu'une seule fois.

4-3-3-CLL sériques

Dans la littérature on trouve qu'un seul travail publié sur l'intérêt du dosage des chaînes légères dans le SGS, étude réalisée par Gottenberg et son équipe :

Etude de Gottenberg et al.[2]:

En 2006, Gottenberg a été le premier à montrer que l'activation des cellules lymphocytaires B s'accompagne d'une sécrétion d'immunoglobuline à CLL sériques dans les maladies auto-immunes. Ainsi il s'est intéressé à comparer la fréquence de présence des CLL sériques et le rapport κ/λ chez 139 patients avec SGS primaire, 50 patients avec une PR par rapport à 80 sérums témoins, ensuite il a étudié la corrélation entre les marqueurs d'activation lymphocytaire à savoir les anticorps anti-SSA, anti-SSB, gammaglobulines, IgG, IgA et IgM, le taux sérique de BAFF et la B2microglobulinémie. La présence d'une gammopathie monoclonale était analysée chez tous les patients afin de comparer la fréquence de présence des CLL chez les patients SGS avec et sans gammopathie monoclonale.

Les patients recrutés pour l'étude avaient une moyenne d'âge de 56 +/- 12 ans, une durée moyenne d'évolution du SGS de 14 +/- 8 ans, sans précision sur le traitement entrepris. Deux des patients avaient un SGS associé à une PR.

Le dosage des CLL sériques ainsi que le rapport κ/λ étaient réalisés par méthode néphélométrique, le dosage des CLL sériques kappa a été considéré comme pathologique à partir d'une valeur supérieure à 19,4 mg/l, pour les CLL lambda supérieure à 26,3 mg/l et supérieure à 1,65 ou inférieure à 0,26 pour la valeur du rapport κ/λ .

La recherche d'une gammopathie monoclonale était réalisée par électrophorèse et immunoélectrophorèse sérique et urinaire.

Gottenberg a montré dans cette étude une fréquence de dosage des CLL sériques plus élevée chez 31/139 (22,3%) des patients SGS par rapport aux témoins avec pour les CLL (Kappa : 16,3 +/- 1,4 vs 10,5 +/- 0,4 mg/l, $p=0,001$; Lambda : 19,3 +/- 1,5 vs 11,6 +/- 0,6 mg/l, $p=0,0001$), le rapport κ/λ restait indifférent. La présence des CLL sériques à des taux élevés était plus détectée chez les 15 patients SGS associé à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) par rapport au patients SGS sans MGUS (33 % vs 20 %, $p=0,2$).

Le taux des CLL sériques kappa et lambda était également plus élevé chez :

- les patients présentant une atteinte systémique par rapport aux patients avec seulement une atteinte glandulaire (kappa : 19 +/- 1,8 mg/l vs 13 +/- 1,1 mg/l, $p=0,01$; lambda : 21,6 +/- 2,5 mg/l vs 16,7 +/- 0,6 mg/l, $p=0,04$)
- les patients présentant une atteinte extra-glandulaire 20/62 (32,2 %) comparativement aux patients sans atteinte extra-glandulaire 11/77 (14,3 %), $p=0,01$.

Le taux des CLL sériques kappa et lambda était respectivement corrélé à :

- la concentration des gammaglobulines ($\rho=0.37$, $p<0.0002$ et $\rho=0.28$, $p=0.001$),
- IgG ($\rho=0.4$, $p<0.0001$; $\rho=0.28$, $p=0.01$)
- Facteur rhumatoïde ($\rho=0.24$, $p=0.008$; $\rho=0.28$, $p=0.002$)
- B2microglobuline ($\rho=0.4$, $p<0,0001$; $\rho=0.4$, $p<0,001$)
- Taux de BAFF ($\rho=0.17$, $p=0.08$; $\rho=0.27$, $p=0.005$)

Le taux des CLL sériques kappa ou lambda était plus élevé chez les patients avec anticorps anti-SSB (36 %) (kappa : 22,3 +/- 3,1 mg/l, lambda : 24,7 +/- 2,8 mg/l) comparativement :

- aux patients avec anticorps anti-SSA seul (11,2 %) (kappa : 14 +/- 1 mg/l, $p=0,002$; lambda : 17,1 +/- 0,8 mg/l), $p=0,04$.
- aux patients sans auto-anticorps (10,1 %) (kappa : 12 +/- 2 mg/l, $p=0,003$; lambda : 17,3 +/- 1,9 mg/l), $p=0,09$.

Gottenberg a montré également que l'atteinte extra-glandulaire chez les patients avec taux CLL sérique élevé était associée à la présence d'autoanticorps anti-SSB (58,3 % vs 36 %), $p=0,02$.

Dans une autre étude Gottenberg, et al. [202] ont recherché une corrélation entre un facteur stimulateur de lymphocyte B (BLyS), la B2microglobuline et la présence d'auto-anticorps et l'atteinte systémique extraglandulaire. Cette étude a porté sur 177 patients avec SGS primaire (critères Américano-Européens 2002), 170 (96 %) étaient des femmes, la moyenne d'âge était de 56,6 +/- 13,5 ans.

Il a été montré que :

- Les anticorps anti-SSA seuls ou associés aux anti-SSB étaient corrélés à l'élévation du BLyS ($p=0,05$), et l'élévation de la concentration de B2microglobuline ($p<0,004$).
- La B2microglobulinémie, la protéine C réactive, et les anticorps anti-SSB étaient associés à l'atteinte extraglandulaire ($p<0,0004$, $p=0,003$, $p=0,004$ respectivement)
- La concentration de B2microglobuline était élevée significativement chez les patients avec atteinte extraglandulaire sans autoanticorps ($p=0,039$)
- L'atteinte extraglandulaire était associée uniquement avec l'élévation de la concentration en B2microglobuline ($p=0,035$).

Confrontation avec nos résultats :

	Notre étude	Etude de Gottenberg
CLL ou rapport κ/λ élevé	16/33(48%)	31/139 (22,3%)
CLL K élevé	5/33 (15%)	12/139 (30%)
CLL L élevé	3/33 (9%)	1/139 (0,7 %)
Rapport κ/λ élevé	0/33	1/139 (0,7%)
CLL K et CLL L élevé	3/33 (9%)	7/139 (5%)
CLL K et rapport κ/λ élevé	4/33 (12%)	5/139 (3%)
CLL L et rapport κ/λ élevé	1/33 (3%)	5/139 (3%)
Corrélation avec CLL K	Gammaglobuline, IgG, B2microglobuline et lymphopénie	Gammaglobuline, IgG, B2microglobuline, FR, le taux BAFF, AC anti-SSB Atteinte extraglandulaire
Corrélation avec CLL L	Gammaglobuline, IgG et B2microglobuline	Gammaglobuline, IgG, B2microglobuline,FR, le taux BAFF, AC anti-SSB Atteinte extraglandulaire
Corrélation avec rapport K/L	Insuffisance rénale	Absence de corrélation
Corrélation avec atteinte extraglandulaire	Absence de corrélation	AC anti-SSB et concentration en B2microglobuline
Corrélation avec B2microglobuline	AC anti-SSA	Atteinte extraglandulaire et AC anti-SSA

Tableau 11 : comparaison de notre étude avec celle de Gottenberg

En comparaison avec l'étude de Gottenberg [2], notre étude est monocentrique, notre population présentait un SGS débutant avec peu de formes sévères en particulier peu de formes extra-glandulaires.

Dans la première partie de notre étude nous avons comparé la fréquence de la présence des CLL dans la population SGS avec la population non SGS ; et effectivement nous confirmons les données de Gottenberg en trouvant une élévation significative ($p< 0,001$) des chaînes légères sériques K et L ou un rapport κ/λ mais avec une prévalence plus élevée (48 % vs 22,3 %). La chaîne légère la plus fréquemment retrouvée était la chaîne K dans les deux études. On pourrait discuter le rôle que peut jouer la durée d'évolution de la maladie sachant que nos patients ont eu un diagnostic de SGS plus récent que dans l'étude de Gottenberg où les patients avaient une durée moyenne d'évolutivité de la maladie de 8 ans et recevaient probablement un traitement plus fréquemment, éventuellement cause d'une moindre fréquence d'élévation des CLL sériques et du rapport κ/λ .

Dans notre étude, on notait 20/33 (60 %) atteintes extra-glandulaires au lieu de 44,6 % dans l'étude de Gottenberg [2]. Cependant la notion d'atteinte extraglandulaire n'était pas uniforme dans nos deux études. Toutefois, si on ne considère dans les atteintes articulaires que les myalgies et les synovites comme c'était le cas dans l'étude de Gottenberg, on retrouve une fréquence de 7/33 (21 %), ce qui représente la moitié des résultats de Gottenberg. On peut également invoquer un rôle de la durée d'évolution de la maladie, qui atteint plus d'organes avec le temps.

Le rapport κ/λ reste non significatif dans les deux études par rapport au groupe témoin ce qui nous permet de se poser la question sur l'utilité du rapport K/L dans le diagnostic de SGS

Si on s'intéresse à notre population SGS on note une forte corrélation entre le dosage CLL kappa, lambda et les marqueurs de stimulation des lymphocytes B. Cependant on ne retrouve pas de corrélation avec l'atteinte extra-glandulaire contrairement à l'étude de Gottenberg, ce qui est surprenant car l'atteinte extra-glandulaire est associée à une forte stimulation des cellules B [202]. La raison en est peut-être la moindre fréquence d'atteintes extraglandulaires dans notre petite série.

La B2microglobuline et les anticorps anti-SSB étaient corrélés dans l'étude de Gottenberg alors que dans notre étude on met en évidence une corrélation entre anti-SSA et B2microglobuline.

Dans une pathologie liée à la stimulation des lymphocytes B comme le SGS on peut se poser la question sur la façon d'utiliser la biologie sanguine en l'absence de référentiel. Comment peut-elle nous aider ? Quels marqueurs simples choisir entre : B2microglobuline, Ig, IgG, lymphopénie, anomalie du complément et la présence d'une cryoglobuline.

Le dosage des CLL sériques peut être plus intéressant en raison d'une demi-vie plus courte, d'un dosage plus précis (mg/l). Cependant, il existe un coefficient de variation (CV) de 20% lors du dosage ce qui rend sa précision relative, d'autant plus que ce dosage est influencé par la fonction rénale, ce qui a été confirmé dans notre étude avec 3/6 (50%) de patients ayant une clairance entre 50 et 60 ml/mn du groupe SGS ont un taux CLL sérique ou rapport κ/λ élevé (dont 1/6 avec seulement rapport κ/λ élevé).

Nous citerons également le travail de Brito-Zéron qui est différent car il s'est intéressé à la prévalence des immunoglobulines monoclonales dans le SGS et le SGS associé à une hépatite C et le risque d'évolution vers un lymphome malin, sachant que la survenue d'un lymphome est la complication la plus redoutée du syndrome de Gougerot-Sjögren.

Les lymphomes malins non Hodgkiniens (LMNH) représentent les plus fréquents des syndromes lymphoprolifératifs malin observés au cours du SGS avec un risque relatif élevé (RR = 44).

Etude de Brito-Zéron et al. [1] :

En 2005, Brito-Zéron et al. [1] se sont intéressés à la prévalence et la signification clinique d'une immunoglobuline monoclonale (Ig monoclonale) dans une population de 200 patients avec un SGS primaire et 37 patients avec SGS associé à une hépatite C active. Ainsi, ils ont comparés dans la population SGS les patients avec Ig monoclonale versus les patients SGS sans Ig monoclonale : les caractéristiques cliniques, biologiques, l'association immunoglobuline monoclonale et atteinte extraglandulaire, marqueurs immunologiques et le risque d'évolution vers un lymphome malin. Puis la même comparaison a été réalisée dans le groupe SGS associé à une hépatite C (HCV) avec Ig monoclonale contre SGS avec HCV sans Ig monoclonale.

Chez les patients avec SGS primaire :

Parmi les 200 patients SGS, 94% étaient des femmes, moyenne d'âge 59 [22 à 84] ans. Brito-Zéron et al se sont basés sur les critères Européen de 1993 pour poser le diagnostic de SGS.

35 (18 %) des patients SGS primaire présentaient une Ig monoclonale dont 27 (77 %) avec une atteinte extraglandulaire : 14 (40 %) atteinte articulaire, 7 (20%) phénomène de Raynaud, 8 (23 %) atteinte pulmonaire, 7 (20 %) atteinte cutanée.

Ces 35 patients présentaient plus d'atteinte pulmonaire comparativement aux 165 patients sans Ig monoclonale (p=0,007).

Sur le plan biologique Brito-Zeron retrouvait chez ces 35 patients comparativement aux 165 SGS sans Ig monoclonale :

- Anémie : 13 (37 %) vs 32 (19 %) ; p=0,04.
- Leucopénie : 8 (23 %) vs 52 (32 %) ; p=0,417
- Thrombopénie : 7 (20 %) vs 21 (13 %) ; p=0,28
- Hypergammaglobulinémie : 17/33 (52 %) vs 33/145 (23 %) ; p=0,002
- AC anti-SSA : 16 (46 %) vs 62/162 (38 %) ; p=0,53
- AC anti-SSB : 13 (37 %) vs 36/162 (22 %) ; p=0,1
- Facteur rhumatoïde : 16 (46 %) vs 50/159 (31 %) ; p=0,122
- Cryoglobuline: 6/33(18 %) vs 7/136 (5 %) ; p=0,02

Parmi ces 35 patients avec Ig monoclonales, on notait la répartition :

- 20 patients avec IgG (13 k et 7 L)
- 10 patients avec IgM (5 k et 5 L)
- 2 patients avec IgA de type k
- 3 patients avec uniquement des CLL (2 k et 1 L)

Chez les patients avec SGS associé à HCV :

Parmi les 37 patients, 84% étaient des femmes, moyenne d'âge 68,7 [49 à 83] ans.

16/37 (43%) présentaient une Ig monoclonale :

- 10 patients avec IgM de type k
- 5 patients avec IgG de type L
- 1 patient avec CLL de type L

Parmi ces 16 patients, on retrouvait sur le plan clinique :

- 7/16 (44 %) atteinte articulaire
- 8/16 (50 %) atteinte cutanée
- 5/16 (31 %) atteinte thyroïdienne
- 4/16 (25 %) neuropathie périphérique

Et sur le plan biologique :

- 13/16 (81 %) patient avec hypocomplémentémie
- 11/16 (69 %) patient avec facteur rhumatoïde
- 6/13 (46 %) patient avec cryoglobuline

La comparaison des deux groupes : SGS vs SGS associé à HCV montrait :

- une prévalence des Ig monoclonales plus élevée dans le groupe SGS associée à une hépatite C (43% vs 18%, $p=0,001$) avec une fréquence plus élevée des IgM k (63% vs 14%, $p<0,001$)
- une fréquence plus élevée de cryoglobuline (81% vs 18%, $p=0,004$).

Association immunoglobuline monoclonale et lymphome :

Parmi les 51 patients avec Ig monoclonale, 6 (12 %) ont développé un lymphome, une prévalence plus élevée que chez les patients sans Ig monoclonale (12 % vs 1,6 %, $p=0,004$; odds ratio=8.13).

La survenue des lymphomes était moins fréquente en cas de SGS (2/200 ,1%) que de SGS avec HCV (4/37, 10%)

Un des deux patients SGS a présenté un lymphome B marginal extranodal deux ans après la découverte d'une IgM λ et l'autre un lymphome T, 6 ans après la découverte d'une immunoglobuline IgGk qui a commuté vers une immunoglobuline monoclonale à IgG λ .

Les 4 patients avec SGS et HCV avaient une cryoglobuline, deux d'entre eux ont développé un lymphome de type MALT dont un six ans après la détection de l'IgM k et l'autre 3 ans après. Le troisième a développé une maladie de Waldenstrom après détection d'une IgM de type lambda et le quatrième patient a développé un lymphome plasmocytaire trois ans après la détection d'une IgM k.

Ainsi Brito-Zéron et al. [1] ont trouvé une prévalence plus élevée des Ig monoclonales avec une fréquence plus élevée des IgM chez les patients avec SGS associé HCV. Le risque d'évolution vers une lymphopathie maligne était plus élevé également chez les patients avec Ig monoclonale de type IgM ou associée à une cryoglobuline.

A souligner l'importance du suivi de ces patients.

Le rôle du dosage des chaînes légères sériques est bien connu dans cette pathologie et son risque d'évolution vers le myélome multiple où il faut prendre en compte l'isotype du composant monoclonal, son taux, et le rapport κ/λ . A noter que 80% des patients présentant un myélome multiple sont précédés dans les deux ans d'une MGUS, d'où la nécessité d'un suivi important. On ne retrouve pas encore de données dans la littérature concernant ce dosage dans la pathologie lymphomateuse.

4-4-Perspectives :

En avril 2010 une équipe hollandaise a étudié l'efficacité du rituximab dans le SGS [203]. Cette étude en double aveugle a porté sur 30 patients dont 29 femmes, la moyenne d'âge chez les patients qui recevaient le traitement était de 43+/-11 ans, la durée d'évolution de la maladie 60+/-50 mois, la moyenne d'âge des patients recevant le placebo étant de 43+/-17 ans, durée moyenne de la maladie 67+/-63 mois.

Meijer et son équipe [203] ont montré que le rituximab était efficace sur les patients SGS car ces derniers voyaient leurs symptômes régresser à savoir la sécheresse oralo-buccale avec un débit salivaire plus important, régression de la fatigue générale ainsi que les atteintes extraglandulaires qui englobaient les arthralgies, myalgies et phénomène de Raynaud. Sur le plan biologique on notait une diminution du facteur rhumatoïde ainsi que la diminution du taux de lymphocyte B.

On pourrait conclure à une efficacité avérée du rituximab chez les patients présentant un SGS. Une étude multicentrique est en cours en France (TEARS) chez les patients avec SGS compliqué.

Dans une autre étude en Hollande, Kormelink et al. [204] ont étudié le rôle des CLL sériques dans la PR. Ainsi le taux de CLL sérique dans les articulations de patients présentant une PR est comparée à celui de patients souffrant d'arthrose. Ensuite, une corrélation entre CLL sériques et activité de la maladie (DAS 28), après traitement par rituximab, a été recherchée. Les CLL sériques étaient à un taux élevé dans les articulations de patients souffrant de PR, ce taux étant corrélé à l'activité de la maladie. Cette corrélation suggère que le taux de CLL sérique peut être un marqueur pertinent de réponse au traitement par rituximab chez les patients avec PR, et que les CLL sériques peuvent devenir une cible importante dans le traitement de la PR.

Ces deux études ouvrent la porte à de nouvelles perspectives dans le traitement et le suivi du SGS. On pourrait suggérer le dosage CLL sériques comme marqueur dans le suivi des patients SGS, le cas échéant après traitement par rituximab.

Partie 3 :
CONCLUSION

Le syndrome sec est un motif fréquent de consultation en médecine générale et en médecine interne.

Sur 82 patients recrutés pour syndrome sec dans notre service de médecine interne, 40 % sont atteints de SGS, 60 % sont fibromyalgiques, 90 % de la population est féminine dont presque la moitié est ménopausée, plus de la moitié des patients fibromyalgiques consomme des médicaments anticholinergiques témoignant de la diversité des étiologies incriminées dans la pathologie du syndrome sec.

La traduction clinique de ce syndrome est représentée principalement par une sécheresse buccale ou oculaire, mais aussi une sécheresse bronchique, vaginale ou cutanée.

Ce syndrome sec est apprécié sur des critères subjectifs (symptômes oculaires ou buccaux) et objectifs comme la mesure du débit salivaire ou l'étude de la sécrétion lacrymale par le test de Schirmer. Il peut être isolé sur le plan clinique, ou comporter d'autres éléments d'orientation clinique : douleur articulaire ou musculaire, aphtose, érythème, organomégalie, phénomène de Raynaud, des lésions digitales, un livedo, etc....

Parfois, il s'associe à des éléments non spécifiques comme une asthénie, des douleurs diffuses et un retentissement sur l'humeur. Il devient alors difficile de distinguer un tableau de fibromyalgie, d'un syndrome sec du syndrome de Gougerot-Sjögren, sans recourir aux données biologiques ou histologiques.

Le SGS est presque aussi fréquent que la polyarthrite rhumatoïde, avec une prévalence de 0,1 à 0,4 % de la population générale soit 150000 malades en France.

Les recommandations du dosage des CLLs sont bien définies dans le diagnostic et le suivi des dyscrasies plasmocytaires. Dans les maladies auto-immunes tel que le SGS ce dosage n'est pas actuellement recommandé. Gottenberg a été le premier à montrer une élévation des CLL sériques chez des patients avec SGS ayant une durée moyenne de la maladie de 8 ans.

Dans notre étude, la fréquence de positivité des CLLs et/ou d'un rapport K/L élevé était plus élevée (48 %) chez les patients récemment diagnostiqués SGS par rapport aux patients témoins non SGS (15 %). Le taux médian des CLLs était significativement plus élevé dans le groupe SGS par rapport au groupe non SGS. Une différence significative était retrouvée entre les sous groupes des patients non polyalgiques et chez les patients polyalgiques sans fibromyalgie pour les chaînes lambda. Il n'y avait pas de différence entre les patients fibromyalgiques des deux groupes sans pouvoir exclure le rôle d'autres facteurs dysimmunitaires chez les patients avec SFM sans SGS confirmé, du fait de la présence anormalement fréquente d'anomalies immunitaires.

Dans la pathogénie du SGS, les lymphocytes B sont impliqués après une stimulation antigénique dont la nature exacte n'est pas encore connue (probable porte d'entrée orale de l'antigène). L'hypothèse d'une théorie multifactorielle pour le développement de la maladie est d'actualité (infection virale, terrain génétique et immunologique, environnemental, etc...).

Le SGS peut se compliquer sur le long terme, chez environ 4-5 % des patients, de prolifération tumorale. On retiendra principalement des lymphomes. L'hypothèse d'un clone lymphocytaire B autonome est évoquée suite à une stimulation antigénique répétée. Parmi les maladies auto-immunes, le risque de transformation lymphomateuse non Hodgkinienne est plus élevé chez les patients souffrant de SGS, que ceux atteints de lupus érythémateux disséminé ou de polyarthrite rhumatoïde.

Des éléments cliniques et biologiques sont identifiés comme facteurs associés à la survenue d'une hémopathie sur SGS :

- Sur le plan clinique : la présence d'adénopathie, d'une splénomégalie, d'une parotidite persistante, d'un purpura des membres inférieurs, voire des ulcérations cutanées traduisant sur le plan biologique une cryoglobulinémie,
- D'autres éléments biologiques comme un taux bas du complément total et en particulier la fraction C4. Le caractère monoclonal d'une immunoglobuline ou la baisse des immunoglobulines physiologiques, mais aussi une lymphopénie CD4.

Notre étude montre une corrélation entre certains de ces marqueurs et le dosage des chaînes légères libres sérique.

Dans le groupe des patients présentant un SGS complet, la présence de CLL sériques était associée à la lymphopénie et corrélée avec la concentration en bêta2-microglobuline, gammaglobulines et IgG

Cette différence significative observée entre les deux groupes et sous groupes, cette corrélation entre CLL sériques et marqueurs d'évolutivité de la maladie justifient un suivi évolutif comparatif des patients avec syndrome sec porteurs de chaînes légères libres d'immunoglobulines sériques élevées, pour en apprécier la signification pronostique en cas de syndrome de Gougerot-Sjögren et de fibromyalgie.

Partie 4 :

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Nardi N, et al. Circulating Monoclonal Immunoglobulins in Sjögren syndrome ; Prévalence and Clinical Significance in 237 Patients. *Medicine* 2005;84:90-7.
- [2] Gottenberg JE, Aucouturier F, Goetz J, et al. Serum immunoglobulin free light chain assessment in rheumatoid arthritis and primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* published online 28 Mar 2006;doi:10.1136/ard.2006-052159.
- [3] Mickulicz JH. Über eine eigenartige symmetrisch Erkrankung der tranen-und mundspeicheldrüsen. *Beitr Chir Fortschr Gewidmet Theodor Billroth* 1892:610-30.
- [4] Gougerot H. Insuffisance progressive et atrophie des glandes salivaires et muqueuses de la bouche, des conjonctives [et parfois des muqueuses nasales, laryngées, vulvaires] : « sécheresse » de la bouche, des conjonctives, etc. *Bull Soc Franc Derm Syph* 1925;32:376-9.
- [5] Houvers M. Keratitis filamentosa and chronic arthritis. *Trans Ophtal Soc UK* 1927;47:88-96.
- [6] Simon L, Souyris F, Suquet P, et al. [The salivary glands during rheumatoid arthritis]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1976;43(3):185-92.
- [7] Bloch KJ, Buchanan WW, W Wohl MJ, et al. Sjögren's syndrome. A clinical, Pathological, and Serological Study of sixty two Cases. *Medicine [Baltimore]* 1965;44:187-231.
- [8] Bolstad AI, Wassmuth R, Haga HJ et al. HLA markers and clinical characteristics i caucasians with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2001;28:1554-62
- [9] Thomas E, Hay EM, Hajeer A, et al. Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998;37(10):1069-76.
- [10] Fox RI, Kang HI. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18[3]:517-38.
- [11] Pavlidis NA, Karsh J, Moutsopoulos HM. The clinical picture of primary Sjögren's syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol* 1982;9[5]:685-90.
- [12] PY Hatron. Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine*, 5-0280, 1998: 4p.
- [13] Bloch KJ, Buchanan WW, W Wohl MJ, et al. Sjögren's syndrome. A clinical Pathological, and Serological Study of sixty two Cases. *Medicine [Baltimore]* 1965;44:187-231.
- [14] Shearn MA, Sjögren's syndrome. Philadelphia. WB Saunders company 1971.
- [15] Sany J, Clot J. Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Immuno-Rhumatologie*. Ed. médecine sciences Flammarion 1989:189-199.
- [16] Papadimitraki ED, Kyrmizakis DE, Kritikos I, et al. Ear-nose-throat manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:485-94.

- [17] Ito K, Yuyama S, Yamashita K, et al. A case report of Sjögren's syndrome with repeated false cord swelling. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1994;56:173-6.
- [18] Gottenberg JE, Busson M, Loiseau P, et al. In primary Sjögren's syndrome HLA class II is exclusively associated with autoantibody production and spreading of the autoimmune response. *Arthritis Rheum* 2003;48:2240-5.
- [19] Papiris SA, Saetta M, Turato G, et al. CD4-positive T-lymphocytes infiltrate the bronchial mucosa of patients with Sjögren's Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:637-41.
- [20] Amin K, Ludviksdottir D, Janson C, et al. Inflammation and structural changes in the airways of patients with primary Sjögren's syndrome. *Respir Med* 2001;95:904-10.
- [21] Deheinzeln D, Capelozzi VL, Kairalla RA, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:794-9.
- [22] Ito I, Nagai S, Kitaichi M. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome : a clinical, radiologic and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:632-8.
- [23] Talal N, Mousopoulos HM, Kassan SS. Sjögren's syndrome : clinical and immunological aspects. *Sjögren's syndrome*. Ed. Springer Verlag.
- [24] Constantopoulos SH, Moutsopoulos HM. Respiratory involvement in patients with Sjögren's syndrome: is it a problem ? *Scand J Rheum* 1986;61:146.
- [25] Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, et al. Primary Sjögren syndrome : clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine[Baltimore]* 2002;81[4]:270-80.
- [26] Castro-poltronieri A, Alarcon-segovia D. Articular manifestations of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1983;10[3]:485-8.
- [27] Pease CT, Shattles W, Barrett NK, et al. The arthropathy of Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32[7]:609-13.
- [28] Petrovaara M, Pukkala E, Laippala P, et al. A longitudinal cohort study of finnish patients with primary Sjögren's syndrome : clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis* 2001;60[5]:467-72.
- [29] Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, et al.. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29[5]:296-304.
- [30] Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, et al. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Medicine* 2000;79: 241-9.

- [31] Pertovaara M, Korpela M, Kouri T, et al. The occurrence of renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a study of 78 patients. *Rheumatology* 1999;38:1113-20.
- [32] Talal N, Zisman E, Schur P. Renal tubular acidosis, glomerulonephritis and immunologic factors in Sjögren's syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 1968;11[6]:774-86.
- [33] Aasarod K, Haga HJ, Berg KJ, et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *QJM* 2000;93:297-304.
- [34] Raynal C, Durupt S, Durieux I, et al. Quadriparésie hypokaliémique avec acidose tubulaire distale révélatrice d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire. *Presse Med* 1999;28:1935-7.
- [35] Erikson P, Denneberg T, Eneström S, et al. Urolithiasis and distal renal tubular acidosis preceding primary Sjögren's syndrome: a retrospective study 53 years after the presentation of urolithiasis. *J Intern Med* 1996;239:483-8.
- [36] Moutsopoulos HM, Cledes J, Skopouli FN, et al. Nephrocalcinosis in Sjögren's syndrome: a late sequela of renal tubular acidosis. *J Intern Med* 1991;230:187-91.
- [37] Aerts J, Vigouroux C, Fournier P, et al. Osteomalacie d'origine rénale révélatrice d'un syndrome de Gougerot-Sjögren. *Rev Med Interne* 1994;15:43-7.
- [38] Fulop M, Mackay M. Renal tubular acidosis, Sjögren syndrome, and bone disease. *Arch Intern Med* 2004;164:905-9.
- [39] Joe KW, Jeon US, Han JS, et al. Absence of the H⁺-ATPase in the intercalated cells of renal tissues in classic distal renal tubular acidosis. *Clin Nephrol* 1998;49:226-31.
- [40] Inagaki Y, Jinno-Yoshida Y, Hamasaki Y, et al. A novel autoantibody reactive with carbonic anhydrase in sera from patients with systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *J Dermatol Sci* 1991;2:147-54.
- [41] Pertovaara M, Korpela M, Kouri T, et al. The occurrence of renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a study of 78 patients. *Rheumatology* 1999;38:1113-20.
- [42] Aasarod K, Haga HJ, Berg KJ, et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *QJM* 2000;93:297-304.
- [43] Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, et al. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Medicine* 2000;79:241-9.
- [44] Moutsopoulos HM, Cawley TJ, Stahl NI. Immune complex glomerulonephritis in sicca syndrome. *Am.J Med.* 1978;64:955-60.
- [45] Crestani B. Manifestations respiratoires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren. *Rev Med interne* 2010;31[1]:7-15.

- [46] de Seze J, Delalande S, Vermersch P. Les manifestations neurologiques du Gougerot-Sjögren. *Rev Med interne* 2005;26:624-36.
- [47] Garcia-Carrasco M, Ramos Casals M, Rosas J, et al. Primary Sjögren Syndrome. Clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine* 2002;81:270-80.
- [48] Alexander GE, Prvost TT, Stevens MB, et al. Sjögren syndrome: central nervous system manifestations. *Neurol* 1981;31:1391-6.
- [49] Kaltreider HB, Talal N. The neuropathy of Sjögren's syndrome. Trigeminal nerve involvement. *Ann Intern Med* 1969;70:751-62.
- [50] Mellgren SI, Conn DL, Stevens JC, et al. Peripheral neuropathy in primary Sjögren's syndrome. *Neurol* 1989;39:390-4.
- [51] Andonopoulos AP, Lagos G, Drosos AA, et al. The spectrum of neurological involvement in Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1990;29:21-3.
- [52] Alexander EL, Provost TT, Stevens MB, et al. Neurologic complications of primary Sjögren's syndrome *Med* 1982;61:247-57.
- [53] Escudero D, Latorre P, Codina M, et al. Atteinte du système nerveux central dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. *Ann Med Interne (Paris)* 1995;146:239-42.
- [54] Molina R, Provost TT, Alexander EL. Peripheral inflammatory vascular disease in Sjögren's syndrome. Association with nervous system complications. *Arthritis Rheum* 1985;28:1341-7.
- [55] Govoni M, Bajocchi G, Rizzo N, et al. Neurological involvement in primary Sjögren's syndrome: clinical and instrumental evaluation in a cohort of Italian patients. *Clin Rheumatol* 1999;18:299-303.
- [56] Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, et al. Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *J Neurol* 2001;248:577-84.
- [57] Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al. Neurological manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine* 2004;83(5):281-91.
- [58] Alexander EL. CNS manifestations of primary Sjögren's syndrome: an overview. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:161-5.
- [59] Alexander EL, Alexander GE. Aseptic meningoencephalitis in primary Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1983;33:593-8.
- [60] Malinow KL, Molina R, Gordon B, et al. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1985;103:344-50.
- [61] Kjellen G, Fransson SG, Lindstrom F, et al. Esophageal function, radiography and dysphagia in Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sci* 1986;31[3]:225-9.
- [62] Ramirez-Mata M, Pena-Ancira FF, Alarcon-Segovia D. Abnormal esophageal motility in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1976;3:63-65.

- [63] Trevino H, Tsianos EB, Schenker S. Gastrointestinal and hepatobiliary features in Sjögren's syndrome. *Sjögren's syndrome*. Ed. Springer verlag.
- [64] Mariette X. Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Traité des maladies et syndromes systémiques 5è édition*, Flammarion ed. 2008;495-6.
- [65] Lancaster, Smith MJ, Strickland ID. Autoantibodies in adult coeliac disease. *Lancet* 1971;1:1244-47.
- [66] Goulvestre C. Anticorps antinucléaires, *Presse Med* 2006;35:287-95.
- [67] Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC, et al. Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1990;11[5]:730-34.
- [68] Ludwig H, Scherthaner G, Scherak O. Antibodies to pancreatic duct cells in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Gut* 1977;18:311-15.
- [69] Webb J, Whaley K, Sween RMC. Liver disease in rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome: prospective study using biochemical and serological markers of hepatic dysfunction. *Ann Rheum Dis* 1975;34:70-81.
- [70] Hradsky, Bartos, Keller. Pancreatic function in Sjögren's syndrome. *Gastroenterologica* 1971;108:252-60.
- [71] Golding PL, Brown R, Mason AMS, et al. Sicca complex in liver disease. *British Med J* 1970;4:340-42.
- [72] Herreman G, Betous F, Batisse P. Blocs auriculo-ventriculaires détectés in utero chez deux enfants dont la mère a un syndrome de Gougerot-Sjögren. *Nouv Press Med* 1982;9:657.
- [73] Shearn MA. Sjögren's syndrome. Philadelphia. WB Saunders company. 1971
- [74] Talal N, Mousopoulos HM, Kassan SS. Sjögren's syndrome : clinical and immunological aspects. *Sjögren's syndrome*. Ed. Springer Verlag.
- [75] Alexander EL, Provost T. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome: a reflection of vascularitis and association with anti-Ro [SSA] antibodies. *J Invest Dermatol* 1983;80:386-91.
- [76] Moulina R, Provost TT, Alexander EL. Two histopathologic prototypes of inflammatory vascular disease in Sjögren's syndrome: differential association with seroreactivity to rheumatoid factor and antibodies to Ro [SSA] and with hypocomplementemia. *Arthritis Rheum* 1985;28:1251-58.
- [77] Petrovaara M, Pukkala E, Laippala P, et al. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis* 2001;60[5]:467-72.
- [78] Haneji N, Nakamura T, Takio K, et al. Identification of alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjögren's syndrome. *Science* 1997;276:604-7.

- [79] Witte T, Matthias T, Arnett FC, et al. IgA and IgG autoantibodies against alpha-fodrin as makers for Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2000;27:2617-20.
- [80] Sordet C, Gottenberg JE, Goetz J, et al. Anti- α -fodrin autoantibodies are not useful diagnostic makers of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1244-45.
- [81] Mori K, Lijima M, Koike H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005;128:2518-2534.
- [82] Tzioufas T, Youinou P, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, editors. *Oxford Textbook of Rheumatology*, 2, 2e édition Oxford: Oxford Medical Publications 1997:1301-17.
- [83] Pablos JL, Carreira PE, Morillas L, et al. Clonally expanded lymphocytes in the minor salivary glands of Sjögren's syndrome patients without lymphoproliferative disease. *Arthritis Rheum* 1994;37:1441-4.
- [84] Vaillant L, LeDû S. Syndrome de Gougerot-Sjögren. In : Bessis D, Francès C, Guillot B, Guilhou JJ. Eds, *Dermatologie et Médecine*, vol. 1 : Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées. Springer-Verlag France, 2006:8.1-8.9.
- [85] Mariette X, Gozlan J, Clerc D, et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction in salivary gland biopsy specimens from patients with Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1991;90:286-94.
- [86] Miyagawa S, Dohi K, Shima H, Shirai T. Absence of HLA-B8 and HLA-DR3 in Japanese patients with Sjögren's syndrome positive for anti-SSA(Ro). *J Rheumatol* 1992;19[12]:1922-4
- [87] Gottenberg JE, Busson M, Loiseau P, et al. In primary Sjögren's syndrome HLA class II is exclusively associated with autoantibody production and spreading of the autoimmune response. *Arthritis Rheum* 2003;48:2240-5.
- [88] Miceli-Richard C, Comets E, Loiseau P, et al. Association of an IRF5 gene functional polymorphism with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2007;56:3989-94.
- [89] Hjelmervik TO, Petersen K, Jonassen I, et al. Gene expression profiling of minor salivary glands clearly distinguishes primary Sjögren's syndrome patients from healthy control subjects. *Arthritis Rheum* 2005;52:1534-44.
- [90] Gottenberg J, Cagnard N, Lucchesi C, et al. Activation of interferon pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:2770-5.
- [91] Mariette X, and Gottenberg E. Pathogenesis of Sjögren's syndrome and therapeutic consequences. *Curr Opin Rheumatol* 22:471-7.
- [92] Gross JA, Johnston J, Mudri S, et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. *Nature* 2000;404:995-9.

- [93] Mariette X, Roux S, Zhang J, et al. The level of BLYS [BAFF] correlates with the titer of autoantibodies in human Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:168-71.
- [94] Daridon C, Devauchelle V, Hutin P, et al. Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2007;56:1134-44.
- [95] Ittah M, Miceli-Richard C, Eric Gottenberg J, et al. B cellactivating factor of the tumor necrosis factor family [BAFF] is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006;8[2]:R51.
- [96] Fox RI, Kang HI. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Amer* 1992;18:517-38.
- [97] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome : a revised version of the european criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61[6]:554-8.
- [98] Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophtalmol* 1969;82[1]:10-4.
- [99] Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36[3]:340-7.
- [100] Mason DK, Harden RM, Boyle JA, et al. Salivary flow rates and iodide trapping capacity in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1967;26[4]:311-5.
- [101] Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18[3]:571-89.
- [102] Paccalin M, Roblot P, Goujon JM, et al. Les classifications anatomopathologiques du syndrome de Gougerot-Sjögren primitifs sont-elles corrélées entre elles et à la clinique ? *Rev Med interne* 1997;18:939-944.
- [103] Baeteman C, Guyot L, Bouvenot J, et al. Faut-il encore effectuer des biopsies des glandes salivaires accessoires ? *Rev Stomatol Chir Maxillo Fac* 2008;109:143-147.
- [104] Fritzler MJ. Autoantibody testing. Procedures and significance in systemic rheumatic diseases. *Meth Archiv Exp Pathol* 1986;12:224-60.
- [105] Elmen W, O'Neill L. Clinical significance of antinuclear antibodies. Comparison of detection with immunofluorescences and enzyme linked immunosorbent assays. *Arthritis Rheum* 1997;40:1612-8.
- [106] Humber RL. Detection of antinuclear antibodies by immunofluorescence in: van Venrooij WJ, Main RN, eds. *Manual of biological markers of disease* Dordrecht: Kluwer Academic Publisher, 1993:p1-16.
- [107] Amoura Z, Diemert MC, Musset L, et al. Conduite à tenir devant une recherche d'anticorps antinucléaires positive. *Médecine Thérapeutique*. 1993;410:805-5.

- [108] Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in healthy individual. *Arthritis Rheum* 1997;40:1601-11.
- [109] Youinou P, Adler Y, Muller S, et al. Anti-Ro (SS-A) and anti-La(SS-B) antibodies in autoimmune rheumatic diseases. *Clin Rev Allergy* 1994;12:253-74.
- [110] Shur PH, De Angelis D, Jackson JM. Immunological detection of nucleic acids and antibodies to nucleic acids by counterimmunoelectrophoresis. *Clin Exp Immunol* 1974;17:209-45.
- [111] Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, et al. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:19-21.
- [112] Homma M, Tojo T, Akizuki M, et al. Criteria for Sjögren's syndrome in japan. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:19-21.
- [113] Shearn MA. Sjögren's syndrome. *Major Probl Intern Med* 1971;2:1-262.
- [114] Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, et al. Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:22-5.
- [115] Fox RI, Robinson CA, Curd JG, et al. Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986;29[5]:577-85.
- [116] Kaplan G. Syndrome de Gougerot-Sjögren. In "Les maladies systémiques" MF Kahn, AP Peletier, O Meyer, J Ch Piette eds : Médecine-sciences, Flammarion 1991 ; 3^{ème} édition :499-544.
- [117] Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36[3]:340-7.
- [118] Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Assessment of the european classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases : results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996;55[2]:116-21.
- [119] Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Internl Med* 1978;89:888-92.
- [120] Holm FM, Blomgren H, Lowhagen H. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985;3-12:601-4.
- [121] Peterson T, Pukkala E, Teppo L, et al. Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum* 1992;51:437-9.
- [122] Frizzera G. Immunosuppression, autoimmunity, and lymphoproliferative disorders. *Hum Pathol* 1994;25:627-9.
- [123] Morel P, Quiquandon I, Janin A, et al. High incidence of lymphoid infiltration on labial salivary gland biopsy in non-Hodgkin's lymphomas : clinical implications. *Br J Haematol* 1993;85: 93-8.

- [124] Chisholm DM, Waterhouse JP, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. *J Clin Pathol* 1968;21:656.
- [125] Skopouli FN, Drosos AA, Papaionnu T, et al. Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. First international symposium on Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986;61(suppl):22.
- [126] National Cancer Institute sponsored study of classification of non Hodgkins lymphomas. A summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin lymphoma classification project. *Cancer* 1982;49:2115-35.
- [127] Andronopoulos AP, Tiniakou M, Melachrinou M, et al. Svdrome de Gougerot-Sjögren chez des malades porteurs d'un lymphome non hodgkinien récemment diagnostiqué et non encore traité. *Rev Rhum* 1997;64:307-12.
- [128] Becq-Giraudon B. Yver L. Sudre Y, et al. Maladie de Waldenstrom associée à un syndrome de Gougerot-Sjögren. *Nouv Presse Med* 1976 ;3:137-8.
- [129] Talal N, Bart W. Macroglobulinemia in Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 1966;4: 109.
- [130] Gayraud M, Guillevin L, Blétry O, et al. Hypergammaglobulinémie et gammopathie monoclonale au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren. *Sem Hôp Paris* 1982;58:1242-6.
- [131] Cuartero RA, Galan SA. Sjögren's syndrome and multiple myeloma. *Eur J Cancer* 1997;33:167-8.
- [132] Bourbigot B, Potel G, Barrier J. et al. Association d'un déficit génétique partiel en C4, d'un syndrome de Sjögren et d'un myélome. *Presse Méd* 1983;12:3006.
- [133] Casaril M, Venturini L, Pecci R, et al. A case of parotideal myeloma in Sjögren's syndrome. *Haematologica* 1987;72:167-70.
- [134] Martin Santos JM, Carretero L. Armentia A, et al. Hodgkin's disease occurring in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1990;9:646-7.
- [135] Nagai M, Sasaki K, Tokuda M et al. Hodgkin's disease and Sjögren's Syndrome. *Eur J Haematol* 1993;50:180-2.
- [136] Gaches F, Alvarez M, Couret B, et al. Maladie de Hodgkin avec marqueurs cellulaires du virus Epstein-Barr compliquant l'évolution d'un syndrome de Gougerot-Sjögren. *Rev Med Interne* 1997;18:79-80.
- [137] Diebold J, Tulliez M, Bernadou A, et al. Angiofollicula plasmacytic polyadenopathy: a pseudotumorous syndrome with dysimmunity. *J Clin Pathol* 1980;33:1068-70
- [138] Sheibani K, Burke JS, Swartz WG, et al. Monocytoid B-cell lymphoma. Clinicopathologic study of 21 cases of a unique type of low-grade lymphoma. *Cancer* 1988;62:1531-8.

- [139] Shin SS, Sheibani K, Fischleder A et al. Monocytoid B-cell lymphoma in patients with Sjögren's syndrome. A clinicopathologic study of 13 patients. *Hum Pathol* 1991;22:422-30.
- [140] Dierlamm J, Pittaluga S, Wlodarska I, et al. Marginal zone Bcell lymphoma of different sites share similar cytogenetic and morphologic features. *Blood* 1996;87:299-307.
- [141] Wilke WS, Tobbs RR, Bukowski RM et al. T cell lymphoma occurring in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1984;27:951-4.
- [142] Chevalier X, Gaulard P, Voisin MC, et al. Peripheral T cell lymphoma with Sjögren's syndrome: a report with immunologic and genotypic studies. *J Rheumatol* 1991;18:1744-6.
- [143] Lennert K, Schmid U. Preliminary, early lymphoma, and manifest lymphoma in immunosialadenitis (Sjögren's syndrome). A model of lymphomagenesis. In: Neth R, Gallo RC, Greaves MF, Moore J, Winkler A, eds. *Modern Trends in Human Leukemia*. Berlin: Springer-Verlag, 1983;p4:18-22.
- [144] Jordan RCK, Pringle JH, Speight PM. High frequency of light chain restriction in labial gland biopsies of Sjögren's syndrome detected by in situ hybridization. *J Pathol* 1995;177:5-40.
- [145] Jordan R, Diss TC, Lench NJ, et al. Immunoglobulin gene rearrangements in lymphoplasmacytic infiltrates of labial salivary glands in Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79:723-9.
- [146] De Vita S, Boiocchi M, Sorrentino D, et al. Characterization of prelymphomatous stages of B cell lymphoproliferation in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1997;40:318-31.
- [147] Pisa EK, Pisa P, Kang HI, et al. High frequency of t (14;18) translocation in salivary gland lymphomas from Sjögren's syndrome patients. *J Exp Med* 1991;174:1245-50.
- [148] Wotherspoon AC, Finn TM, Isaacson PG, et al. Trisomy 3 in low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 1995;85:2000-4.
- [149] De Vita S, Dolcetti R, Ferraccioli G, et al. Local cytokine expression in the progression toward B cell malignancy in Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1995;22:1674-80.
- [150] Fox RI, Saito I, Chan EK, et al. Viral genomes in lymphomas of patients with Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 1989;2:449-55.
- [151] Saito I, Nishimura S, Kudo I, et al. Detection of Epstein-Barr virus and human herpes virus type 6 in saliva from patients with lymphoproliferative diseases by the polymerase chain reaction. *Arch Oral Biol* 1991;36:779-84.
- [152] Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J, et al. Lymphomas in patients with Sjögren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood* 1997;90:766-75.

- [153] Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, et al. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:767-72.
- [154] Sugai S, Shimizu S, Tachibana J, et al. A high incidence of rheumatoid factor idiotypes in monoclonal proteins in the serum and in lymphoma cells in patients with Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 1989;2: 471-6.
- [155] Jordan RCK, Speight PM. Lymphoma in Sjögren's syndrome. From histopathology to molecular pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:308-20.
- [156] Pablos JL, Carreira PE, Morills L, et al. Clonally expanded lymphocytes in the minor salivary glands of Sjögren's syndrome patients without lymphoproliferative disease. *Arthritis Rheum* 1994;37:141-4.
- [157] Vitali C, Palonbi G, Baldini C et al. Sjögren's syndrome disease damage index and disease activity index: Scoring systems for the assessment of disease damage and disease activity in Sjögren's syndrome, derived from an analysis of a cohort of Italian patients. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2223-31.
- [158] Seror R, Ravaud P, Bowman S, et al. Eular Sjögren's syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) : Developpement of a consensus systemic disease activity index in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum* 2009;10:1136.
- [159] Campar A, Isenberg DA. Primary Sjögren's syndrome activity and damage indices Comparison. *Eur J Clin Invest* 2010; 40 [7]: 636–644.
- [160] Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimate of the prévalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United states. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-99
- [161] Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Comitee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
- [162] Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, et al. Primary fibromyalgia (fibrositis) : Clinical study of 50 patients with matched normal control. *Semin Arthritis Rheum* 1981;11:151-71.
- [163] Thomas E, Blotman F. Place et signification des symptômes non douloureux de la fibromyalgie. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 2003;70:306-9.
- [164] Thomas E, Missounga L, Blotman F. Fibromyalgie. EMC (Elsevier SAS, Paris), *Traité de Médecine Akos* 2005;7:0810.
- [165] Houvenagel E. Fibromyalgie. (Elsevier SAS, Paris), *appareil locomoteur, Encycl Méd Chir* 15-916-A-10, 2003:8p.
- [166] Auxenfants E. Le syndrome sec. UNIVADIS médical et davantage.

- [167] Price EJ, Venables PJ. Dry eyes and mouth syndrome-a subgroup of patients presenting with sicca symptoms. *Rheumatology* 2002;41:416-22.
- [168] Champey J, Corruble E, Gottenberg JE, et al. Quality of life and psychological status in patients with primary Sjögren's syndrome and sicca symptoms without autoimmune features. *Arthritis Rheum* 2006;55:451-7.
- [169] Dinerman H, Goldenberg D, Felson DT. A prospective evaluation of 118 patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1986;13:368-72.
- [170] Barton A, Pal B, Whorwell PJ, et al. Increased prevalence of sicca complex and fibromyalgia in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1898-901.
- [171] Nelson L, Friction J, Carlson P, et al. Oral Symptoms Associated with Fibromyalgia Syndrome. *J Rheumatol* 2003;30:1841-5.
- [172] Solomon A. Bence-Jones proteins and light chains of immunoglobulins. *N Engl J Med* 1976;294:91-8.
- [173] Abraham RS, Charlesworth MC, Owen BA, et al. Trimolecular complexes of lambda light chain dimmers in serum of a patient with multiple myeloma. *Clin Chem* 2002;48:1805-11.
- [174] Solling K. Polymeric forms of free light chains in serum from normal individuals and from patients with renal diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 1976;36:447-52.
- [175] L. Musset, S. Choquet. Dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) d'immunoglobulines : de la biologie à la clinique. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2006;21:270-8.
- [176] Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem*. 2002;48:1437-44.
- [177] Bradwell AR. Serum free light chain analysis. University of Birmingham, 2008, 5th Edition.
- [178] Emile C. Freelite. Chronologie et dernière mise à jour. *Option Bio* 2010;430.
- [179] Katzmann JA, Dispensieri A, Kyle RA et al. Elimination of the Need for Urine Studies in the Screening Algorithm for Monoclonal Gammopathies by Using Serum Immunofixation and Free Light Chain Assays. *Mayo Clin Proc* 2006;81[12]:1575-78.
- [180] Hill, et al. Serum Free Light Chains : An Alternative to the Urine Bence Jones Proteins Screening test for monoclonal Gammopathies. *Clin Chem* 2006; 52:9:1743-48.
- [181] Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2009;55[8]:1517-22.

- [182] Kyrtsolis MC, Maltezas D, Tzenou T, et al. Staging systems and prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma, *Kyrtsolis, Semin Hematol* 2009;46:110-17.
- [183] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20[9]:1467-73.
- [184] Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group Guidelines for serum free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23[2]:215-24.
- [185] Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, et al. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol* 2003;122[1]:78-84.
- [186] Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Presence of monoclonal free light chains in the serum predicts risk of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 2004;127:308-10.
- [187] Katzmann JA, Clark RJ, Roshini S et al. Serum Reference Intervals and Diagnostic Ranges for Free κ and Free λ Immunoglobulin Light Chains: Relative Sensitivity for Detection of Monoclonal Light Chains. *Clinical Chemistry* 2002;48[9]:1437-44.
- [188] Hutchinson CA, Harding S, Hewins P, et al. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin Am Soc Nephrol* 2008;3[6]:1684-90.
- [189] Bradwell AR. Serum free light chain analysis. University of Birmingham, 2008, 5th Edition. page 112.
- [190] Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23:215–24.
- [191] Seror R, Mariette X, Bowman S et al. Accurate Detection of Changes in Disease Activity in Primary Sjogren's syndrome by the European League against Rheumatism Sjogren's syndrome Disease Activity Index. *Arthritis Care and Research* 2010;62[4]:551-8.
- [192] Mavragani CP, Fotini N, Haralampos M et al. Increased Prevalence of Antibodies to Thyroid Peroxidase in Dry Eyes and Mouth Syndrome or Sicca Asthenia Polyalgia Syndrome. *J Rheumatol* 2009;36:8.
- [193] Fauchais AL, Ouattara Bali, Gondran G et al. Articular manifestation in primary Sjögren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients. *Rheumatology Advance Access published March 18,2010;doi:10.1093/rheumatology/keq047.*
- [194] Whaely K, Webb J, Mc Sween R et al. Sjögren's syndrome. Clinical associations and immunological phenomena. *Quart J Med* 1973;42:513.

- [195] Bloch KJ, Buchanan WW, W Wohl MJ, et al. Sjögren's syndrome. A clinical, Pathological, and Serological Study of sixty two Cases. *Medicine (Baltimore)* 1965;44:187-231.
- [196] Osial TA, Buckingham RB. Clinical and serological study of Sjögren's syndrome patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1985;30:460-68.
- [197] Alarcon-segovia D, Diaz-Jouanen E, Fishbein E. Features of Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern med* 1973;79:31-36.
- [198] Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC et al. Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1990;11:730-734.
- [199] Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292:344-347.
- [200] Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS. Sjögren's syndrome: clinical and immunological aspects. *Sjögren's syndrome*. Berlin, Ed. Springer Verlag 1987:p1-11.
- [201] Kaplan G. Syndrome de Gougerot-Sjogren. *Maladies systémiques. Médecine Sciences Flammarion*.
- [202] Gottenberg JE, Busson M, Cohen-Solal J, et al. Correlation of serum B lymphocyte stimulator and B2 microglobulin with autoantibody secretion and systemic involvement in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1050-55.
- [203] Meijer JM, Meiners PM, Vissink A et al. Effectiveness of Rituximab Treatment primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62[4]:960-8.
- [204] Kormelink TG, Tekstra J, Thurlings RM et al. Decrease in immunoglobulin freelight chains in patients with rheumatoid arthritis upon rituximab (anti-CD20) treatment correlates with decrease in disease activity. *Ann Rheum Dis*, août 2010, publication en cours.

ANNEXES

INDEX DES TABLEAUX :

Tableau 1 : diagnostics différentiels de SGS

Tableau 2 : présentation clinique et histologique des LMNH
au cours du SGS

Tableau 3 : sensibilité, spécificité, VPP et VPN du rapport κ/λ sérique

Tableau 4 : répartition des patients avec syndrome sec

Tableau 5 : répartition des effectifs et des âges moyens dans les groupes
et sous groupes

Tableau 6 : répartition des patients SGS complets (primitifs ou associés)
et incomplets

Tableau 7 : comparaison des résultats des examens complémentaires
entre SGS et non SGS

Tableau 8 : récapitulatif des résultats comparatifs clinico-biologiques entre
les deux groupes SGS et non SGS

Tableau 9 : comparaison qualitative des dosages CLL sériques
et rapport κ/λ entre groupe SGS et non SGS

Tableau 10 : caractéristiques clinico-biologiques des patients non
SGS ayant un taux CLL sériques ou rapport κ/λ élevé

Tableau 11 : comparaison de notre étude avec celle de Gottenberg

INDEX DES FIGURES :

Figure 1 : lésions histologiques au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren

Figure 2 : pathogénie du SGS

Figure 3 : coupe histologique d'une biopsie des glandes salivaires accessoires
grade 4 classification de Chisholm et Mason

Figure 4 : hypothèse de lymphomagenèse au cours du SGS selon Pisa

Figure 5 : points douloureux à la palpation sur 18 sites possibles

Figure 6 : identification ou dosage des chaînes légères d'immunoglobuline

Figure 7 : pourcentage de détection des dyscrasies plasmocytaires
par électrophorèse sérique et dosage CLL sériques

Figure 8 : rapport κ/λ chez les insuffisants rénaux

Figure 9 : comparaison du taux CLL kappa entre le groupe
SGS et non SGS

Figure 10 : comparaison du taux CLL lambda entre groupe
SGS et non SGS

Figure 11 : comparaison du rapport κ/λ entre groupe
SGS et non SGS

Figure 12 : comparaison du taux CLL kappa entre le sous
groupe 1 et le sous groupe 4

Figure 13 : comparaison du taux CLL lambda entre le sous
groupe 1 et le sous groupe 4

Figure 14 : comparaison du rapport κ/λ entre le sous
groupe 1 et le sous groupe 4

Figure 15 : comparaison du taux CLL kappa entre le sous groupe 2 et le sous groupe 5

Figure 16 : comparaison du taux CLL lambda entre le sous groupe 2 et le sous groupe 5

Figure 17 : comparaison du rapport κ/λ entre le sous groupe 2 et 1 sous groupe 5

Figure 18 : comparaison du taux CLL kappa entre le sous groupe 3 et sous groupe 6

Figure 19 : comparaison du taux CLL lambda entre le sous groupe 3 et le sous groupe 6

Figure 20 : comparaison du rapport κ/λ entre le sous groupe 3 et le sous groupe 6

Figure 21 : comparaison du rapport κ/λ entre patients avec et sans insuffisance rénale dans le groupe SGS

LISTE DES ABREVIATIONS :

AAN	:	anticorps antinucléaire
ACR	:	Collège Américain de Rhumatologie
ANCA	:	antineutrophilic cytoplasmic antibody
ARN	:	acide ribonucléique
ATD	:	acidose tubulaire distale
AVC	:	accident vasculaire cérébral
BAFF	:	B cell activating factor of the TNF family
BGSA	:	biopsie des glandes salivaires accessoires
CIEP	:	contre immunoélectrophorèse
CIC	:	complexes immuns circulants
CLL	:	chaînes légères libres
CPK	:	créatine phosphokinase
DEMS	:	dry eyes and mouth syndrome
ECT	:	extrait de cellule thymique
EMG	:	électromyogramme
EFR	:	exploration fonctionnelle respiratoire
ESSDAI	:	EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index
EULAR	:	European ligue against rheumatism
FR	:	facteur rhumatoïde
ICAM	:	molécule d'adhésion intercellulaire
IFI	:	immunofluorescence indirecte
IFN	:	interféron
IRM	:	imagerie par résonance magnétique
ISS	:	international staging system
LED	:	lupus érythémateux disséminé
MALT	:	tissu lymphoïde associé aux muqueuses
MIVD	:	mononuclear inflammatory vascular disease
NIVD	:	neutrophilic inflammatory vascular disease
PCR	:	protéine C réactive
PR	:	polyarthrite rhumatoïde
S	:	sclérodermie
SAPS	:	sicca asthenia polyalgia syndrome
SCAI	:	indice d'activité de la clinique systémique du SGS
SEP	:	sclérose en plaques
SFM	:	syndrome fibromyalgique
SGS	:	syndrome de Gougerot Sjögren
SII	:	syndrome de l'intestin irritable
SNC	:	système nerveux central
SNP	:	système nerveux périphérique
SSDAI	:	syndrome de Sjögren Disease Activity Index
TSHus	:	thyroïdostimuline hormone ultrasensible
VS	:	vitesse de sédimentation

VU

NANCY, le 30 septembre 2010
Le Président de Thèse

NANCY, le 1^{er} octobre 2010
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation,

Mme le Professeur K. ANGIOI

Professeur J.D. DE KORWIN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 5 octobre 2010

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RESUME DE LA THESE : Le syndrome sec salivaire et/ou oculaire a de nombreuses causes, notamment le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS). Il est fréquent au cours du syndrome fibromyalgique (SFM), lui-même fréquemment associé au SGS. La présence de chaînes légères libres d'immunoglobulines sériques (CLLs) pourrait être un marqueur d'évolution vers un lymphome au cours du SGS. Une étude prospective de la valeur des CLLs lors du bilan d'un syndrome sec a été réalisée en médecine interne du 30/09/09 au 30/06/2010.

Méthodes : Les patients inclus présentaient tous un syndrome sec associé ou non à un syndrome polyalgique en relation ou non avec un syndrome fibromyalgique. Les critères du consensus Américano-Européen de 2002 ont servi à classer les patients dans un groupe SGS complet ou incomplet (au moins présence d'anticorps et/ou de signes immunohistologiques) et dans un groupe NON-SGS. Ces deux groupes SGS et NON-SGS ont été subdivisés en 3 sous groupes : absence de syndrome polyalgique : syndrome polyalgique sans SFM : présence d'un SFM suivant les critères ACR 1990, respectivement Sg1, 2 et 3 pour le groupe SGS et Sg4, 5 et 6 pour le groupe non-SGS. La présence et la quantité des CLLs et le rapport chaînes Kappa/chaînes Lambda (K/L) ont été comparées dans les deux groupes SGS et NON-SGS et leurs sous groupes. Une corrélation avec d'autres marqueurs d'activité clinique et biologique du SGS a été recherchée.

Résultats : Recrutement de 82 patients (76 F et 6 H), d'âge moyen 52,3 ans (27-78 ans). Groupe SGS de 33 patients (30 F) d'âge moyen 54,8 ans dont 24 SGS complet et 9 SGS incomplet répartis en Sg1 (n=18), Sg2 (n=8), Sg3 (n=7), Groupe non-SGS de 49 patients (46 F) d'âge moyen 51,4 ans, répartis en Sg4 (n=4), Sg5 (n=16), Sg6 (n=29), La présence de CLLs et/ou d'un rapport K/L élevé était de 48 % (16/33) dans le groupe SGS et de 15 % (7/49) dans le groupe non-SGS (p=0,002). Le dosage médian des CLLs était significativement plus élevé dans le groupe SGS par rapport au groupe non-SGS : chaînes K (17,3 mg/l vs 11,6 mg/l ; p=0,03), chaînes L (13,6 mg/l vs 10,2 mg/l ; p=0,002). Une différence significative était retrouvée en l'absence de syndrome polyalgique entre SGS et non-SGS : K (19,35 mg/l vs 12,4 mg/l ; p=0,007), L (14,95 mg/l vs 9,7 mg/l ; p=0,01). Entre les Sg2 et Sg5, le dosage des chaînes L était plus élevé chez les patients SGS que chez les patients non-SGS (12,8 mg/l vs 9,6 mg/l ; p=0,05). Il n'y avait pas de différence entre les Sg3 et Sg6 (SFM avec ou sans SGS). Dans le groupe SGS complet (n=24), la présence de CLLs était associée à la lymphopénie et corrélée avec la concentration en bêta2-microglobuline, gammaglobulines et IgG.

Cette différence significative observée entre les deux groupes et sous groupes, et la corrélation entre CLL sériques et marqueurs d'évolutivité de la maladie justifient un suivi évolutif comparatif des patients avec syndrome sec porteurs de chaînes légères libres d'immunoglobulines sériques élevées, pour en apprécier la signification pronostique en cas de syndrome de Gougerot-Sjögren et de fibromyalgie.

TITLE : Prospective study of the dosage of serum free light chains in patients with Sicca Syndrome. : Interest in the management of Sjogren's syndrome.

DISCIPLINE: MEDECINE GENERALE- ANNEE 2010-09-29

MOTS CLES: CHAINES LEGERES LIBRES SERIQUES, SYNDROME SEC, SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN, FIBROMYALGIE

ADRESSE DE L'UFR :

Université Henri Poincaré-Nancy I
Faculté de Médecine de Nancy
9 Avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex