



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Syndrome de Sjögren primitif de l'adulte jeune : données de la cohorte
ASSESS**

Présentée et soutenue publiquement le 7 juin 2017 à 16 heures
au Pôle Formation
Par Céline ANQUETIL

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric HACHULLA

Assesseurs :

Madame le Docteur Hélène MAILLARD

Monsieur le Docteur Vincent SOBANSKI

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Pierre-Yves HATRON

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
I. Définition du syndrome de Sjögren.....	
II. Epidémiologie.....	
III. Description clinique et biologique.....	
IV. Evolution des critères de classification successifs.....	
V. Physiopathologie	
A. Facteurs génétiques impliqués.....	
B. Facteurs associés à l'immunité innée et adaptative.....	
C. Facteurs environnementaux.....	
VI. Pronostic.....	
VII. Objectifs de l'étude.....	
Matériels et méthodes.....	11
I. Cohorte ASSESS.....	
II. Patients et données.....	
III. Analyses statistiques.....	
Résultats.....	14
I. Caractéristiques des patients de la cohorte ASSESS.....	
II. Comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques en fonction de l'âge au diagnostic.....	
III. Comparaison du score ESSDAI.....	
IV. Analyse multivariée.....	
Discussion	22
IV. Comparaison de la cohorte ASSESS et revue de la littérature.....	
V. Phénotype spécifique en fonction de l'âge au diagnostic.....	
VI. L'âge comme facteur de mauvais pronostic.....	
VII. Les limites de l'étude.....	
Conclusion.....	34
Références bibliographiques	35
Annexes	40

RESUME

Contexte : Le Syndrome de Sjögren primitif est une maladie auto-immune systémique diagnostiquée généralement entre 40 et 50 ans. La sévérité de la maladie résulte dans l'apparition de manifestations systémiques touchant 20 à 40% des patients. Cette étude cherche à définir un phénotype spécifique de l'adulte jeune et à déterminer si l'âge au diagnostic ≤ 35 ans est un facteur de mauvais pronostic.

Méthode : Les paramètres clinico-biologiques de 393 patients issus de la cohorte ASSESS ont été comparés en fonction de l'âge. 55 patients constituent le groupe ≤ 35 ans et 348 patients le groupe > 35 ans.

Résultats : Il est retrouvé dans le groupe ≤ 35 ans significativement plus de parotidites 29,1% vs 8,31% ($p < 0,001$), d'adénopathies 25,5% vs 11,8% ($p = 0,0065$), d'atteinte cutanée 25,5% vs 11,9% ($p = 0,0067$), de purpura 23,6% vs 9,2% ($p = 0,0017$) et d'atteinte rénale 16,4% vs 4,4% ($p = 0,0026$). Les données biologiques sont une hypergammaglobulinémie chez 60,78% des patients ≤ 35 ans contre 26,62% ($p < 0,001$), un facteur rhumatoïde élevé chez 41,5% vs 20,2% ($p < 0,001$), une fraction du C3 basse dans 18,9% vs 9,1% ($p = 0,032$) et une fraction du C4 basse dans 54,7% vs 40,2% ($p = 0,048$). Les patients ≤ 35 ans ont plus fréquemment des auto-anticorps avec 86,5% d'anticorps anti-nucléaires contre 73,1% ($p = 0,0383$), 84,6% d'anticorps anti-SSA contre 54,4% ($p < 0,001$), 57,7% d'anti-SSB contre 29,7% ($p < 0,001$). Il n'y a pas de différence entre les deux groupes concernant la présence d'un syndrome sec oculo-buccal objectif, une atteinte musculaire, neurologique, pulmonaire, le taux de lymphomes prévalents ou la présence d'une cryoglobuline. L'analyse de la variation du score d'ESSDAI entre l'inclusion et la fin du suivi prospectif à 5 ans montre une évolution du score significativement différente entre les deux groupes ($p = 0,0047$) avec une évolution positive (0,7233) non significative ($p = 0,26$) pour les patients ≤ 35 ans et une évolution négative (-1,2651) significative chez les patients > 35 ans ($p < 0,0001$).

Conclusion : Les caractéristiques associées au phénotype jeune sont des facteurs de risque connus de maladie systémique sévère. L'évolution différente du score d'activité ESSDAI entre deux groupes de patients est retrouvée pour la première fois. L'âge est un facteur simple et constitutionnel qui permet d'identifier un groupe homogène de patients à risque nécessitant un suivi rapproché.

INTRODUCTION

Le syndrome de Sjögren est une maladie auto-immune complexe et d'expression clinique polymorphe : du syndrome sec aux complications systémiques sévères (neurologiques, rénales, pulmonaires...) retentissant sur les patients en terme de morbi-mortalité. De nombreuses études de cohorte se sont attachées à décrire la fréquence des différentes manifestations cliniques et biologiques (1–10). D'autres travaux ont recherché des facteurs pronostiques d'évolution vers une maladie systémique sévère (11). Enfin, des index d'activité de la maladie (ESSDAI, ClinESSDAI, ESSPRI) ont été validés pour évaluer de manière homogène les patients et définir des objectifs d'amélioration applicables au cours d'essais thérapeutiques (12–14).

Ce travail s'intéresse spécifiquement aux adultes jeunes qui présentent un syndrome de Sjögren primitif avant 35 ans. L'objectif est de décrire les manifestations cliniques, biologiques et immunologiques caractérisant cette population et de déterminer si l'âge ≤ 35 ans est un facteur de risque de développer une maladie systémique sévère.

I. Définition du syndrome de Sjögren

Le syndrome de Gougerot-Sjögren ou syndrome de Sjögren primitif, est une pathologie auto-immune caractérisée par une exocrinopathie qui se manifeste par un syndrome sec généralement oculo-buccal et des manifestations systémiques (neurologiques, musculo-squelettiques, pulmonaires, rénales...).

La première description clinique et histologique a été réalisée en 1892 par Johann Mikulicz. En 1926, Henri Gougerot rapporte 3 cas de patients atteints du syndrome mais il faudra attendre 1933 et la thèse de l'ophtalmologue suédois Henrik Sjögren portant sur l'étude de 19 patients, pour qu'une entité à part entière soit définie : la keratoconjunctivitis sicca « kératoconjunctivite sèche ». Dans cette publication, il décrit un infiltrat inflammatoire au sein du parenchyme glandulaire (essentiellement salivaire et lacrymal) associé à une destruction progressive des tissus (15,16).

Vingt ans plus tard, dans la littérature anglophone, la pathologie est reconnue sous le nom de syndrome de Sjögren puis à partir de 1965, en fonction de l'étiologie, elle est scindée en syndrome de Sjögren primitif et syndrome de Sjögren secondaire associé à une autre maladie auto-immune (17).

II. Epidémiologie

Le syndrome de Sjögren primitif est une des maladies auto-immunes les plus fréquentes. La prévalence varie de 0,03 à 6% selon les études en fonction des critères diagnostiques et de la méthodologie utilisés (18,19). Une méta-analyse de 18 études épidémiologiques a estimé la prévalence globale à 60,82 cas pour 100 000 habitants (20). Dans l'étude épidémiologique transversale française de Maldini, la prévalence de syndrome du Sjögren primitif est de 10,2 cas pour 100 000 habitants selon les critères AECG (8).

L'incidence de la maladie varie selon les études et les pays de 3,9 à 10,6 cas pour 100 000 personnes-année (21,22). Dans la méta-analyse de Qin, l'incidence cumulée est de 6,92 cas pour 100 000 personnes-année (20).

Le syndrome de Sjögren est une maladie à prédominance féminine avec un sexe ratio de 9 : 1 atteignant dans certaines études épidémiologiques une valeur de 20 :1 (10).

Le diagnostic est habituellement porté au cours de la 4^{ème}- 5^{ème} décennie. Dans une étude rétrospective chinoise sur 315 patients, l'âge médian au diagnostic est de 46,8 +/- 14,4 ans (23). Dans la méta-analyse de Qin, l'âge moyen est de 56,2 ans (IC 95% [52,5-59,8]) (20).

Il existe aussi des cas pédiatriques et des cas de diagnostic plus tardif : dans la cohorte espagnole de 223 patients de García-Carrasco, 14% des adultes sont âgés de 70 à 87 ans (24).

III. Description clinique et biologique

Les atteintes cliniques du syndrome de Sjögren sont classiquement réparties en atteintes glandulaires et atteintes extra-glandulaires. L'exocrinopathie se traduit par un syndrome sec avec la kératoconjonctivite sèche et ses complications cornéennes, la diminution de sécrétion salivaire et les atteintes des autres muqueuses (vaginale,

nasale, bronchique). Ces symptômes sont directement impliqués dans le diagnostic du syndrome de Sjögren.

L'atteinte glandulaire peut également se traduire par des tuméfactions permanentes ou récurrentes des glandes salivaires.

Les atteintes extra-glandulaires sont présentes chez 20 à 40% des patients selon les études (2,25). L'atteinte articulaire est la plus fréquente : sur les 1927 patients du registre SICCA, 30 % présentent une raideur articulaire et 60% un gonflement et/ou des douleurs articulaires (1). Dans l'étude rétrospective de Horvath sur 547 patients hongrois, les trois principales manifestations extra-glandulaires sont les arthralgies (48,1%), le phénomène de Raynaud (39,9%) et la vascularite cutanée (25%). Entre 5,3 et 9,3% des patients présentent des adénopathies, une myosite, une atteinte pulmonaire ou rénale (26).

L'atteinte neurologique est essentiellement une atteinte périphérique touchant 10 à 30% des patients d'expression sensitive prédominante le plus souvent (27). L'atteinte neurologique centrale est plus rare (moins de 5%) et de formes variées (myélite, pseudosclérose en plaque...). Plus difficile à évaluer, une asthénie est très fréquemment rapportée (12).

D'un point de vue immunologique, les anticorps antinucléaires sont retrouvés chez plus de 3 patients sur 4. Majoritairement, il s'agit d'anticorps anti-SSA positifs et d'anticorps anti-SSB. Le facteur rhumatoïde est positif dans environ 30-56% des cas, la cryoglobuline dans 6,2-12% et un complément C4 bas dans 12% des cas (4,26).

Face à la diversité phénotypique clinique et biologique, des scores d'activité de la maladie ont été développés afin de constituer des populations plus homogènes de patients pour les études cliniques et les protocoles thérapeutiques. L'EULAR (The European League Against Rheumatism) a ainsi développé deux scores d'activité de la maladie : l'ESSDAI = EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index, pour l'évaluation des manifestations systémiques extra-glandulaires et l'ESSPRI = EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index, pour l'évaluation des symptômes rapportés par les patients (12,14).

Récemment, le clinESSDAI a été développé pour mesurer l'activité systémique de la pathologie en se basant uniquement sur les critères cliniques et en retirant les critères biologiques du score ESSDAI (13).

IV. Evolution des critères de classification successifs

Il n'existe pas de test diagnostique formel du syndrome de Sjögren mais depuis son identification, différents critères de classification ont été proposés au fil des années. Le Tableau n°1 (28–31) compare ces différents critères de classification (annexe 1).

Les premiers critères ont été publiés en 1993 sous le terme de « European Study Group on Classification Criteria for Sjögren Syndrome » (28). Ils sont composés de 2 critères subjectifs de syndrome sec, de 2 critères de tests objectifs de syndrome sec, un critère histologique et un critère immunologique. La présence de 4 items sur 6 (item 6 restreint à la présence d'anti-SSA et/ou SSB) a montré un diagnostic avec une sensibilité de 93,5% et une spécificité de 94%. Cette classification a été critiquée car les critères pouvaient être remplis malgré le manque d'auto-anticorps et l'absence de positivité de la biopsie de glandes salivaires accessoires.

En 2002, pour pallier cette critique, le groupe AECG (American-European Consensus Group) a publié des critères révisés sur la base des 6 items (symptômes secs oculo-buccaux subjectifs et objectifs, critères histologiques, critères immunologiques). Pour poser le diagnostic, il est nécessaire d'avoir une biopsie des glandes salivaires accessoires pathologique et/ou des anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB (29).

En 2012, le groupe SICCA (Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance) a proposé de nouveaux critères diagnostiques validés par l'ACR (American College of Rheumatology) excluant les critères subjectifs de syndrome sec (30).

En décembre 2016, des critères communs ACR et EULAR (European League Against Rheumatism) ont été validés pour le syndrome de Sjögren primitif avec une sensibilité de 96% et une spécificité de 95% (31). Une des particularités est la possibilité d'appliquer ces critères en absence du syndrome sec oculo-buccal subjectif mais en présence de caractéristiques systémiques évocatrices, avec au moins un item du score d'activité ESSDAI positif. Ces nouveaux critères permettent le diagnostic de formes systémiques et précoces même en l'absence de syndrome sec prépondérant.

V. Physiopathologie

D'un point de vue histologique, le syndrome de Sjögren est caractérisé par un infiltrat inflammatoire de cellules mononuclées au sein des glandes exocrines entraînant une atrophie et une dysfonction glandulaire consécutives à une inflammation chronique médiée par de nombreuses cellules (lymphocytes B, lymphocytes T, macrophages, cellules dendritiques, cellules épithéliales).

Les principes de base de cette dysfonction exocrine ne sont encore que partiellement compris. L'un des paradoxes physiopathologiques, constaté notamment dans les modèles animaux, est la faible corrélation entre l'inflammation et la dysfonction au sein des glandes salivaires (32). En revanche, ces modèles permettent de comprendre l'exocrinopathie mais ils n'expliquent pas l'hétérogénéité des atteintes cliniques extra-glandulaires.

A ce jour, les mécanismes physiopathologiques aboutissant à un syndrome de Sjögren primitif sont encore méconnus. A l'image d'autres maladies auto-immunes, plusieurs facteurs sont incriminés dans la survenue de la pathologie : génétiques et épigénétiques liés à l'homéostasie du système immunitaire, environnementaux (infectieux, toxiques...) et constitutionnels (âge, sexe) (33). Les interactions entre ces différents facteurs aboutissent à la rupture de tolérance, à la production d'auto-anticorps et au développement de lésions tissulaires glandulaires et extra-glandulaires. Il reste encore, à ce jour, à établir les liens entre ces différents facteurs et le développement du syndrome de Sjögren.

A. Facteurs génétiques impliqués

Les études génétiques GWAS (Genome Wide association Studies) ont permis d'identifier des gènes de susceptibilité impliqués à la fois dans l'immunité innée et adaptative de patients atteints du syndrome.

Le rôle du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) a été confirmé avec l'association retrouvée entre syndrome de Sjögren primitif et différents loci du CMH de classe II : HLA-DQB1*0201, HLA-DQA1*0501 et HLA-DRB1*0301 (34). L'association entre des variants spécifiques du HLA et des maladies auto-immunes a déjà été démontrée dans le cas du lupus érythémateux systémique et de la polyarthrite rhumatoïde.

Trois groupes de variants impliqués dans la physiopathologie ont récemment été identifiés : des gènes d'activation de la voie interféron (IRF5, IL12A, STAT4), des

gènes impliqués dans les fonctions lymphocytaires B et la production d'anticorps (Blk, BAFF, CXCR5, TNFSF4) et des gènes de la voie de l'inflammation NFκB (TNFAIP3, TNP1, LTA) (35).

B. Facteurs associés à l'immunité innée et adaptative

Le rôle de l'immunité innée dans le syndrome est confirmé par l'identification récente d'une signature interféron. Une différence d'expression de 23 gènes de la voie interféron dans les glandes salivaires de patients comparés aux contrôles a été montrée dans une étude de transcriptomique (36).

La présence d'une signature interféron constitue un lien entre le rôle de l'immunité innée et celui de l'immunité adaptative dans la physiopathologie du syndrome. En effet, la stimulation des cellules dendritiques par l'interféron de type I entraîne une augmentation de la production de BAFF (B-cell activating factor) et de APRIL (a proliferation-inducing ligand), deux cytokines impliquées dans la survie et la prolifération des lymphocytes B (37). Un taux plus élevé de BAFF a été trouvé à la fois dans les glandes salivaires (monocytes, lymphocytes T, cellules épithéliales), dans la salive et dans le sérum des patients (38).

Le rôle de l'immunité adaptative est mis en évidence par la présence, pour 60-70% des patients, d'auto-anticorps anti-SSA (Ro52 et Ro60) et anti-SSB, caractéristiques de la maladie. Ils sont dirigés contre des nucléoprotéines. Le complexe ribonucléoprotéique Ro-SSA a un rôle régulateur des cytokines induites par la voie interféron. La protéine La-SSB est impliquée dans la maturation des transcrits de l'ARN polymérase III (39). Ces auto-anticorps ne sont ni spécifiques d'organes ni du syndrome de Sjögren et leur rôle pathogénique reste partiellement élucidé.

De manière intéressante, d'autres anticorps ont été décrits comme les auto-anticorps anti-récepteur muscarinique de type III (anti-M3R). Les M3R sont impliqués dans la sécrétion de salive et les anti-M3R semblent impliqués in vitro dans la dysfonction glandulaire du syndrome de Sjögren, leur rôle chez l'homme, est encore débattu (40).

C. Facteurs environnementaux

De nombreuses études ont tenté de prouver le rôle de facteur déclenchant de certains virus : Epstein-Barr virus (EBV), les rétrovirus (human T lymphotropic virus

type I : HTLV I) et le virus de l'hépatite C. Aucune relation causale n'a pu être démontrée à ce jour même si le lien entre une infection virale et l'activation de la voie interféron via les Toll-like receptors est établi. D'autres facteurs sont évoqués comme le rôle des hormones sexuelles notamment la déhydroépiandrostérone (DHEA) (41).

La multiplicité des acteurs physiopathologiques permet d'expliquer en partie l'hétérogénéité des manifestations cliniques et biologiques de la maladie décrites précédemment. Cette diversité rend compte également des différences d'évolution et de pronostic du syndrome de Sjögren : d'une atteinte glandulaire localisée au développement de lymphomes.

VI. Pronostic

Comparée à la population générale, la mortalité n'est pas augmentée de manière statistiquement significative (42). Dans la cohorte grecque d'Alamos, de 422 cas incidents, le taux standardisé de mortalité est de 1,02 (IC 95% [0,4-2,0]) comparé à la population générale avec une survie à 5 ans de 96,6% et à 10 ans de 92,8% sur l'ensemble de la cohorte (10).

Les facteurs de risque de survenue d'une maladie systémique sévère (néphropathie tubulo-interstitielle, neuropathie sensitive, myélite...) sont les tuméfactions parotidiennes, un purpura, une cryoglobulinémie, une hypergammaglobulinémie, et la présence d'anti-SSA/anti-SSB (43).

L'une des complications majeures est la survenue d'un lymphome B non hodgkinien touchant 5 à 10% des patients. Histologiquement, il s'agit essentiellement de lymphome non hodgkinien (98%) de type MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) ou de la zone marginale et plus rarement de lymphomes B diffus à grandes cellules (44). Initialement surévalué, ce risque est ramené aujourd'hui à 16 à 18 fois par rapport à la population générale (42,45).

Les facteurs de risque de survenue de lymphome non hodgkinien sont : le gonflement chronique des glandes salivaires, les adénopathies, un purpura palpable, une lymphopénie, une cryoglobuline, un C4 bas, un composant monoclonal et la présence de centre germinale ectopique dans les glandes salivaires (11,42,46). Récemment, deux autres facteurs de risque indépendants de survenue de lymphome

ont été identifiés : la présence d'un facteur rhumatoïde (en dehors d'une cryoglobuline) et un score d'activité ESSDAI \geq 5 (44).

Ces facteurs sont associés à la fois à l'activité de la maladie mais aussi à l'activation chronique lymphocytaire B expliquant la transformation lymphomateuse.

VII. Objectifs de l'étude

De nombreux facteurs de risque de développement d'une maladie systémique active ou de développement d'un lymphome ont été identifiés dans de multiples études de cohorte. En raison de l'hétérogénéité des atteintes du syndrome de Sjögren, il est essentiel d'identifier des groupes de patients à risque de maladie systémique sévère et de complications afin d'adapter le suivi clinique, de dépister la survenue de ces manifestations et de modifier la prise en charge thérapeutique.

Peu de données sont actuellement disponibles concernant l'importance de l'âge au diagnostic pour définir un phénotype clinico-biologique spécifique et encore moins concernant l'association entre l'âge précoce au diagnostic et l'évolution vers une maladie systémique sévère et de mauvais pronostic.

L'ensemble des données publiées à l'heure actuelle pointe vers l'existence de phénotypes spécifiques de syndrome de Sjögren en fonction de l'âge (début pédiatrique, début avant 35 ans, début après 65 ans...). Dans la cohorte espagnole de 921 patients (GEAS-SS Registry), les patients de moins de 35 ans au diagnostic présentent un score ESSDAI significativement plus élevé comparé au score moyen de la cohorte au diagnostic et à la fin du suivi (surtout dans les domaines constitutionnel et lymphadénopathies) (4).

Il est remarquable que les patients à début pédiatriques présentent des phénotypes spécifiques avec une parotidomégalie bilatérale au premier plan et non un syndrome sec (47).

L'objectif principal de cette étude est de cibler les patients adultes de moins de 35 ans au diagnostic pour décrire leurs caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques et les comparer à celles des patients de plus de 35 ans ayant un syndrome de Sjögren afin de statuer sur l'existence d'un phénotype spécifique.

L'objectif secondaire est d'identifier au sein de ce groupe de patients jeunes des manifestations spécifiques correspondant à des facteurs de risque connus de maladie systémique sévère et de survenue de lymphome afin de déterminer si l'âge au diagnostic doit être considéré, en soit, comme un facteur de risque constitutionnel de mauvais pronostic.

MATERIELS ET METHODES

I. Cohorte ASSESS

La cohorte ASSESS (Assessment of Systemic Signs and Evolution in Sjögren's Syndrome) a inclus 395 patients présentant un syndrome de Sjögren primitif. Entre 2006 et 2009, 15 centres français ont participé à l'inclusion des patients dans cette cohorte prospective multicentrique nationale. Les critères d'inclusion étaient un syndrome de Sjögren primitif défini selon les critères AECG européen-américains révisés de 2002 (29) et un âge de plus de 18 ans à l'inclusion. Le critère d'exclusion était la présence d'une autre maladie auto-immune associée (correspondant à un syndrome de Sjögren secondaire). A l'origine, l'objectif principal de cette cohorte promue par la SFR (Société française de Rhumatologie) est de déterminer l'incidence des complications systémiques, des lymphomes et des facteurs prédictifs de ces complications chez les patients atteints de syndrome de Sjögren primitif.

Pour atteindre ce but de nombreuses données cliniques et biologiques ont été recueillies de manière prospective pendant 5 ans. Pour chaque patient, un formulaire standardisé a été rempli, à l'inclusion et de manière annuelle par le clinicien. Le score d'activité ESSDAI a été calculé de manière rétrospective par un clinicien entraîné. Le syndrome sec a été évalué à l'inclusion et à 1 an par la réalisation d'un débit salivaire et par un test de Schirmer.

Les données ont ensuite été vérifiées et informatisées dans une base de données.

II. Patients et données

Des 395 patients de la cohorte ASSESS, 393 ont été inclus dans notre étude en raison de l'absence de données sur l'âge au diagnostic pour 2 patients. Les données des 393 patients issues de la cohorte ASESS sont étudiées en deux groupes d'intérêt en fonction de l'âge au diagnostic : les patients avec un début précoce à 35 ans et moins et les patients avec un début après 35 ans (figure 1).

Les caractéristiques cliniques suivantes sont comparées :

- un syndrome sec oculaire objectif défini par un test de Schirmer < 5mm
- un syndrome sec buccal objectif défini par un flux salivaire < 0,1 ml/min

- une parotidite ou sous-maxillite
- des adénopathies
- une atteinte cutanée définie par un purpura, un livédo ou des ulcères
- une atteinte musculaire définie par des myalgies ou une myosite (prouvée histologiquement)
- une atteinte du système nerveux périphérique (SNP) définie par une neuropathie sensitive pure, une neuropathie sensitivo-motrice, une ganglionopathie, une atteinte des nerfs crâniens, une polynévrite, une multinévrite ou une polyradiculonévrite
- une atteinte du système nerveux central (SNC) définie par une méningite, une méningo-encéphalite, une encéphalite, une épilepsie, un accident vasculaire cérébral, une myélite transverse ou une vascularite cérébrale
- une atteinte rénale définie par une atteinte glomérulaire, une atteinte tubulo-interstitielle ou une acidose tubulaire
- une atteinte pulmonaire définie par une atteinte alvéolaire, interstitielle, bronchique ou une pleurésie
- une vascularite retrouvée sur une biopsie (cutanée, rénale, neurologique...)

Les caractéristiques biologiques suivantes sont étudiées :

- la présence d'anticorps anti-nucléaires
- la présence d'anticorps anti-SSA
- la présence d'anticorps anti-SSB
- un facteur rhumatoïde élevé soit supérieur à 20 UI/L
- une fraction du complément C3 basse soit inférieure à 0,9 g/L
- une fraction du complément C4 basse soit inférieure à 0,2 g/L
- une élévation des gammaglobulines supérieure à 16 g/L
- la présence d'une cryoglobuline

Les scores d'ESSDAI sont comparés à l'inclusion et à 5 ans (fin du suivi prospectif). Dans l'étude, un score inférieur à 6 est considéré comme une activité faible de la maladie, entre 6-14 comme modérée et supérieur ou égal à 15 comme élevée.

III. Analyses statistiques

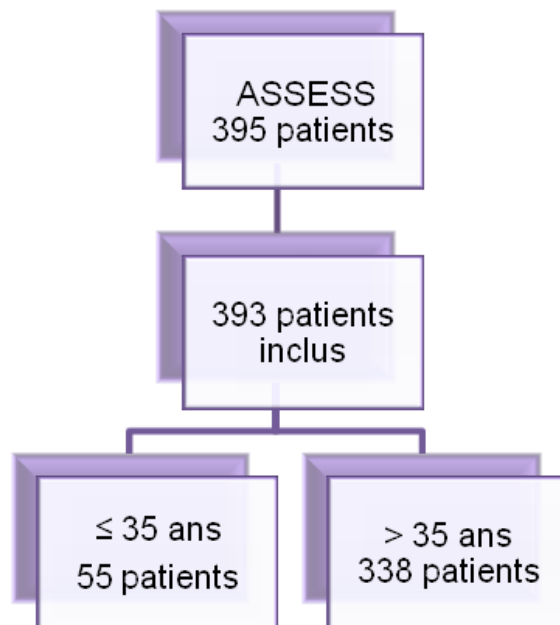
Les données descriptives sont présentées sous forme de médiane (avec les quartiles inférieur et supérieur : index interquartile, IQR) pour les variables quantitatives continues et sous forme de pourcentage pour les variables catégorielles.

Un test du Chi-2 ou un test exact de Fisher sont réalisés pour les comparaisons de différences de variables catégorielles. Les différences de variables continues sont analysées par le test de Wilcoxon. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative. Un modèle de régression logistique multivariée est utilisé pour les variables statistiquement significatives en analyse univariée.

Un test d'ANCOVA d'analyse de covariance compare la variation du score d'ESSDAI dans chaque groupe entre l'inclusion et la fin du suivi.

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary NC, USA).

Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude. Exclusion de 2 patients avec un âge au diagnostic inconnu



RESULTATS

I. Caractéristiques des patients de la cohorte ASSESS

Les 393 patients issus de la cohorte ASSESS sont répartis en deux groupes suivant l'âge au diagnostic. 55 patients ont un âge inférieur ou égal à 35 ans au diagnostic et 338 patients ont plus de 35 ans au diagnostic. Les caractéristiques principales de l'ensemble des patients sont décrites dans le tableau n°1.

Pour la population des 393 patients retenus, la durée médiane d'évolution de la pathologie est de 5 ans IQR [2-9].

Les caractéristiques démographiques générales sont les suivantes : 93,4% des patients sont de sexe féminin, 17,4% ont un antécédent familial de maladie auto-immune.

Le test de Schirmer est pathologique chez 60,82% des patients. Le flux salivaire est réduit pour 41,77% des patients.

A l'inclusion, les principales atteintes systémiques cliniques sont une atteinte musculaire à 44,5%, une atteinte pulmonaire à 20,1%, une atteinte du système nerveux périphérique à 16,8%, une atteinte cutanée à 13,8%, des adénopathies à 13,7% et une parotidite à 11,2%.

Les principales caractéristiques biologiques à l'inclusion sont la présence d'anticorps anti-nucléaires à 74,9%, d'anticorps anti-SSA à 58,9%, d'anti-SSB à 34,1% et une cryoglobuline à 16,9%. Le score ESSDAI à l'inclusion est à 3 en médiane IQR [2-8] et à la fin du suivi à 5 ans à 2 IQR [0-7].

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des 393 patients de la cohorte ASSESS à l'inclusion.

Caractéristiques démographiques	
Age médian au diagnostic (ans/IQR)	53 [51-67]
Durée médiane d'évolution (ans/IQR)	5 [2-9]
Age ≤ 35 ans (%)	55 (13,99)
Age > 35 ans (%)	338 (86,01)
Féminin (%)	367 (93,38)
Masculin (%)	26 (6,62)
Antécédents familiaux de maladie auto-immune (%)	68/391 (17,39)
Caractéristiques cliniques N/(%)	
Sd sec oculaire objectif	208/342 (60,82)
Sd sec buccal objectif	165/395 (41,77)
Atteinte musculaire	175/218 (44,53)
Atteinte pulmonaire	79/314 (20,10)
Atteinte du SNP	66/327 (16,79)
Atteinte cutanée	54/338 (13,78)
Adénopathie	54/339 (13,74)
Parotidite	44/348 (11,22)
Atteinte rénale	24/369 (6,11)
Atteinte du SNC	21/372 (5,34)
Lymphome	18/393 (4,6)
Caractéristiques biologiques N/(%)	
ANA	262/88 (74,86)
Anti-SSA	206/144 (58,86)
Anti-SSB	116/224 (34,12)
FR positif	86/372 (23,12)
C4 bas	156/371 (42,05)
Cryoglobuline	57/280 (16,91)
C3 bas	39/371 (10,46)
Caractéristique histologique N/(%)	
Vascularite	51/341 (13,01)
ESSDAI (médiane/IQR)	
à l'inclusion	3 [2-8]
à 5 ans	2 [0-7]

II. Comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques et immunologiques en fonction de l'âge au diagnostic

A l'inclusion, nous avons comparé les différentes atteintes systémiques et les paramètres biologiques entre une population de patients avec un syndrome de Sjögren primitif débutant ≤ 35 ans et > 35 ans.

Concernant les manifestations cliniques systémiques, il est retrouvé une parotidite chez 29,1% des patients ≤ 35 ans contre 8,31% chez patients > 35 ans ($p < 0,001$), des adénopathies chez 25,5% contre 11,8% ($p = 0,0065$), une atteinte cutanée incluant un purpura, un livédo, des ulcères chez 25,5% contre 11,9% ($p = 0,0067$), un purpura chez 23,6% contre 9,2% ($p = 0,0017$) et une atteinte rénale regroupant une atteinte glomérulaire, tubulo-interstitielle ou une acidose tubulaire chez 16,4% contre 4,4% ($p = 0,0026$).

En revanche, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant la présence d'un syndrome sec oculaire objectif (63,63% vs 54,96%), d'un syndrome sec buccal objectif (38,18% vs 47,87%), d'une atteinte musculaire (43,6% vs 44,6%), d'une atteinte du système nerveux central (1,8% vs 5,9%), d'une atteinte du système nerveux périphérique (9,1% vs 18,1%) ou d'une atteinte pulmonaire (10,9% vs 21,6%). On ne retrouve pas de différence concernant le taux de lymphomes prévalents (3,63% vs 4,73%). Au cours du suivi prospectif, 5 lymphomes ont été diagnostiqués tous dans le groupe > 35 ans.

Une vascularite (cutanée, neurologique, néphrologique) a été prouvée sur 25,5% des biopsies prélevées dans la population ≤ 35 ans contre 11% des plus de 35 ans au diagnostic ($p = 0,0031$).

Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques cliniques à l'inclusion entre les deux groupes selon l'âge au diagnostique. Seuil de significativité $p = 0,05$.

	Age \leq 35 ans	Age $>$ 35 ans	p-value
Durée évolution maladie (médiane/IQR)	7 [4-13]	5 [2-9]	0,0138
Parotidite (%)	16/39 (29,09)	28/309 (8,31)	$< 0,001$
Adénopathie (%)	14/41 (25,45)	40/298 (11,83)	0,0065
Atteinte cutanée (%)	14/41 (25,45)	40/297 (11,87)	0,0067
Purpura (%)	13/42 (23,64)	31/306 (9,20)	0,0017
Atteinte rénale (%)	9/46 (16,36)	15/323 (4,44)	0,0026
Sd sec oculaire objectif (%)	28/44 (63,63)	144/262 (54,96)	NS
Sd sec buccal objectif (%)	21/55 (38,18)	180/376 (47,87)	NS
Atteinte musculaire (%)	24/31 (43,64)	151/187 (44,67)	NS
Atteinte pulmonaire (%)	6/49 (10,91)	73/265 (21,60)	NS
Atteinte du SNP (%)	5/50 (9,09)	61/277 (18,05)	NS
Atteinte du SNC (%)	1/54 (1,82)	20/318 (5,92)	NS
Lymphome (%)	2/55 (3,63)	16/338 (4,73)	NS
Vascularite (%)	14/41 (25,45)	37/300 (10,98)	0,0031

L'étude des différents paramètres biologiques montre un taux de gammaglobulines médian à 18 g/l [13,50-24,20] chez les patients \leq 35 ans contre un taux médian à 12,8 g/l [10,30-16,35] chez les patients $>$ 35 ans ($p < 0,001$). En prenant un seuil à 16 g/L de gammaglobulines, on note une hypergammaglobulinémie pour 60,78% des patients \leq 35 ans contre 26,62% des patients $>$ 35 ans ($p < 0,001$).

Un facteur rhumatoïde élevé est présent chez 41,5% 20,2% ($p < 0,001$), une fraction du C3 basse chez 18,9% des patients \leq 35 ans versus 9,1% ($p = 0,032$), une fraction du C4 basse chez 54,7% des patients \leq 35 ans, versus 40,2% ($p=0,048$).

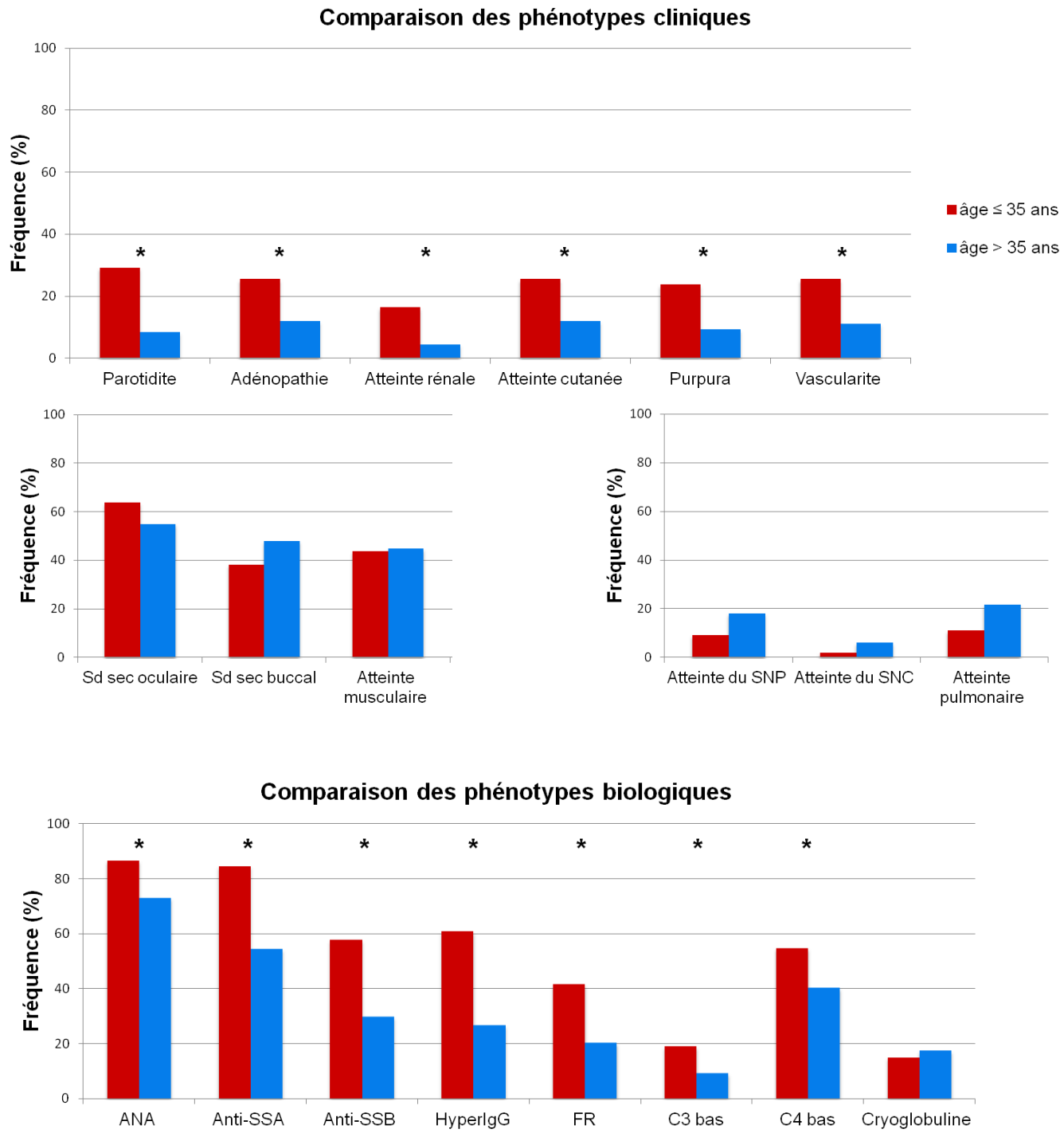
La présence d'auto-anticorps est très fréquente chez les patients \leq 35 ans avec 86,5% d'anticorps anti-nucléaires contre 73,1% ($p=0,0383$), 84,6% d'anticorps anti-SSA contre 54,4% ($p < 0,001$), 57,7% d'anti-SSB contre 29,7% ($p < 0,001$).

On note une absence de différence concernant le taux de lymphocytes, la vitesse de sédimentation, la C-réactive protéine ni la présence d'une cryoglobuline (14,9% vs 17,3%).

Tableau 3 : Comparaison des caractéristiques biologiques à l'inclusion entre les deux groupes selon l'âge au diagnostic. Seuil de significativité $p = 0,05$.

	Age \leq 35 ans	Age $>$ 35 ans	p-value
ANA (%)	45/7 (86,54)	217/80 (73,06)	0,0383
Anti-SSA (%)	44/8 (84,62)	161/135 (54,39)	$< 0,001$
Anti-SSB (%)	30/22 (57,69)	85/201 (29,72)	$< 0,001$
Hypergammaglobulinémie (%)	31/20 (60,78)	82/226 (26,62)	$< 0,001$
FR élevé (%)	22/53 (41,5)	64/317 (20,2)	$< 0,001$
C4 bas (%)	29/53 (54,7)	127/316 (40,2)	0,048
C3 bas (%)	10/53 (18,9)	29/318 (9,1)	0,032
Cryoglobuline (%)	7/40 (14,89)	50/239 (17,30)	NS
VS (médiane IQR)	22 [11-40]	15 [8-28]	NS
CRP (médiane IQR)	4 [1,90-5]	4 [2-6]	NS
Lymphocytes G/l (médiane IQR)	1,4 [1,11-1,9]	1,38 [1,06-1,78]	NS

Figure 1: Fréquence des différentes atteintes cliniques et des paramètres biologiques dans chaque groupe selon l'âge au diagnostic. La présence d'un astérisque signale une différence statistiquement significative (seuil $p=0,05$).



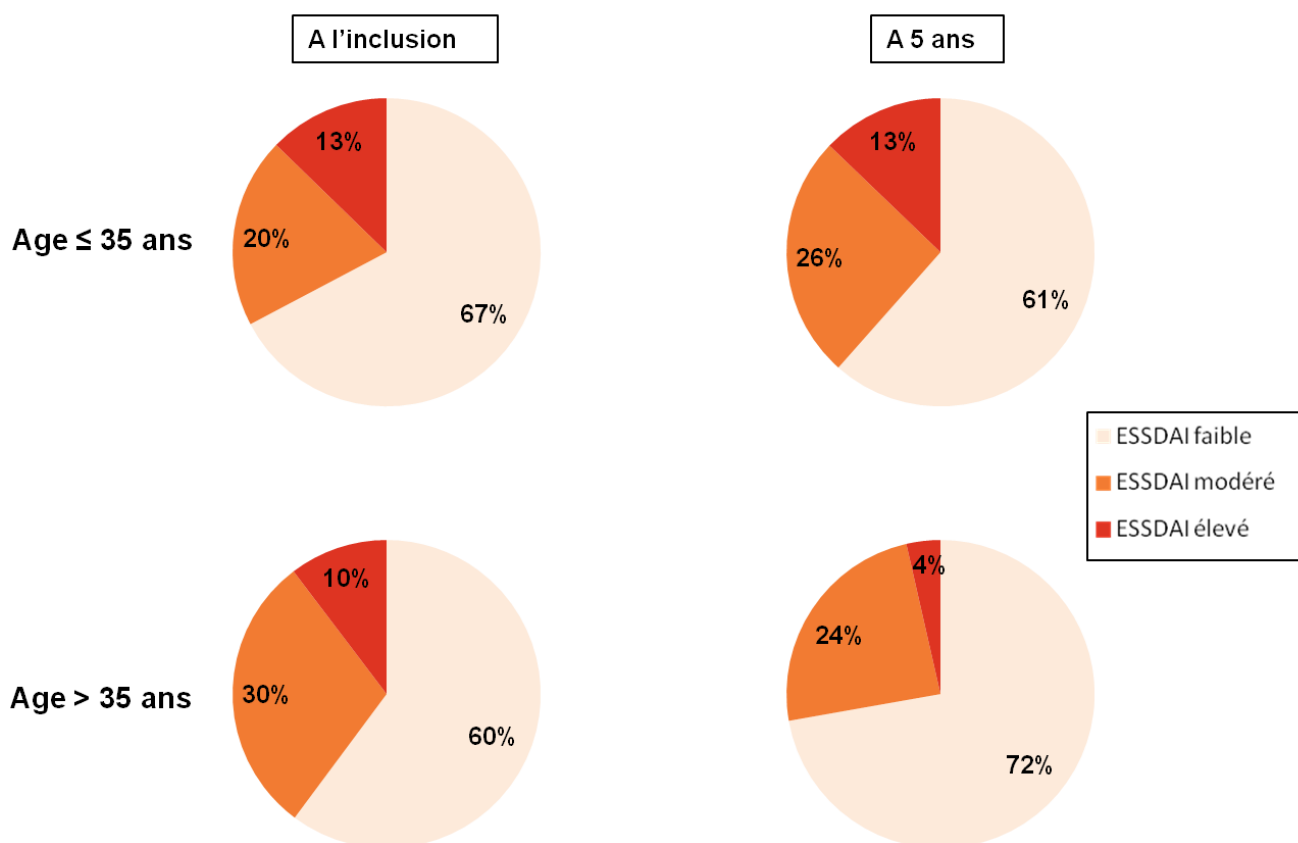
III. Comparaison du score ESSDAI

A l'inclusion, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux populations avec dans le groupe ≤ 35 ans un score médian à 3 IQR [2-7] et dans le groupe > 35 ans, un score à 3 IQR [2-8] ($p= 0,78$).

Le suivi prospectif sur 5 ans a permis la réalisation d'une nouvelle évaluation de l'ESSDAI à 5 ans. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les scores à 5 ans avec une médiane à 3 [1-10] dans le groupe ≤ 35 ans et une médiane à 2 [0-6] dans le groupe > 35 ans au diagnostic ($p= 0,069$).

En revanche, l'analyse de la covariance du score d'ESSDAI entre les deux groupes entre l'inclusion et la fin du suivi à 5 ans, montre une évolution du score significativement différente entre les deux groupes ($p=0,0047$) avec une évolution positive (0,7233) non significative ($p= 0,26$) pour les patients ≤ 35 ans et une évolution négative (-1,2651) significative chez les patients > 35 ans ($p< 0,0001$). L'analyse de covariance est un test statistique qui permet d'étudier la variation d'une variable quantitative (score d'ESSDAI) en fonction de variables indépendantes (âge au diagnostic, moment du suivi). Malgré des scores d'ESSDAI médians entre les deux groupes similaires, il existe une différence d'évolution du score d'ESSDAI entre l'inclusion et la fin du suivi. Les patients de chaque groupe n'évoluent pas de manière parallèle concernant l'activité de la maladie. Les patients > 35 ans améliorent leur score d'ESSDAI de manière significative alors que les patients ≤ 35 ans ont tendance à s'aggraver.

Figure 2 : Répartition du score ESSDAI (faible ≤ 5 , modéré 6-14, élevé ≥ 15) entre les deux groupes à l'inclusion dans la cohorte ASSESS et à la fin du suivi prospectif à 5 ans.



IV. Analyses multivariées

Une analyse multivariée a été réalisée incluant les caractéristiques suivantes : la présence d'une parotidite, d'adénopathies, d'un purpura, d'anticorps anti-SSA et d'une fraction C3 du complément basse. Deux facteurs sont significativement associés au groupe âgé de moins de 35 ans au diagnostic de syndrome de Sjögren : la parotidite avec un OR à 2,9 IC95% (1,32-6,35) et la présence d'anticorps anti-SSA OR à 3,23 IC95% (1,43-7,31).

DISCUSSION

Cette étude permet d'identifier des caractéristiques spécifiques du syndrome de Sjögren primitif en fonction de l'âge au diagnostic.

Dans le groupe des patients à début précoce (≤ 35 ans), une parotidite, des adénopathies, une atteinte cutanée notamment un purpura, une atteinte rénale et une vascularite sont des signes cliniques statistiquement plus fréquemment identifiées que dans le groupe des patients d'âge au diagnostic supérieur à 35 ans. Un profil immunologique actif est plus souvent mis en évidence avec la positivité des anticorps antinucléaires, des anti-SSA, des anti-SSB, du facteur rhumatoïde, ainsi que l'existence d'une hypergammaglobulinémie et d'une consommation du complément (C3, C4).

En revanche, il n'y a pas de différence entre les deux groupes concernant le syndrome sec oculo-buccal ni les atteintes musculaires, pulmonaires et neurologiques, ni la présence d'une cryoglobulinémie ou d'un lymphome.

L'autre donnée marquante est l'évolution du score d'ESSDAI au cours du suivi qui ressort comme statistiquement différente entre les deux groupes avec une amélioration du score significative pour les patients de plus de 35 ans et une tendance à l'aggravation pour les patients d'âge inférieur ou égal à 35 ans.

I. Comparaison de la cohorte ASSESS et revue de la littérature

La comparaison, entre la cohorte ASSESS (393 patients) et les études publiées antérieurement, montre des données épidémiologiques similaires : pour le sexe ratio, pour certaines atteintes cliniques (cutanée, rénale) et pour les marqueurs immunologiques (anticorps anti-nucléaires, anti-SSA, anti-SSB) (1–10).

A l'inclusion, dans la cohorte ASSESS, 120 patients (30,4%) présentent des manifestations systémiques et 155 patients (39,2%) en ont présenté. Les autres patients n'ont jamais eu de manifestations systémiques. De manière similaire dans la cohorte de Sandhya, 121 patients (36,5%) ont des atteintes systémiques (2).

Comparativement aux autres cohortes, les tests oculaire (test de Schirmer) et salivaire (flux salivaire non stimulé) sont pathologiques chez respectivement 60,8% et 41,7% des patients. Ces fréquences, plus basses par rapport aux autres études, peuvent être expliquées par la différence de tests utilisés entre les études (tous sont validés dans les critères AECG comme des critères objectifs de syndrome sec mais ont des sensibilités et spécificités différentes).

Dans la cohorte ASSESS, une parotidite est retrouvée seulement pour 11,3% des patients. Habituellement, la fréquence rapportée de cette atteinte glandulaire varie entre 20 et 30% selon les cohortes. Ces données peuvent être corrélées aux scores d'ESSDAI médians retrouvés dans notre cohorte 3 [2-8] à l'inclusion et 2 [0-7] à la fin du suivi. A la différence d'autres cohortes, notre population présente un score d'activité faible de la maladie. Dans la cohorte espagnole GEAS-SS, le score ESSDAI est de 5,81 à l'inclusion (4). Cette faible activité explique par conséquent une plus faible fréquence des atteintes systémiques et est un élément d'explication du faible taux de parotidite.

Dans la cohorte ASSESS, une des principales manifestations extra-glandulaires retrouvée est l'atteinte musculaire chez 44,5% des patients. Ce taux très élevé comparativement aux données de la littérature, habituellement entre 0,5 et 1%, est lié à la prise en compte des myalgies rapportées par le patient comme un signe d'atteinte musculaire et non uniquement la présence d'une myosite avec preuve histologique (4-5).

Les données détaillées, relatives à chacune des onze principales cohortes, sont présentées dans le tableau 4. Elles montrent des effectifs compris entre 117 et 1113 patients et une utilisation des critères diagnostiques AECG 2002 à l'exception de la cohorte de Garcia-Carrasco (critères de 1993) (5).

Tableau 4 : Comparaison entre les fréquences des manifestations cliniques et biologiques dans onze cohortes publiées et les données des 393 patients de notre étude issues de la cohorte ASSESS (1-10).

	ASSESS N=393	Malladi (1) N= 886	Sandhya (2) N=332	Theander (3) N= 117	Ramos-Casals (4) N= 921	Garcia-Carrasco (5) N=400	Zhao (6) N=483	Baldini (7) N=1115	Maldini (8) N=133	Kvarnström (9) N=199	Alamanos (10) N=422
Critères diagnostiques	AECG 2002	AECG 2002	AECG 2002	AECG 2002	AECG 2002	Critères 1993	AECG 2002	AECG 2002	AECG 2002	AECG 2002	AECG 2002
Pays	France	Argentine, Chine, Japon, UK, USA, Danemark, Inde	Inde	Suède	Espagne	Espagne	Chine	Italie	France	Suède	Grèce
Age au diagnostic (moy +/- SD ou median [IQR])	51 +/- 12,47	52 [21-89]	44,5 +/- 10,6	53,8 +/- 14,1	53,8 +/- 14,96	52,7 +/- 0,85	49 [41-53]	51,6 +/- 13,8	57,1 +/- 15,1	55,1 +/- 14	55,4 +/-12,5
Sexe féminin (%)	367 (93,4)	838 (95)		108 (92)	867 (94)	373 (93)	456 (94,4)	1067 (95,7)	126 (94,7)	186 (93,5)	402 (95,7)
Test oculaire pathologique (%)	208 (60,8)	809 (91)	281 (90)	—	805 (93,3)	351 (95)	404 (96,4)	982 (88,1)	97 (93,3)	139 (70,2)	422 (100)
Test salivaire pathologique (%)	165 (41,7)	626 (71)	—	—	598 (88,5)	253 (77)	393 (84,2)	—	20 (71,4)	155 (77,9)	397 (94)
Caractéristiques cliniques (%)											
Parotidite	44 (11,2)	—	28 (8,4)	38%	257 (28)	73 (19)	98 (20,3)	346 (31)	38 (28,6)	—	110 (26)
Lymphadénopathie	54 (13,8)	66 (8)	—	16%	60 (6,5)	28 (7)	—	—	—	4 (2,1)	28 (6,6)
Atteinte cutanée	54 (13,8)	34 (4)	35 (10,54)	17%	79 (8,6)	47 (12)	46 (9,5)	106 (9,5)	23 (17,3)	9 (4,6)	20 (4,7)
Atteinte musculaire	175 (44,5)	—	—	—	5 (0,5)	5 (1)	—	—	—	91 (46,9)	—
Atteinte neurologique	SNP 66 (16,8) SNC 21 (5,3)	—	32 (9,64)	—	SNP 47 (5,1) SNC 17 (1,8)	SNP 29 (7) SNC 4 (1)	—	59 (5,3)	17 (12,8)	10 (5,2)	—
Atteinte rénale	24 (6,1)	4 (0,5)	47 (14,16)	—	17 (1,8)	25 (6)	36 (7,5)	—	—	1 (0,5)	—
Atteinte pulmonaire	79 (20,1)	—	40 (12)	—	56 (6,1)	37 (9)	143 (29,6)	60 (5,4)	21 (15,3)	2 (1)	11 (2,6)
Caractéristiques biologiques (%)											
Anticorps anti-nucléaires	262 (74,9)	567 (64)	206 (66)	87%	831 (90,4)	288 (74)	431 (90)	941 (84,4)	103 (77,4)	97 (51,9)	397 (94)
Anti-SSA	206 (58,9)	676 (76)	148 (64)	65%	666 (72,6)	153 (40)	363 (77,1)	762 (68,3)	100 (75,2)	103 (52,3)	203 (50,5)
Anti-SSB	116 (34,2)	435 (49)	88 (38)	45%	419 (45,8)	102 (26)	225 (47,8)	410 (36,8)	—	59 (30,1)	160 (40)
Facteur rhumatoïde	86 (23,1)	528 ((60)	180 (59,8)	68%	503 (56,5)	146 (38)	253 (65)	582 (52,2)	58 (49,6)	—	132 (32,2)
C4 bas	156 (42,1)	163 (18)	—	—	102 (11,8)	23 (8)	26 (7,3)	124 (11,1)	—	—	—
Cryoglobuline	57 (16,9)	—	0/69	—	81 (9,3)	27 (9)	—	59 (5,3)	22/91 (24,2)	—	107 (28)

II. Phénotype spécifique en fonction de l'âge au diagnostic

Les résultats principaux de cette étude reposent sur la comparaison des patients au sein de la cohorte ASSESS, en fonction de leur âge au diagnostic du syndrome de Sjögren (seuil établi à 35 ans). Le choix du seuil est basé sur les données publiées de cohortes qui ont étudié plus spécifiquement ce sous-groupe de patients (4–6,48–50).

La première étude publiée comparant les patients selon l'âge au diagnostic correspond à une cohorte de 144 patients espagnols dont 13 ont un âge inférieur à 35 ans (48). Cette étude montre une prévalence plus élevée d'adénopathie, de facteur rhumatoïde positif, d'anticorps anti-SSA et d'immunoglobuline monoclonale. Avec moins de 10% de patients à début précoce dans cette cohorte, il est difficile de conclure sur l'existence d'un phénotype clinique spécifique (faible nombre d'évènements) (48).

D'autres données caractérisant les patients en fonction de l'âge au diagnostic ont été publiées au sein de plus grandes cohortes. Les différentes caractéristiques cliniques et biologiques des patients à début précoce sont résumées dans le tableau 5. Il semble que les patients jeunes présentent moins de syndrome sec, plus d'adénopathies, de parotidomégalie et un profil immunologique actif (facteur rhumatoïde, anticorps anti-SSA, activation du complément). Il est cependant difficile de comparer ces différentes études en raison des différences méthodologiques : différents critères diagnostiques utilisés selon l'année de publication, recueil de données prospectif ou rétrospectif, cohorte monocentrique versus multicentrique, différences de taille d'effectif de 143 à 1010 patients et la présence de 3 études portant sur la population espagnole (4,48,50). Il faut souligner que la forte prévalence de parotidite retrouvée dans notre étude est d'autant plus significative que la fréquence globale de 11,3% est plus faible comparativement à la fréquence attendue de 20-30%.

Une étude de cohorte chinoise a comparé la prévalence des manifestations systémiques en général entre les deux groupes avec 61,8% de manifestations systémiques chez les patients jeunes contre 41% (49).

Une autre façon d'identifier la sévérité de l'atteinte systémique de la maladie consiste à comparer les scores d'ESSDAI entre les deux groupes. La cohorte GEAS-SS espagnole montre ainsi un score ESSDAI significativement plus élevé dans le groupe jeune à 6,87 vs 5,66 ($p=0,018$). L'étude de chaque catégorie du score retrouve une différence significative concernant les facteurs constitutionnels et les lymphadénopathies (4).

Les données de notre étude sont concordantes avec les résultats de la littérature. L'analyse permet de définir des caractéristiques cliniques et biologiques prévalentes dans les formes jeunes telle qu'une parotidite, des adénopathies, une atteinte cutanée notamment un purpura, une vascularite prouvée histologiquement, la présence d'anticorps anti-SSA et anti-SSB, de facteur rhumatoïde, d'une consommation du complément (fractions C3 et C4) et d'une hypergammaglobulinémie.

Des atteintes systémiques rénales plus fréquentes sont recensées dans le sous-groupe jeune (situations non retrouvées dans les autres cohortes). Cette spécificité peut être liée au design de la cohorte qui vise l'étude spécifique des manifestations systémiques du syndrome de Sjögren primitif.

Tableau 5 : Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques en fonction de l'âge au diagnostic avec revue de la littérature (4-6, 48-50). Caractéristiques négatives : caractéristiques statistiquement moins fréquentes dans le groupe ≤ 35 ans. Caractéristiques positives cliniques ou biologiques : caractéristiques statistiquement plus fréquentes dans le groupe ≤ 35 ans comparativement au groupe > 35 ans. Seuil de significativité $p= 0,05$.

	ASSESS	Ramos-Casals (48)	Zhao (6)	Garcia-Carrasco (5)	Ramos-Casals (4)	Yuan (49)	Ramos-Casals (50)
Patients ≤ 35 ans	55/393	13/144	75/455	63/400	NC/921	55/232	137/1010
Caractéristiques négatives	-	-	Syndrome sec 63,9% vs 77,5% Xérophtalmie 37% vs 60,7% Carie 11,1% vs 26% Arthrite 6,7% vs 39,7%	-		Syndrome sec 32,7 vs 59,3%	Test oculaire pathologique 89% vs 95% Xérostomie 91% vs 97% Thyroïdite 8% vs 16%
Caractéristiques cliniques positives	Parotidite 29,1% vs 8,3% Adénopathie 25,4% vs 11,8% Vascularite 25,5% vs 11% Purpura 23,6% vs 9,2% Atteinte rénale 16,4% vs 4,4%	Adénopathie 54% vs 6% Lymphome 23% vs 1%		Adénopathie 19% vs 5% Fièvre 16% vs 6%	Adénopathie		Parotidomégalie 38% vs 25% Vasculite 15% vs 8%
Caractéristiques biologiques positives	ANA 86,5% vs 73,1% Anti-SSA 84,6% vs 54,4% Anti-SSB 57,7% vs 29,7% HyperIgG 60,8% vs 26,6% FR 41,5% vs 20,2% C3 bas 18,9% vs 9,1% C4 bas 54,7% vs 40,2%	Anti-SSA 70% vs 28% FR 70% vs 39% Ig monoclonale 23% vs 4%		Anti-SSA 68% vs 34% FR 53% vs 35% C3 bas 57,7% vs 36,3%			Anti-SSA 75% vs 48% Anti-SSB 50% vs 32% FR 63% vs 45% C3 bas 18% vs 7% C4 bas 22% vs 7% Leucopénie 24% vs 15%

Il n'a pas été retrouvé de différence concernant la présence d'une cryoglobulinémie ce qui peut être expliqué par un problème technique (ce dosage étant réalisé dans chaque centre et non de manière centralisée comme pour les autres dosages).

Il est intéressant de noter que certaines caractéristiques retrouvées dans le groupe de patients jeunes sont communes aux formes infantiles de syndrome de Sjögren primitif.

Bien que cette pathologie soit très rare chez l'enfant (environ 150 cas publiés), la forme pédiatrique possède des caractéristiques spécifiques, à l'instar d'autre pathologie systémique comme le lupus érythémateux systémique. Le principal symptôme constaté est la parotidite récidivante.

Trois études corroborent l'existence de caractéristiques prévalentes communes aux formes pédiatriques et aux formes à début précoce.

La première est la cohorte multicentrique de Cimaz avec 40 enfants présentant un syndrome de Sjögren primitif, suivis pendant 3 ans (51). A l'inclusion, les manifestations cliniques suivantes sont identifiées : 72,5% des patients ont une parotidite récidivante, 10% des arthrites, 10% de la fièvre, 7,5% une asthénie et seulement 12,5% des patients un syndrome sec. Au cours du suivi, il est rapporté une parotidite chez 57,5% des patients, un syndrome sec chez 37,5%, une polyarthrite chez 17,5%, une acidose tubulaire rénale chez 8,6%, des lymphadénopathies chez 7,5%. Concernant les paramètres biologiques, les anticorps anti-nucléaires, les anti-SSA et le facteur rhumatoïde sont présents respectivement dans 85%, 73,6% et 75% des cas et le taux d'IgG est augmenté dans 53,1% des cas (51).

Une autre étude a comparé de manière rétrospective 26 enfants à 413 adultes présentant un syndrome de Sjögren primitif (19). 61,5% des enfants ont présenté ou présentent une parotidite, il est également montré plus de manifestations neurologiques et néphrologiques, de fièvre, de lymphadénopathies et de sérologies positives que dans le groupe adulte. A l'inverse, la présence d'un syndrome sec est moins fréquemment retrouvée chez les enfants (52).

Enfin, une revue de la littérature portant sur 146 cas de Sjögren pédiatriques confirme la parotidite récidivante comme le principal signe clinique (présent chez 69,9% des cas) avec la présence d'anticorps antinucléaires (78,2%), d'anti-SSA (74,4%), d'anti-SSB (64,8%) et de facteur rhumatoïde (66,2%) (47).

Les résultats de notre étude concernant le groupe de patients à début précoce soulignent des caractéristiques cliniques similaires aux formes pédiatriques avec une parotidite, des adénopathies, une atteinte rénale et un profil immunologique actif.

A contrario, si on s'intéresse aux formes à début tardif du syndrome de Sjögren, peu de données sont publiées mais il est noté une plus faible positivité des auto-anticorps et du facteur rhumatoïde.

Par exemple dans la cohorte SICCA, les patients de plus de 65 ans ont 52% de facteur rhumatoïde positif contre 61%, 68% d'anti-SSA ou d'anti-SSB contre 80% et 31% d'hypergammaglobulinémie contre 41% (1).

A l'inverse, le débit salivaire est plus fréquemment pathologique dans 87% des cas contre 67% des patients de moins de 65 ans (1). Une étude cas-témoin tunisienne sur 60 patients a identifié significativement plus de manifestations pulmonaires chez les patients de plus de 65 ans (44,4% vs 14,2%) (53).

L'ensemble de ces données soulignent l'hétérogénéité des manifestations du syndrome de Sjögren primitif. En fonction de l'âge au diagnostic, il est en revanche possible d'identifier des caractéristiques cliniques et biologiques prépondérantes. Il convient alors de discuter l'impact de l'âge en termes de pronostic et d'activité de la maladie.

III. L'âge comme facteur de mauvais pronostic

Une récente méta-analyse de Singh s'est attachée à définir le taux, les facteurs de risque et les causes de mortalité des patients avec un syndrome de Sjögren primitif. Malgré une hétérogénéité importante des études, il n'y a pas d'augmentation de la mortalité globale comparativement à la population générale : taux de mortalité standardisé à 1,11 IC95% (0,97-1,26). Les principales causes de mortalité sont les maladies cardio-vasculaires, les tumeurs solides, les tumeurs lymphoïdes et les infections (43).

Il est important de noter que certaines caractéristiques cliniques ont été identifiées comme facteurs de risque associés à la mortalité : une parotidomégalie (RR = 1,81 IC95% (1,02-3,21)), une vasculite (RR= 7,27 IC95% (2,70-19,57)), des atteintes systémiques (RR= 1,77 IC95% (1,06-2,95)) et certaines caractéristiques biologiques : la présence d'anti-SSB (RR= 1,45 IC95% (1,03-2,04)), C3 bas (RR= 2,14 IC95% (1,38-3,32)), C4 bas (RR= 3,08 IC95% (2,14-4,42)) et une cryoglobulinémie (RR= 2,62 IC95% (1,77-3,9)) (43).

Dans une étude française à partir d'une cohorte bicentrique, il a été montré que la présence initiale d'anti-SSA/anti-SSB ou d'une cryoglobulinémie est associée à la survenue de nouvelles manifestations systémiques de manière significative ($p=0,05$ et $p=0,02$). La cryoglobuline dans cette étude est également le seul facteur associé à la mortalité (9% vs 2%, $p=0,01$) (54).

En dehors de la présence d'une cryoglobuline, l'ensemble de ces facteurs est plus fréquemment retrouvé dans notre population de patients à début précoce de la maladie. L'âge au diagnostic avant 35 ans est donc associé à des formes de syndrome de Sjögren sévères présentant des facteurs de risque de mortalité.

Il est surprenant de retrouver cependant dans deux études une augmentation du risque de mortalité lié à un âge au diagnostic plus élevé. L'étude hongroise de Horvarth présente une augmentation du risque relatif à 1,085 IC95% (1,049-1,121) par année au diagnostic (26). Cependant, il s'agit d'un facteur retrouvé dans les sous-groupes de patients présentant, en première analyse, de mauvais indices de survie. Il ne s'agit pas d'un facteur de risque indépendant de mortalité.

Une des complications fréquentes et redoutées du syndrome de Sjögren est la survenue d'un lymphome malin non hodgkinien chez 5 à 10% des patients. Généralement, il s'agit de lymphome de bas grade (lymphome de la zone marginale et lymphome du MALT) de bon pronostic ; mais il peut aussi s'agir de lymphome B diffus à grandes cellules. Une grande partie des études s'est attachée à décrire les facteurs de risque à développer un lymphome au cours de la maladie plus que les facteurs de risque de mortalité.

Les facteurs de risque les plus fréquemment rapportés sont une parotidomégalie chronique (bilatérale ou unilatérale), des adénopathies, une splénomégalie, un purpura, une cryoglobuline, une lymphopénie (surtout CD4), un complément bas, un composant monoclonal, la présence de centre germinal ectopique dans les glandes salivaires.

Dans une des premières études pronostiques publiées, sur 723 patients avec plus de 6 ans de médiane de suivi, la parotidomégalie, le purpura et le C4 bas sont les trois facteurs de risque indépendants identifiés avec respectivement HR= 5,71 IC95% (1,76-15,4), HR= 4,16 IC95% (1,65-10,5) et HR= 2,40 IC95% (0,99-5,83). La présence d'un de ces facteurs de risque au début du suivi augmente le risque de lymphome de 9,08 fois (11).

Dans une étude espagnole plus récente de 2011, les facteurs de survenue d'un lymphome non hodgkinien identifiés sont : le purpura (HR= 8,04 IC95% (2,33-27,67)), la parotidomégalie (HR= 6,75 IC95% (1,89-23,99)), l'anémie (HR= 3,43 IC95% (1,04-11,35)), la leucopénie (HR= 8,70 IC95% (2,38-31,82)), la lymphopénie (HR= 16,47 IC95% (3,45-78,67)), l'hypergammaglobulinémie (HR= 4,06 IC95% (1,06-15,58)), le C3 bas (HR= 36,65 IC95% (10,65-126,18)) et le C4 bas (HR= 39,70 IC95% (8,85-126,18)). L'hypocomplémentémie et la lymphopénie sont in fine, les deux facteurs de risque indépendants retrouvés (55).

De manière intéressante, une équipe a essayé de prédire la survenue d'un lymphome en fonction du nombre de facteurs de risque présents. Elle a tout d'abord identifié dans sa cohorte les facteurs de risque indépendants : cliniques, biologiques et histologiques puis a utilisé ces facteurs dans un modèle mathématique pour prédire le risque de lymphome. Les paramètres retenus sont : parotidomégalie, lymphadénopathie, phénomène de Raynaud, Anti-SSA et/ou anti-SSB, facteur rhumatoïde positif, composant monoclonal et C4 bas avec respectivement : OR = 4,3 IC95% (2,0-9,1), OR= 4,2 IC95% (1,8-9,9), OR= 2,3 IC95% (1,0-5,2), OR= 3,8 IC95% (1,1-13,4), OR= 3,7 IC95% (1,4-10,0), OR= 3,2 IC95% (1,0-9,8), OR= 3,0 IC95% (1,3-6,8). Le score prédictif de lymphome est calculé selon le nombre de facteurs de risque : ≤ 2 facteurs de risque : score de 3,8%, entre 3 et 6 facteurs de risque : score de 39,9% et pour 7 facteurs de risque : score de 100% (46).

La cohorte de Ramos-Casals publiée en 1998 sur le syndrome de Sjögren à début précoce est la seule étude retrouvant une augmentation du nombre de lymphomes dans le groupe <35 ans. Devant une incidence de lymphome de 23% vs 1% (p=0,002) dans le groupe jeune, l'âge au diagnostic est considéré comme un facteur de mauvais pronostic. Cependant, en raison du faible effectif, le nombre d'évènements cliniques est très faible. Il s'agit en réalité du diagnostic de 3 lymphomes dans le groupe jeune contre 1 dans le groupe plus de 35 ans. Il est donc difficile de conclure sur ces seules données (48).

Notre étude retrouve statistiquement plus souvent certains facteurs de risque de lymphome dans le groupe de patients à début précoce : parotidomégalie, adénopathie, anticorps anti-SSA, anticorps anti-SSB, facteur rhumatoïde et C4 bas. Cependant, le taux de lymphomes à l'inclusion dans l'étude n'est pas différent entre

les deux groupes d'intérêt (3,6% vs 4,7%). Au cours du suivi, 5 patients dans le groupe > 35 ans ont développé un lymphome et aucun dans le groupe ≤ 35 ans.

Il est difficile de conclure concernant le risque de survenue de lymphome devant le faible nombre d'évènements incidents et une durée de suivi probablement trop courte de 5 ans. La cohorte ASSESS va prolonger son suivi à 20 ans afin d'évaluer le risque à plus long terme de la survenue de lymphome.

Dans notre étude, bien que le score d'ESSDAI ne soit pas différent entre les deux groupes à l'inclusion et à 5 ans, la variation du score est en revanche statistiquement différente ($p= 0,0047$).

On trouve une tendance à l'aggravation dans le groupe ≤ 35 ans et une diminution significative du score dans le groupe > 35 ans. A 5 ans, presque 40% des patients du groupe ≤ 35 ans ont un score d'ESSDAI ≥ 5 dont 13% avec un score ≥ 14 contre seulement 28% des patients > 35 ans avec un score ≥ 5 et 4% ≥ 14.

Il a récemment été montré que le score d'ESSDAI est un facteur prédictif de lymphome avec un OR= 3,84 IC95% (1,98-7,43) si score ≥ 5. Le risque de lymphome est même corrélé à la sévérité de la maladie avec un risque le plus élevé pour un score ≥ 14 avec OR= 4,82 IC95% (1,94-12,01) et intermédiaire pour un score entre 5 et 13 avec OR= 3,26 IC95% (1,60-6,62) (44).

Il s'agit à notre connaissance de la première étude montrant une variation du score d'activité de la maladie en fonction de l'âge au diagnostic. Ces résultats confirment l'intérêt du paramètre constitutif : âge au diagnostic pour la détection de patients de mauvais pronostic.

IV. Les limites de l'étude

L'étude présente des limites liées à la disponibilité de certaines données et à la dimension du groupe d'âge inférieur ou égal à 35 ans. En effet, la cohorte comprend

393 patients dont uniquement 55 patients pour le groupe d'âge ≤ 35 ans au diagnostic.

Premièrement, il s'agit d'une étude de cohorte avec un recueil de données multicentrique national via un formulaire standardisé. Il y a par conséquent des données manquantes concernant certains paramètres biologiques notamment la cryoglobuline et le score d'ESSDAI à 5 ans. Les scores d'ESSDAI ont été calculés rétrospectivement par des cliniciens expérimentés introduisant également un biais.

Deuxièmement, la durée du suivi en prospectif est de 5 ans ce qui peut être considéré comme court pour l'étude de survenue de manifestations systémiques et de complications comme le lymphome. Cela se confirme avec le faible taux de lymphomes diagnostiqués au cours du suivi prospectif.

Les résultats de cette étude nécessitent donc une validation sur une cohorte de plus grand effectif avec une durée de suivi plus longue.

Enfin, la cohorte ASSESS a inclus les patients ayant un diagnostic de syndrome de Sjögren primitif selon les critères AECG européen-américains révisés de 2002. De nouveaux critères diagnostiques ont été validés en 2016 permettant le diagnostic de formes avec des atteintes systémiques au premier plan qui pourraient modifier la description du phénotype clinico-biologique des patients.

CONCLUSION

Cette étude est une comparaison entre deux groupes de patients présentant un syndrome de Sjögren primitif, issus de la même cohorte prospective et répartis en fonction de leur âge au diagnostic de la pathologie (inférieur ou égal à 35 ans ou supérieur à cet âge).

Il a été possible de mettre en exergue des caractéristiques cliniques et biologiques prépondérantes en cas de début précoce de la maladie auto-immune. Il s'agit de la présence d'une parotidite, d'adénopathies, d'une atteinte cutanée et notamment d'un purpura, d'une atteinte rénale, d'une hypergammaglobulinémie, d'anticorps antinucléaires, d'anti-SSA, d'anti-SSB, d'un facteur rhumatoïde et d'un complément bas (C3, C4).

L'ensemble des caractéristiques identifiées dans cette étude est associé à une forme systémique sévère de la pathologie et la survenue de complications notamment d'un syndrome lymphoprolifératif.

Il a été montré également et pour la première fois au cours du syndrome de Sjögren, une variation du score d'ESSDAI à 5 ans différente selon l'âge au diagnostic des patients. On a ainsi retrouvé une tendance à l'aggravation du score ESSDAI au cours du suivi dans le groupe d'âge au diagnostic inférieur ou égal à 35 ans comparativement à une amélioration du score dans le groupe d'âge supérieur à 35 ans.

Il n'existe donc pas un syndrome de Sjögren unique mais différents phénotypes au pronostic variable. Les résultats établis permettent d'identifier un groupe homogène de patients jeunes présentant un phénotype spécifique intermédiaire entre la forme pédiatrique et la forme adulte de la pathologie.

L'âge au diagnostic est un facteur simple et constitutionnel qui nous permet d'identifier un groupe de patients à risque. Cette population doit bénéficier d'un suivi clinique rapproché pour dépister les manifestations systémiques sévères de la maladie et les complications afin d'adapter la prise en charge thérapeutique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Malladi AS, Sack KE, Shiboski SC, Shiboski CH, Baer AN, Banushree R, et al. Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjögren's syndrome registry. *Arthritis Care Res.* 2012 Jun;64(6):911–8.
2. Sandhya P, Jeyaseelan L, Scofield RH, Danda D. Clinical Characteristics and Outcome of Primary Sjogren's Syndrome: A Large Asian Indian Cohort. *Open Rheumatol J.* 2015 Jun 26;9(1):36–45.
3. Theander E, Jonsson R, Sjöström B, Brokstad K, Olsson P, Henriksson G. Prediction of Sjögren's Syndrome Years Before Diagnosis and Identification of Patients With Early Onset and Severe Disease Course by Autoantibody Profiling. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2015 Sep;67(9):2427–36.
4. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Solans R, Camps M-T, Casanovas A, Sopena B, et al. Systemic involvement in primary Sjogren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatol Oxf Engl.* 2014 Feb;53(2):321–31.
5. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore).* 2002 Jul;81(4):270–80.
6. Zhao Y, Li Y, Wang L, Li X-F, Huang C-B, Wang G-C, et al. Primary Sjögren syndrome in Han Chinese: clinical and immunological characteristics of 483 patients. *Medicine (Baltimore).* 2015 Apr;94(16):e667.
7. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, Priori R, Bartoloni E, Alunno A, et al. Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatol Oxf Engl.* 2014 May;53(5):839–44.
8. Maldini C, Seror R, Fain O, Dhote R, Amoura Z, De Bandt M, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis Care Res.* 2014 Mar;66(3):454–63.
9. Kvarnström M, Ottosson V, Nordmark B, Wahren-Herlenius M. Incident cases of primary Sjögren's syndrome during a 5-year period in Stockholm County: a descriptive study of the patients and their characteristics. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(2):135–42.
10. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatol Oxf Engl.* 2006 Feb;45(2):187–91.
11. Ioannidis JPA, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002 Mar;46(3):741–7.

12. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1103–9.
13. Seror R, Meiners P, Baron G, Bootsma H, Bowman SJ, Vitali C, et al. Development of the ClinESSDAI: a clinical score without biological domain. A tool for biological studies. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan 25;
14. Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):968–72.
15. Sjögren H. [On knowledge of the keratoconjunctivitis sicca. VII. The sicca syndrome--an autoimmune disease]. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1968;46(2):201–6.
16. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol*. 1968 Sep;21(5):656–60.
17. Venables PJW. Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004 Jun;18(3):313–29.
18. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Öder G, Durusoy R, Mete N, et al. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol*. 2006 Jan 1;35(5):379–83.
19. Jacobsson LT, Axell TE, Hansen BU, Henricsson VJ, Larsson A, Lieberkind K, et al. Dry eyes or mouth--an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 1989 Aug;2(4):521–7.
20. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):1983–9.
21. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, Martens PB, Melton LJ, O'Fallon WM, et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2001 Jun;76(6):593–9.
22. Yu K-H, See L-C, Kuo C-F, Chou I-J, Chou M-J. Prevalence and incidence in patients with autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based study in Taiwan. *Arthritis Care Res*. 2013 Feb;65(2):244–50.
23. Li X, Xu B, Ma Y, Li X, Cheng Q, Wang X, et al. Clinical and laboratory profiles of primary Sjogren's syndrome in a Chinese population: A retrospective analysis of 315 patients. *Int J Rheum Dis*. 2015 May;18(4):439–46.
24. García-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Ramos-Casals M, Morlà RM, Sisó A, et al. Primary Sjögren's syndrome in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Lupus*. 1999;8(1):20–3.
25. Seror R, Gottenberg JE, Devauchelle-Pensec V, Dubost JJ, Le Guern V, Hayem G, et al. European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Disease Activity

Index and European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Patient-Reported Index: A Complete Picture of Primary Sjögren's Syndrome Patients. *Arthritis Care Res.* 2013 Aug 1;65(8):1358–64.

26. Horvath IF, Szanto A, Papp G, Zeher M. Clinical course, prognosis, and cause of death in primary Sjögren's syndrome. *J Immunol Res.* 2014;2014:647507.

27. Teixeira F, Moreira I, Silva AM, Vasconcelos C, Farinha F, Santos E. Neurological involvement in Primary Sjögren Syndrome. *Acta Reumatol Port.* 2013 Mar;38(1):29–36.

28. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, 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 Mar;36(3):340–7.

29. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002 Jun;61(6):554–8.

30. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res.* 2012 Apr;64(4):475–87.

31. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2017 Jan;69(1):35–45.

32. Deshmukh US, Ohyama Y, Bagavant H, Guo X, Gaskin F, Fu MS. Inflammatory Stimuli Accelerate Sjögren's Syndrome-like Disease in NZB/WF1 Mice. *Arthritis Rheum.* 2008 May;58(5):1318–23.

33. Nikolov NP, Illei GG. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2009 Sep;21(5):465–70.

34. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nat Genet.* 2013 Nov;45(11):1284–92.

35. Nezos A, Mavragani CP. Contribution of Genetic Factors to Sjögren's Syndrome and Sjögren's Syndrome Related Lymphomagenesis. *J Immunol Res.* 2015;2015:754825.

36. Gottenberg J-E, Cagnard N, Lucchesi C, Letourneur F, Mistou S, Lazure T, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Feb 21;103(8):2770–5.

37. Yao Y, Liu Z, Jallal B, Shen N, Rönnblom L. Type I interferons in Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2013 Mar;12(5):558–66.
38. Maślińska M, Kontny E, Kwiatkowska B. The relationship between the presence of autoantibodies, indicators of local and systemic inflammation, the serum concentration of B-cell activating factor (BAFF) and the intensity of salivary gland infiltration in patients with primary Sjögren's syndrome - a preliminary study. *Reumatologia.* 2015;53(6):321–7.
39. Pourmand N, Wahren-Herlenius M, Gunnarsson I, Svenungsson E, Löfström B, Ioannou Y, et al. Ro/SSA and La/SSB specific IgA autoantibodies in serum of patients with Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1999 Oct;58(10):623–9.
40. Zuo J, Williams AEG, Park Y-J, Choi K, Chan AL, Reeves WH, et al. Muscarinic type 3 receptor autoantibodies are associated with anti-SSA/Ro autoantibodies in Sjögren's syndrome. *J Immunol Methods.* 2016 Oct;437:28–36.
41. Brandt JE, Priori R, Valesini G, Fairweather D. Sex differences in Sjögren's syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms. *Biol Sex Differ.* 2015;6:19.
42. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LTH. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jun;65(6):796–803.
43. Singh AG, Singh S, Matteson EL. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol Oxf Engl.* 2016 Mar;55(3):450–60.
44. Nocturne G, Virone A, Ng W-F, Le Guern V, Hachulla E, Cornec D, et al. Rheumatoid Factor and Disease Activity Are Independent Predictors of Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2016 Apr;68(4):977–85.
45. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005 Nov 14;165(20):2337–44.
46. Fragkioudaki S, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Predicting the risk for lymphoma development in Sjogren syndrome: An easy tool for clinical use. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jun;95(25):e3766.
47. Civilibal M, Canpolat N, Yurt A, Kurugoglu S, Erdamar S, Bagci O, et al. A child with primary Sjögren syndrome and a review of the literature. *Clin Pediatr (Phila).* 2007 Oct;46(8):738–42.
48. Ramos-Casals M, Cervera R, Font J, García-Carrasco M, Espinosa G, Reino S, et al. Young onset of primary Sjögren's syndrome: clinical and immunological characteristics. *Lupus.* 1998;7(3):202–6.

49. An Y, Zhang X, Li Z. [Clinical features of primary Sjogren syndrome in youth]. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2009 Jun 18;41(3):324–7.
50. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Jul;87(4):210–9.
51. Cimaz R, Casadei A, Rose C, Bartunkova J, Sediva A, Falcini F, et al. Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. *Eur J Pediatr*. 2003 Oct;162(10):661–5.
52. Yokogawa N, Lieberman SM, Sherry DD, Vivino FB. Features of childhood Sjögren's syndrome in comparison to adult Sjögren's syndrome: considerations in establishing child-specific diagnostic criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Apr;34(2):343–51.
53. Chebbi W, Ben Salem W, Kllii R, Kessomtini W, Jerbi S, Sfar MH. [Primitive Sjögren syndrome in the elderly: clinical and immunological characteristics]. *Pan Afr Med J*. 2015;20:8.
54. Fauchais AL, Martel C, Gondran G, Lambert M, Launay D, Jauberteau MO, et al. Immunological profile in primary Sjögren syndrome: Clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease. *Autoimmun Rev*. 2010 Jul;9(9):595–9.
55. Solans-Laqué R, López-Hernandez A, Bosch-Gil JA, Palacios A, Campillo M, Vilardell-Tarres M. Risk, predictors, and clinical characteristics of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Dec;41(3):415–23.

ANNEXES

Annexe 1 : comparaison entre les différents critères de classification pour le syndrome de Sjögren (28–31)

	Items	Diagnostic	Exclusion
Première classification européenne 1993 (28)	<p><u>1. Symptômes oculaires (1/3 parmi) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - sensation quotidienne, persistante et gênante d'yeux secs depuis plus de 3 mois - sensation fréquente de "sable dans les yeux" - utilisation de larmes artificielles plus de 3 fois par jour <p><u>2. Symptômes buccaux (1/3 parmi) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - sensation quotidienne de bouche sèche depuis plus de 3 mois - à l'âge adulte, épisodes récidivants ou permanents de gonflement parotidien - consommation fréquente de liquides pour avaler les aliments secs <p><u>3. Signes objectifs d'atteinte oculaire (1/2 positif parmi) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - test de Schirmer ≤ 5 mm/5 minutes - score de Van Bijsterveld ≥ 4 (après examen au vert de Lissamine) <p><u>4. Signes objectifs d'atteinte salivaire (1/3 positif parmi) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - scintigraphie salivaire : retard d'absorption, réduction de concentration ou retard d'excrétion du traceur - sialographie parotidienne : présence de sialectasies diffuses sans obstruction des canaux principaux - flux salivaire sans stimulation ≤ 1.5 ml/15 minutes (0,1 ml/mn) <p><u>5. Signes histologiques</u></p> <p>Sialadénite avec focus score ≥ 1 sur la biopsie de glandes salivaires accessoires (focus score = nombre de foyers par 4 mm² de tissu glandulaire, foyer = agglomérat d'au moins 50 cellules mononucléées)</p> <p><u>6. Auto-anticorps (1/3 parmi)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - anti-SS-A (Ro) ou anti-SS-B (La) - anticorps antinucléaires - facteur rhumatoïde 	Présence de 4/6 items	<ul style="list-style-type: none"> - Infection par le VIH - Lymphome préexistant - Sarcoidose - Réaction du greffon contre l'hôte
Critères consensuels européen-américains 2002 (29)	<p>Idem critères de la première classification européenne de 1993 sauf pour :</p> <p><u>6. Auto-anticorps :</u></p> <p>Présence d'Anticorps anti-SS-A (Ro) et/ou anti-SS-B (La)</p>	<p>Présence de 4/6 items avec présence obligatoire de l'item 5 ou 6</p> <p><u>ou</u></p> <p>Présence de 3 des 4 items objectifs (items 3 à 6).</p>	<p>Idem critères de 1993 et</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents d'irradiation cervicale - Infection par le VHC - Utilisation de médicaments anti-cholinergiques (après une période dépassant de 4 fois la demi-vie).
Critères ACR de 2012 (30)	<p>1. Kerato-conjonctivite sèche avec un score oculaire (OSS : Ocular staining score) ≥ 3 (en absence de gouttes oculaires quotidiennes pour un glaucome, de chirurgie cornéenne ou de chirurgie plastique des paupières dans les 5 ans)</p> <p>2. Sialadénite lymphocytaire avec focus score ≥ 1 sur la biopsie de glandes salivaires accessoires</p> <p>3. Auto-anticorps : anti-SS-A (Ro) et/ou anti-SS-B (La) Ou anticorps antinucléaires avec titre $\geq 1/320$ et facteur rhumatoïde positif</p>	Présence de 2 items sur 3 chez des patients avec des symptômes évocateurs	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents d'irradiation cervicale - Infection par le VHC - Infection par le VIH - Sarcoidose - Amylose - Réaction du greffon contre l'hôte - Maladie associée aux IgG4
Critères ACR/EULAR de 2016 (31)	<p>Sialadénite lymphocytaire avec focus score ≥ 1 sur la biopsie de glandes salivaires accessoires et focus score ≥ 1 foci/4 mm² (score : 3 points)</p> <p>Anticorps Anti-SSA/Ro positif (score: 3 points)</p> <p>Ocular Staining Score ≥ 5 (ou score de van Bijsterveld ≥ 4) pour au moins un œil (score : 1 point)</p> <p>Test de Schirmer ≤ 5 mm/5 min pour au moins un œil (score : 1 point)</p> <p>Flux salivaire sans stimulation $\leq 0,1$ mL/mn (score : 1 point)</p>	Score cumulé sur les 5 items ≥ 4	Idem critères ACR de 2012

Annexe 2 : ESSDAI pour l'évaluation de l'activité du syndrome de Sjögren (12)

SIGNES GENERAUX 3		
<i>Attention : coter « absence d'activité » les signes généraux non liés à la maladie (fièvre d'origine infectieuse, perte de poids volontaire).</i>		
Absence d'activité [0]	Absence de signes généraux	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	Fièvre (37.5° à 38.5°C) / sueurs nocturnes modérées ou intermittentes Amaigrissement involontaire (5 à 10%)	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	Fièvre importante (>38.5°C) / sueurs nocturnes abondantes Amaigrissement involontaire (>10%)	<input type="checkbox"/>

LYMPHADENOPATHIES 4		
Absence d'activité [0]	Absence d'adénopathie ou de splénomégalie	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	- Adénopathies ≥1cm (ou ≥2cm dans la région inguinale)	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	- Adénopathies ≥2cm (ou ≥3cm dans la région inguinale) - Splénomégalie (cliniquement palpable ou à l'imagerie)	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	- Prolifération B maligne actuelle (lymphome, myélome, Waldenström.)	<input type="checkbox"/>

ATTEINTE GLANDULAIRE 2		
<i>Attention : ne pas coter les manifestations glandulaires non liées à la maladie (ex : lithiase, infection...)</i>		
Absence d'activité [0]	Absence d'hypertrophie glandulaire	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	Hypertrophie glandulaire modérée, avec: - Parotidomégalie (≤ 3cm), - Ou hypertrophie modérée des glandes sous-mandibulaire et lacrymales	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	Hypertrophie glandulaire majeure, avec: - Parotidomégalie (>3cm) - ou importante hypertrophie des glandes sous-mandibulaire et lacrymales	<input type="checkbox"/>

ATTEINTE ARTICULAIRE 2		
<i>Attention : ne pas coter les manifestations articulaires non liées à la maladie (ex : arthrose...)</i>		
Absence d'activité [0]	Absence d'atteinte articulaire active	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	Arthralgies des mains poignets chevilles ou pieds avec dérouillage matinal (>30 min)	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	De 1 à 5 synovites sur 28	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	≥ 6 synovites sur 28	<input type="checkbox"/>

ATTEINTE CUTANEE 3		
<i>Attention : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires plutôt qu'à une activité de la maladie, ainsi que, les manifestations cutanées non liées à la maladie.</i>		
Absence d'activité [0]	Absence de manifestation cutanée active	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	Erythème polymorphe	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	Vascularite cutanée limitée(y compris les vascularites urticariennes) ou purpura limité aux pieds et chevilles ou lupus cutané sub-aigu.	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	Vascularite cutanée diffuse (y compris vascularites urticariennes) ou purpura diffus ou ulcère lié à une vascularite.	<input type="checkbox"/>

ATTEINTE PULMONAIRE 5		
Attention : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires plutôt qu'à une activité de la maladie, ainsi que les manifestations pulmonaires non liées à la maladie (ex : tabac...)		
Absence d'activité [0]	Absence de manifestation pulmonaire active	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	Toux persistante ou, atteinte bronchique sans anomalie à la radiographie standard. Ou atteinte interstitielle confirmée par l'imagerie : - Sans dyspnée, - Avec EFR normales	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	Atteinte pulmonaire modérément active: atteinte interstitielle confirmée au TDM (coupes fines) avec • Dyspnée d'effort (NHYA I, II) • Ou anomalies EFR limitées à : - 70% > DLCO ≥40% - ou 80% > CVF ≥ 60%	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	Atteinte pulmonaire très active: atteinte interstitielle confirmée au TDM (coupes fines) avec : • Dyspnée de repos (NHYA III, IV) • Ou anomalies EFR avec: - DLCO < 40% - Ou CVF < 60%	<input type="checkbox"/>

ATTEINTE RENALE 5		
Attention : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires plutôt qu'à une activité de la maladie, ainsi que les manifestations néphrologiques non liées à la maladie (Si une biopsie rénale a été réalisée, ce sont les données histologiques qui doivent être prises en compte pour la cotation de l'activité)		
Absence d'activité [0]	Absence d'atteinte rénale active: - Protéinurie < 0.5g/j, pas d'hématurie, pas de leucocyturie, pas d'acidose. - Ou protéinurie ou insuffisance rénale ancienne stable	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	Atteinte rénale spécifique limitée à : • Acidose tubulaire sans insuffisance rénale • Atteinte glomérulaire : - avec protéinurie (entre 0.5 et 1 g/d) - sans hématurie et sans insuffisance rénale (DFG ≥ 60ml/min)	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	Atteinte rénale modérément active : • Acidose tubulaire avec insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min) • Atteinte glomérulaire : - avec protéinurie (entre 0.5 et 1 g/d) - sans hématurie et sans insuffisance rénale (DFG ≥ 60ml/min) • Ou signes histologiques : - glomérulonéphrite extra membraneuse - infiltrat interstitiel important	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	Atteinte rénale très active : • Atteinte glomérulaire - avec protéinurie > 1.5 g/j - ou hématurie ou insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min) • Ou signes histologiques de : - glomérulonéphrite proliférative - atteinte liée à une cryoglobulinémie	<input type="checkbox"/>

ATTEINTE MUSCULAIRE 6		
Attention : ne pas coter les manifestations musculaires non liées à la maladie (ex : myopathie cortisonique...)		
Absence d'activité [0]	Absence d'atteinte musculaire active	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	Myosite active avec preuve EMG ou histologique, et : - absence de faiblesse musculaire - ou élévation des CPK (N < CPK ≤ 2N)	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	Myosite modérément active avec preuve EMG ou histologique, et : - faiblesse (déficit maximal : 4/5), - ou élévation des CPK (2N < CK ≤ 4N),	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	Myosite très active avec preuve EMG ou histologique, et : - faiblesse (déficit ≤ 3/5) - ou élévation des CPK (>4N)	<input type="checkbox"/>

ATTEINTE NEUROLOGIQUE PERIPHERIQUE 5		
<i>Attention : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires plutôt qu'à une activité de la maladie, ainsi que les manifestations neurologiques périphériques non liées à la maladie</i>		
Absence d'activité [0]	Absence d'atteinte neurologique périphérique active	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	Atteinte neurologique périphérique faiblement active: - Neuropathie axonale sensitive pure (prouvée par l'ENMG) - Névralgie du Trijumeau (V)	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	Atteinte neurologique périphérique modérément active prouvée par l'ENMG - Neuropathie axonale sensitivo-motrice pure sans déficit moteur - Neuropathie axonale sensitive pure associée à une cryoglobulinémie - Ganglionopathie avec ataxie modérée - Polyradiculonévrite (PIDC) avec retentissement fonctionnel modéré (déficit moteur maximal 4/5 ou ataxie modérée) Atteinte des nerfs crâniens d'origine périphérique (sauf trijumeau (V))	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	Atteinte neurologique périphérique très active prouvée par l'ENMG - Neuropathie axonale sensitivo-motrice pure avec déficit moteur $\leq 3/5$ - Atteinte neurologique périphérique liée à une vascularite (ex : mononévrite multiple...) - Ganglionopathie avec ataxie sévère - Polyradiculonévrite (PIDC) avec retentissement fonctionnel sévère (déficit moteur $\leq 3/5$, ou ataxie sévère)	<input type="checkbox"/>

ATTEINTE NEUROLOGIQUE CENTRALE 5		
<i>Attention : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires plutôt qu'à une activité de la maladie, ainsi que les manifestations neurologiques centrales non liées à la maladie.</i>		
Absence d'activité [0]	Absence d'atteinte neurologique centrale active	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	Atteinte neurologique centrale modérément active - atteinte des nerfs crâniens d'origine centrale - névrite optique - lésions de la substance blanche mimant une SEP entraînant des troubles sensitifs ou troubles cognitifs avérés.	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	Atteinte neurologique centrale très active - Vascularite cérébrale (par exemple AVC ou AIT) - convulsions - myélite transverse. - méningite lymphocytaire - lésions de la substance blanche mimant une SEP avec déficit moteur	<input type="checkbox"/>

ATTEINTE HEMATOLOGIQUE 2		
<i>Attention : - pour les anémies, les neutropénies et les thrombopénies, seules les cytopénies auto-immunes sont à prendre à compte. Ne pas coter les cytopénies non liées à la maladie (ex : carenciales, ou cytopénies liées aux traitements comme par exemple les lymphopénies induites par le cyclophosphamide)</i>		
Absence d'activité [0]	Absence de cytopénie auto-immune	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	Cytopénie auto-immune avec: - neutropénie ($1000 < \text{neutrophiles} < 1500/\text{mm}^3$) - ou anémie ($10 < \text{Hémoglobine} < 12\text{g/dl}$) - ou thrombocytopénie ($100.000 < \text{Plaquettes} < 150.000/\text{mm}^3$) Ou lymphopénie ($500 < \text{lymphocytes} < 1000/\text{mm}^3$)	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	Cytopénie auto-immune avec: - neutropénie ($500 \leq \text{neutrophiles} \leq 1000/\text{mm}^3$), - ou anémie ($8 \leq \text{Hémoglobine} \leq 10\text{g/dl}$) - ou thrombocytopénie ($50.000 \leq \text{Plaquettes} \leq 100.000/\text{mm}^3$) Ou lymphopénie ($\leq 500/\text{mm}^3$)	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	Cytopénie auto-immune avec: - neutropénie ($\text{neutrophiles} < 500/\text{mm}^3$), - ou anémie ($\text{Hémoglobine} < 8 \text{g/dl}$) - ou thrombocytopénie ($\text{Plaquettes} < 50.000/\text{mm}^3$),	<input type="checkbox"/>

DOMAINE BIOLOGIQUE 1		
Absence d'activité [0]	Absence des signes biologiques (se trouvant aux niveaux d'activité faible et modérée)	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	- composant monoclonal - ou hypocomplémentémie (C4 ou C3 ou CH50 bas) - ou hypergammaglobulinémie ou taux d'IgG compris entre 16 et 20 g/L	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	- présence d'une cryoglobulinémie - ou hypergammaglobulinémie ou taux d'IgG $> 20 \text{g/L}$ - ou apparition d'une hypogammaglobulinémie ($< 5 \text{g/L}$)	<input type="checkbox"/>

AUTEUR : Nom : ANQUETIL

Prénom : Céline

Date de Soutenance : 7 juin 2017

Titre de la Thèse : Syndrome de Sjögren primitif de l'adulte jeune : données de la cohorte ASSESS

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Médecine interne

Mots-clés : Sjögren, adulte jeune, parotidite, ASSESS

Contexte : Le Syndrome de Sjögren primitif est une maladie auto-immune systémique diagnostiquée généralement entre 40 et 50 ans. La sévérité de la maladie résulte dans l'apparition de manifestations systémiques touchant 20 à 40% des patients. Cette étude cherche à définir un phénotype spécifique de l'adulte jeune et à déterminer si l'âge au diagnostic ≤ 35 ans est un facteur de mauvais pronostic.

Méthode : Les paramètres clinico-biologiques de 393 patients issus de la cohorte ASSESS ont été comparés en fonction de l'âge. 55 patients constituent le groupe ≤ 35 ans et 348 patients le groupe > 35 ans.

Résultats : Il est retrouvé dans le groupe ≤ 35 ans significativement plus de parotidites 29,1% vs 8,31% ($p < 0,001$), d'adénopathies 25,5% vs 11,8% ($p = 0,0065$), d'atteinte cutanée 25,5% vs 11,9% ($p = 0,0067$), de purpura 23,6% vs 9,2% ($p = 0,0017$) et d'atteinte rénale 16,4% vs 4,4% ($p = 0,0026$). Les données biologiques sont une hypergammaglobulinémie chez 60,78% des patients ≤ 35 ans contre 26,62% ($p < 0,001$), un facteur rhumatoïde élevé chez 41,5% vs 20,2% ($p < 0,001$), une fraction du C3 basse dans 18,9% vs 9,1% ($p = 0,032$) et une fraction du C4 basse dans 54,7% vs 40,2% ($p = 0,048$). Les patients ≤ 35 ans ont plus fréquemment des auto-anticorps avec 86,5% d'anticorps anti-nucléaires contre 73,1% ($p = 0,0383$), 84,6% d'anticorps anti-SSA contre 54,4% ($p < 0,001$), 57,7% d'anti-SSB contre 29,7% ($p < 0,001$). Il n'y a pas de différence entre les deux groupes concernant la présence d'un syndrome sec oculo-buccal objectif, une atteinte musculaire, neurologique, pulmonaire, le taux de lymphomes prévalents ou la présence d'une cryoglobuline. L'analyse de la variation du score d'ESSDAI entre l'inclusion et la fin du suivi prospectif à 5 ans montre une évolution du score significativement différente entre les deux groupes ($p = 0,0047$) avec une évolution positive (0,7233) non significative ($p = 0,26$) pour les patients ≤ 35 ans et une évolution négative (-1,2651) significative chez les patients > 35 ans ($p < 0,0001$).

Conclusion : Les caractéristiques associées au phénotype jeune sont des facteurs de risque connus de maladie systémique sévère. L'évolution différente du score d'activité ESSDAI entre deux groupes de patients est retrouvée pour la première fois. L'âge est un facteur simple et constitutionnel qui permet d'identifier un groupe homogène de patients à risque nécessitant un suivi rapproché.

Composition du Jury :

Président : Professeur Eric HACHULLA

Asseseurs : Docteur Hélène MAILLARD, Docteur Vincent SOBANSKI, Professeur Pierre-Yves HATRON (Directeur de thèse)