

Physiopathologie, diagnostic et prise en charge thérapeutique au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren

Pr. Patrick MERCIÉ
Service de Médecine Interne
Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux
UMFCS – INSERM U897 - ISPED
Université Bordeaux Segalen



UNIVERSITÉ
BORDEAUX
S E G A L E N



UNIVERSITÉ DE
BORDEAUX



C·H·U
Hôpitaux de Bordeaux

Historique

- Le syndrome décrit par le Dr. Henrik **SJÖGREN** en **1933** était défini par l'association d'une kérato-conjonctivite sèche, d'une xérostomie et d'une polyarthrite rhumatoïde
- Cette observation succédait à celle de **GOUGEROT** qui en **1926** avait décrit l'association d'une sécheresse buccale à un syndrome sec touchant les muqueuses conjonctivale, nasale et vaginale avec possibilité de dysfonctionnement endocrinien.
- Actuellement la définition a été modifiée en raison de l'association possible avec différentes MAI autres que la PR mais **le syndrome sec reste un des éléments fondamentaux du diagnostic**

Chronologie

Table 1. Sjögren's syndrome—a new disease.

1888	Single case reports by Hadden and Rowlands
1892	Case report and histology described by Miculicz
1926	Three patients described by Gougerot
1928	Link with arthritis reported by Houwer
1933	Sjögren's thesis describing 19 patients with 'keratoconjunctivitis sicca'
1946	Sjögren's thesis translated into English
1953	The term 'Sjögren's syndrome' becomes established in the literature
1965	Primary versus secondary Sjögren's syndrome described
1970s	Autoantibodies Ro (SS-A) and La (SS-B) described. Routine diagnostic tests available in 1990s
1980s and 1990s	Extraglandular manifestations
1990s	Trials of disease-modifying drugs
1993	The preliminary European criteria
2002	The revised American–European consensus criteria

Epidémiologie

- Fréquente
- 0,1% à 0,4% de la population
- 100 000 à 200 000 malades en France
- Deuxième maladie auto-immune systémique derrière la polyarthrite rhumatoïde
- Plus souvent les femmes
- Sex-ratio : 1 homme/9 femmes
- Pic de fréquence: 50 ans

Au croisement des maladies auto-immunes et du lymphome

Affections auto-immunes associées :

- Lupus, PR,...
- Thyroïdite
- Cirrhose biliaire primitive

Syndrome de Sjögren

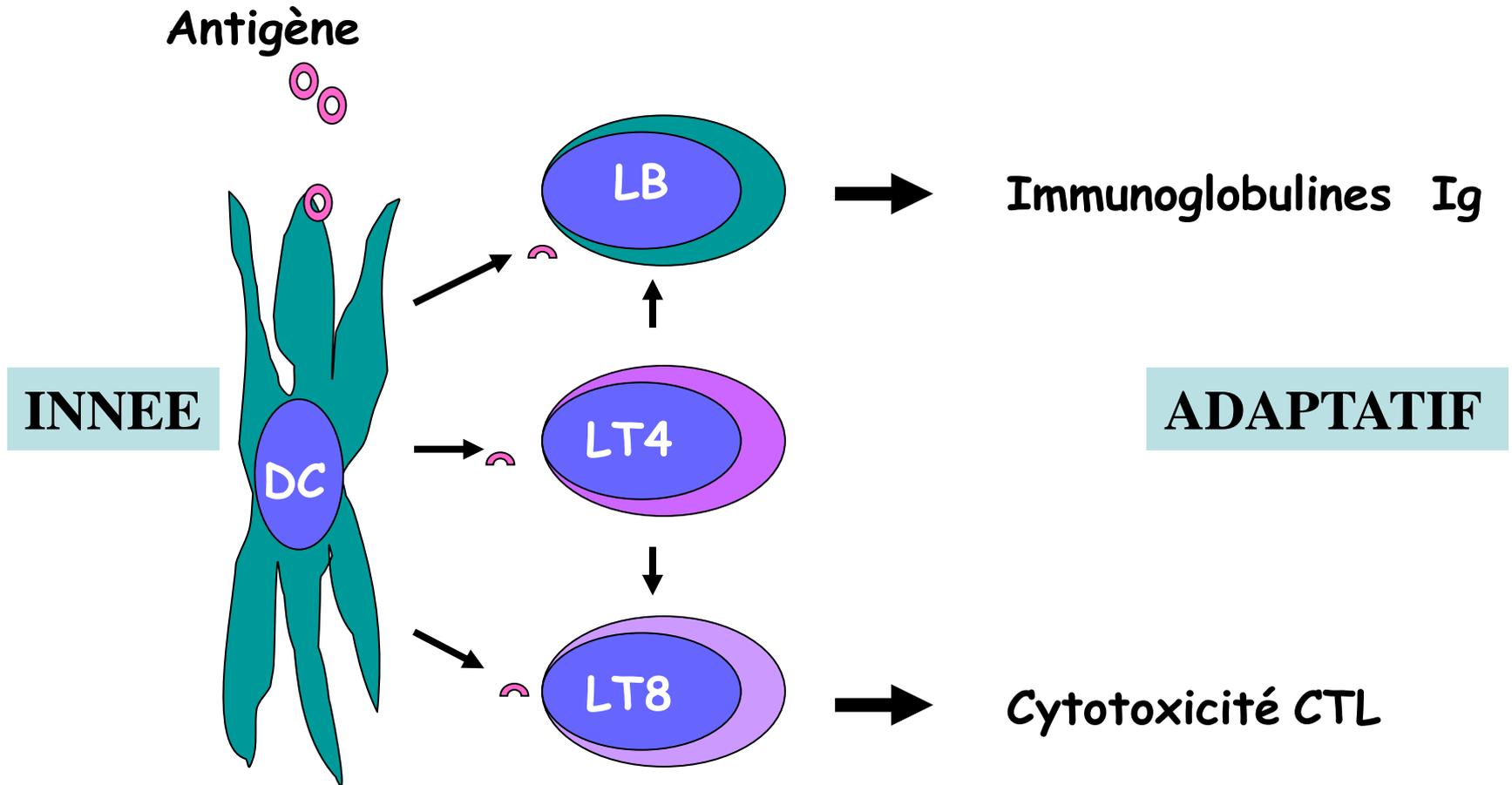
Lymphome B



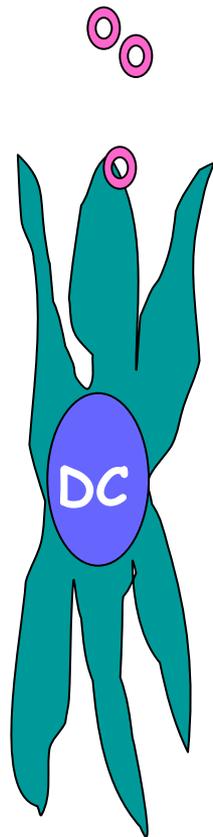
Mannoussakis Arthritis Rheum 2004;50:882-91
Schofield RH Clin Exp Rheumatol 1996;14:321-30
Kassan 1978, Ann Intern Med;89:888-92
Zintzaras 2005 Arch Intern Med;165:2337-44

BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Fonctionnement normal du système immunitaire



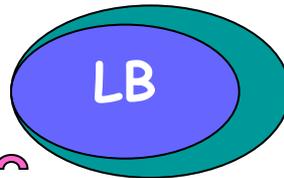
Auto-antigène



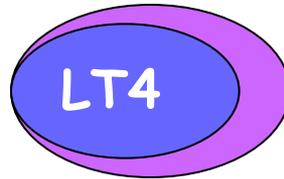
Anomalie biologique



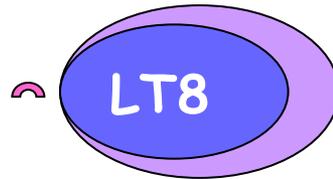
Auto-anticorps



Lymphocyte T4 auto-réactif



Lymphocyte T8 auto-réactif



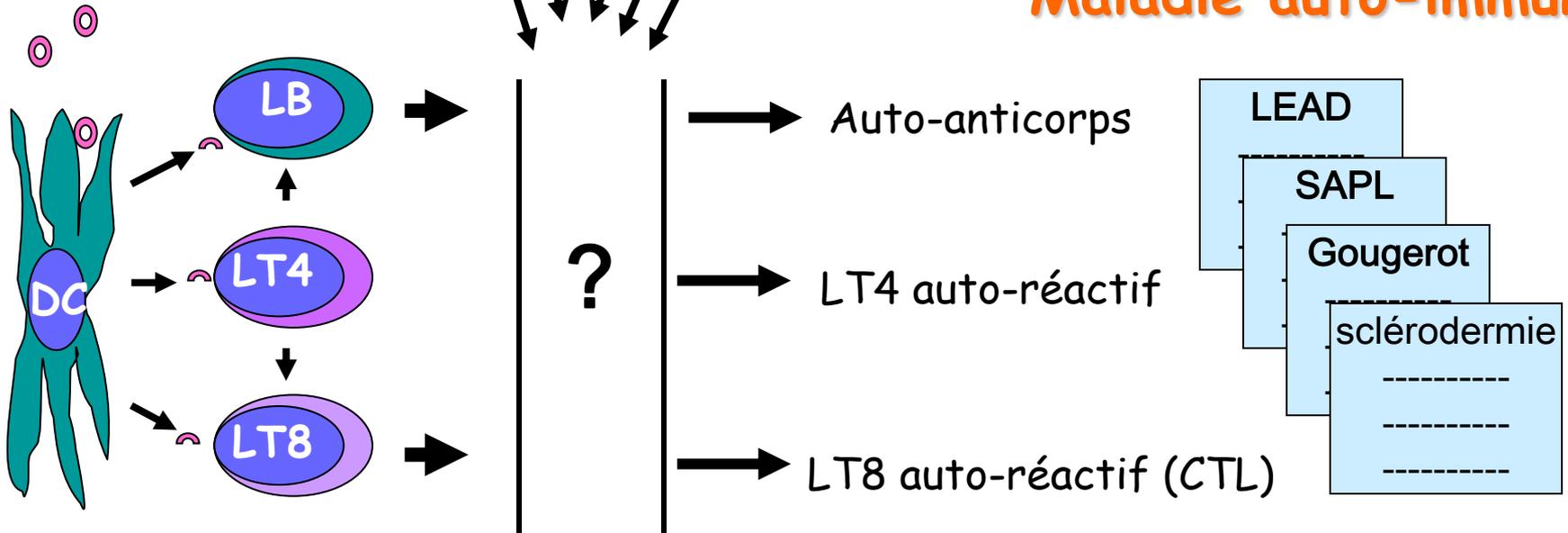
Physiopathologie des MAI

Rupture de la tolérance immunitaire

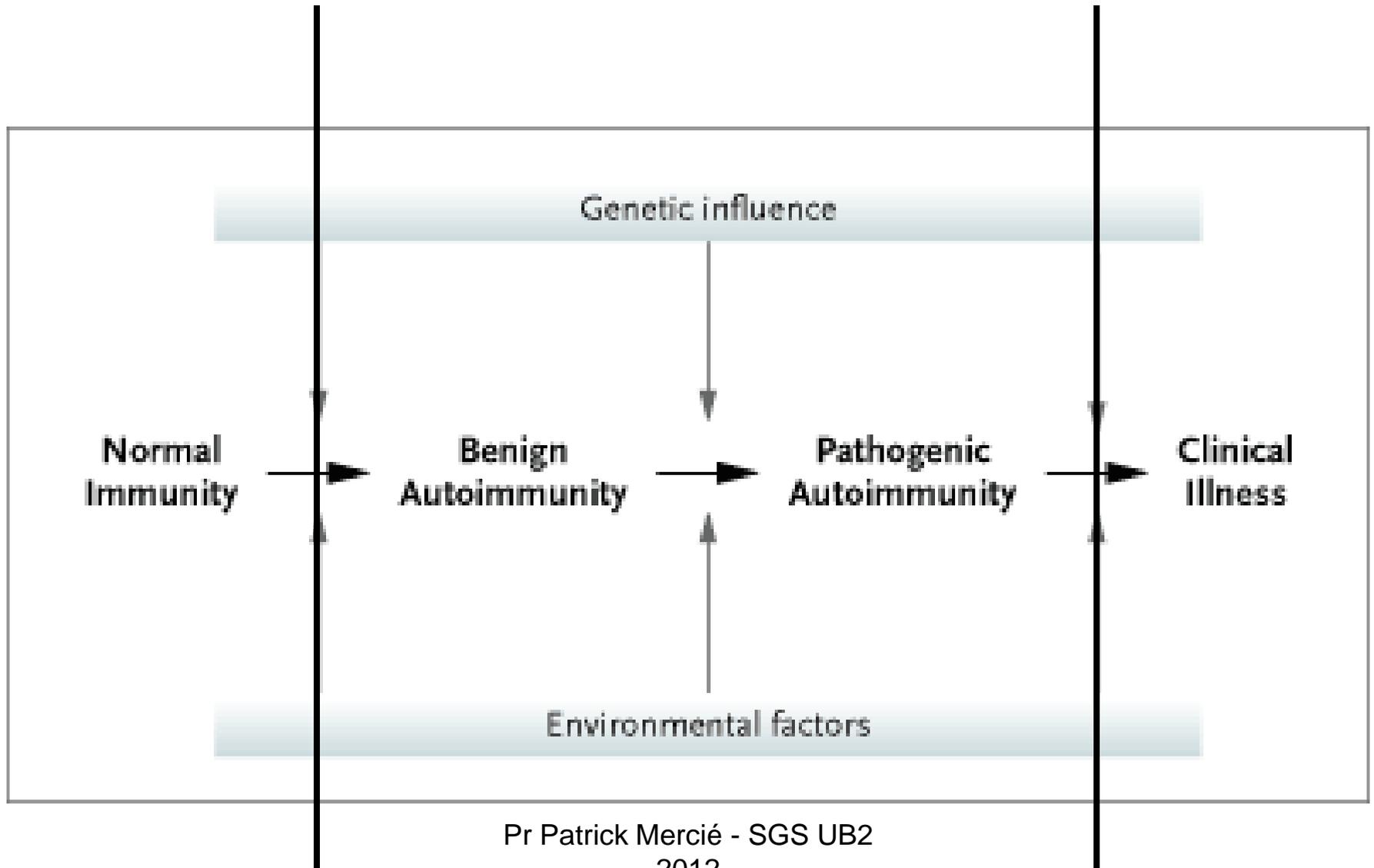
Facteurs génétiques
Facteurs infectieux
(EBV, CMV ...)

Facteurs environnementaux
Facteurs médicamenteux
Facteurs hormonaux (oestrogènes)

Maladie auto-immune



Dynamique des MAI



Physiopathologie

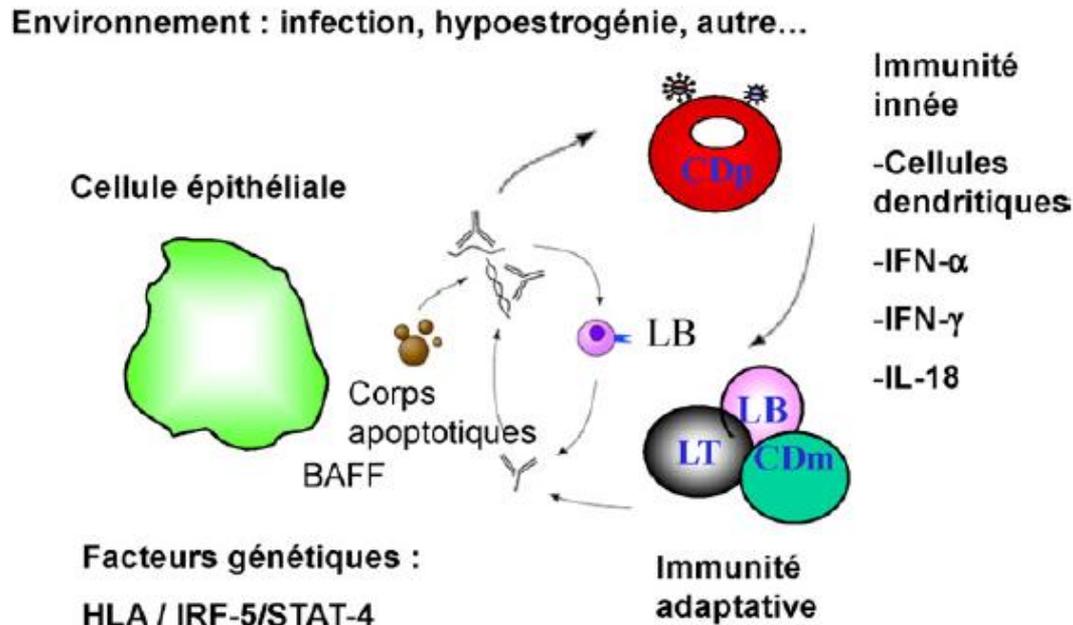


Fig. 1. Scénario actuel concernant la physiopathologie du syndrome de Sjögren primitif

CDm : cellule dendritique myéloïde ; CDp : cellule dendritique plasmacytoïde ; LB : lymphocyte B ; LT : lymphocyte T ; IFN : interféron ; IL : interleukine ; BAFF : *B-cell activating factor of the TNF family* ; IRF : *interferon regulatory factor* ; STAT : *signal transducer and activator of transcription* ; HLA : *human leucocyte antigen*.

Pathogenèse SGS

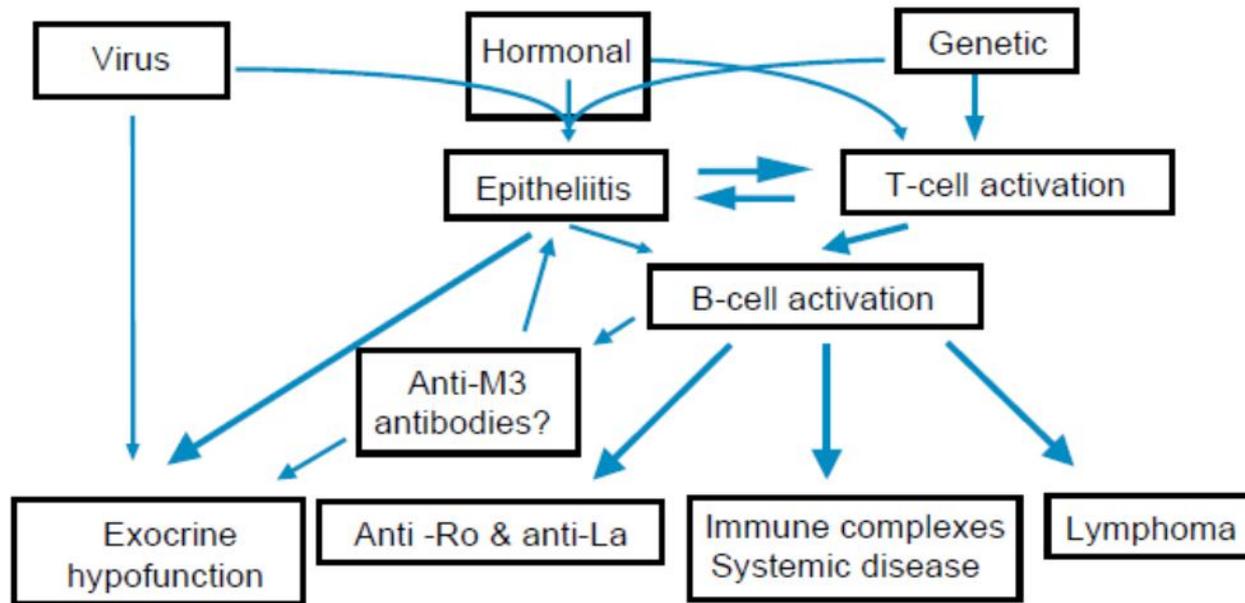


Figure 2. Hypothetical model for the pathogenesis of Sjögren's syndrome. Central to the pathogenesis is the activated epithelial cell (epitheliitis) with virus infection on a background of hormonal and genetic factors acting as a possible trigger. The thickness of the arrows is proportional to the evidence base in support of that part of the mechanism. Note that if the presence of anti-M3 antibodies were confirmed, they could be central to the pathogenesis of both the epitheliitis and the exocrine hypofunction.

Interactions B et T

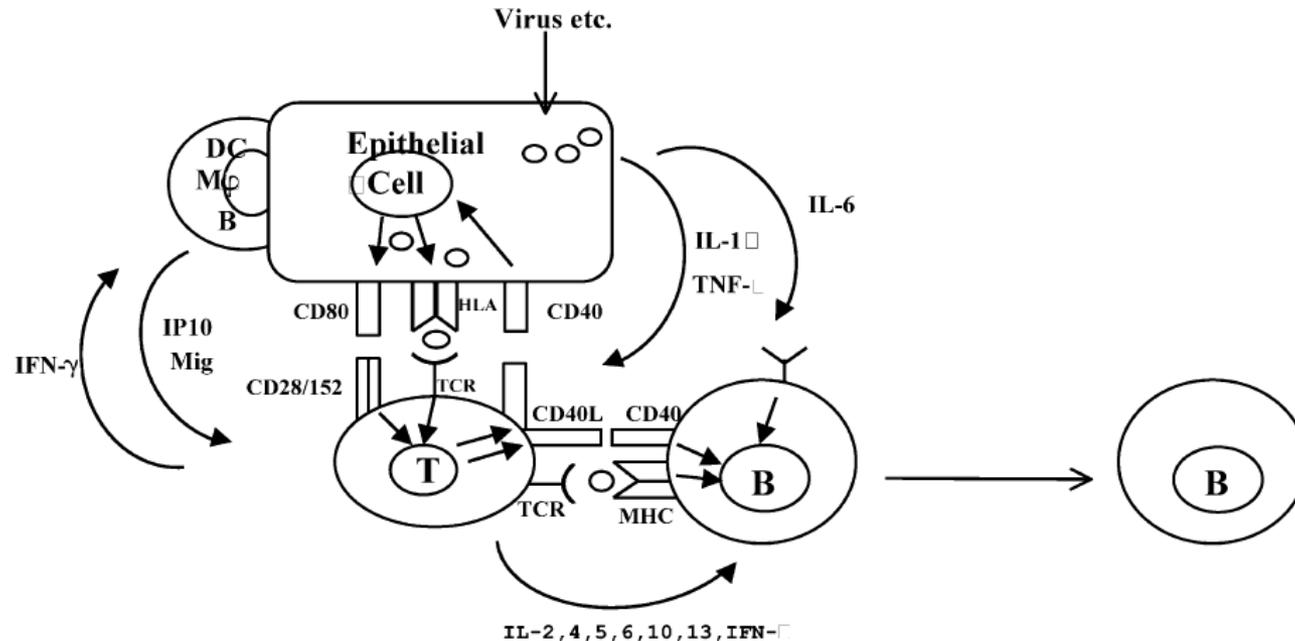


Fig. 1. **Interaction among Epithelial cells, T cells and B cells in lymphoepithelial lesions.** Epithelial cells activated by viral infection or other causes can aberrantly express HLA molecules along with antigens. CD4 T cells may be stimulated by these molecules to express CD40L. The interaction of CD40L with CD40 may then upregulate the expression of CD80 on epithelial cells, which in turn may stimulate CD4 T cells by binding to CD28. Working together, both stimuli, from TCR and CD28, may strongly activate CD4 T cells, which may stimulate B cells through the CD40L–CD40 interaction. Various cytokines and chemokines may be involved in each step. B cells will proliferate in these settings in lymphoepithelial lesions. These complicated interactions may allow these three kinds of cells to live cooperatively in lymphoproliferative lesions and not undergo apoptosis.

Progression du SGS

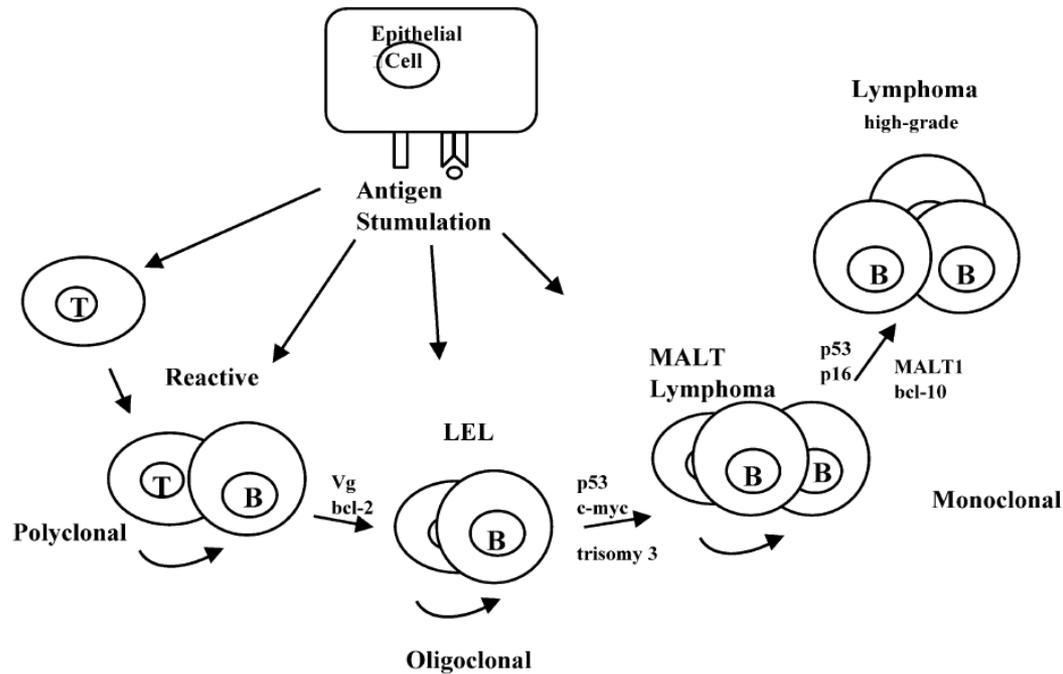


Fig. 2. Disease Progression of Sjögren's syndrome from polyclonal to oligoclonal to monoclonal lymphoproliferation. The disease process starts when CD4 T cells are stimulated by antigens from epithelial cells. A small focus of lymphocyte infiltration will be polyclonal, consisting of both T and B cells. The growth advantage of B cells will be facilitated by cellular events such as the usage of the Vg germ-line gene or overexpression of bcl-2 or related proteins, as well as by antigen stimulation. These events cause aggressive oligoclonal B cell lymphoproliferation, which is typically observed in lymphoepithelial lesions (LEL). If a cell undergoes genetic events, such as p53 mutation, c-myc amplification, or trisomy 3, that cell may be transformed to a MALT lymphoma. Furthermore, genetic alterations, including gene mutations and/or translocations, will facilitate the progression of low-grade MALT lymphoma to more malignant high-grade lymphoma. The multi-step process caused by antigen stimulation and genetic events is considered to be critical for disease progression in SS.

DIAGNOSTIC

Critères consensuels Européens-Américains

1. Sécheresse oculaire subjective
2. Sécheresse buccale subjective
3. Sécheresse oculaire objective
4. Sécheresse buccale objective
5. Signes histologiques sialadénite

Focus score ≥ 1 sur la BGSA = grade ≥ 3 de la classification de Chisholm

6. Auto-anticorps
 - ◆ Anti-Ro/SSA
 - ◆ Anti-Ro/SSA et Anti-La/SSB

SS primaire:

4 items sur 6 avec au moins 1 critère immunologique (5 et/ou 6) :
sensibilité 97,4% spécificité 95,2%

ou la présence de 3 des 4 items objectifs (items 3 à 6)

SS secondaire: item 1 ou 2 associé à 2 des items 3, 4, 5

Consensus Américano-Européen

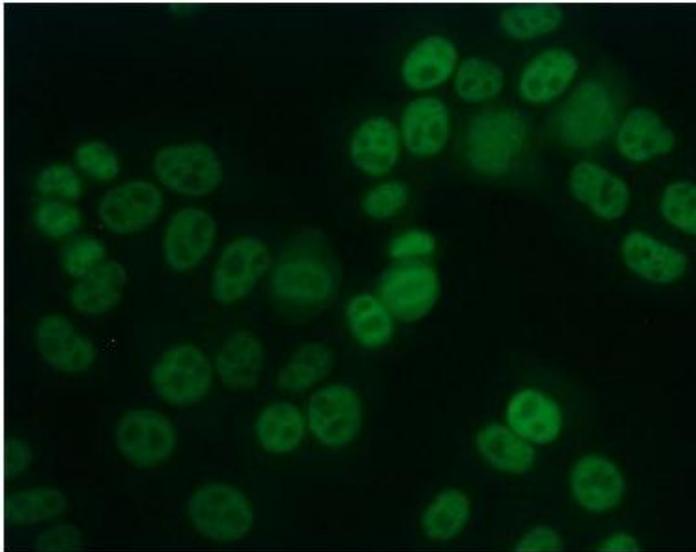
Table 2. American–European Consensus Group Classification criteria for Sjögren’s syndrome.⁵

I	Ocular symptoms: 1. Have you had daily, persistent, troublesome dry eyes for more than 3 months? 2. Do you have a recurrent sensation of sand or gravel in the eyes? 3. Do you use a tear substitute more than 3 times a day?
II	Oral symptoms 1. Have you had a daily feeling of dry mouth for more than 3 months? 2. Have you had recurrently or persistently swollen salivary glands as an adult? 3. Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry foods?
III	Positive Schirmer’s I test or Rose Bengal score
IV	Abnormal lower lip biopsy (focus score ≥ 1)
V	Positive result for unstimulated whole salivary flow (≤ 1.5 ml in 15 min)
VI	Antibodies to Ro (SS-A) or La (SS-B), or both

Exclusions: any patient with past head and neck radiation treatment, hepatitis C infection, acquired immunodeficiency disease (AIDS), pre-existing lymphoma, sarcoidosis, graft versus host disease, use of anticholinergic drugs.

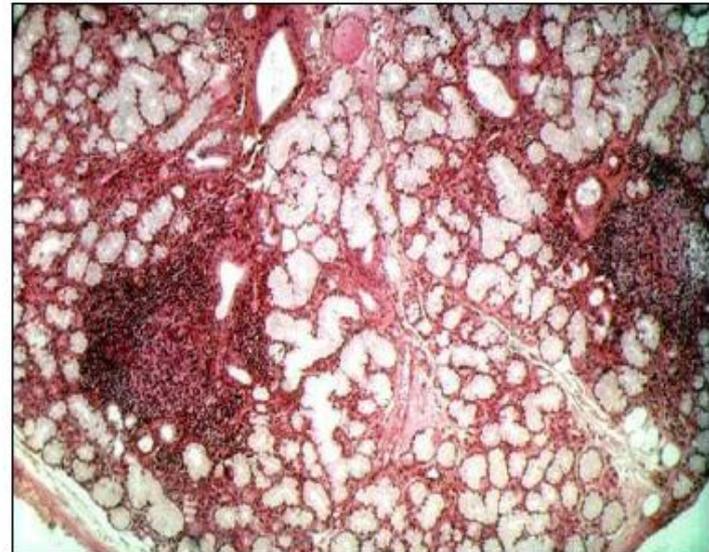
Critères « immunologiques » nécessaires

AC anti Ro/SSA et/ou La/SSB



Fluorescence mouchetée
finement granulaire (SSA,
SSB)

Sialadénite lymphocytaire



Le score de Chisholm et Mason (III et IV) :
- III : 1 amas de 50 lymphocytes dans 4 mm²
- IV \geq 1 amas

Le focus score \geq 1 amas de 50 lymphocytes dans 4 mm²

Bilan auto-immun

- **Les anticorps antinoyaux (50-80%)**
- **Les facteurs rhumatoïdes (50-80%)**

- **Anticorps anti-SSa (Ro) : 50-80%**
- **Anticorps anti-SSb (La)** n'apparaissent quasi-exclusivement que chez des malades ayant déjà des anticorps anti-SSa (30-60% des SGS primitifs, assez spécifiques)

- **Les anticorps anti-bêta-fodrine**
 - Sensibilité : 70%
 - Spécifique: 93%

Bilan biologique

- Cytopénies
- Peu de syndrome inflammatoire
- Autres anomalies biologiques (hypokaliémie...)
- Immunoglobuline monoclonale (10-15% des SS)
- Cryoglobulinémie mixte de type II ou III (5-15%)

Principales causes des grandes hypergammaglobulinémies polyclonales

- Parasitoses chroniques (leishmaniose...)
- Infection par le VIH
- Hépatopathie chronique non spécifique et auto-immune (Cirrhose, CBP, hépatites chroniques autoimmunes)
- Sarcoïdose
- Infections bactériennes chroniques (endocardites...)
- Syndrome de Sjögren
- Lupus érythémateux systémique
- Lymphoproliférations chroniques (maladie de Castleman...)

Score Européen d'activité (ESSDAI)

Score européen d'activité de la maladie : Euler Sjögren Syndrome Disease Activity index (ESSDAI) [13].

SIGNES GÉNÉRAUX : poids du domaine : 3 points

Attention : coter « absence d'activité » les signes généraux non liés à la maladie (fièvre d'origine infectieuse, perte de poids volontaire).

Absence d'activité [0]	Absence de signes généraux	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	Fièvre (37,5°C 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"/>

LYMPHADÉNOPATHIES : 4 points

Absence d'activité [0]	Absence d'adénopathie ou de splénomégalie	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	Adénopathies ≥ 1 cm (ou ≥ 2 cm dans la région inguinale)	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	Adénopathies ≥ 2 cm (ou ≥ 3 cm 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 points

Attention : ne pas coter les manifestations glandulaires non liées à la maladie (par exemple, lithiase, infection...)

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 (> 3 cm) Ou importante hypertrophie des glandes sous-mandibulaire et lacrymales	<input type="checkbox"/>

ATTEINTE ARTICULAIRE : 2 points

Attention : ne pas coter les manifestations articulaires non liées à la maladie (par exemple, arthrose...)

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 ≥ 6 synovites sur 28	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]		<input type="checkbox"/>

ATTEINTE CUTANÉE : 3 points

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

Absence d'activité [0]	Absence de manifestation cutanée active	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	Érythème 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 points

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 (par exemple, 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 RÉNALE : 5 points

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 : <input type="checkbox"/> 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 extramembraneuse Infiltrat interstitiel important
Activité élevée [3]	Atteinte rénale très active : <input type="checkbox"/> 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

ATTEINTE MUSCULAIRE : 6 points

Attention : ne pas coter les manifestations musculaires non liées à la maladie (par exemple, 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 : <input type="checkbox"/> Absence de faiblesse musculaire Ou élévation des CPK ($N < CPK \leq 2N$)
Activité modérée [2]	Myosite modérément active avec preuve EMG ou histologique, et : <input type="checkbox"/> Faiblesse (déficit maximal : 4/5) Ou élévation des CPK ($2N < CK \leq 4N$)
Activité élevée [3]	Myosite très active avec preuve EMG ou histologique, et : <input type="checkbox"/> Faiblesse (déficit ≤ 3/5) Ou élévation des CPK (> 4N)

ATTEINTE NEUROLOGIQUE PÉRIPHÉRIQUE : 5 points

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

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 sensitivomotrice pure sans déficit moteur Neuropathie axonale sensitive pure associée à une cryoglobulinémie Ganglionopathie avec ataxie modérée PIDC avec retentissement fonctionnel modéré (déficit moteur maximal 4/5 ou ataxie modérée)	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	Atteinte des nerfs crâniens d'origine périphérique (sauf trijumeau (V)) 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 (par exemple, 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 points

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

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 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 HÉMATOLOGIQUE : 2 points

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 (par exemple, carentielles, ou cytopénies liées aux traitements comme par exemple les lymphopénies induites par le cyclophosphamide)

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 (neutrophiles < 500/mm ³) Ou anémie (Hémoglobine < 8 g/dl) Ou thrombocytopénie (Plaquettes < 50 000/mm ³)	<input type="checkbox"/>
DOMAINE BIOLOGIQUE : 1 point		
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 g/L Ou apparition d'une hypogammaglobulinémie (< 5 g/L)	<input type="checkbox"/>

Le score de chaque domaine se calcule en multipliant le poids du domaine (3 pour les signes généraux par exemple) par le niveau d'activité (évalué de 0 [absence d'activité] à 3 [activité élevée]). Le score total est la somme de tous les domaines.

SYNDROMES SECS SECONDAIRES

Les différentes causes de syndrome sec

- Les médicaments, surtout les psychotropes
- Le vieillissement
- Le port prolongé de lentilles de contact
- Certains syndromes anxio-dépressifs
- Les antécédents de radiothérapie cervico-faciale
- Le diabète décompensé
- L'amylose
- La sarcoïdose
- La réaction du greffon contre l'hôte
- Le syndrome de Goujerot-Sjögren primitif ou secondaire

Les médicaments diminuant la sécrétion lacrymale ou salivaire

action importante

- Atropine
- Antidépresseurs imipraminiques
- Antidépresseurs IMAO
- Tous les neuroleptiques
- Antiparkinsoniens atropiniques
- Analogues morphiniques
- Antalgiques opiacés faibles
- Toxine botulique de type A
- Anti-arythmique de classe 1a
- Antihistaminiques anticholinergiques
- Antiacnéiques avec de l'isotrétinoïne
- Toxiques, substances addictives
tabac, extasy, canabis, cocaïne

Les médicaments diminuant la sécrétion lacrymale ou salivaire

action modérée

- Bêta-bloquants
- Alpha-bloquants
- Inhibiteurs calciques
- Toutes les benzodiazépines
- Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
- Antihistaminiques H1
 - *Zyrtec, clarytine*
- Certains antirétroviraux
 - *Crixivan, norvir, videx*

PRÉSENTATION CLINIQUE DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

Le syndrome sec

- XEROPHTALMIE Schirmer < 9 mm en 5 minutes
- XEROSTOMIE Flux salivaire total < 0,9 ml en 15 minutes

- SECHERESSE VAGINALE



- SECHERESSE CUTANEE

- Et autres localisations (ORL, trachéales, digestives)

- **Les douleurs articulaires ou musculo-articulaires**
- **La fatigue**
- **Les complications les plus fréquentes:**
 - **Complications du syndrome sec buccal:** caries, déchaussement des dents, mycose (candidose) buccale
 - **Complications du syndrome sec oculaire:** kérato-conjonctivite sèche
 - Hypertrophie parotidienne (souvent indolore) (LMNH bas grade?) IRM fait le diagnostic différentiel
 - **Syndrome de Raynaud**
 - **Atteinte du SNC** (vascularite, cryoglobulinémie, infiltrat lymphoïde, auto-ac...)
 - **Purpura vasculaire**
 - **Adénopathies**
 - **Myosite**
 - **Apparition d'un syndrome dépressif**

- **Les complications plus graves sont plus rares :**
 - **La pneumopathie lymphoïde**
 - **Atteinte rénale**
 - Néphropathie interstitielle
 - Glomérulonéphrite (associée cryoglobulinémie)
 - **Les atteintes sévères du SNP** sont rares (PN sensitivo-motrices ou surtout de mononeuropathies multiples font évoquer une vascularite ou une cryoglobulinémie)
 - **Les atteintes inflammatoires du SNC** (vascularite ou processus de démyélinisation)

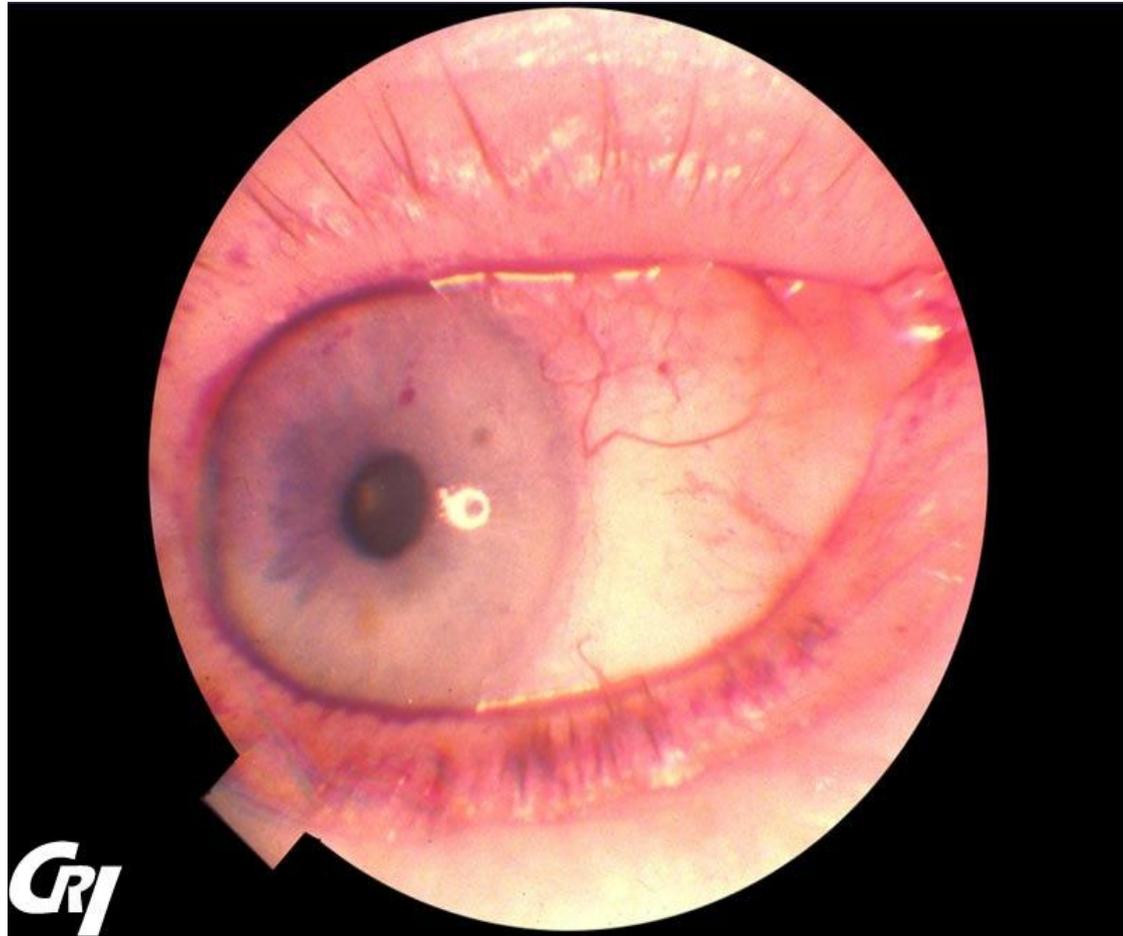
Test de Schirmer:

Syndrome sec oculaire (xérophtalmie). Une bandelette de buvard est placée dans le cul-de-sac lacrymal inférieur.

Après 5 minutes, la longueur de la bandelette humidifiée est mesurée. **Le test est considéré comme pathologique si la zone humidifiée par les larmes (sans anesthésie) est inférieure à 9 mm (après 5 minutes)**



Le test au rose Bengale: (kérato-conjonctivite sèche): le rose Bengale est un colorant vital (aniline) qui se fixe sur les zones dévitalisées de l'épithélium cornéen et conjonctival. Ainsi, il permet de révéler les zones lésées par la sécheresse



Syndrome sec buccal (xérostomie)

langue « rôtie » avec une atrophie papillaire et quelques fissurations de la surface linguale



CRJ

Hypertrophie des glandes parotides

parotidomégalie homogène



Hypertrophie des glandes parotides

parotidomégalie. L'importance de l'hypertrophie pourrait justifier la recherche d'un lymphome de la parotide



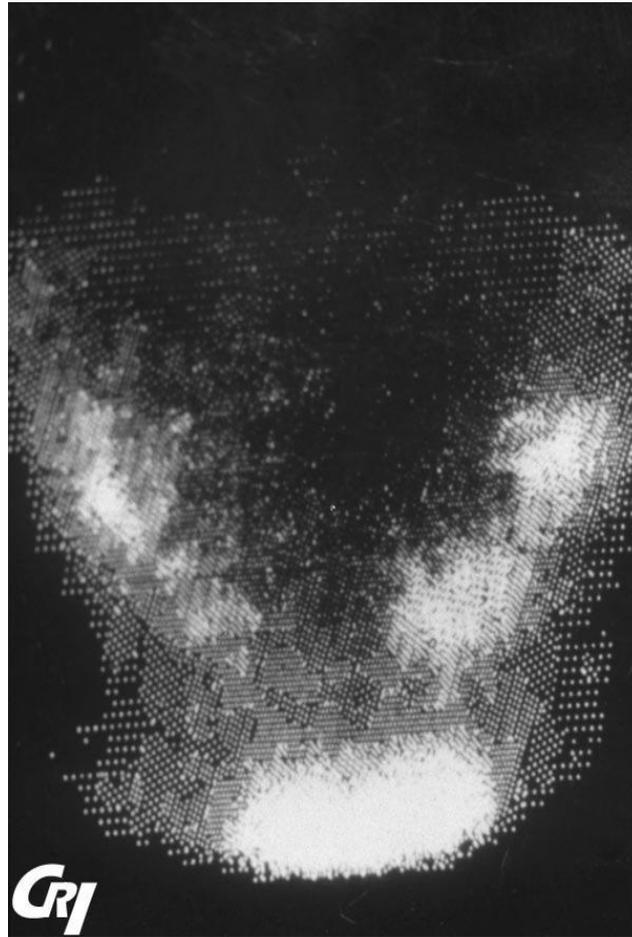
Sialographie de la parotide

Avec un produit de contraste hydrosoluble, près de 60% à 80% des SGS ont une sialographie pathologique caractérisée par une dilatation pathologique des canalicules, mais le sialogramme peut être normal chez 20% des patients



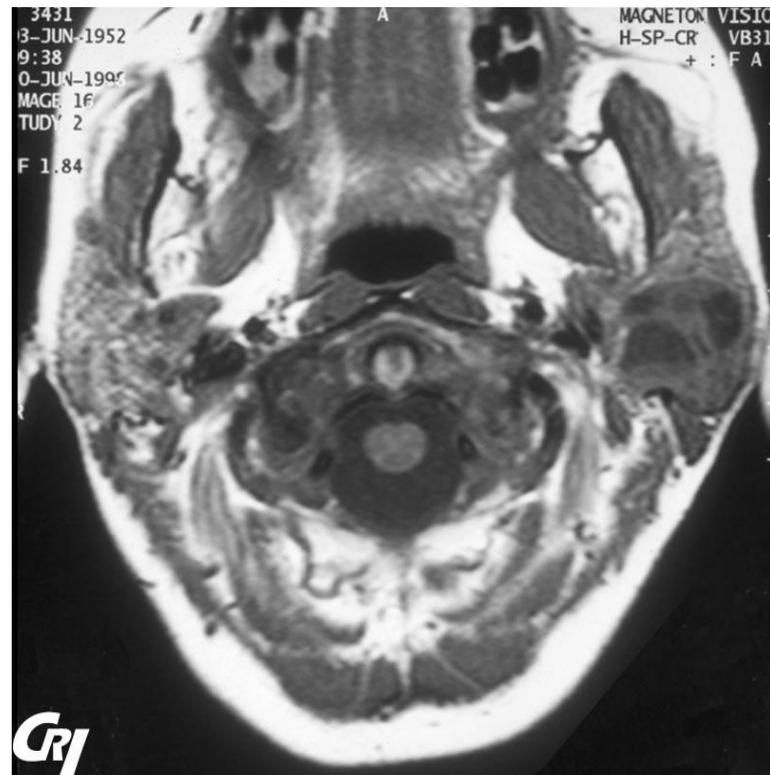
Scintigraphie salivaire

au pertechnetate de sodium ^{99}Tc



A-B: IRM des parotides

(coupes axiales) (A: séquence T1 – B: séquence T2): hypertrophie inhomogène nodulaire de la glande avec une dilatation des canalicules (noire en A, blanche en B)



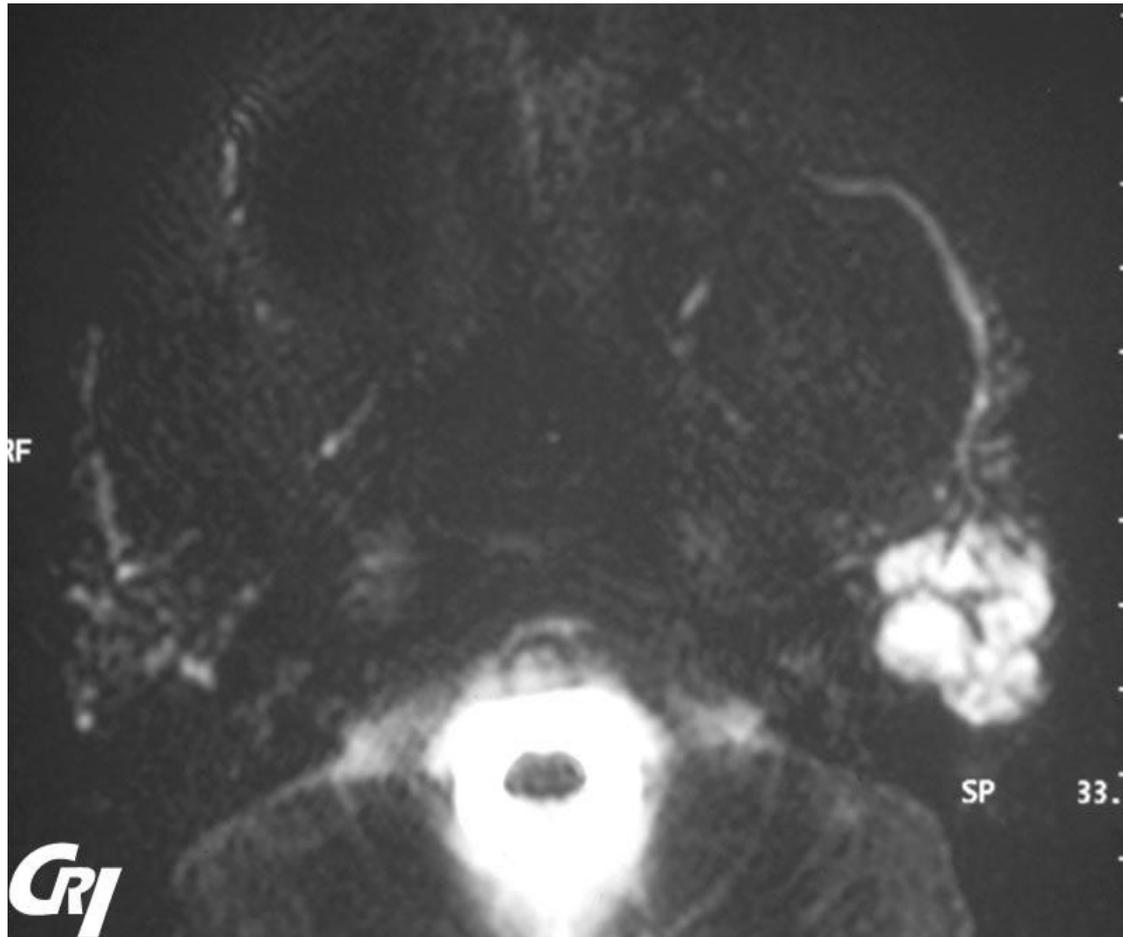
IRM des parotides

(coupes frontales), séquence T2: hypertrophie inhomogène nodulaire de la glande avec une dilatation des canalicules



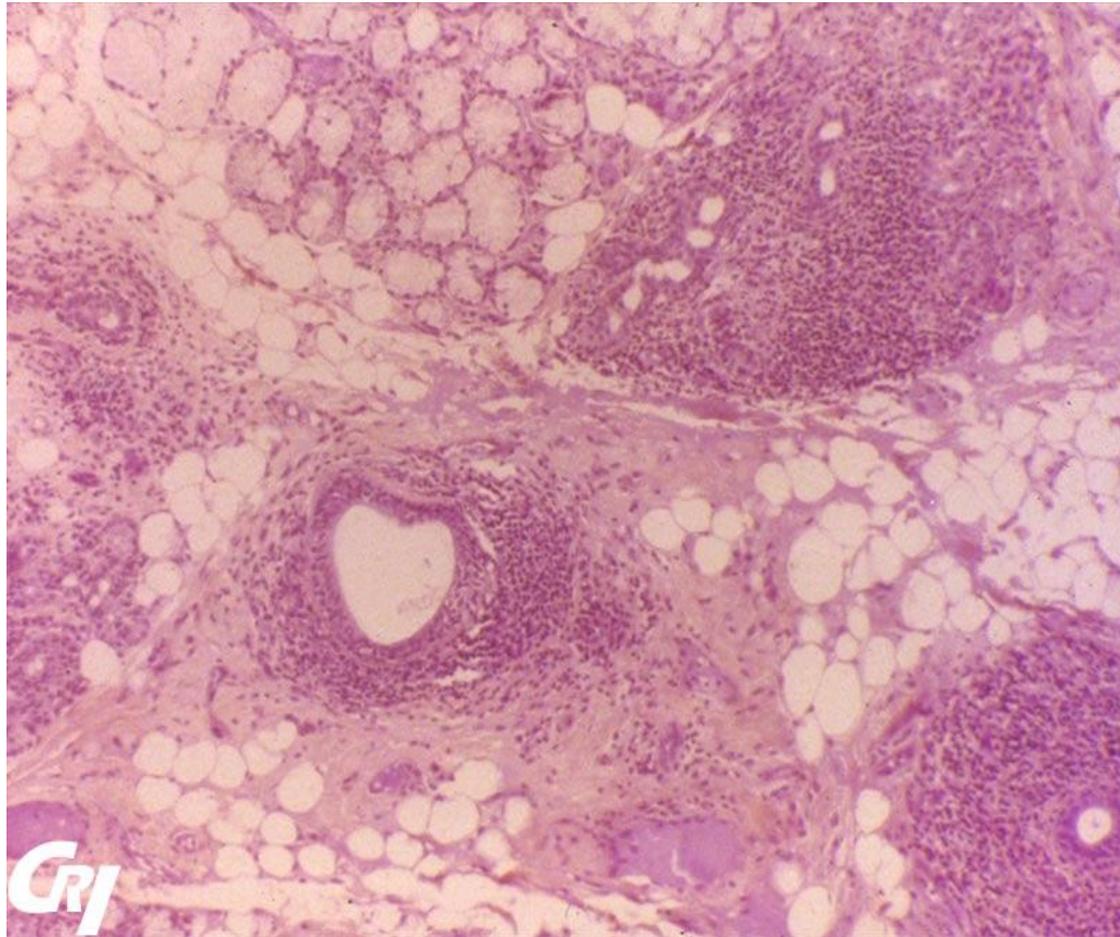
Sialo-IRM des parotides

(séquence fast-spin-echo TE1000) coupe axiale: les canaux intra et extra-glandulaires et les cavités glandulaires peuvent être explorés; la sialo-IRM permet d'observer des irrégularités et une réduction de calibre des canaux et de différentes dilatations canaliculaires de taille variable



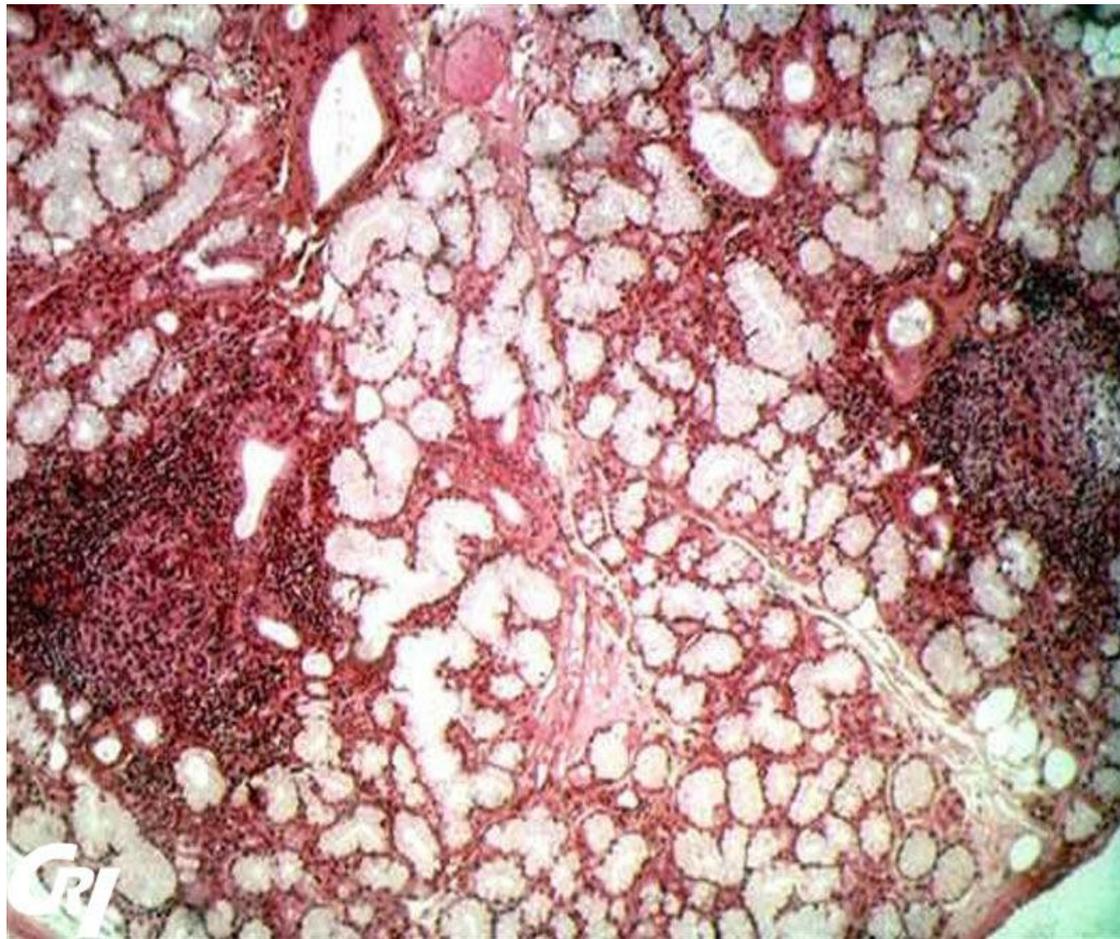
Histologie des glandes salivaires (biopsie des GSA).

Infiltrat lymphocytaire nodulaire en amas (> 50 cellules) – type grade IV de Chisholm et Mason



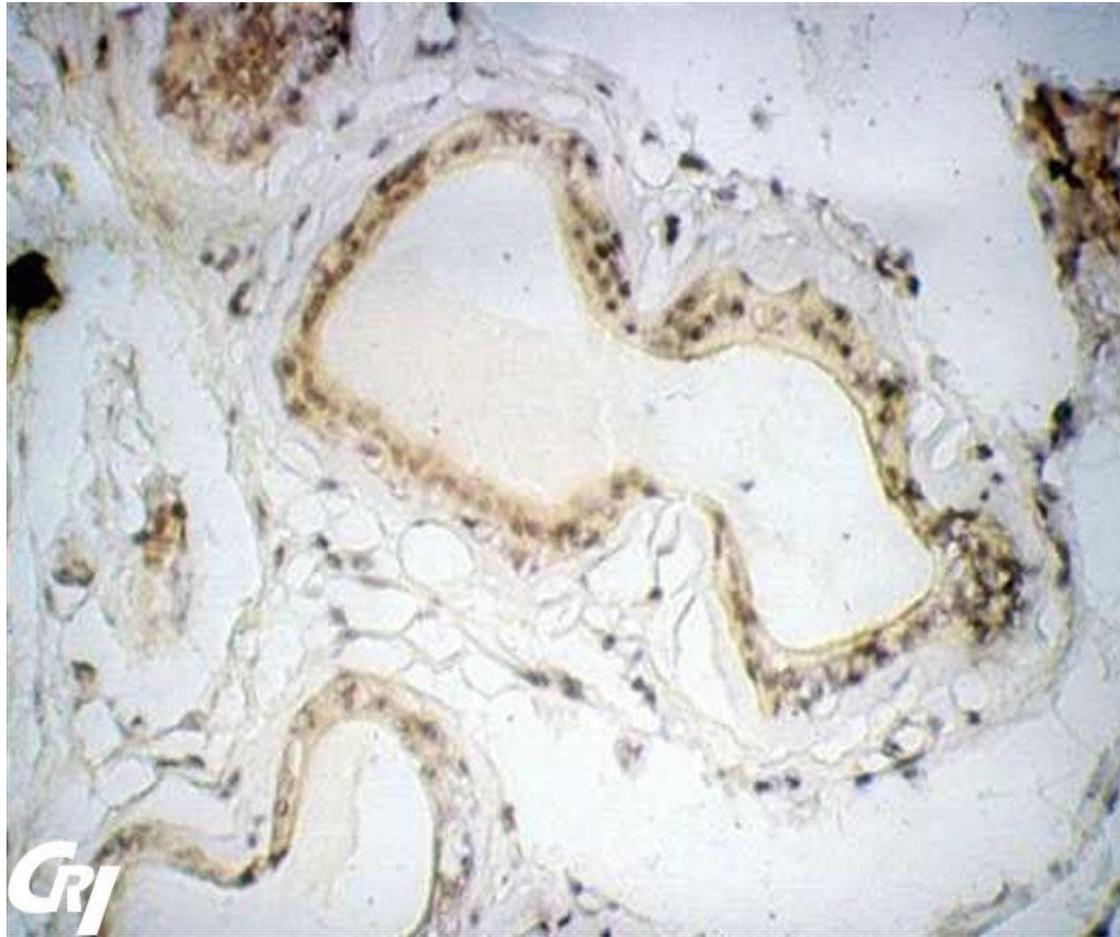
Histologie des glandes salivaires

infiltrat lymphocytaire de grade IV de Chisholm et Mason



Histologie des glandes salivaires

expression de P53 par les cellules épithéliales canaliculaires et glandulaires (acinus)



Purpura vasculaire hyperglobulinémique de Waldenström touchant surtout les membres inférieurs



Purpura hyperglobulinémique de Waldenström touchant surtout les membres inférieurs



Lésions érythémateuses annulaires

pouvant évoquer un lupus cutané subaigu annulaire mais histologiquement différent



Lésions érythémateuses annulaires



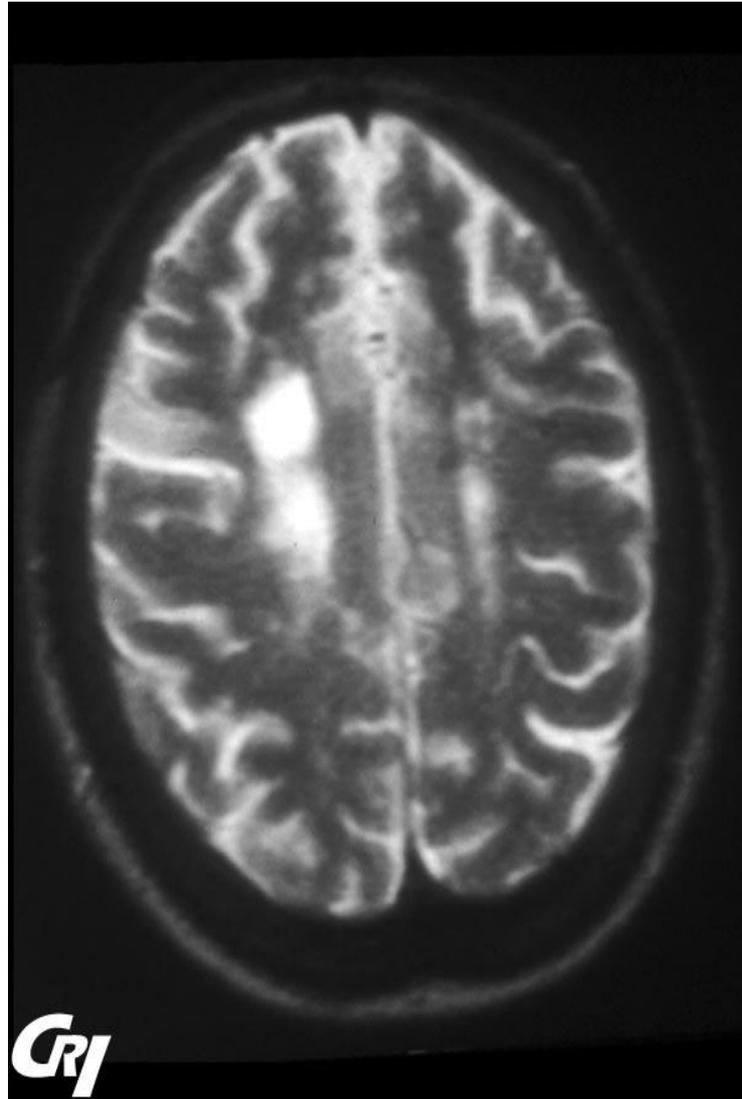
CRJ

IRM cérébrale séquence T2

Lésions de démyélinisation de la substance blanche de la région pariéto-occipitale comparables aux lésions de la SEP

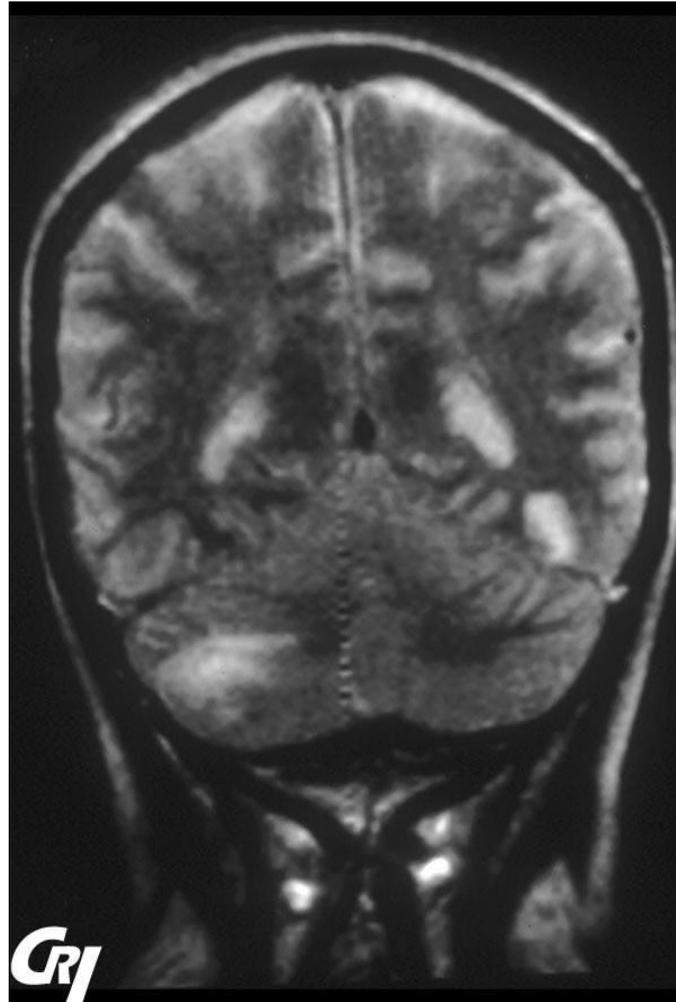


Lésions démyélinisantes multifocales

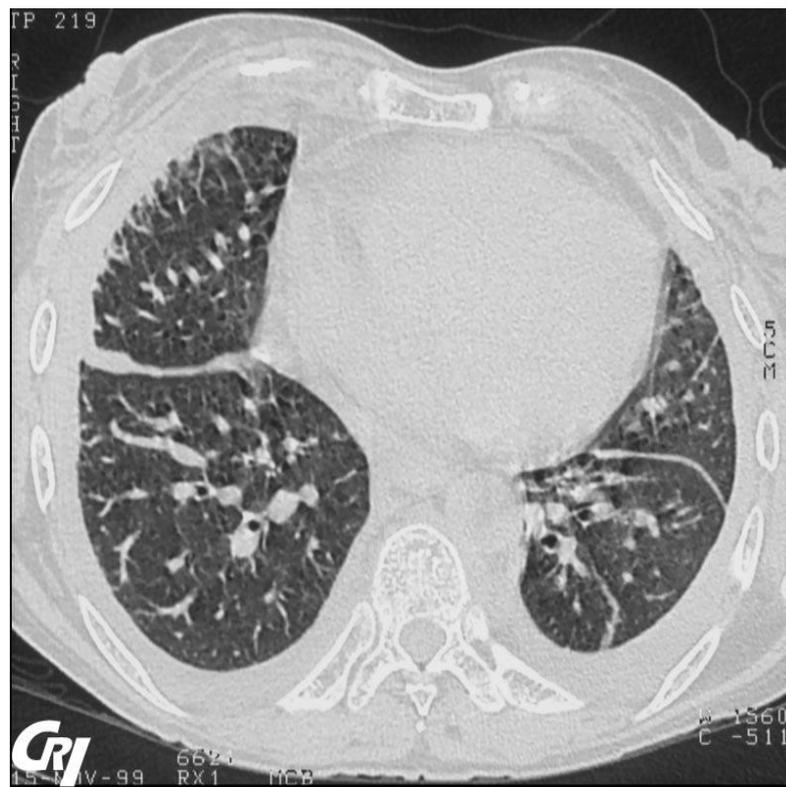
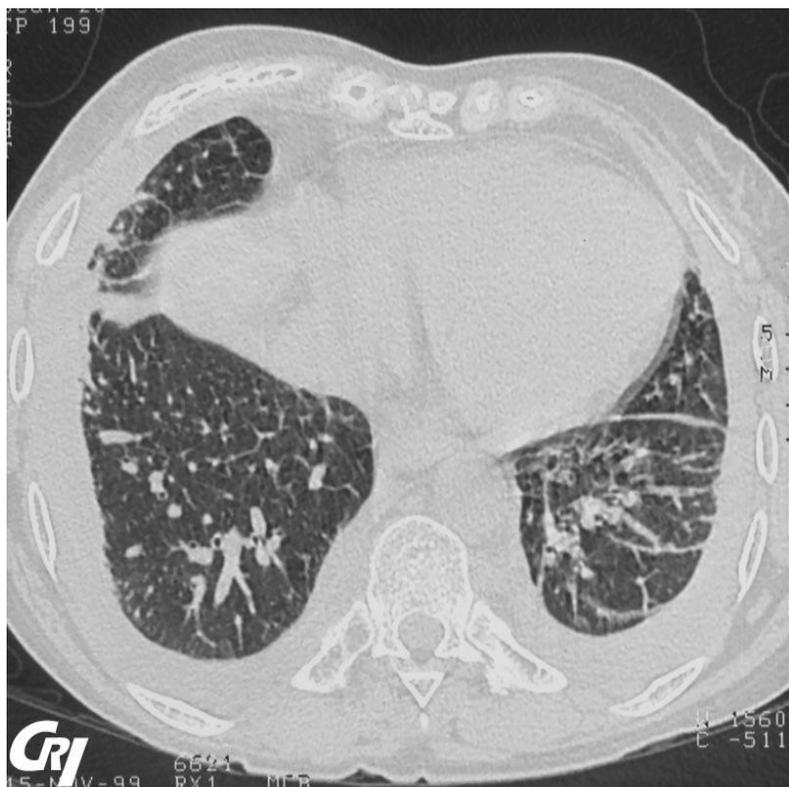


IRM cérébrale séquence T2 (coupe coronale)

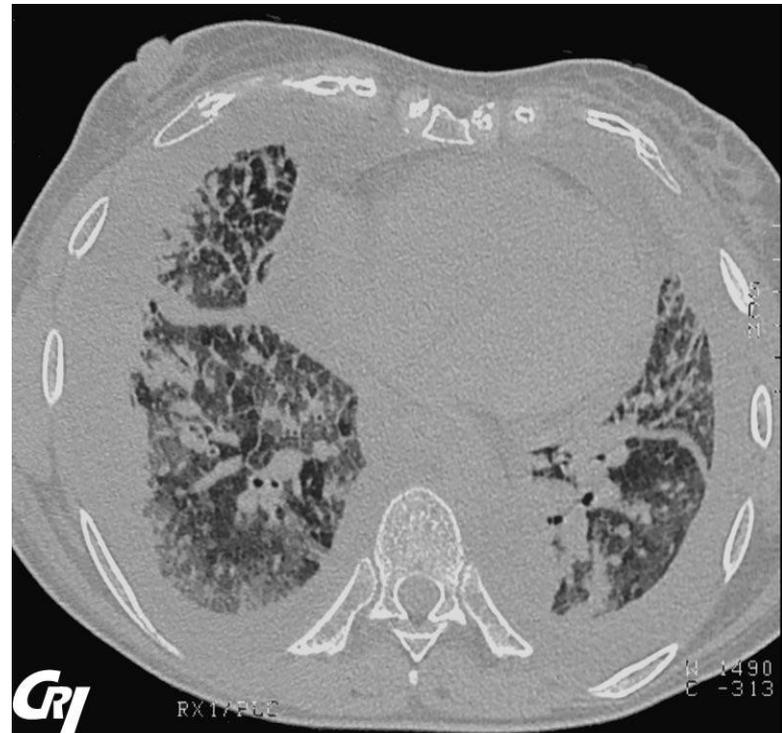
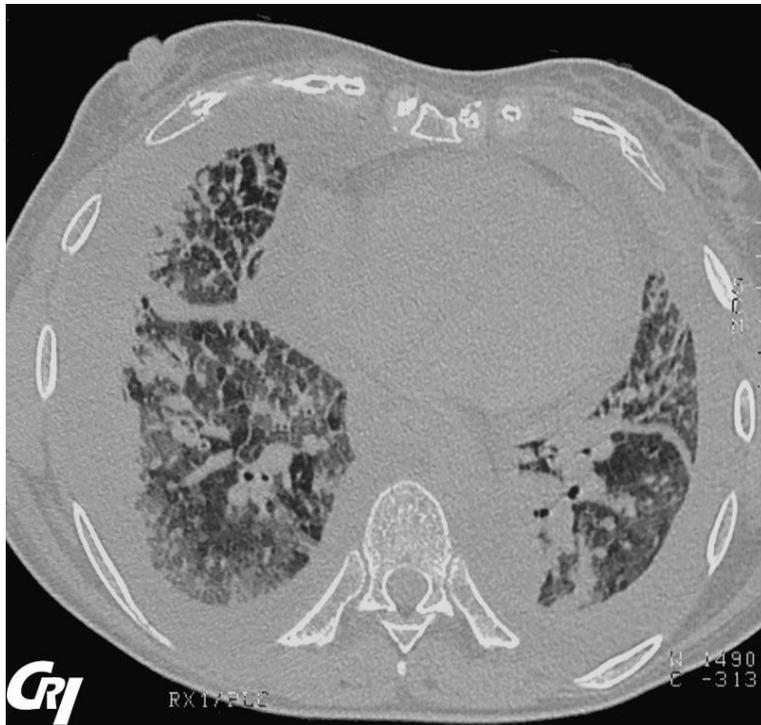
Lésions de vasculopathies : aspect multifformes



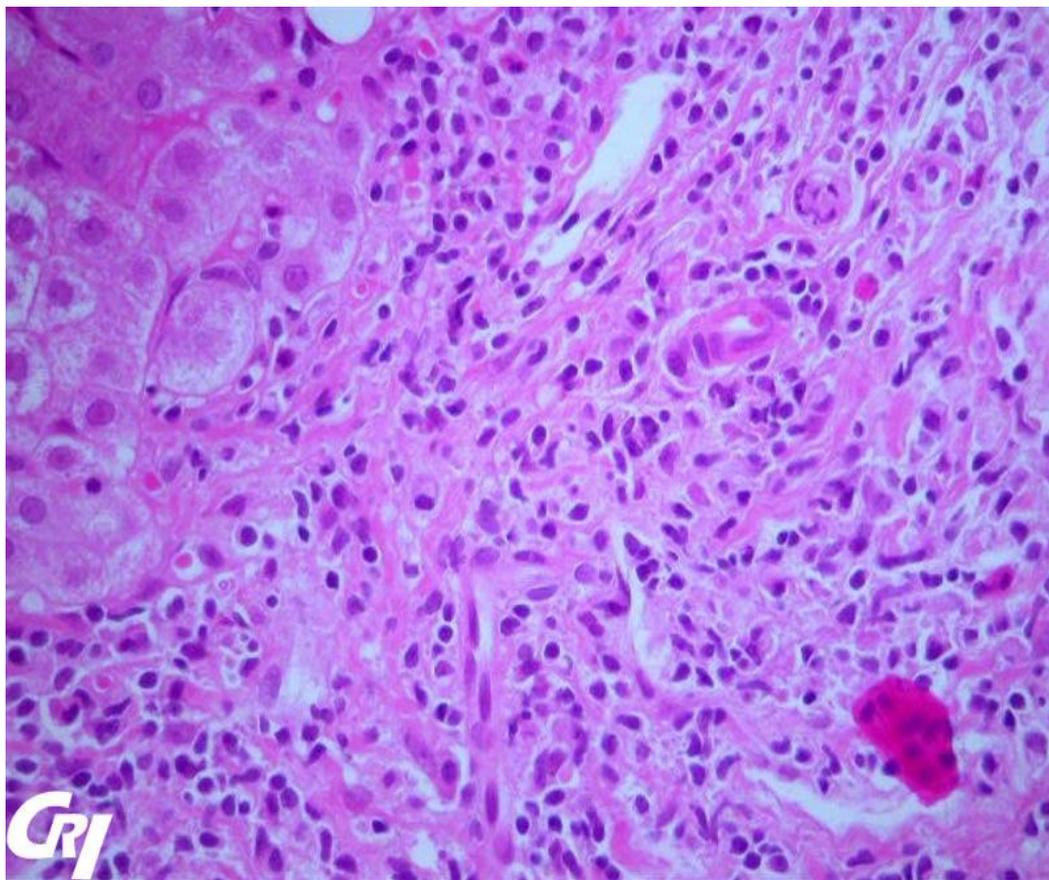
Atteinte pulmonaire interstitielle lymphoïde



Atteinte interstitielle fibrosante au TDM

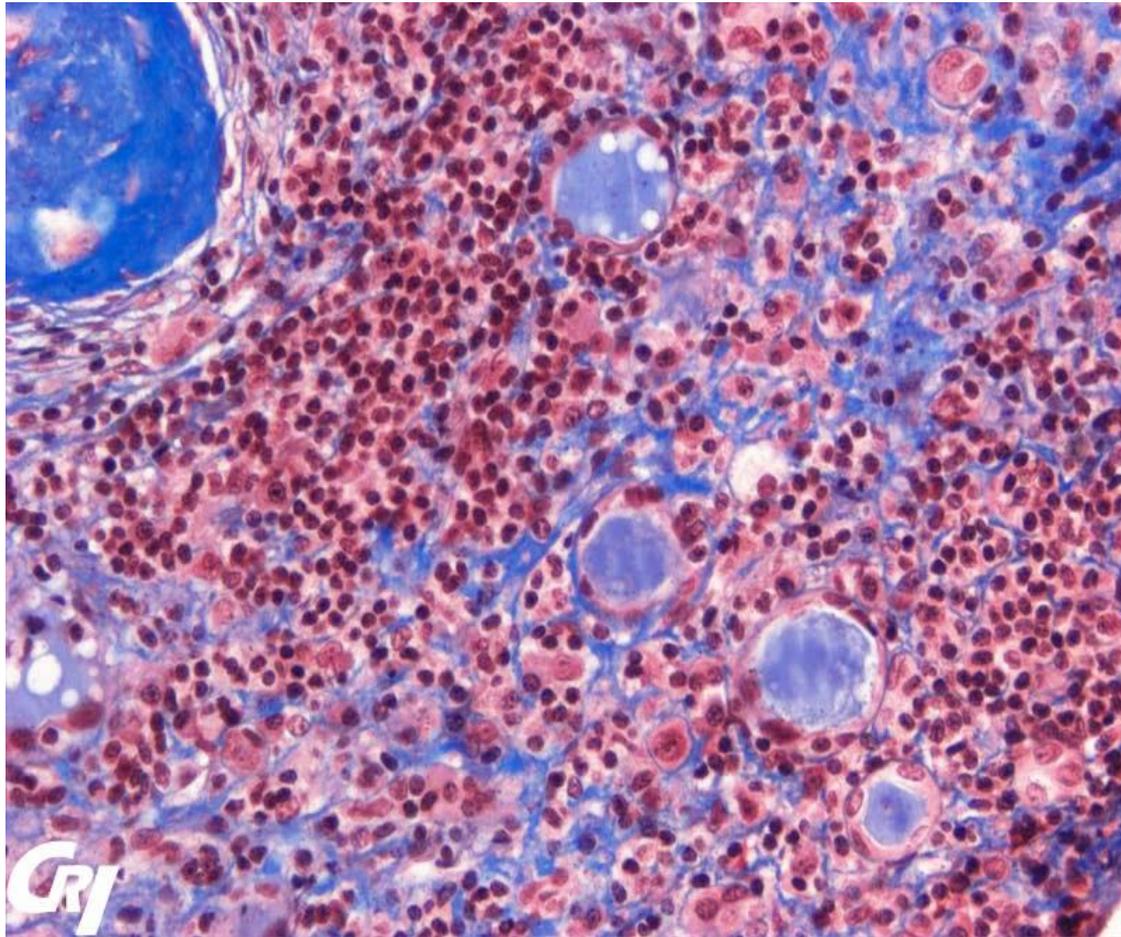


Hépatopathie chronique de type cirrhose biliaire primitive (CBP): infiltrat inflammatoire lymphocytaire portal associé à des altérations des canaux biliaires. Un syndrome sec est observé dans 70% des CBP



Tubulopathie interstitielle

atteinte rénale la plus fréquente au cours du SGS



A LA RECHERCHE DE BIOMARQUEURS AU COURS DU SGS

Des biomarqueurs au cours du SJP ?

- 2002 : premiers essais cliniques contrôlés
- 2008 et 2009: premiers essais positifs
- 2009: score international consensuel d'activité systémique (ESSDAI)

Intérêt des biomarqueurs au cours du Sjp

- Identifier les patients à risque de complications systémiques et qui pourraient bénéficier d'une immunomodulation (biothérapies)
- Identifier/confirmer des cibles thérapeutiques
- Critères secondaires dans les essais cliniques

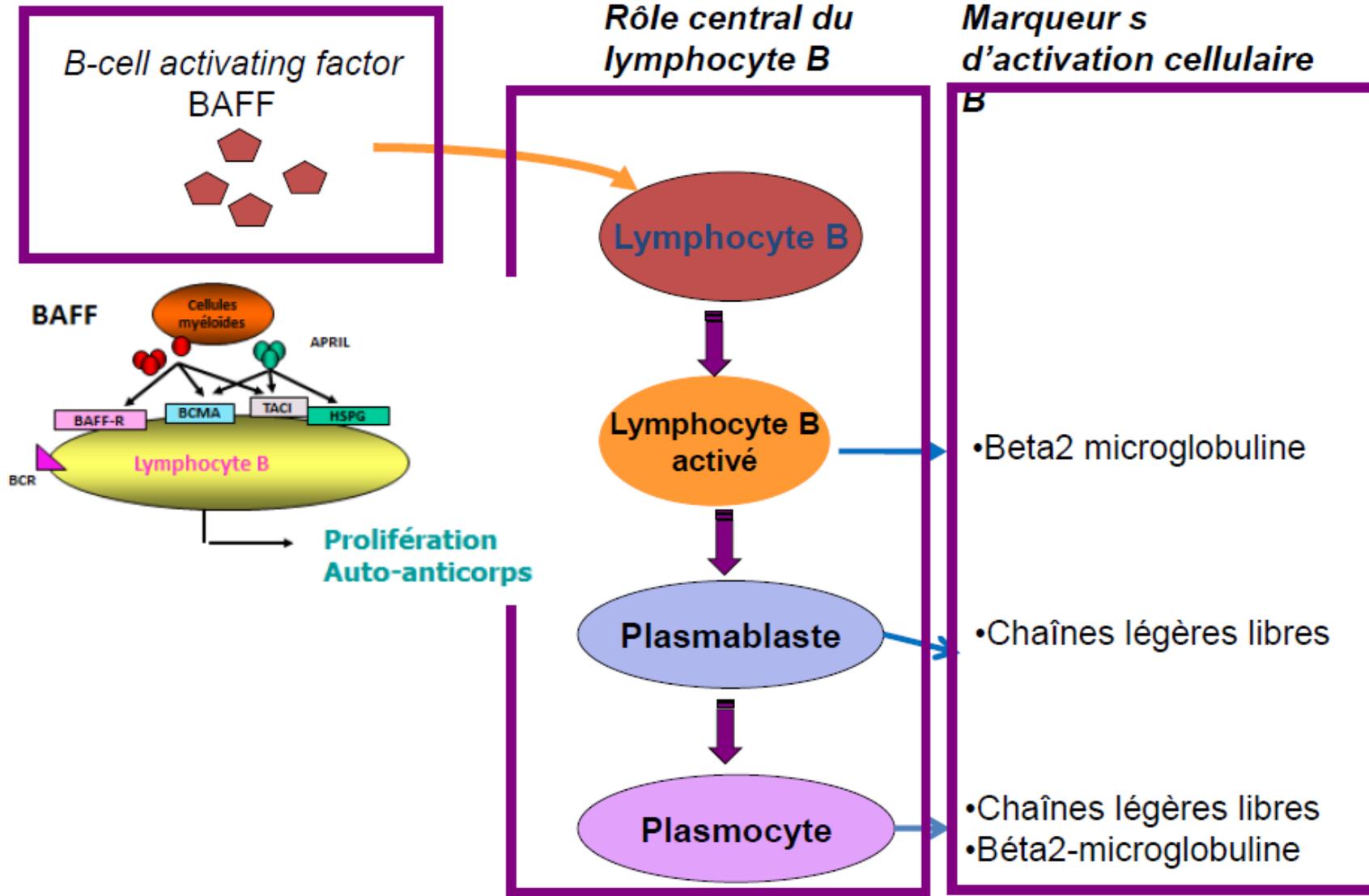
Biomarqueurs du SjP : une recherche longtemps difficile

- Absence d'intérêt de la VS et de la CRP
- Définition hétérogène de l'atteinte extra-glandulaire... d'ailleurs souvent absente au moment du dosage !
- Démonstration de l'association entre anticorps anti-SSA/SSB et manifestations systémiques

Comment identifier des biomarqueurs ?

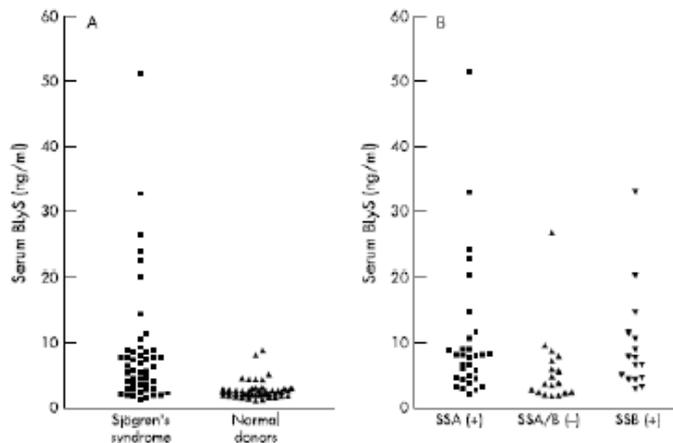
- Cohorte de patients
 - représentative de la maladie
 - prélèvements biologiques lors de l'évaluation clinique
 - suivi prospectif (complications, lymphomes)
- Evaluation de l'activité clinique par un score consensuel : score ESSDAI *Seror et al, ARD 2009*
- Biomarqueurs sélectionnés selon leur implication dans la physiopathologie de la maladie

Quels marqueurs étudier ?



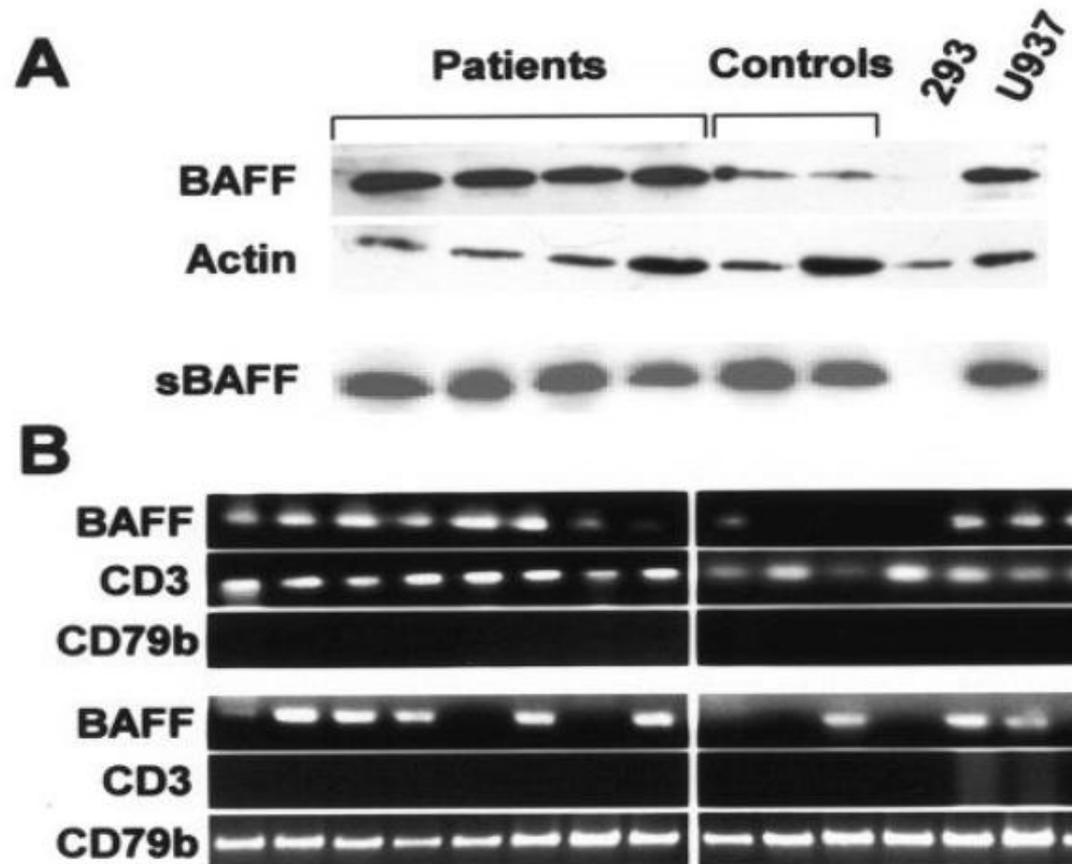
BAFF et syndrome de Sjögren primitif

- Souris transgénique BAFF: modèle de SS et de lupus
- Augmentée dans le sérum des patients SSp
- Augmentée dans les organes cibles:
 - Glandes salivaires
 - Salive
 - Emprunte conjonctivale



Groom, J Clin Invest 2002
Szodoray Lab Invest 2003
Lavie J Pathol 2004
Gottenberg, PNAS 2006
Mariette, ARD2003

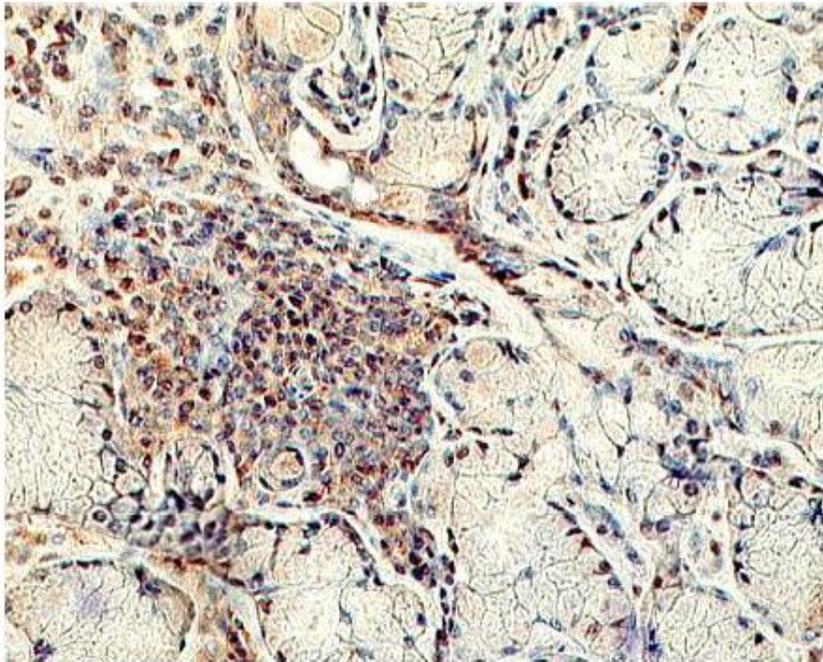
BAFF est exprimé par certains lymphocytes B salivaires au cours du Sj



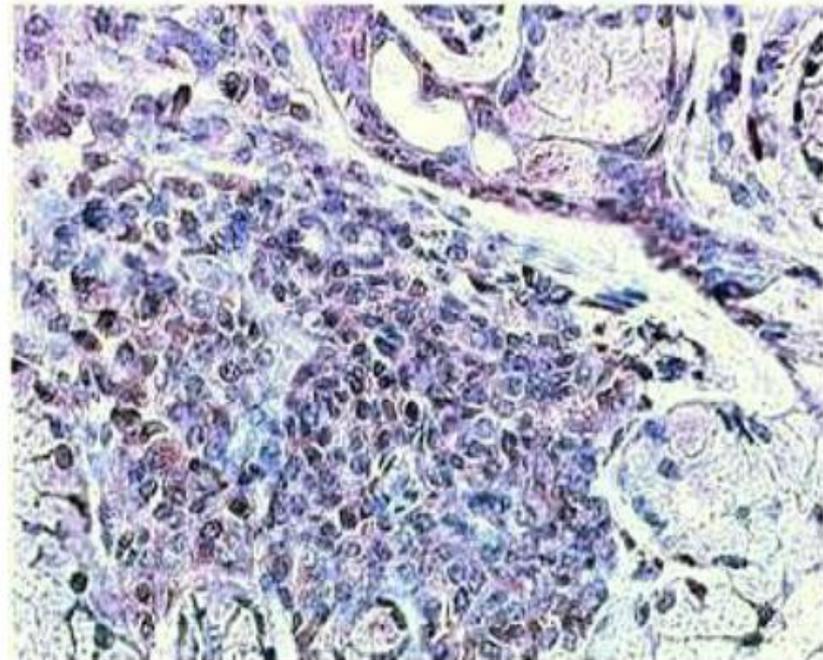
Daridon et al Arthritis Rheum. 2007

Expression salivaire de BAFF

Sjögren Anti-BAFF x20

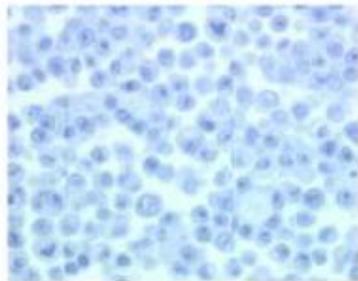


Sjögren Anti-BAFF x80

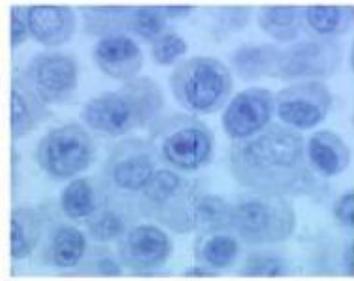


Lavie F et al, J Pathol 2004

Sécrétion épithéliale de BAFF induite par les interférons



Ig control (x 40)



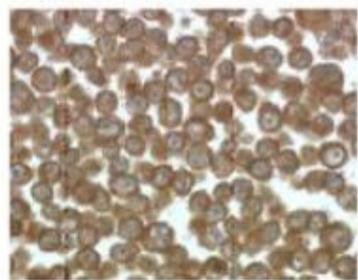
Ig control (x 100)



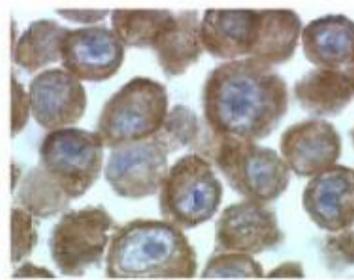
Baseline x (40)



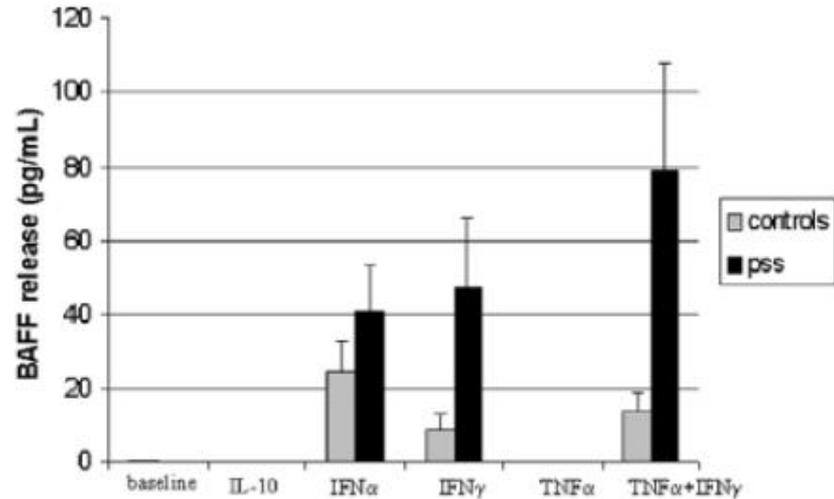
Baseline (x 100)



IFNα (x 40)

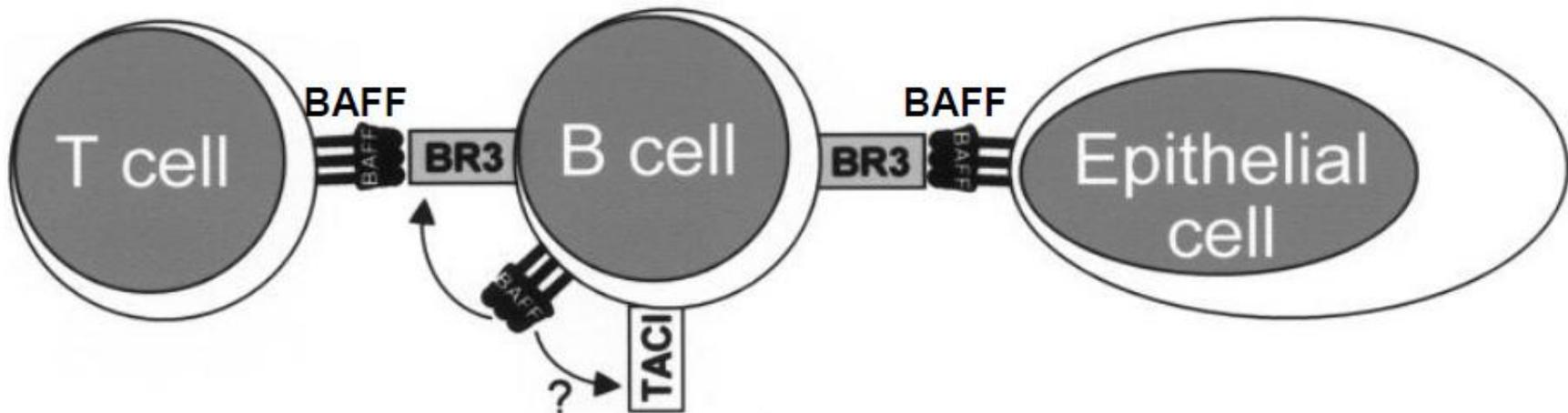


IFNα (x 100)



Ittah M, et al. Arthritis Res Ther 2006

Activation lymphocytaire auto- et paracrine liée à BAFF



Daridon et al Arthritis Rheum. 2007

Intérêt des marqueurs B dans des études rétrospectives

- Marqueurs d'activation du lymphocyte B
 - Chaînes légères libres sériques (κ , λ) et signes extra-glandulaires
 - β 2 microglobuline sérique et signes extra-glandulaires
- Taux des anticorps anti-SSA, anti-SSB
 - Non corrélé avec la présence de signes extra-glandulaires

Gottenberg et al ARD 2005, 2006, 2008

Cohorte ASSESS

- « Atteinte SyStémique et Evolution au cours du Syndrome de Sjögren »
- PHRC National 2005
- Objectif principal: déterminer les facteurs de risque de complication systémique et de lymphome
- 15 centres : 400 patients inclus entre 2006 et 2009
- Coordinateurs: Xavier Mariette, J-Eric Gottenberg
- Méthodologiste: Philippe Ravaud

Cohorte ASSESS

- 6 visites annuelles (5 ans)
- Evaluation clinique
- Mesure de l'activité par le score ESSDAI
- Questionnaires patients
- Biothèque: ADN, ARN sang total, sérum
- Réunion annuelle comité scientifique et appel à projets

Caractéristiques de la cohorte ASSESS

Nombre de patients analysés	349
Femmes	93.7%
Age moyen	60.5 12.6 years
Durée moyenne d'évolution	9 5.9 years (1 st quartile: 5 years)
Anti-SSA +	60.2%
Anti-SSB +	35.2%
Antécédent d'atteinte systémique	54.9%
Antécédent de lymphome	5.4%
Signes systémiques à l'inclusion	31.8%
ESSDAI médian	4

Premiers résultats obtenus grâce à la cohorte ASSESS

☐ Génétique

- Association des polymorphismes génétiques d'IRF-5 et de STAT-4 au syndrome de Sjögren
- Rôle fonctionnel du polymorphisme d'IRF-5
- Séquençage haut débit (GWAS)

☐ Marqueurs: confirmation de l'intérêt de FLT3-ligand (Pers JO, et al)

Intérêt d'un score d'activité consensuel

- Maladie complexe
 - Diversité des manifestations
 - Difficulté de définir l'amélioration, ou la stabilité de certaines atteintes
- ❑ L'EVA activité selon le médecin n'est pas satisfaisante
- ❑ Indispensable pour
 - Mener des essais cliniques
 - Individualiser la prise en charge et les traitements
 - Identifier des biomarqueurs

Nécessité de 2 scores d'activité

Signes Cardinaux	Signes Systémiques
Sécheresse Douleur Fatigue	Articulaire, Vascularite, Pulmonaire, rénale, Neurologiques, Hématologique, ...
Tous les patients	Environ 1/3 des patients



**Évalué par le patient
ESSPRI**



**Évalué par le clinicien
ESSDAI**

Méthodologie de l'établissement du score d'activité

- R Seror, P Ravaud, X Mariette
- 39 experts internationaux
- 3-4 réunions / an depuis 3 ans
- Consensus sur les manifestations systémiques et leur sévérité
- 96 patients & 702 observations « fictives »

ESSDAI

- 12 domaines, 4 grades

Domaine	Absente	Faible	Modérée	Sévère
Cutané	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Musculaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Articulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Respiratoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rénal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neuropathie périphérique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte neurologique centrale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hématologique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glandulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Signes constitutionnels	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adénopathies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biologique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Exemple : domaine musculaire

<u>Atteinte musculaire</u>	
Absente= 0	Pas d'atteinte
Faible = 1	EMG ou preuve histologique -Sans déficit clinique -Ou augmentationCPK ($N < CPK \leq 2N$)
Modérée= 2	Atteinte modérée avec signes EMG ou histologiques -Déficit (maximal : 4/5), -ou augmentation CPK ($2N < CPK \leq 4N$)
Sévère= 3	Atteinte sévère avec signes EMG ou histologiques -Déficit $\leq 3/5$ -Ou augmentation CPK ($>4N$)

Seror R et al, ARD 2009

Un score facile à calculer

DOMAINE	“Poids”	X sévérité (0-1-2-3)
Cutané	3	
Musculaire	2	
Articulaire	3	
Respiratoire	2	
Rénal	4	
Neuropathie périphérique	5	
Atteinte neurologique centrale	5	
Hématologique	6	
Glandulaire	5	
Signes constitutionnels	5	
Adénopathies	2	
Biologique	1	

Analyse actuelle

- Etude de l'association des marqueurs B à certains antécédents des patients
- Etude de l'association des marqueurs B aux signes d'activité à l'inclusion

Corrélation entre BAFF et les marqueurs d'activation B

- BAFF est corrélé
 - bêta2-microglobuline; $r=0.17$, $P= 0.0018$
 - IgG; $r=0.12$, $P= 0.02$
- ☐ BAFF est augmenté chez les patients anti-SSA/SSB

Expression de BAFF au cours des lymphomes

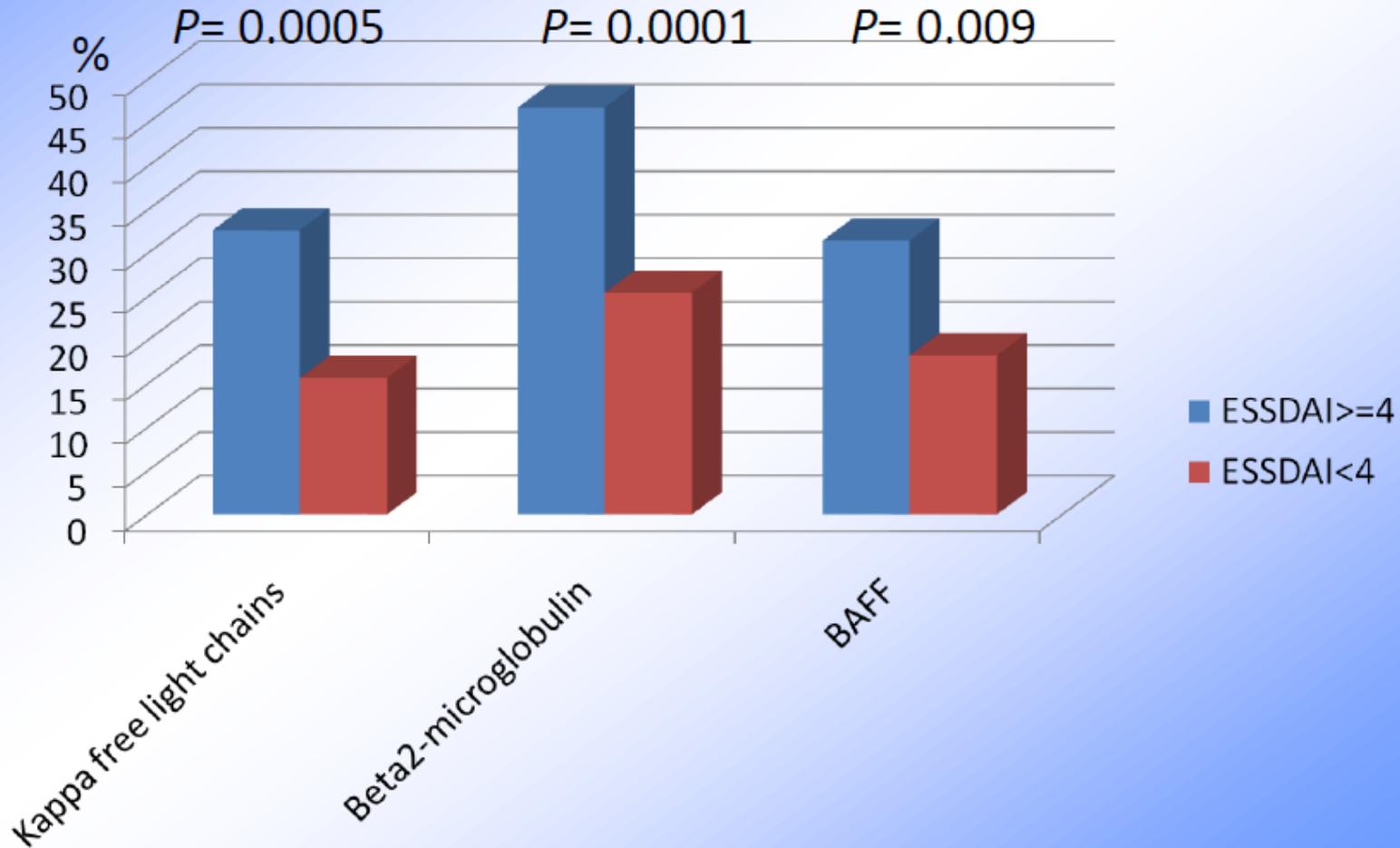
- Taux augmenté et associé au pronostic dans les LNH *Novak, Blood 2004*
- Expression de BAFF par les Ly B
 - LLC *Novak, Blood 2002; Kern, Blood 2004*
 - Myélome *Novak, Blood 2004*
 - Lymphomes B *Novak, Blood 2004 ; He, J Immunol 2004*
 - → activation autocrine des B
- EBV-LMP1 induit l'expression de BAFF
He, J Immunol 2003

Prédiction des lymphomes: marqueurs actuels

- ❑ Facteurs prédictifs historiques (*Talal 1967*) :
 - Parotidomégalie/ adénopathies/ splénomégalies
 - Radiothérapie des parotides
 - Gammapathie monoclonale
 - Hypogammaglobulinémie récente

- ❑ Facteurs prédictifs plus récents (*Tzioufas 1996, Skopouli 2000, Theander 2006 et 2010*)
 - Cryoglobulinémie mixte
 - C4 bas
 - Purpura
 - Lymphopénie T CD4
 - *Présence de centres germinatifs dans les glandes salivaires (Theander E, et al, poster 1899, ACR 2010)*

Proportion de patients ayant des marqueurs élevés selon l'ESSDAI



Corrélation de l'ESSDAI à :

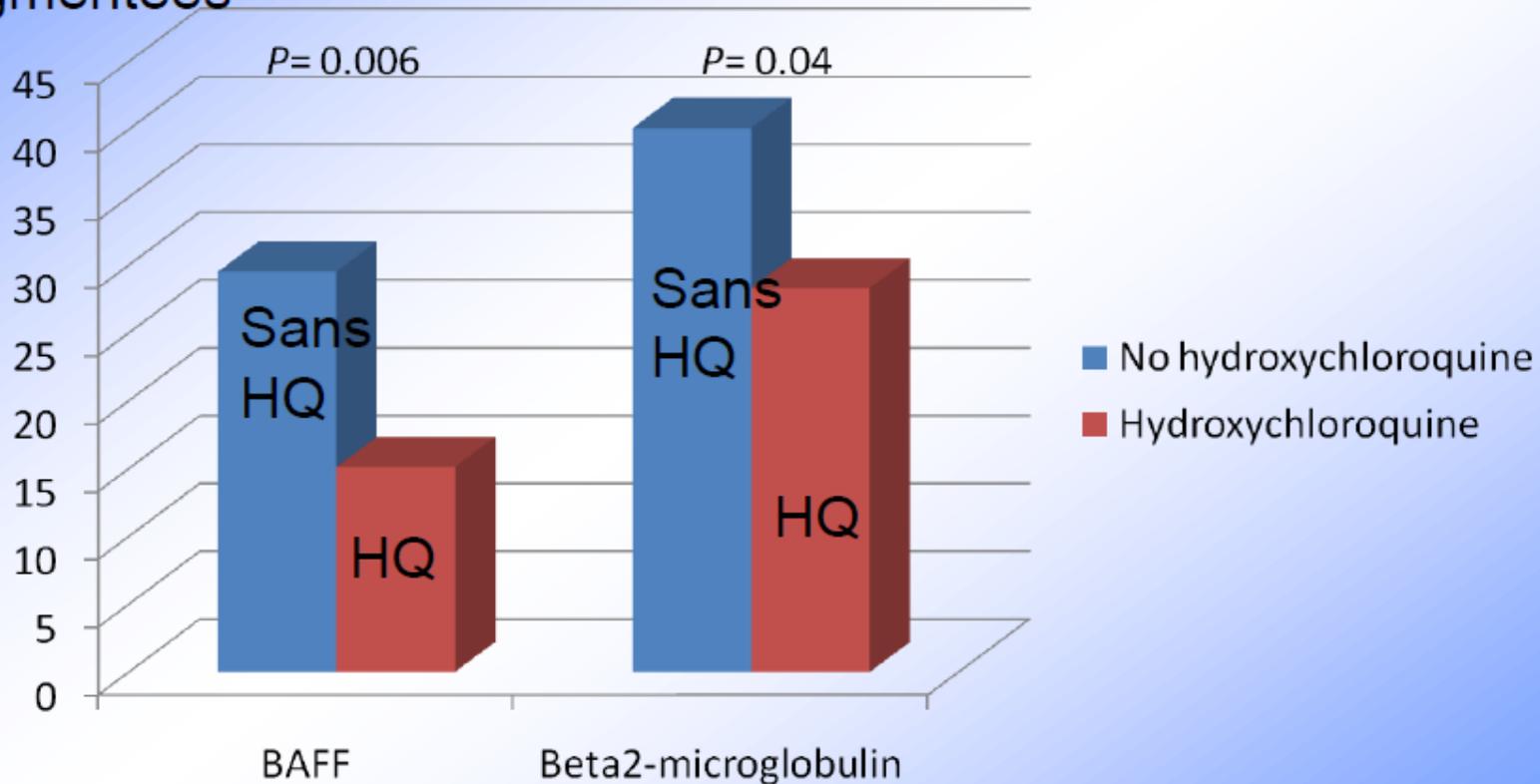
- **BAFF** ($r=0.14$, $P=0.015$)
- **béta2-microglobuline** ($r=0.20$, $P= 0.0003$)
- **chaînes légères libres d'Ig kappa** ($r=0.22$, $P<0.0001$)
- **taux de FR**($r=0.11$, $P= 0.04$)

Analyse multivariée

- ❖ Association de l'ESSDAI à l'inclusion à
 - ✓ **BAFF** ($P= 0.04$)
 - ✓ **Chaînes légères kappa d'Ig** ($P= 0.04$)

Marqueurs B chez les patients traités par hydroxychloroquine

% de valeurs augmentées



Diminution des taux de BAFF, bêta2-microglobuline et de FR

Analyses en cours

- Intérêt comme biomarqueurs des chemokines induites par l'interféron (CXCL10, CCL2, CCL19) et de l'IL-21
- Rôle de BAFF et des marqueurs B comme facteurs prédictifs de poussée, complication systémique et de lymphome

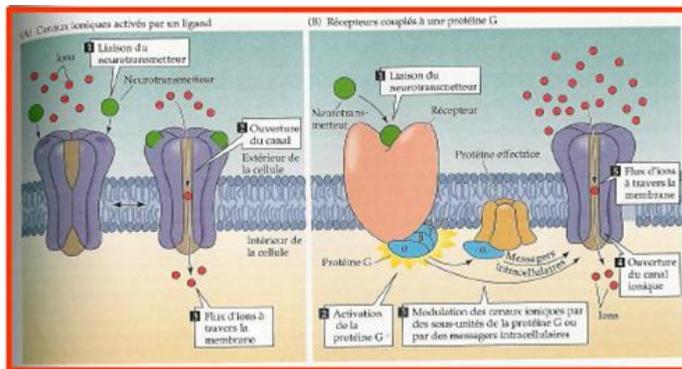
Traitements

Traitements symptomatiques du syndrome sec

- *Les effets des traitements locaux comme les larmes artificielles ou les sprays oraux sont limités*
- **Les larmes artificielles** (Unilarm[®], Larmabak[®] remboursés) ou **les gels lacrymaux** (Civigel[®], Refresh[®], Celluvisc[®] remboursés) sans conservateur sont utilisés en fonction de la gêne.
- **Les substituts salivaires** (Artisial[®] spray, remboursé) améliorent certains patients
- **La sécheresse des muqueuses nasales** peut être apaisée par les lavages de nez à l'eau de mer isotonique (Physiomer[®], non remboursé) ou au sérum physiologique.
- **La sécheresse cutanée** par des savons surgras, des lotions ou crèmes hydratantes (Délixeryl[®] 250g remboursé)
- **La sécheresse vaginale** par des gels locaux (Replens[®], non remboursé)

Traitements symptomatiques du syndrome sec

- *Les agonistes des récepteurs muscariniques*
- 2 médicaments disponibles ont fait leur preuve dans le traitement symptomatique du syndrome sec du SGS



Ces agents stimulent les récepteurs muscariniques M1 et M3 présents dans les glandes salivaires, augmentant la fonction sécrétoire.

- ***Chlorhydrate de pilocarpine***
- ***Céviméline***

SALAGEN®
EXOVAC®

Les agonistes des récepteurs muscariniques

- **Chlorhydrate de pilocarpine SALAGEN®**
- Les études ont montré un bénéfice subjectif et objectif avec une augmentation du flux salivaire à 6 semaines de traitement sur le syndrome sec buccal et oculaire à des posologies variant de **20 à 30 mg/jour**
- **Bonne tolérance** à ces posologies
- **Effets secondaires** : sueurs, flush, syndrome grippal et pollakiurie
- Autres effets plus rares : tachycardie, HTA
- Disponible en France et a l'AMM au cours du SGS en cas d'inefficacité des traitements locaux
- Mais n'est **toujours pas remboursé en France**
- **Préparation magistrale en pharmacie de ville** gélules doses à 5 mg (début progressif de la posologie)

Les agonistes des récepteurs muscariniques

- ***Céviméline* EXOVAC®**
- **Commercialisé aux Etats-Unis** mais pas en France
- Prescrit à la posologie de 20 à 30 mg trois fois par jour
- A montré son **efficacité sur le syndrome sec buccal et oculaire au cours du SGS**
- Bonne tolérance clinique
- Principaux **effets secondaires** rapportés : céphalées, sueurs et douleurs abdominales

Les glucocorticoïdes

- *Utilisés à petites doses à visée symptomatique des douleurs arthromyalgiques*
- **Miyawaki et al.** Étude ouverte 20 patients SGS, 15 mg/j prednisolone en attaque puis 7,5 mg/j et un suivi moyen de 26 mois
 - *Augmentation du flux salivaire à 1 mois se maintenant 48 mois*
 - *Diminution des IgG, des Ac anti-SSA/SSB et FR IgM*
- **Zandbelt et al.** Chez un patient traité par fortes doses de prednisolone au cours d'une vascularite dans le cadre d'un SGS
 - *Disparition des signes neurologiques, du syndrome sec*
 - *Normalisation histologique et immunohistologique de la BGSA*

Méthotrexate

- Utilisé dans les formes articulaires invalidantes
- Pas d'étude contrôlée montrant son efficacité dans les SGS
- Possibilité de l'utiliser dans **les formes articulaires douloureuses avec syndrome inflammatoire** d'autant plus qu'il existe une positivité des FR
- Des études contrôlées randomisées restent nécessaires
- Une étude ouverte sur 17 patients la posologie de 0,2 mg/kg par semaine (~ 12,5 mg/semaine PO) a montré une **amélioration uniquement subjective du syndrome sec** (Skopouli FN et al. 1996)

Immunosuppresseurs

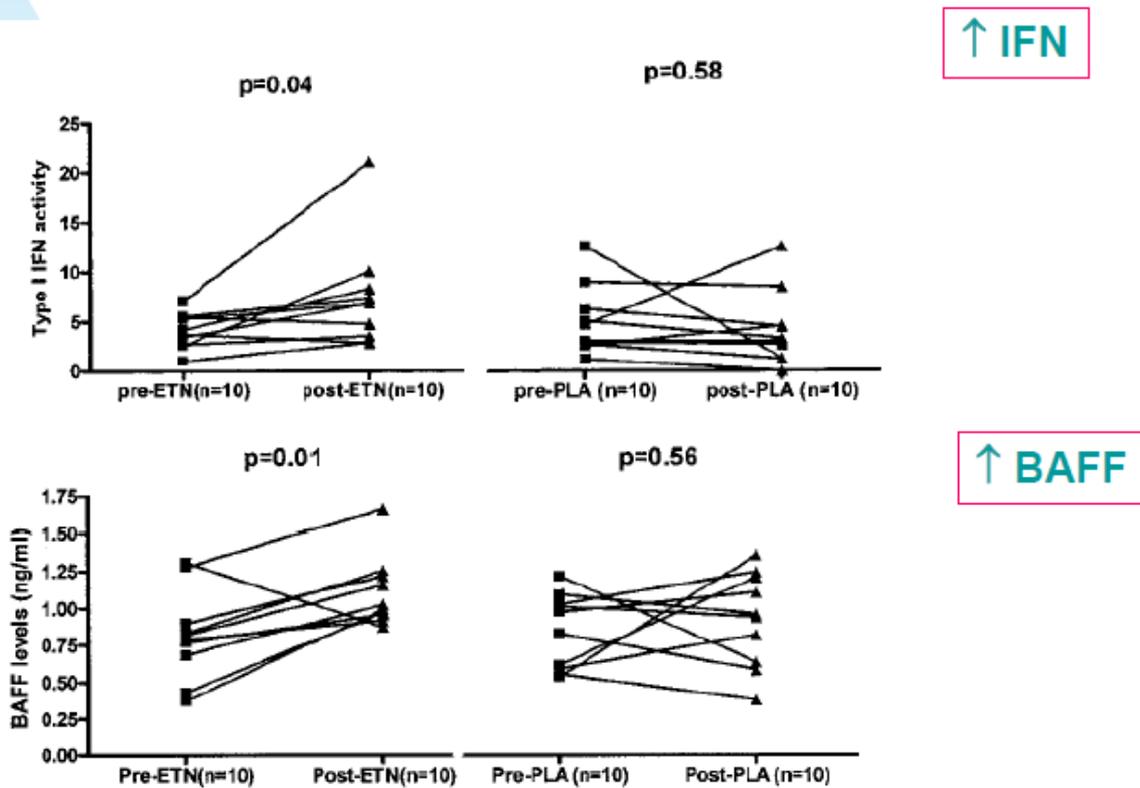
- **L'azathioprine (IMUREL) et le cyclophosphamide (ENDOXAN)** doivent être évités autant que faire se peut en raison de leur risque oncogène
- **Réservés aux formes graves avec atteintes viscérales** touchant le système nerveux central ou périphérique, le rein ou le poumon même si aucune étude prospective ne documente leur efficacité
- **Il est probable que ces formes graves relèvent plutôt d'une biothérapie telle que le rituximab (MABTHERA®)**

Biothérapie anti-TNF alpha

- *Le TNF α pourrait jouer un rôle dans la pathogénie du SGS. Il existe une augmentation du TNF α dans les lésions glandulaires.*
- **Etude chez 16 patient avec SGS primaire ; Infliximab (REMICADE®) 3 mg/kg schéma PR montre une amélioration clinique et fonctionnelle de la sécheresse buccale**, de l'asthénie et des douleurs qui se maintiennent à 1 an de suivi avec une bonne tolérance
- **Etude 103 patients randomisés Infliximab 5 mg/kg ou placebo (0, 2 et 6 semaines) suivi 22 semaines : pas d'efficacité dans le SGS primaire à 10 et 22 semaines avec des résultats comparables au placebo en termes de sécheresse oculaire ou buccale**, d'asthénie ou de douleurs articulaires et pas d'amélioration de la qualité de vie (SF36)
- ***Pas d'efficacité de l'étaNERcept (ENBREL®)***
- *Les biothérapies anti-TNF α n'ont actuellement pas leur place dans le traitement des SGS primaires*

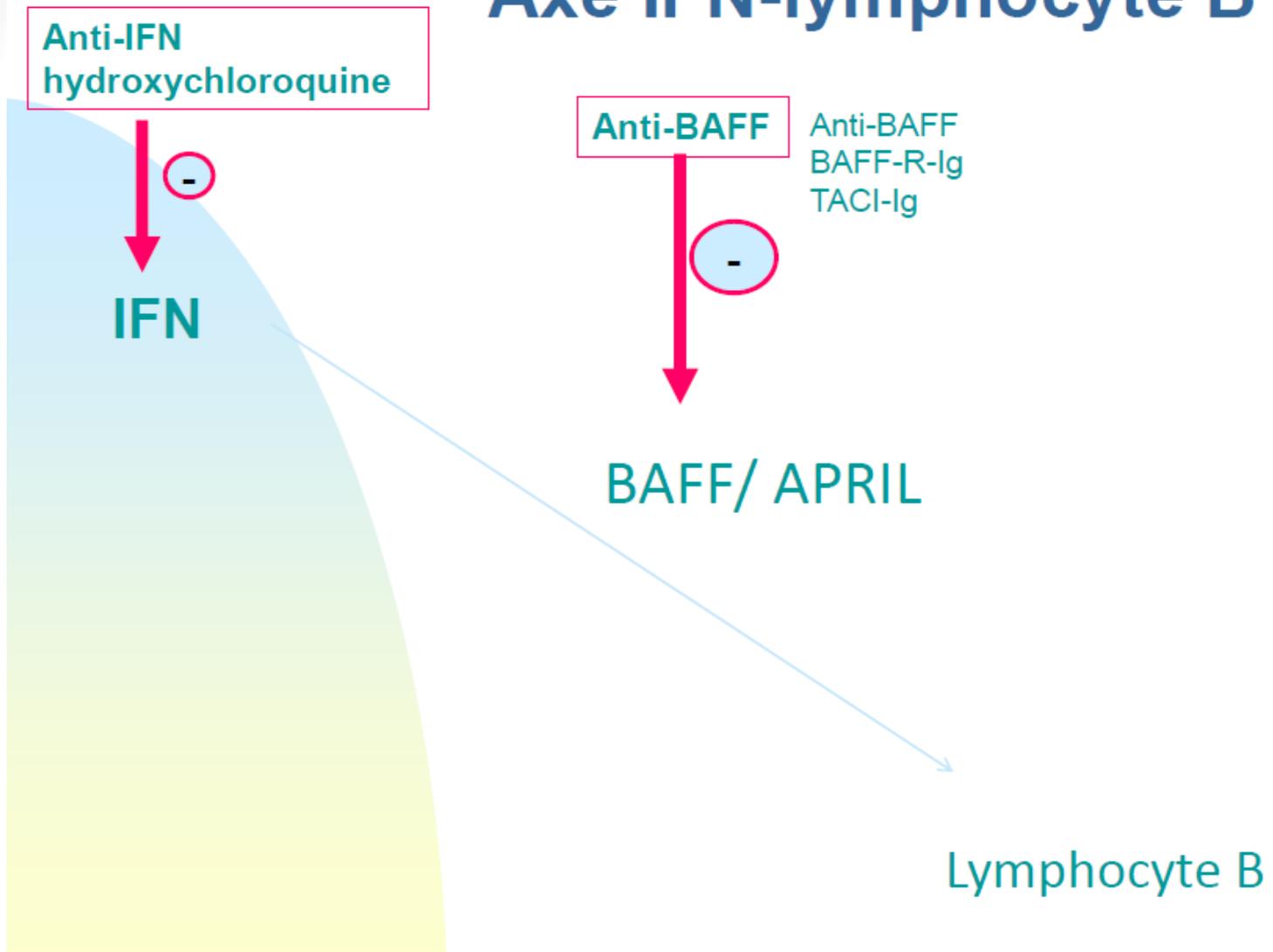
Anti-TNF α : l'explication d'un échec

- 2 essais contrôlés négatifs Mariette AR2004 Sankar AR 2004



Mavragani AR 2008

Axe IFN-lymphocyte B



Hydroxychloroquine (PLAQUENIL®)

- *Souvent utilisé dans le traitement su SGS*
- A montré une efficacité dans une étude ouverte rétrospective chez **50 malades, Plaquenil 6-7 mg/kg/j**, amélioration:
 - Des symptômes locaux (douleur et sécheresse oculaires et buccales)
 - Des manifestations systémiques (arthralgies et myalgies)
- Autre étude ouverte chez **14 patients traités par 200 mg/j de Plaquenil pendant 12 mois**
 - Réduction significative des marqueurs inflammatoires (IL-6 et acide hyaluronique) dans la salive et dans le sérum
 - Diminution de la VS et du taux de gamma globulines
 - Réponse clinique partielle

L'hydroxychloroquine

Annals of the Rheumatic Diseases 1993; 52: 360-364

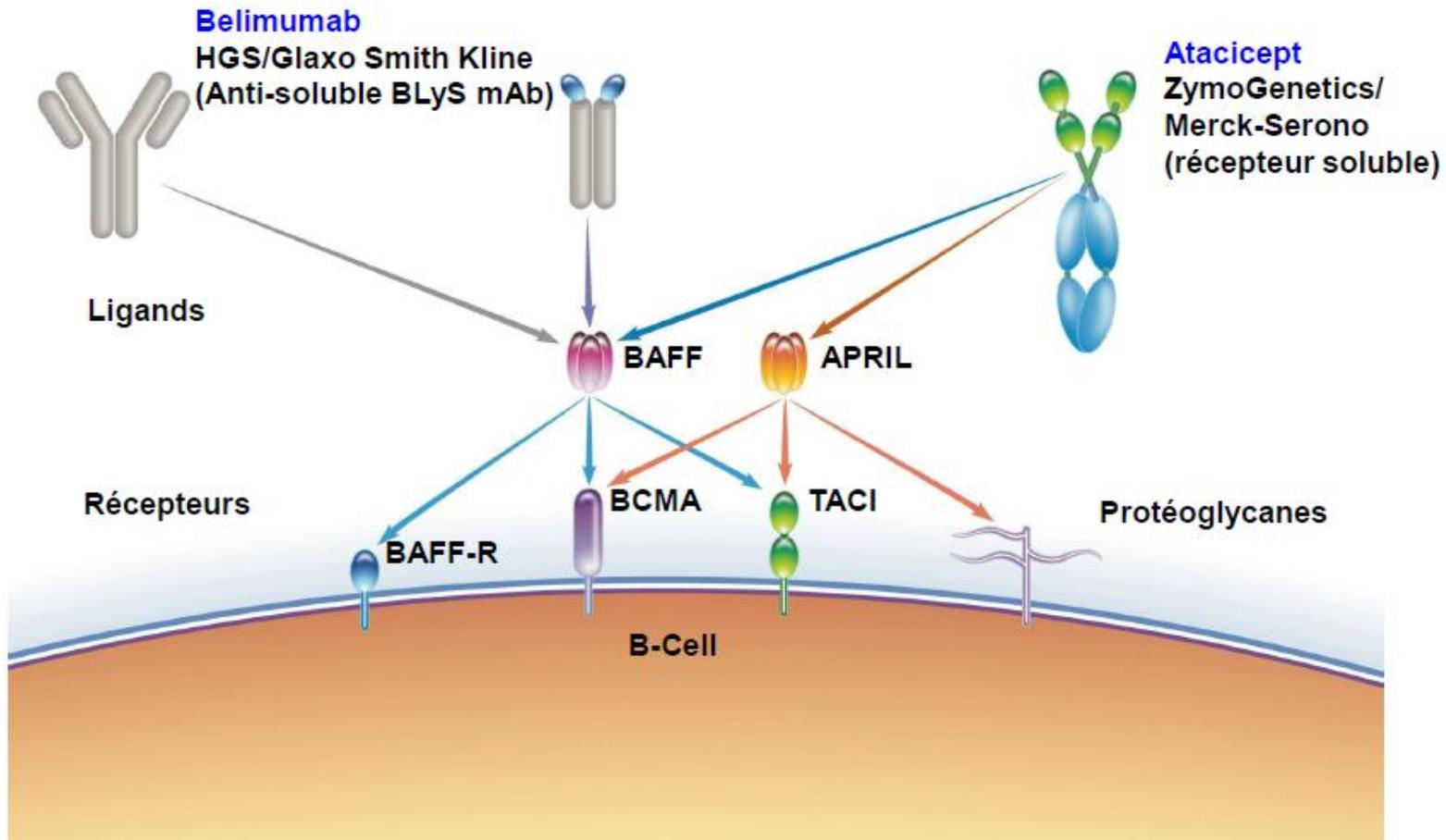
Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind crossover trial.

A A Kruize, R J Hené, C G M Kallenberg, O P van Bijsterveld, A van der Heide, L Kater, J W J Bijlsma

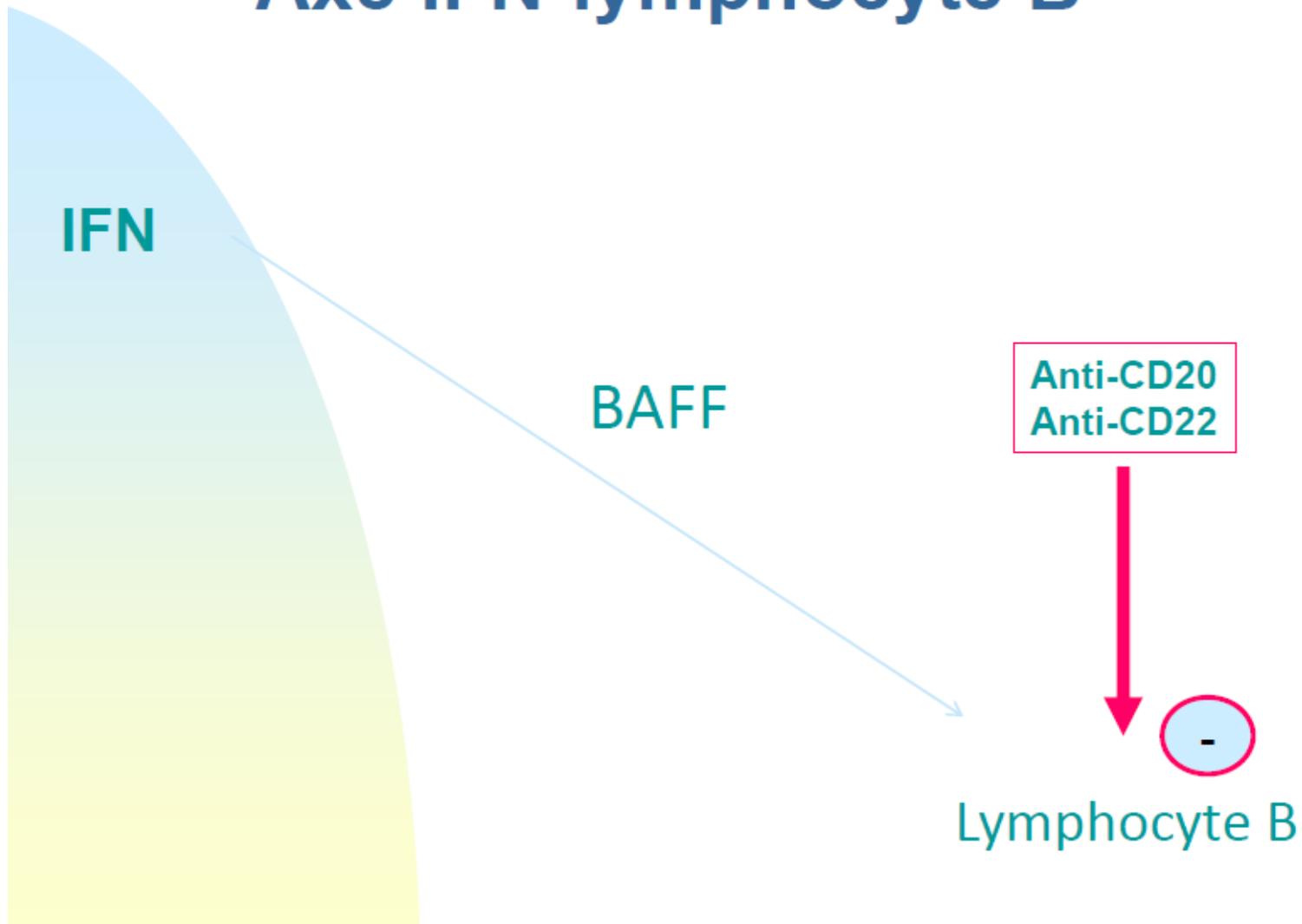
**Essai négatif sur la sécheresse
Baisse des Ig et de la VS**

- **1^{er} essai contrôlé versus placebo en cours (JOQUER) :
108 /120 patients inclus !**
- **Intérêt des anticorps monoclonaux anti-IFN ?**

Inhiber seulement BAFF ou BAFF et APRIL ?



Axe IFN-lymphocyte B



Rituximab (anti-CD20) MABTHERA®

- Dans le SGS **efficacité du RTX en cas de lymphome associé**
- **SGS associé à un lymphome de MALT** : 15 patients inclus, 8 ont une hyperactivité B et 7 un lymphome de MALT (parotides)
 - *4 perfusions RTX 375 mg/m²/semaine*
 - *Amélioration subjective des symptômes : sécheresse buccale ou oculaire; fatigue ou qualité de vie (SF36)*
 - ***Augmentation du flux salivaire chez les patients ayant une fonction salivaire résiduelle***
 - *Diminution rapide des LB périphérique et taux stable IgG*
- **SGS primitif, l'utilisation du RTX reste limitée mais les résultats sont prometteurs**
- Le RTX, produit T2A, est autorisé dans cette indication, par sa classification dans le groupe II, des médicaments innovants

Effacité du Rituximab dans le syndrome de Sjögren

<i>Etude</i>	<i>Hollandaise¹</i>	<i>Française² (Brest)</i>	<i>Française (CRI)³</i>
<i>Patients</i>	<p>15 patients</p> <p>6 lymphomes</p> <p>9 formes précoces (<4 ans)</p>	<p>16 patients avec une gène fonctionnelle</p>	<p>16 patients</p> <p>5 lymphomes</p> <p>11 signes systémiques</p>
<i>Effacité</i>	<p>Lymphomes : 3/7</p> <p>Sécheresse : effet dans les formes récentes</p>	<p>Sécheresse : effet subjectif dans les formes précoces</p>	<p>Lymphomes : 4/5</p> <p>Signes systemiques : 9/11</p> <p>Sécheresse subjective : 5/16</p> <p>Sécheresse objective : 2/16</p>

75 patients dans le registre SFR AIR

1. Pijpe et al. *Arthritis Rheum* 2005; 52 : 2740-50.

2. Devauchelle-Pensec et al. *Arthritis Care Res* 2007; 57 : 310-7.

3. Seror et al. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 : 351-7.

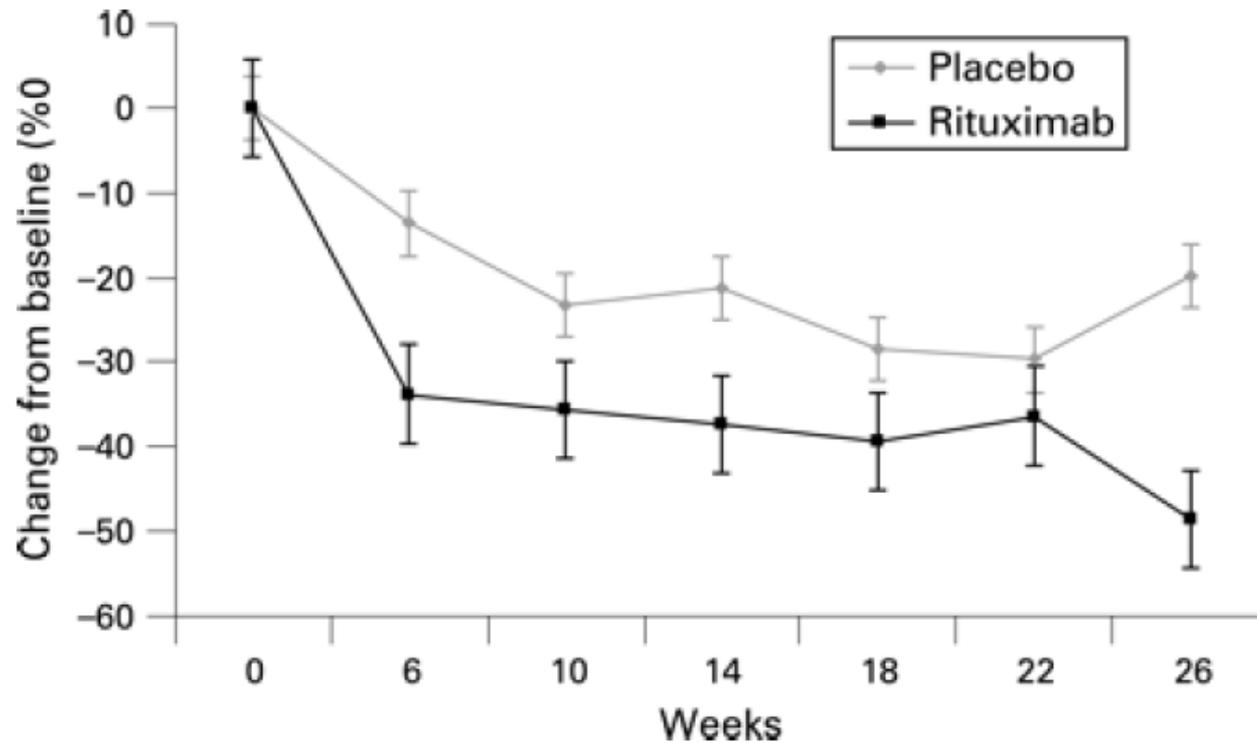
Looney et al. *Arthritis Rheum* 2007; 56 : 1371-7.

Rituximab et SSp

1^{er} essai contrôlé

- 17 SSp
- RTX 1g*2 versus placebo
- Objectif primaire: amélioration de la fatigue à 6 mois
- Amélioration significative dans le groupe RTX
- Pas d'effet sur la sécheresse (Schirmer, flux salivaire non stimulé)

Evolution de l'EVA fatigue / baseline



Dass, S et al. Ann Rheum Dis 2008;67:1541-1544

Efficacité du rituximab dans le traitement du syndrome de Sjögren primitif Étude randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo

Effectiveness of Rituximab Treatment in Primary Sjögren's Syndrome. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

*Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FKL et al.
Arthritis Rheum 2010;62:960-8*

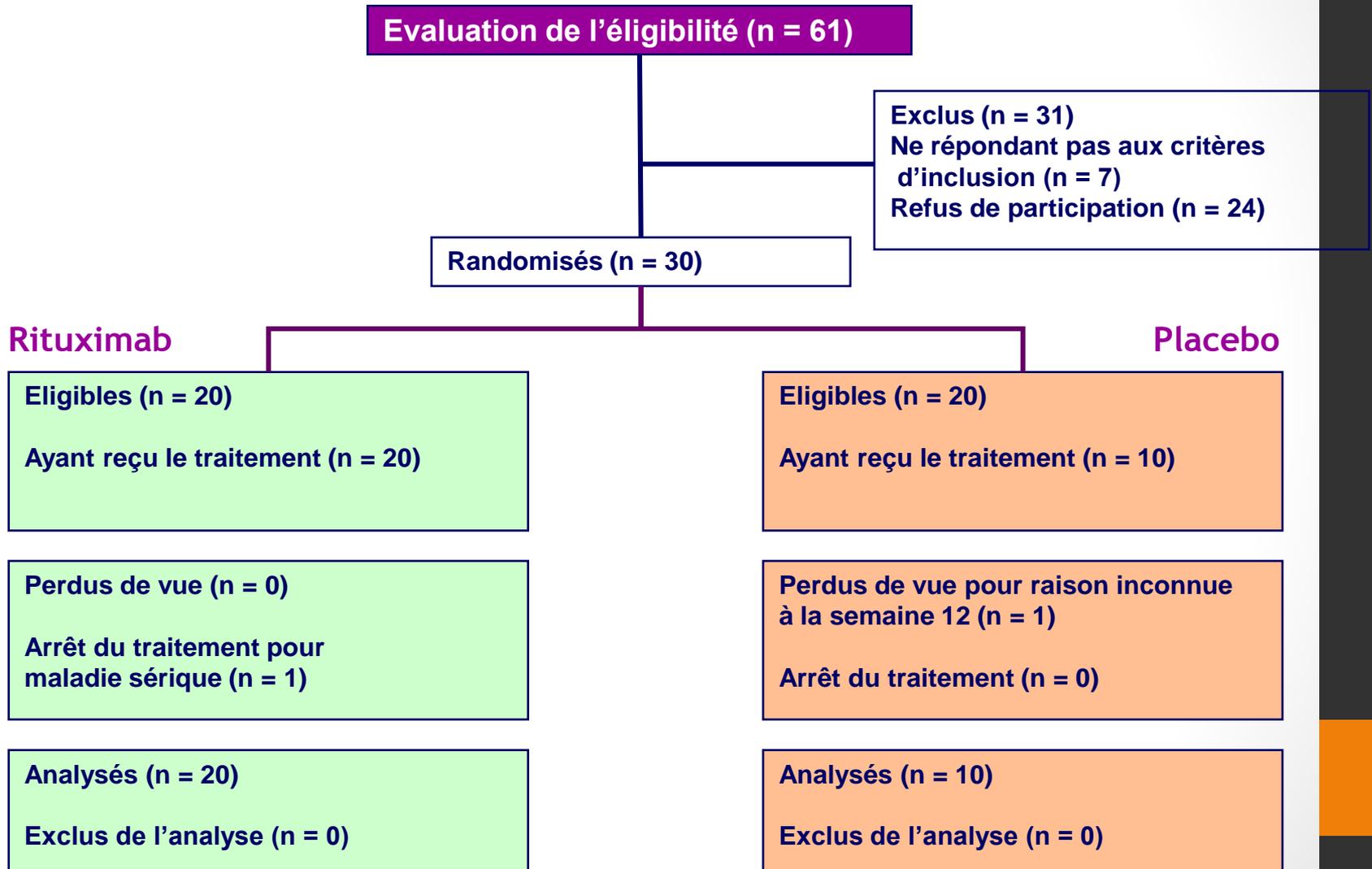
Objectif

- Évaluer l'efficacité et la sécurité du rituximab, chez des patients ayant un syndrome de Sjögren primitif

Méthode (1)

- Sjögren primitif actif, déterminé par les critères révisés du groupe américano-européen + débit salivaire stimulé $\geq 0,15$ ml/mn
- Rituximab (1 g) ou placebo en perfusions à J1 et J15 avec randomisation sur un mode 2:1 (rituximab : placebo) ; suivi à S5, S12, S24, S36 et S48
- Objectif principal : débit salivaire stimulé
- Objectifs secondaires : variables fonctionnelles, biologiques et subjectives

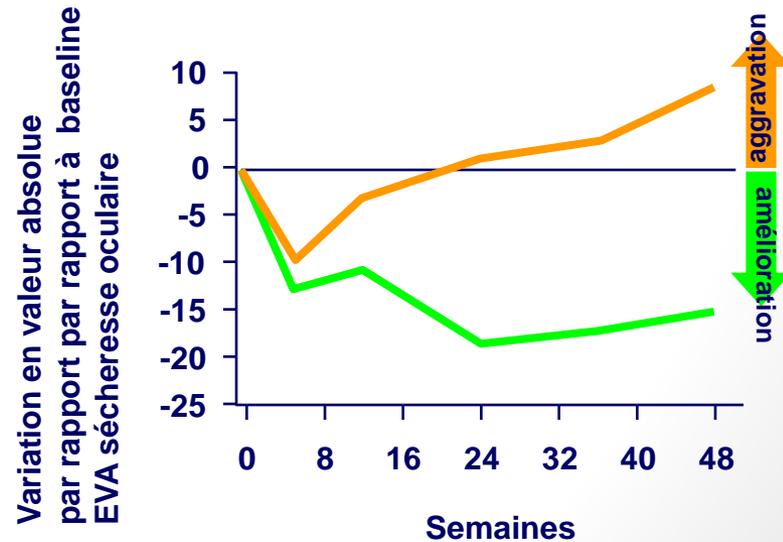
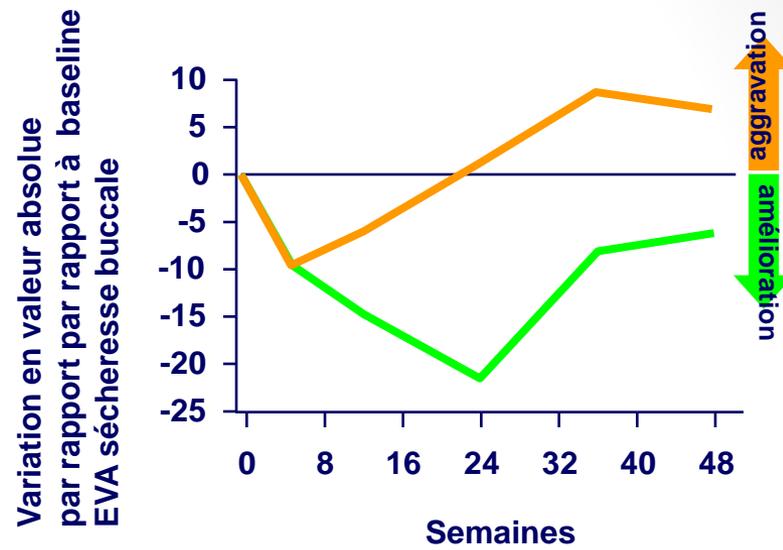
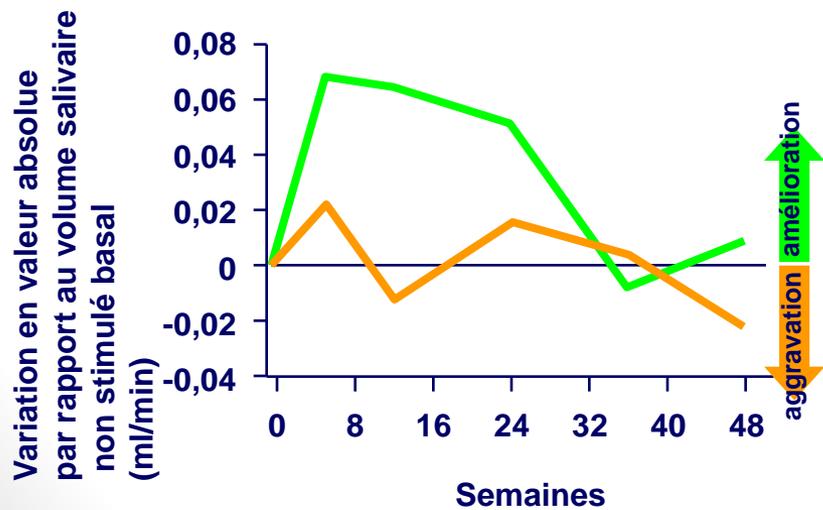
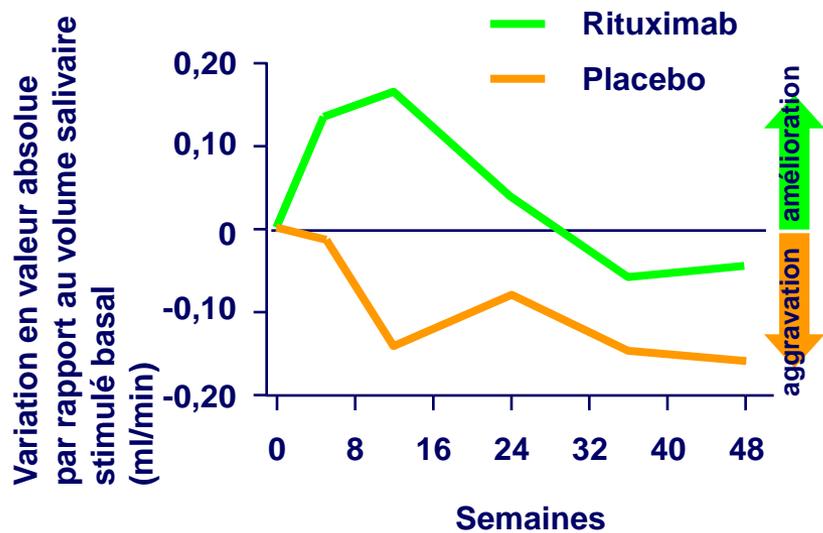
Méthode (2)



Caractéristiques des patients

Variable	Placebo (n=10)	Rituximab (n = 20)
Age, moyenne± SD ans	43 ± 17	43 ± 11
N. femme/n. homme	10	19/1
Durée évolution, moyenne± SD mois	67 ± 63	63 ± 50
IgG, moyenne± SD g/L	21 ± 7	23 ± 8
IgM-RF, moyenne± SD IU/ml	221 ± 245	102 ± 79
Anti-Ro/SSA +	10 (100)	20 (100)
Anti-La/SSB +	8 (80)	14 (70)
Parotidomégalie	10 (100)	17 (85)
Débit salivaire, ml/minute		
Non stimulé	0,06 ± 0,09	0,17 ± 0,19†
Stimulé	0,42 ± 0,26	0,70 ± 0,57
Manifestations Extraglandulaires		
Arthralgies	5 (50)	15 (75)
Arthrites	0 (0)	6 (30)
Atteint rénale	0 (0)	2 (10)
Vascularite	3 (30)	6 (30)

Résultats



Conclusion

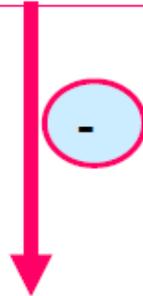
- Le rituximab constitue une alternative thérapeutique intéressante et efficace dans le syndrome de Sjögren primitif ayant une sécrétion salivaire stimulée résiduelle d'au moins 0,15 ml/mn

Confirmation de l'intérêt des cibles thérapeutiques évaluées

Hydroxychloroquine
Essai JOQUER



Anti-BAFF Belimumab



Anti-CD20: TEARS
Anti-CD22
Anti-IL6R



Lymphocyte B



Epratuzumab (anti-CD22)

- *Anticorps monoclonal humanisé anti-CD22 développé pour le traitement du LMNH, efficace et bien toléré.*
- Études récentes montrent son **efficacité et sa bonne tolérance** dans des maladies auto-immunes comme **le lupus et le SGS.**
- **Etude ouverte phase I/II, 16 patients SGS actif 4 perfusions 360 mg/m²** (15 jours d'intervalle) avec un suivi de 6 mois
- **Score d'activité de la maladie** (sécheresse oculaire: test de Schirmer; sécheresse buccale : mesure du flux salivaire; la fatigue: EVA; la VS et le taux d'IgG
- Réponse positive si variation de 20% d'au moins 2 critères
- **53% des patients ont une réponse clinique à 6 semaines**
- **Pas d'efficacité spectaculaire sur les syndromes secs**
- La patients affectés d'un SGS ont une surexpression du CD22 à la surface de leur LB régulée par l'anti-CD22 pendant au moins 12 semaines après le traitement.
- **L'épratuzumab semble un traitement prometteur dans le SGS**

SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN ET LYMPHOME

SGS et lymphomes

- 5% des SGS développent un lymphome
- 18 à 44 fois plus fréquent comparé à la population générale
- **Suivi pendant 10 ans (31 patients)**
 - 48% : absence de pathologie identifiée
 - 52% : pneumonie interstitielle, acidose tubulaire rénale, neuropathie, vascularites, lymphomes et/ou cancers
- **Parmi 23 SGS DCD**
 - 26% lymphomes malins (LMNH)
 - 26% autres cancers
 - 48% autres causes: insuffisance et hépatique, infections
- **Sur-risque de LMNH**
 - Infiltration lymphocytaire polyclonale (BGSA)
 - Prolifération monoclonale B (lymphome du MALT et LMNH de haut grade)
 - Incidence augmentée des FR +

SGS et lymphomes

- En cas de lymphome B on observe principalement une IgM ou des anomalies de la distribution des sous classes d'IgG
- **Facteurs de risque de développer un lymphome**
 - Parotidomégalie
 - Splénomégalie et polyadénopathies
 - Purpura palpable et/ou ulcères cutanés
 - Signes généraux
 - Apparition d'une Ig monoclonale
 - Disparition des IgM
 - Apparition de chaînes légères dans les urines
 - Augmentation importante de la β 2 microglobuline
- **Évolution indolente possible du lymphome**

LES PROTOCOLES EN COURS EN FRANCE

Etude ASSESS

- ***Suivi de cohorte***
 - Objectif principal de mieux connaître l'histoire naturelle
 - N'évalue pas l'effet d'un médicament
 - Patients convoqués chaque année (examen clinique, bilan biologique et évaluation du syndrome sec à 2 et 5 ans)
 - 395 patients inclus SGS primitif (14 services)
 - Premiers résultats dans les congrès (phénotypes différents des patients inclus)
 - Études biologiques en cours

Etude ouverte (bélimumab)

- Pas de traitement placebo
- Bélimumab : anticorps monoclonal (va être commercialisé dans le lupus)
- Bloque BAFF (Blys) (B-cell activating factor of the TNF family) : activateur du lymphocyte B
- Coordination : Pr. X Mariette
- 15 patients doivent être inclus

Essais Plaquenil et Rituximab

- **Étude Plaquénil**
- Coordination Pr. Mariette et Pr. Gottenberg
- Double aveugle
- Contre placebo
- 120 patients inclus
- *Résultats 2012*

- **Étude rituximab**
- Coordination Pr. Saraux
- Contre placebo
- 120 patients inclus
- Plus grande étude jamais menée dans le SGS
- *Résultats 2012*

**Comment améliorer la prise
en charge des patients ?**

Centre de compétence et centre de référence

- **Le centre de compétence des maladies auto-immunes rares** est en relation avec le centre de référence
- **Le LUPUS** est aujourd'hui la maladie auto-immune phare pour laquelle de nombreuses actions sont en cours de développement (dossier commun informatisé NADIS, éducation thérapeutique, réunion nationale annuelle, protocole de recherche...)
- **Le syndrome de GOIJEROT-SJÖGREN** doit bénéficier de la mise en place de toutes ces actions

Réunions de concertation multidisciplinaires (RCP)

- **Réflexion depuis le printemps 2011** de la mise en place d'une RCP syndromes secs de l'adulte
- **Première réunion d'organisation octobre 2011** (structuration de la RCP)
- **Composition de la RCP en cours d'élaboration**
 - Internistes
 - Odontologues
 - Ophtalmologues
 - Gynécologues
 - Pharmacologues
 - Anatomopathologistes
 - Et autres en cours de discussion ...
- Il est prévu de **réunir la première RCP syndromes secs de l'adulte fin janvier 2012**
- Tous les 3 mois

Diffusion de l'information et formation médicale

- Association de patients
- Centre de compétence
- **UMFCS** : unité mixte de formation continue en santé (Université Bordeaux Segalen)
- www.umfcs.u-bordeaux2.fr



Association Française du Gougerot Sjögren
et des Syndromes secs

Conclusion

- **La prise en charge thérapeutique symptomatique du SGS est basée sur les agonistes muscariniques pour le syndrome sec**
- Les traitements classiques des maladies autoimmunes sont classiquement utilisés mais peu d'études ont été menées jusqu'à maintenant afin de définir les meilleurs traitements dans cette maladies et ses différentes formes de présentation
- Il existe probablement une place pour les agents biologiques dans le traitement des formes extraglandulaires mais celle-ci reste à définir plus précisément.

Bibliographie

- Saint-Marcoux B et al. Syndrome de Goujerot-Sjögren: critères de classification, lymphomes et traitements. Rev. Rhum 2007;74:737-744.
- Venables PJW. Sjögren's syndrome. Best Pract Tes Clin Rheum 2004;18:313-329.
- Baudoin C et al. Traitements actuels de la xérophtalmie dans le syndrome de Goujerot-Sjögren. Rev Med Interne 2004;25:376-382.