



Thèse

2006

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Syndrome de Sjögren, étude de la cohorte HUG entre 1995 et 2000

Oppliger, Roland

How to cite

OPPLIGER, Roland. Syndrome de Sjögren, étude de la cohorte HUG entre 1995 et 2000. Doctoral Thesis, 2006. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:429

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:429>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:429](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:429)

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE
Section de Médecine clinique
Département de Médecine interne
Service d'Immunologie clinique et
d'Allergologie

Thèse préparée sous la direction du Dr Carlo Chizzolini, chargé de cours

Syndrome de Sjögren, étude de la cohorte HUG entre 1995 et 2000

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Roland OPPLIGER

de

Signau (BE) et Lucerne

Thèse n° 10487

Genève

2006

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE
Section de Médecine clinique
Département de Médecine interne
Service d'Immunologie clinique et
d'Allergologie

Thèse préparée sous la direction du Dr Carlo Chizzolini, chargé de cours

Syndrome de Sjögren, étude de la cohorte HUG entre 1995 et 2000

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Roland OPPLIGER

de

Signau (BE) et Lucerne

Thèse n° 10487

Genève

2006



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Monsieur Roland OPPLIGER

originaire de Signau (BE) et Lucerne (LU)

Intitulée :

SYNDROME DE SJOGREN

ETUDE DE LA COHORTE HUG ENTRE 1995 ET 2000

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur Jean-Michel DAYER, professeur ordinaire au Département de médecine interne, et de Monsieur Carlo CHIZZOLINI, chargé de cours au Département de médecine interne, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 12 octobre 2006

Thèse n° **10487**



Jean-Louis Carpentier
Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Résumé

Le syndrome de Sjögren (SS) est la deuxième maladie auto-immune en fréquence et en incidence après la polyarthrite rhumatoïde. Il touche surtout les glandes exocrines chez la femme d'âge moyen. Cependant une atteinte extraglandulaire est fréquente et peut impliquer tous les systèmes et organes. Le risque de lymphome est augmenté par rapport à la population normale mais aussi par rapport à d'autres pathologies auto-immunes pour les patients porteurs de certains facteurs de risque. Le traitement topique ou systémique est avant tout symptomatique, mais l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur est parfois nécessaire.

Nous avons mené une étude de cohorte, rétrospective et observationnelle sur la prise en charge de patients avec SS, suspecté ou avéré, pour lesquels une consultation spécialisée d'Immunologie clinique a eu lieu au sein des Hôpitaux Universitaires de Genève pendant la période du 1^{er} janvier 1995 au 31 décembre 2000.

Sur cette base nous avons pu inclure 89 patients. Le SS a été diagnostiqué chez 39 d'entre eux dont deux avaient un lymphome. Cette forte association confirme les chiffres de la littérature. Pour les 50 patients restants, l'analyse montre que, dans la grande majorité des cas, des tests simples et non-invasifs n'ont pas été utilisés pour affirmer ou infirmer le diagnostic. Ce cheminement incomplet implique qu'une classification précise des patients est souvent difficile. Partant de cette constatation nous avons instauré le test de Schirmer et la sialométrie à notre consultation d'Immunologie clinique. Pour encore améliorer la prise en charge des patients avec SS et afin de mieux identifier les patients à risque de lymphome, la mise en place d'une consultation multidisciplinaire est proposée.

Dédicaces et remerciements

Au Créateur de l'univers pour la puissance de Sa parole

A Cornelia pour son infinie patience et ses longues heures de solitude

A Werner et Verena Oppliger pour leur encouragement et leur soutien

Au Dr Carlo Chizzolini pour ses commentaires stimulants

Abréviations

Ach	Acétylcholine
AchR	Récepteur de l'acétylcholine
AchR-M1, -M3, -M4	Récepteur muscarinique de l'acétylcholine 1, 3, 4
ADN	Acide DesoxyriboNucléique
AINS	Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien
Anti-La	Anticorps anti-La, synonyme de anti-SSB
Anti-Ro	Anticorps anti-Ro, synonyme de anti-SSA
Anti-SSA	Anticorps anti-SSA, synonyme de anti-Ro
Anti-SSB	Anticorps anti-SSB, synonyme de anti-La
ATPase	Enzyme qui catalyse la décomposition d'adénosine triphosphate en adénosine diphosphate
B7-1	= CD80, molécule de co-stimulation
B7-2	= CD86, molécule de co-stimulation
Bax	Bcl Associated X Protein
Bcl-2	B Cell Leukemia/Lymphoma, oncogène cellulaire
cAMP	cyclic Adenosine MonoPhosphate
CD	Cluster of Differenciation
CD4+	Lymphocyte T portant la molécule de surface CD4
CD8+	Lymphocyte T portant la molécule de surface CD8
CD45+	Antigène commun à tous les leucocytes
CD45Ro+	Isoforme de la molécule CD45 exprimée principalement par les lymphocytes T mémoire
CMH I, CMH II	Complexe Majeur d'Histocompatibilité I, II
c-myc	Proto-oncogène cellulaire
CXCL	Ligand de la famille des chemokines CXC
FAN	Facteur Anti-Nucléaire
Fas	CD95
Fas-L	CD95-Ligand
FR	Facteur Rhumatoïde
GVHD	Maladie du greffon contre l'hôte
Hep-2	Lignée cellulaire épithéliale d'origine humaine
HHV	Human HerpesVirus
HLA	Complexe majeur d'histocompatibilité humain

HPV	Human PapillomaVirus
HTLV-1	Human T-Lymphotropic Virus type 1
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine
IFN- α	Interféron-alpha
IFN- γ	Interféron-gamma
IgA	Immunoglobuline de type A
IgD	Immunoglobuline de type D
IgE	Immunoglobuline de type E
IgG	Immunoglobuline de type G
IgM	Immunoglobuline de type M
IL	InterLeukine
JAK	JAnus Kinase
LES	Lupus Erythémateux Systémique
LFA-1	Lymphocyte Function-Associated molecule-1
mAChR	Récepteur muscarinique de l'acétylcholine
MAP	Mitogene-Activated Protein
MIP-1 α , -1 β	Macrophage Inflammatory Protein-1 α , -1 β
NK	Lymphocytes de type Natural Killer
NO	Monoxyde d'azote (Nitric Oxyde)
NSIP	NonSpecific Interstitial Pneumonia
OKT4+	= CD4+
PMN	Neutrophile de type PolyMorphoNucléaire
PR	Polyarthrite Rhumatoïde
RANTES	Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and Secreted, CCL5
RR	Risque Relatif
SIDA	Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
SS	Syndrome de Sjögren
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TCGF	T Cell Growth Factor
TcR	Récepteur des lymphocytes T
TNF	Tumor Necrosis Factor

TGF	Transforming growth factor
UCHL-1	Ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VIP	Vasoactive Intestinal Peptide
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive

Table des matières

1	Historique	p	1
2	Définitions, diagnostics et classifications	p	2
3	Epidémiologie	p	3
4	Manifestations cliniques	p	5
4.1	Atteinte glandulaire	p	5
4.1.1	Glandes salivaires	p	5
4.1.2	Glandes lacrymales	p	7
4.2	Atteinte extra-glandulaire	p	10
4.2.1	Système locomoteur	p	11
4.2.1.1	Articulations	p	11
4.2.1.2	Muscles	p	11
4.2.2	Rein	p	11
4.2.3	Système respiratoire	p	13
4.2.4	Système nerveux	p	16
4.2.4.1	Périphérique	p	16
4.2.4.2	Central et atteinte psychiatrique	p	16
4.2.5	Vaisseaux, Raynaud	p	18
4.2.6	Système digestif et foie	p	19
4.2.7	Système endocrinien	p	21
4.2.8	Peau et muqueuses	p	22
5	Pathogenèse	p	25
5.1	Facteurs génétiques	p	28
5.2	Immunopathologie	p	29
5.3	Infections virales	p	32
5.4	Auto-antigènes, auto-anticorps et mécanismes effecteurs	p	34
5.5	Microchimérisme	p	40
6	Diagnostic	p	42
6.1	Glandes salivaires	p	42
6.2	Glandes lacrymales	p	47
6.3	Auto-immunité	p	50
7	Traitement	p	51
7.1	Topique	p	51
7.1.1	Oculaire	p	51
7.1.2	Buccal	p	53
7.1.3	Cutané	p	55
7.1.4	Vaginal	p	55
7.2	Systémique	p	55
8	Complications	p	65
8.1	Lymphomes et pseudolymphomes	p	65
9	Pronostic	p	67
10	But de ce travail	p	68
11	Patients et méthodes	p	69
12	Résultats	p	72
12.1	Etude du nombre de patients et de la provenance des consultations	p	72
12.2	Analyses des éléments permettant ou non la classification	p	72
12.3	Caractéristiques cliniques du collectif ayant un SS	p	74
12.4	Performances des tests diagnostics	p	77
13	Discussion	p	78
14	Conclusion	p	85
15	Bibliographie	p	86
16	Tableaux et Figures	p	119

1. Historique

La première description du syndrome de Sjögren (SS) est généralement attribuée à Johann Mikulicz qui le 23 janvier 1888 a rapporté à la Société pour la Médecine scientifique de Königsberg le cas d'un agriculteur prussien de 42 ans avec un élargissement bilatéral, non douloureux, des glandes parotides, submandibulaires et lacrymales. Les glandes ont été excisées chirurgicalement et l'analyse histologique a montré dans les 3 glandes un infiltrat à petites cellules rondes faisant suspecter un lymphome (Mikulicz JH, 1892).

En 1925 Henri Gougerot a décrit 3 patients avec une atrophie progressive des glandes salivaires et des glandes muqueuses des conjonctives, de la bouche, du nez, du larynx et de la vulve. Il a regroupé ces manifestations en un syndrome (Gougerot H, 1925). A partir du moment où Adriaan Willem Mulock Houwer (Houwer AWM, 1927) a relevé l'association de la kératite filamenteuse et l'arthrite, de nombreuses descriptions associant yeux et bouche secs et arthrite sont apparues dans la littérature médicale.

Ce n'est qu'en 1933 que l'ophtalmologue suédois Henrik Samuel Conrad Sjögren (Köping) a décrit, en détail, la clinique (élargissement de la glande parotide, sécheresse oculaire) et les images histologiques de 19 femmes avec sécheresse buccale et oculaire. 13 de ces patientes avaient probablement une arthrite rhumatoïde (Sjögren H, 1933). Sjögren a utilisé le terme de kératoconjonctivite sèche pour définir l'atteinte oculaire et la distinguer des yeux secs causés par une déficience en vitamine A.

Le terme de syndrome de Mikulicz caractérise l'élargissement des glandes salivaires en présence d'un infiltrat lymphocytaire qui n'est cependant pas pathognomonique d'une maladie précise, le diagnostic différentiel se faisant entre une sarcoïdose, un lymphome, une tuberculose et d'autres infections ainsi que le SS.

En 1953 Morgan et Castleman ont démontré qu'un sous-groupe de patients avec syndrome de Mikulicz avait une maladie auto-immune avec un infiltrat histologique identique aux patients avec SS. Ils en ont conclu que la maladie de Mikulicz et le SS étaient la même entité (Morgan WS, 1954).

Des études subséquentes ont montré que les patients souffrant d'un SS avaient un risque augmenté de développer un lymphome et que des populations monoclonales de lymphocytes B étaient un facteur de risque intrinsèque du SS (Talal N, 1987).

2. Définitions, diagnostics et classifications

Le SS est une maladie auto-immune chronique lentement progressive caractérisée par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines. Elle touche particulièrement les glandes salivaires et lacrymales résultant en une xérostomie et une xérophtalmie. Environ un tiers des patients se présentent avec une manifestation systémique, c'est-à-dire extraglandulaire. Un petit nombre de patients développent un lymphome malin. La maladie peut être isolée (forme primaire) ou associée à d'autres maladies auto-immunes tels que l'arthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique ou la sclérose systémique (forme secondaire) (Moutsopoulos HM, 1994). Récemment il a été proposé de différencier les SS selon leur potentiel d'évolution en lymphome en distinguant entre le type I à haut risque et le type II à bas risque sur la base de facteurs pronostics sur lesquels nous reviendrons plus loin (Ioannidis JP, 2002).

Il n'existe pas de critères de diagnostic ou de classification uniformément acceptés, ce qui peut provoquer une confusion dans la pratique clinique et rend difficile une comparaison des études dans la littérature notamment en raison de l'hétérogénéité des populations étudiées. Citons en tant qu'exemple que seul 15% des patients remplissant les critères de classification européens satisfont également aux critères diagnostics américains plus restrictifs.

Quoi qu'il en soit les 5 ensembles de critères connus (Europe, Californie, Copenhague, Grèce, Japon) associent des symptômes oculaires et buccaux à des paramètres objectifs comme la production de salive et de larmes, des valeurs de biologie sanguine, des examens radiologiques et/ou des données histologiques (tableaux 1-5). Les critères européens et californiens sont les plus utilisés.

En 2002 un groupe de consensus américano-européen a proposé des critères de classification européens modifiés. Ceux-ci se basent sur les critères de classification européens de 1993, mais la positivité de l'histologie des glandes salivaires accessoires et/ou des auto-anticorps anti-SSA ou anti-SSB est obligatoire pour poser le diagnostic. De plus les critères d'exclusion ont été élargis aux infections à VHC, à l'utilisation de médicaments anticholinergiques et aux états après irradiation de la tête et du cou. Ces modifications permettent d'augmenter la spécificité de 89.5% à 97.4% en perdant un peu de sensibilité (de 95.2% à 89.4%) et introduisent la notion de critères objectifs obligatoires (tableau 6) (Vitali C, 2002).

3. Epidémiologie

L'incidence et la prévalence du SS sont difficiles à établir étant donné la diversité des critères utilisés (cf. chapitre 2). Certains, plus restrictifs comme ceux de San Diego, impliqueront une diminution de l'incidence et de la prévalence alors que des critères plus larges comme les européens provoqueront l'inverse. Le type de patients référés à une consultation influencent également les estimations de la prévalence.

Des études rétrospectives ayant montré une forte association entre la positivité des anticorps anti-SSB, d'un syndrome sec et d'une biopsie des glandes salivaires mineures positive (Martinez-Lavin M, 1979), une façon d'approcher le problème est d'évaluer une série de donneuses de sang consécutives pour la présence de l'anticorps anti-SSB. Cette façon de faire a donné une fréquence d'environ 1/2500 (0.04%) (Fritzler MJ, 1985).

Dans une communauté rurale grecque, la prévalence était de 2.9% avec les critères européens et de 0.6% avec les critères de San Diego (Dafni UG, 1997).

La prévalence dans la banlieue de Pékin était de 3% en utilisant les critères européens alors qu'elle n'était que de 0.33% avec les critères de San Diego (Zhang NZ, 1995).

Finalement, une étude danoise confirmait cette différence de prévalence avec 2.1% respectivement 0.2% selon les critères utilisés (Bjerrum KB, 1997). Ces chiffres montrent que les patients qui remplissent les critères diagnostics américains forment une sous-population représentant 10-15% du groupe de patients satisfaisant les critères de classification européens.

L'incidence annuelle est d'environ 4 nouveaux cas par 100'000 habitants dans le comté d'Olmsted (Pillemer SR, 2001) et en Slovénie (Plesivcnik Novljan M, 2004).

Le SS a une distribution universelle et dans un pays comme les Etats-Unis la maladie atteint aussi bien les caucasiens, les africains que les hispaniques.

La forme primaire de la maladie atteint de manière prédominante les femmes d'âge moyen. Fox a montré dans une étude sur 200 patients consécutifs que 180 étaient des femmes avec une moyenne d'âge de 54 ans au moment du diagnostic (Fox RI, 1984). Dans cette étude tout de même 10 patients étaient âgés de 12 ans ou moins au moment du diagnostic.

Dans l'étude précitée, une histoire familiale positive pour une maladie auto-immune systémique chez les parents (mère) ou une sœur a pu être retrouvée dans 14

familles. La maladie auto-immune associée la plus fréquente était le lupus érythémateux systémique (8/14), tandis qu'un SS primaire ou une arthrite rhumatoïde n'ont été retrouvés que dans 2 familles sur 14. Ces résultats suggèrent qu'il puisse exister un risque accru de maladie auto-immune dans les familles d'un patient avec SS.

Dans une étude britannique rétrospective sur 48 patients dont 43 Européens du nord, le SS primaire était associé avec une fréquence augmentée des allèles HLA-B8 ($p < 0.009$), HLA-DR3 ($p < 0.0035$) et HLA-DRw52 ($p < 0.02$) par rapport à une population contrôle. Un sous-groupe de patients avec une positivité pour les anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB avait la plus grande prévalence de HLA-DR3 avec un RR de 33.4 (Pease CT, 1993 A).

Dans une très récente étude cas-contrôle suédoise, des caractéristiques périnatales telles que le poids à la naissance supérieur à 4000g et le jeune âge de la mère étaient associés à un risque significativement élevé de développer un SS primaire ([Mostafavi B, 2005](#)).

4. Manifestations cliniques

4.1. Atteinte glandulaire

Le tableau 7 résume les symptômes du SS dus à une dysfonction des glandes exocrines. Seules les glandes salivaires et lacrymales seront revues en détail dans ce travail.

4.1.1. Glandes salivaires

La salive est une sécrétion acqueuse (teneur en H₂O 99%), hypotonique contenant des quantités variables de mucines, d'enzymes (α -amylase, lysozyme), d'anticorps (IgA) et de ions inorganiques (Na, K, Cl, Ca²⁺, PO₄⁻, HCO₃⁻, thiocyanate, fluorure). Les mucines lubrifient les aliments et les rendent déglutissables. Elles facilitent également la mastication et la parole. L' α -amylase débute la digestion des glucides dans un milieu alcalinisé et tamponné par le bicarbonate. Elle protège aussi l'émail dentaire tout comme les ions fluorures de la salive. Le lysozyme, les IgA et le thiocyanate servent à la défense contre les agents pathogènes. La production de salive est étroitement liée à la teneur en eau de l'organisme. Elle peut varier entre 0.1ml/min et 4ml/min. La quantité de salive moyenne produite est de 1ml/min correspondant à une production journalière de 1.5 litre. 70% de la salive provient des glandes submandibulaires, 25% des glandes parotides et le reste des glandes sublinguales ainsi que des glandes de la muqueuse buccale. Les glandes salivaires principales comportent deux types de cellules sécrétoires : les cellules séreuses et les cellules muqueuses. La répartition de ces cellules varie d'une glande à l'autre et influence ainsi la composition des sécrétions. La glande parotide est essentiellement séreuse et produit une fine sécrétion aqueuse riche en enzymes et en anticorps. Les glandes sublinguales contiennent surtout des cellules muqueuses et produisent une sécrétion épaisse. La glande submandibulaire contient les deux types cellulaires et produit un liquide de consistance intermédiaire. La composition de la salive totale dépend essentiellement du degré d'activité et de la capacité fonctionnelle résiduelle de chaque glande salivaire principale et dans une moindre mesure des glandes salivaires accessoires dont il existe 3 types (muqueuses, séreuses, mixtes).

L'atteinte histologique caractéristique du SS au niveau des glandes salivaires est une sialadénite lymphocytaire focale des glandes mineures et majeures ce qui conduit

cliniquement à des degrés variés d'hypofonction salivaire chez pratiquement tous les patients ainsi qu'un élargissement des glandes majeures chez moins de 50% des patients. L'hyposialie affecte aussi bien les dents que la muqueuse oro-pharyngée.

La sécheresse orale continue appelée aussi xérostomie est le symptôme principal de l'atteinte des glandes salivaires. En dehors du SS, la xérostomie peut avoir des causes multiples (tableaux 8 et 9). Le patient peut se plaindre en outre de difficultés à avaler, de problèmes en relation avec le port d'une prothèse dentaire, d'une incidence accrue de caries dentaires, de brûlures chroniques de la muqueuse buccale, d'intolérance aux aliments épicés ou acides, d'incapacité à manger des aliments secs ou de parler de manière continue pendant quelques minutes (Daniels TE, 1975). Le début des symptômes est insidieux et la progression graduelle. L'ingestion de nourriture peut être compromise et le patient peut présenter une nycturie due à une augmentation des apports de liquides. Les patients sont aussi plus sujets à un reflux gastro-oesophagien par une évacuation ralentie de l'acide et le manque d'effet tampon par la salive (Korsten MA, 1991).

Comme les symptômes, les signes cliniques ont une grande variabilité interindividuelle et sont généralement non-spécifiques. On peut voir une surface de la muqueuse orale sèche et collante, des caries primaires ou récurrentes sur les collets ou les faces occlusales, l'absence de salive sur le plancher buccal, un écoulement absent ou de peu de salive opaque aux ostiums des glandes salivaires majeures, un érythème généralisé ou en carte géographique de la muqueuse buccale, une langue avec une atrophie papillaire et une chéilite aux commissures labiales. L'atrophie papillaire, l'érythème et les fissures de la face dorsale de la langue sont des signes de pullulation de *Candida albicans* connue sous le terme de candidose érythémateuse chronique. Elle se développe chez environ un tiers des patients (Hernandez YL, 1989) et est responsable des brûlures de la muqueuse et de l'intolérance aux aliments acides et épicés.

Les caries dentaires sont fréquentes et difficiles à traiter. Dans une étude de 65 patients avec SS, 63% des patients avec une maladie primaire et 45% des patients avec une maladie secondaire avaient des caries au moment du diagnostic (Daniels TE, 1975). Ils avaient une sécrétion parotidienne stimulée réduite de 82%

respectivement de 45% par rapport aux patients avec une autre maladie du collagène.

Environ un tiers des patients développe au cours de la maladie une tuméfaction des glandes salivaires. Ceux qui ont une dysfonction glandulaire sévère et une inflammation ont plus de risques de développer une tuméfaction que les patients avec une maladie bénigne (Daniels TE, 1984). Les glandes salivaires peuvent présenter une tuméfaction diffuse, ferme et non douloureuse ou parfois discrètement sensible qui est généralement bilatérale. Dans des cas précoces ou légers les glandes peuvent être discrètement indurées sans être tuméfiées. Les glandes submandibulaires peuvent être atteintes avant les glandes parotides. La tuméfaction peut être récurrente avec des épisodes durant quelques semaines à quelques mois, alors que dans d'autres cas, l'augmentation de volume est chronique avec que peu ou pas de variation. Une sécrétion de couleur crème peut se voir aux orifices des canaux sécréteurs. L'analyse de ce liquide ne montre cependant que des lymphocytes avec quelques PMN. La surinfection bactérienne est peu commune à moins que le patient n'ait des symptômes et des signes d'une sialadénite aiguë.

4.1.2. Glandes lacrymales

La kératoconjonctivite sèche est la manifestation oculaire du SS. Elle définit aussi bien une diminution de la production de larmes que des changements pathologiques au niveau des cellules épithéliales à la surface de l'œil. Les symptômes de la xérophtalmie varient d'un patient à l'autre puisqu'ils dépendent de la sévérité de la sécheresse oculaire, de la capacité du film lacrymal à humidifier la surface oculaire et de la tolérance du patient à l'inconfort oculaire.

Le film lacrymal normal est bien plus qu'une simple solution aqueuse qui baigne l'œil. Il a 3 couches :

1. La partie externe est huileuse puisque composée de phospholipides. Elle est produite par les glandes de Meibomius. Sa fonction est de retarder l'évaporation du film lacrymal. Elle aide à la diffusion des larmes sur la surface cornéenne.
2. La partie centrale est composée de sécrétions aqueuses des glandes de Krause et Wolfring. Elle représente le 90% de l'épaisseur du film. Elle contient une série de substances anti-microbiennes dont le lysozyme, la protéine majeure des larmes, la lactoferrine ainsi que des immunoglobulines. 95% de cette couche est

produite par les glandes lacrymales principales et le reste par les glandes lacrymales accessoires.

3. La partie interne est une fine couche mucoïde qui dérive des cellules en gobelet de la conjonctive. Cette couche facilite la dispersion des larmes sur la surface oculaire.

Dans le SS le patient a principalement une déficience de la couche aqueuse. La production des larmes est influencée par des hormones et des neurotransmetteurs.

Le lysozyme est une enzyme cationique de bas poids moléculaire qui réduit la concentration bactérienne en attaquant les mucopeptides de la paroi. Alors que la plupart des bactéries Gram-positives sont touchées par le lysozyme, le *Staphylococcus aureus*, un pathogène commun des paupières, ne l'est pas car sa structure de paroi ne permet pas l'attaque par le lysozyme. La concentration de lysozyme dans les larmes est nettement supérieure par rapport au sérum (Gillette TE, 1981) et est soumise à un rythme circadien avec un maximum le matin et un minimum durant le sommeil. Dans le SS, le lysozyme est très fortement abaissé d'où l'utilité d'outils diagnostics permettant la mise en évidence de cette anomalie (Velos P, 1985). Le lysozyme n'est pas uniquement réduit dans les larmes de patients avec SS mais aussi chez les patients avec blépharite et xérophtalmie. Plusieurs études ont montré que l'analyse de la composition protéique du film lacrymal avait une sensibilité plus grande que le test de Schirmer, le break-up time et le test au *Rose Bengale* (Janssen PT, 1986). Dans ce contexte l'abaissement de la concentration en lysozyme peut précéder un test de Schirmer pathologique dans le syndrome sec (Mackie IA, 1986). Plusieurs groupes ont mis au point des procédés électrophorétiques pour l'analyse des protéines des larmes (Grus FH, 2000).

La lactoferrine, une autre protéine majeure du film lacrymal, a des propriétés bactériostatiques probablement dues à son habilité à rendre inutilisable certains métaux pour certains micro-organismes (Broekhuysen RM, 1974). Elle joue un rôle dans la régulation de la production de facteurs de stimulation des granulocytes et des macrophages (Bagby GC, 1981; Broxmeyer HE 1978). De plus, elle inhibe la formation de la C3-convertase empêchant ainsi la formation de C3a et C5a des composantes biologiquement actives du complément (Kijlstra A, 1982).

Par ailleurs, le contenu protéique des larmes est complété par une lipocaline spécifique ou la TSPA (tear specific pre-albumin).

A l'exception des IgD toutes les classes d'immunoglobulines sont contenues dans les larmes. Les IgA sont prédominantes. Les IgG sont habituellement aussi détectables, les IgM le sont rarement et les IgE essentiellement dans les affections allergiques. Ces immunoglobulines semblent être produites par les plasmocytes des glandes lacrymales. Les cellules épithéliales acinaires produisent la pièce sécrétoire des IgA. Le taux des IgA et IgG varie dans les larmes. Dans un œil enflammé, par exemple, les immunoglobulines sont augmentés dans les larmes et leur concentration se rapproche de celle du sérum. En dehors des IgE, aucun changement spécifique de la composition des immunoglobulines des larmes ne peut être associé avec une maladie précise.

La vitamine A est essentielle pour la croissance épithéliale, la différenciation et le maintien d'une architecture de surface épithéliale normale. Malgré l'hypothèse qu'un déficit local en vitamine A pourrait être associé à une sécheresse oculaire, des traitements topiques par pommade de vitamine A n'ont montré aucune efficacité (Gilbard JP, 1989).

Dans le SS, l'osmolarité des larmes augmente en raison de la diminution de la composante aqueuse et du maintien de la plupart des substances solubles au même niveau. Il a été suggéré que des larmes hyperosmolaires pourraient être dommageables pour l'épithélium cornéen. Cependant, la surface oculaire normale tolère des variations d'osmolarité importantes.

La clinique oculaire est essentiellement marquée par une xérophtalmie qui est une cause de consultation très fréquente en ophtalmologie. On distingue deux formes : l'une avec sécrétion lacrymale déficitaire et l'autre avec sécrétion lacrymale conservée mais avec évaporation augmentée (tableau 10). L'atteinte oculaire débute habituellement de manière insidieuse sur une période de plusieurs années. Les symptômes tels que la sécheresse, la sensation de corps étranger ou de sable dans les yeux sont souvent plus importants le soir. Ils apparaissent lors du clignement quand la partie interne des paupières passe sur une surface cornéenne atteinte dans son intégrité par le manque de larmes. En raison de la diminution de la composante

aqueuse des larmes, des dépôts de mucine et de substances huileuses peuvent se faire dans le cul-de-sac conjonctival conduisant à l'accumulation de longs filaments de mucine. Une photophobie, un prurit et une irritation font également partie des symptômes. Ils peuvent être augmentés par le vent, les parfums ou d'autres facteurs environnementaux irritants.

Un signe utile au diagnostic est la disparition des symptômes par l'instillation de larmes artificielles et/ou l'arrêt de médicaments connus pour induire une xérophtalmie (tableau 9).

Les yeux secs ont un ménisque de larmes diminué voire absent dans des cas sévères. De plus la surface oculaire perd son apparence lustrée. Les vaisseaux de la conjonctive sont plus visibles en raison de la vasodilatation. Le reflet de la lumière sur la cornée peut être distorsionné. Des lésions cornéennes peuvent être vues sur la surface oculaire en particulier sur la cornée inférieure et la conjonctive adjacente. Ceux-ci sont mis en évidence par l'utilisation de la *fluorescéine* ou le *Rose Bengale*. La *fluorescéine* colore les défauts de la cornée à l'endroit où les cellules épithéliales ont été détruites. Le *Rose Bengale* quant à lui colore les zones dévitalisées et est considéré comme un indicateur plus sensible de la xérophtalmie. Les deux colorants détectent en premier des défauts sur la partie inférieure de la cornée (à six heures). En général la partie médiale de la conjonctive bulbaire est atteinte avant la partie latérale. Beaucoup de patients avec xérophtalmie ne vont avoir aucune coloration de la cornée ou de la conjonctive. Sa présence signe une atteinte plus sévère. Dans ces cas les petites ponctuations de défaut cornéen peuvent fusionner et former de larges surfaces où l'épithélium fait défaut. En conséquence l'inconfort augmente et l'œil est prédisposé à des infections essentiellement avec des germes se trouvant sur les paupières et les doigts (Petroutsos G, 1991).

4.2. Atteinte extra-glandulaire

Tous les organes peuvent être touchés. Parmi les symptômes généraux, l'asthénie est une plainte très fréquente. Sa pathogenèse n'est pas bien comprise, mais elle pourrait être secondaire à des troubles du sommeil dûs à la xérostomie ou encore en relation avec une inflammation chronique. Une hypothyroïdie, qui doit être exclue pourrait être une autre explication.

La fréquence des principales manifestations extra-glandulaires est résumée dans le tableau 11 (Garcia-Carrasco M, 2002 A).

Nous allons passer en revue l'ensemble des systèmes en nous concentrant sur les éléments cliniques en relation avec le SS primaire.

4.2.1. Système locomoteur

4.2.1.1. Articulations

Certains auteurs décrivent jusqu'à 54% d'atteinte articulaire dans le SS primaire. Elle se présente sous forme d'arthralgie avec ou sans évidence d'arthrite (Pease CT, 1993 B), est en général symétrique, intermittente et affecte surtout les mains et les genoux. L'arthrite n'est en principe pas érosive ni déformante bien qu'il existe quelques cas rapportés avec une arthrite érosive.

4.2.1.2. Muscles

Une myopathie inflammatoire habituellement proximale, légère et insidieuse est décrite dans 1-10% des patients. Ceux-ci peuvent être asymptomatiques malgré la présence de cellules inflammatoires dans les biopsies musculaires (Bloch KJ, 1965). La myosite semble bien répondre à un traitement immunosuppresseur (Kraus A, 1994).

4.2.2. Rein

L'atteinte rénale dans le SS primaire peut être latente ou symptomatique. Elle consiste essentiellement en une néphrite interstitielle (Tu WH, 1968). L'autre forme d'atteinte rénale qui est beaucoup moins fréquente est une glomérulonéphrite membranoproliférative ou membraneuse avec des complexes immuns (Moutsopoulos HM, 1978).

Néphrite interstitielle

Elle se caractérise histologiquement par la présence de lymphocytes, de plasmocytes et de monocytes dans l'interstice associée à une atrophie tubulaire et une fibrose. La majorité des cellules infiltrantes sont de type CD4+ (OKT4+) similaires à celles trouvées dans les glandes salivaires (Rosenberg ME, 1988). Ce

type d'infiltrat contraste avec des lésions histologiques de néphrite interstitielle d'autre cause.

Cliniquement on peut avoir une hyposthénurie, une acidose tubulaire distale latente ou déclarée (type I) ou de manière moins commune un syndrome de Fanconi (type II). Ces anomalies peuvent entraîner une polyurie, des coliques néphrétiques, une paralysie due à l'hypokaliémie, voire un arrêt cardiaque, une ostéomalacie et une hypophosphatémie.

L'acidose tubulaire peut être présente de manière latente ou cliniquement manifeste dans 22-30% des patients avec SS primaire et se caractérise par une acidose et une incapacité d'excréter de l'urine acide d'un pH inférieur à 5.5 contenant une haute concentration de bicarbonate. Dans les lésions tubulaires proximales plus généralisées, des constituants normalement complètement réabsorbés par le tubule proximal sont excrétés (acides aminés, glucose, acide urique). Dans le syndrome de Fanconi sont associés une hypophosphatémie et une phosphaturie.

Lors de l'atteinte du néphron distal, responsable de la régulation du sodium, du chlorure et du potassium en échange avec des ions hydrogènes, une incapacité à réduire le pH au-dessous de 5.5, des concentrations urinaires de citrate basses, une néphrocalcinose et des lithiases rénales peuvent être retrouvés (Moutsopoulos HM, 1991). La kaliurèse peut être accompagnée d'une concentration volumique, d'hypokaliémie et d'une balance de potassium négative.

La physiopathologie de l'acidose tubulaire rénale est sujette à controverse dans la littérature. Les étiologies proposés sont une hypergammaglobulinémie avec augmentation de la viscosité sanguine (Mc Cardy DK, 1967) et une infiltration péritubulaire par les cellules lymphoplasmocytaires (Goules A, 2000).

Les manifestations liées à l'acidose tubulaire rénale se voient surtout chez les jeunes patients, dans une phase précoce de la maladie. Il n'y a pas d'évolution vers une insuffisance rénale. Le traitement consiste en l'administration de bicarbonate par voie orale. Le traitement immunosuppresseur peut ou ne pas être efficace (Goules A, 2000; Morel V et al, 2006, communication personnelle).

Glomérulonéphrite

A l'opposé de la néphrite interstitielle, la glomérulonéphrite est une séquelle tardive de la maladie. Sa présence est en corrélation avec une atteinte plus généralisée des petits vaisseaux se manifestant par du purpura palpable, d'autres lésions cutanées

d'origine vasculitique, d'une neuropathie périphérique ou encore d'un lymphome B (Skopouli FN, 2000).

Il existe 3 types histologiques de glomérulonéphrite dans le SS primaire : membranoprolifératif, mesangioprolifératif et plus rarement membraneux. Il est possible que le type mesangioprolifératif reflète un stade précoce de l'atteinte glomérulaire qui évoluerait ensuite en un type membranoprolifératif mais il peut aussi être un aspect indépendant.

La clinique se définit par une hypertension artérielle, une discrète protéinurie et une hématurie microscopique. L'évolution clinique varie. Si certains patients peuvent profiter d'un traitement immunosuppresseur (cyclophosphamide en pulses et corticostéroïdes), d'autres vont évoluer vers une insuffisance rénale terminale.

La pathogenèse est attribuée à une déposition de complexes immuns (Moutsopoulos HM, 1978). Ceux-ci sont formés d'IgM kappa monoclonaux cryoprécipitables du facteur rhumatoïde, d'IgG et d'IgA polyclonales. Ils ressemblent aux complexes immuns formés dans les cryoglobulinémies des infections par le virus de hépatite C (Daghestani L, 1999).

Les cryoglobulines et des taux de C4 abaissés sont des facteurs prédictifs d'une glomérulonéphrite. Ces facteurs sont aussi prédicteurs de la survenue d'un lymphome (Skopouli FN, 2000).

4.2.3. Système respiratoire

Dans le passé, des infections respiratoires récurrentes sous forme de bronchites ou de bronchopneumonies ont été considérées comme cause majeure de décès dans le SS. Ceci était attribué à une diminution de la clearance muco-ciliaire. Cette hypothèse n'a pas pu être confirmée car des études ultérieures ont montré une clearance normale (Fairfax AJ, 1981). Dans la littérature plus récente, les études n'ont pas pu montrer une augmentation d'incidence d'infections respiratoires dans deux larges cohortes de patients (Papathanasiou MP, 1986).

Les manifestations bronchopulmonaires d'un SS primaire sont, dans la majorité des cas, le résultat de la sécheresse de l'arbre trachéo-bronchique et de l'infiltration lymphocytaire.

La sécheresse trachéale se manifestant par une toux sèche irritative est une manifestation majeure, parfois raison de consultation médicale. Elle est aussi la

cause de faux diagnostics menant à des traitements pour asthme, bronchite, bronchiectasies et même pour tuberculose (Constantopoulos SH, 1984). C'est la seule manifestation respiratoire chez 17% des SS primaires (Constantopoulos SH, 1986).

La toux est la manifestation de la sécheresse de la muqueuse de l'arbre trachéo-bronchique, mais elle peut aussi être l'expression d'une atteinte pulmonaire interstitielle. Dans ce cas, le patient se plaint aussi d'une dyspnée d'effort, a des signes radiologiques d'une atteinte interstitielle et des tests fonctionnels perturbés (abaissement de la capacité de diffusion du CO, hypoxémie, etc) voire une spirométrie montrant un syndrome restrictif.

Alvéolite lymphocytaire

La majorité des patients avec un SS ont une alvéolite lymphocytaire au lavage bronchoalvéolaire, même ceux qui n'ont pas d'évidence pour une maladie pulmonaire. Dans une étude, la présence de cette alvéolite corrélait avec la sévérité de la maladie (Hatron PY, 1987). Un deuxième travail n'a pas confirmé cette association mais a montré une corrélation entre l'alvéolite et les signes de maladie pulmonaire (toux, dyspnée, infiltrat interstitiel radiologique, volumes pulmonaires abaissés, diminution de la capacité de diffusion du CO) (Dalavanga YA, 1991). Plus l'intensité de l'alvéolite augmente, plus le rapport CD4:CD8 diminue, passant de 2 : 1 dans les formes légères à 1 : 1 dans les formes sévères. Cette même constatation a été faite dans les SS primaires avec alvéolite neutrophilique et dans les SS secondaires qui ont une probabilité plus importante de développer une fibrose pulmonaire interstitielle franche. La relevance clinique de cette alvéolite reste à évaluer. Quoi qu'il en soit et malgré l'intense accumulation lymphocytaire alvéolaire, seuls quelques patients avec SS primaire vont développer une sérieuse atteinte interstitielle.

Atteinte interstitielle

L'atteinte pulmonaire principale est interstitielle. La forme la plus fréquente est la NSIP (nonspecific interstitial pneumonia) surtout dans sa forme fibrosante (Ito I, 2005). Elle a un pronostic favorable avec une survie à 5 ans de 83%.

L'interstice peut aussi être le site d'accumulation de lymphocytes dans la pneumonie lymphocytaire interstitielle. Dans cette entité, l'image histologique ressemble beaucoup à l'image retrouvée dans les glandes salivaires détruites par

l'accumulation lymphocytaire. Il existe cependant deux différences. Premièrement, on retrouve dans le poumon des macrophages qui sont très rares dans les glandes salivaires. Deuxièmement, le degré d'activation lymphocytaire mesuré par l'expression d'antigènes HLA-DR est moindre; 100% des lymphocytes expriment ces molécules dans les glandes salivaires contre moins de 33% dans le poumon (Dalavanga YA, 1986, 1991). La pneumonie lymphocytaire interstitielle a une expression histologique très large allant de l'infiltrat lymphocytaire en accumulation folliculaire à la fibrose pulmonaire constituée («burned out»).

Les manifestations cliniques sont la toux et la dyspnée d'effort, mais la plupart des patients sont asymptomatiques. A l'auscultation on trouve des râles crépitants aux deux bases et à la radiographie du thorax un infiltrat finement réticulaire peut être présent. Les ongles en verre de montre sont inhabituels mais signent une atteinte clinique et fonctionnelle importante (Kelly G, 1990). Comparée aux autres maladies auto-immunes comme la sclérose systémique et l'arthrite rhumatoïde, l'évolution est beaucoup plus bénigne. L'anomalie spirométrique principale de l'atteinte interstitielle est la diminution de la capacité de diffusion du CO (Papathanasiou MP, 1986). On peut aussi voir un syndrome restrictif. Lors d'un suivi à long terme, ce risque semble d'autant plus grand que la concentration en β_2 -microglobuline est grande (Pertovaara M, 2004, B). En principe, il n'existe pas de syndrome obstructif cliniquement relevant, mais une atteinte des petites voies aériennes a été retrouvée chez une minorité de patients dans certaines études (Papariz SA, 1999).

La prolifération lymphocytaire peut évoluer en lymphadénopathie diffuse réactive appelée pseudolymphome ou hyperplasie lymphoïde nodulaire (Travis WD, 1999), ou même dans quelques cas en lymphome dont le risque relatif est de 44 par rapport à une population normale (Kassan SS, 1978). Ces deux entités sont très rares dans le médiastin et le parenchyme pulmonaire puisque dans 2 séries avec 250 patients au total aucun cas n'a été rapporté. Cependant ils existent et posent des problèmes de diagnostic nécessitant souvent le recours à la biopsie pulmonaire à ciel ouvert.

Les autres manifestations respiratoires telles que les pleurésies avec ou sans épanchement sont rares. Elles ne sont vues pratiquement que dans les formes secondaires. Les atteintes pulmonaires suivantes ont été signalés: amyloïdose, vasculite pulmonaire avec hypertension artérielle pulmonaire, atélectasies et bronchiectasies, bulles multiples, pseudolymphome endobronchial.

4.2.4. Système nerveux

4.2.4.1. Périphérique

L'atteinte du système nerveux périphérique, se manifestant par une neuropathie sensitive périphérique bénigne ou plus rarement par une mononévrite multiple plus grave, est généralement reconnue et existe dans environ 25% des patients.

La neuropathie sensitivo-motrice la plus fréquente est une atteinte des extrémités en chaussette et en gants sous forme de paresthésies avec aréflexie et diminution des différentes sensibilités objectives. Un déficit moteur discret est parfois associé.

La neuropathie sensitive uni- ou bilatérale du nerf trijumeau est très caractéristique du SS. Elle se traduit par des paresthésies de la face d'installation subite dans le territoire de l'une des branches du trijumeau associées à une hypoesthésie objective.

Des paralysies faciales, certaines récurrentes ont été décrites. Le syndrome du canal carpien est également fréquent.

4.2.4.2. Central et atteinte psychiatrique

L'atteinte du SNC est très discutée (Soliotis FC, 2004). En fonction de l'auteur cette atteinte est considérée d'inexistante à assez commune. Les tableaux 12 et 13 résument les différentes publications au sujet des atteintes neurologiques centrales et psychiatriques.

Ces divergences d'opinion ont été attribuées à de possibles différences dans les critères diagnostics, la sélection des populations, les intérêts spécifiques des équipes d'investigateurs et des biais de sélection liés aux centres de référence tertiaires traitant des cas complexes.

Le problème majeur est qu'il n'existe aucun consensus quant à la définition d'atteinte du SNC. De ce fait, certains auteurs incluent des atteintes psychiatriques alors que d'autres ne le font pas. Il n'y a pas de consensus non plus concernant l'inclusion de symptômes bénins comme les céphalées ou les troubles de la thymie.

Par ailleurs, les critères diagnostics ne sont pas uniformes. Certaines études ont inclus par exemple des patients avec SS secondaire à un lupus érythémateux systémique et/ou avec des facteurs confondants qui augmentent le risque de maladie cérébro-vasculaire comme le diabète, l'hypertension et l'hyperlipidémie. Des facteurs pouvant être associés à une maladie psychiatrique comme des maladies thyroïdiennes ne sont pas pris en compte par tous les auteurs. Ce dernier point est particulièrement important puisque les endocrinopathies auto-immunes touchant

notamment la thyroïde sont augmentées dans le syndrome de Sjögren (Perez B, 1995).

La pathogenèse des lésions du SNC n'est pas bien connue mais certains auteurs ont mis en évidence une lymphocytose, un index IgG augmenté et une ou plusieurs bandes oligoclonales à l'électrophorèse du LCR suggérant une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (Alexander EL, 1986). Le même groupe a trouvé des évidences pour une activation intrathécale de la partie terminale du complément (Sanders ME, 1987). L'analyse histopathologique du cerveau de patients avec SS et atteinte du SNC a montré une vasculopathie ischémique-hémorragique et une infiltration mononucléaire inflammatoire des petits vaisseaux (Alexander EL, 1993). Dans une proportion significative de patients ayant un SS avec atteinte du SNC, des angiographies cérébrales ont montré des images compatibles avec une angéite cérébrale des petits vaisseaux (Alexander EL, 1994) et ceci surtout en présence d'anticorps anti-SSA. Il existe donc quelques évidences tendant à montrer qu'il existe une vasculite des petits vaisseaux cérébraux dans une partie des patients avec atteinte du SNC.

Des examens par SPECT ont été effectués chez des patients ayant des manifestations neuropsychiatriques et une IRM normale. Chez 81% de ces patients, cet examen était anormal essentiellement au niveau temporal. Ceci suggère une anomalie de perfusion sans changements structuraux pouvant être responsable de certaines manifestations cliniques (Kao CH, 1998).

L'étude de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans un petit groupe de patients avec syndrome de Sjögren comparés à des sujets sains a montré une diminution significative de l'ACTH et du cortisol, ainsi qu'une absence de réponse après stimulation avec la CRH chez les patients, suggérant une hypofonction de cet axe. Cela pourrait être une autre explication pour les troubles neuropsychiatriques (Johnson EO, 1998).

Les patients peuvent se présenter avec une multitude de symptômes neurologiques ou psychiatriques. Les symptômes sont peu spécifiques ce qui ouvre un diagnostic différentiel très large. Un résumé des manifestations cliniques se trouve dans le tableau 14.

4.2.5. Vaisseaux

Phénomène de Raynaud

Le phénomène de Raynaud est un trouble vasomoteur ischémique paroxystique et réversible des extrémités, des oreilles ou du nez. Il est déclenché par le froid et est favorisé par les émotions. Il se déroule classiquement en 2 ou 3 phases. Une première phase dite syncopale débute brusquement avec une pâleur bilatérale des doigts qui sont froids et insensibles. La limite de la pâleur est nette. Cette phase est suivie en quelques minutes d'une phase d'anoxie avec une cyanose douloureuse puis par un érythème. Les pouls sont toujours normaux. Les symptômes sont probablement la traduction clinique de la succession d'un vasospasme puis d'une veinostase puis d'une hyperhémie réactionnelle. Des formes incomplètes (phase syncopale ou d'asphyxie isolée) ou à minima (sensation de doigts morts) ou déclenchées par une émotion peuvent rendre le diagnostic plus difficile. Les étiologies de ce phénomène sont multiples et incluent en particulier les collagénoses. Dans les SS primaires 13-30% des patients ont un phénomène de Raynaud (Kraus A, 1992 ; Garcia-Carrasco M, 2002, B). Dans cette dernière étude transversale tous les patients étaient des femmes (n=40, 13% du collectif). Dans 45% de ce collectif le phénomène de Raynaud précédait le syndrome sec. 38% nécessitaient un traitement soit par anti-calciqes (n=12), IEC (N=2) ou prostacycline intraveineuse (n=1). Les patients avec phénomène de Raynaud ont une incidence significativement augmentée de fibrose pulmonaire, d'arthrite non érosive, de vasculite, de FAN, d'anticorps anti-SSA et anti-SSB par rapport aux patients sans phénomène de Raynaud.

Vasculite

Les vasculites touchent surtout la peau et le système nerveux périphérique (Oddis CV, 1987). Le mécanisme pathogénique semble être similaire à celui incriminé dans l'arthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique. Dans une étude sur 558 patients consécutifs avec SS primaire n'étant pas porteurs du virus de l'hépatite C, 89 (16%) patients avaient une atteinte cutanée (Ramos-Casals M, 2004) dont 52 (9%) étaient d'origine vasculitique. Il y avait 51 femmes et 1 homme. Les vasculites étaient réparties de la façon suivante : 14 vasculites cryoglobulinémiques, 11 vasculites urticariennes, 26 patients avec purpura cutané non cryoglobulinémique. 38 (73%) de ces patients ont été biopsiés. L'histologie montrait une vasculite leucocytoclasique des petits vaisseaux chez 36 (95%) patients alors que 2 (5%)

patients avaient une vasculite nécrosante des vaisseaux de moyen calibre. En présence d'une vasculite cutanée, la prévalence des atteintes articulaires et rénale, d'une atteinte du système nerveux périphérique, d'un phénomène de Raynaud, d'un FAN, d'un facteur rhumatoïde, d'un anticorps anti-SSA et d'une hospitalisation est augmentée de manière significative par rapport à des patients avec SS primaire sans vasculite. 6 des 52 patients décédés avaient une cryoglobulinémie. Au niveau neurologique la vasculite se manifeste par une mononévrite multiple ou par une neuropathie symétrique et distale (Andonopoulos AP, 1990).

4.2.6. Système digestif et foie

Le tableau 15 résume les manifestations gastro-intestinales dans le SS. La clinique en relation avec l'atteinte des glandes salivaires a été discuté dans un chapitre séparé (voir chapitre 4.1).

***O*esophage**

La plainte principale est la dysphagie causée par le manque de salive, la présence de replis muqueux obstruant partiellement la lumière ou encore des troubles non spécifiques de la motilité. Le mécanisme physiopathologique de la dysphagie n'est pas connu mais probablement plurifactoriel. Les auteurs s'accordent sur la présence d'une augmentation de la pression au niveau du sphincter inférieur (Turk T, 2004).

***E*stomac**

Les nausées, les douleurs épigastriques et la dyspepsie sont des plaintes fréquentes des patients avec SS. A l'endoscopie la muqueuse gastrique est atrophique et peut avoir une apparence pavée. Les analyses histologiques montrent une gastrite atrophique sans ou avec métaplasie intestinale (Maury CP, 1985). La lamina propria est infiltrée par des cellules essentiellement lympho-plasmocytaires. Les lymphocytes T prédominent dans les grands infiltrats. Beaucoup de patients ont une perte de fonction de la muqueuse gastrique sous forme d'hypochlorhydrie ou d'achlorhydrie de même qu'une hypopepsinogénie et un taux de gastrine sérique élevé. Cela est généralement combiné à un bas taux sérique de vitamine B12.

***I*ntestin grêle**

Plusieurs auteurs ont rapporté des carences nutritionnelles dans le cadre d'un possible syndrome de malabsorption (Raffles B, 1950). Des études récentes ont

montré que l'incidence de la maladie coeliaque était dix fois plus fréquente dans le SS que dans la population générale (4.5/100 vs 4.5-5.5/1000) (Szodoray P, 2003). Il est donc possible que le syndrome de malabsorption ne soit pas la conséquence d'un SS mais celle d'une maladie coeliaque méconnue qui devrait être recherchée par le dosage des anticorps anti-transglutaminases tissulaire dont le rendement diagnostique est bon (Luft LM, 2003). Cette association n'a pas été recherchée dans notre collectif en raison d'une littérature plus récente que la période d'inclusion dans notre étude.

Pancréas

Une pancréatite aiguë peut se retrouver chez environ 1% des patients. Les atteintes pancréatiques sont essentiellement subcliniques avec une fréquence estimée de 33 à 50% des patients. Les études ont montré surtout une insuffisance pancréatique subclinique (Fenster LF, 1964). Des anticorps contre l'épithélium des canaux pancréatiques peuvent être retrouvés chez 33% des patients (Ludwig H, 1977). Avec l'infiltration mononucléaire histologique, un mécanisme auto-immun de l'atteinte pancréatique est postulé.

Foie

Il existe une claire association entre le SS et des anomalies hépatiques mises en évidence par des anomalies biochimiques ou histologiques dans le cadre d'une cirrhose biliaire primitive, d'une fibrose portale ou encore d'une hépatite chronique active (Skopouli FN, 1994). Chez les patients souffrant de cirrhose biliaire primitive, il existe une prévalence augmentée de syndrome sec pouvant atteindre jusqu'à 47% des patients (Tsianos EV, 1990). Le mécanisme de cette association n'est pas connu, mais on spécule que les dommages hépatiques et ceux des glandes salivaires partagent un même processus pathogénique. Dans la cirrhose biliaire primitive, le SS est secondaire plutôt que primaire (Lu W, 2001). Une hépatite auto-immune se retrouve dans environ 2% des SS. Une étude histo-pathologique récente sur un petit collectif de patients (n=17) avec SS primaire souffrant d'une pathologie hépatique a cependant montré que l'hépatite auto-immune était l'atteinte hépatique la plus fréquente (43%) suivie de la cirrhose biliaire primitive (35%). Les hépatites non spécifiques représentaient 12% du collectif alors qu'un cas d'hépatite aiguë a été diagnostiqué (Matsumoto T, 2005). Le virus de l'hépatite C peut, lui aussi, causer un

syndrome sec associé à une atteinte hépatique et est un critère d'exclusion du diagnostic de SS.

4.2.7. Système endocrinien

L'atteinte du système endocrinien dans le SS primaire se concentre essentiellement sur la thyroïde. Une atteinte des autres glandes est considérée comme rare.

Thyroïde

Une pathologie thyroïdienne qu'elle soit auto-immune ou non se voit dans environ 36% des patients avec SS primaire selon une étude transversale cas-contrôle récente (Ramos-Casals M, 2000 A). Des études plus anciennes faisaient état d'une prévalence entre 10% (Foster H, 1993) et 70% (Perez-E B, 1995). L'absence de groupes contrôle matchés pour l'âge dans ces plus vieilles études limite l'interprétation des prévalences observées. La prévalence d'une maladie thyroïdienne dans un groupe de patientes vivant dans une communauté non déficiente en iode se situe entre 14.7% et 20.3% et englobe le groupe de femmes d'âge moyen qui intéresse le SS (Ericsson UB, 1990). Ramos-Casals trouve une prévalence d'atteinte thyroïde de toute cause supérieure dans son groupe contrôle (27%). Ce chiffre n'est pas significativement différent dans le groupe SS primaire (36%). En comparant les patients avec SS primaire avec ou sans atteinte thyroïdienne entre eux, on trouve une prévalence plus élevée de femme, d'anticorps anti-cellules pariétales, anti-thyroglobuline et anti-peroxidase thyroïdienne dans le groupe avec atteinte thyroïdienne.

La seule étude cas-contrôle avec un suivi (d'Arbonneau F, 2003) montre que la prévalence des maladies thyroïdiennes est significativement plus élevée dans le SS primaire que dans le groupe contrôle (30% versus 4%). Il en est de même pour les anticorps anti-peroxydase thyroïdienne (11% versus 3%) et anti-thyroïdiens dans leur ensemble (28.5% versus 6.7%). Par ailleurs le suivi de cette cohorte pendant un temps moyen de 9.3 ans (intervalle 1-16 ans) a permis d'observer l'apparition d'une maladie thyroïdienne auto-immune (10 thyroïdites de Hashimoto, 2 maladies de Basedow) dans 12/97 des patients avec SS primaire alors que ce taux n'était que de 1/72 (thyroïdite de Hashimoto) dans le groupe contrôle. 10 des 12 patients avec SS ayant développé une maladie thyroïdienne auto-immune avaient des auto-anticorps (anticorps anti-peroxidase thyroïdienne et/ou anti-thyroglobuline) déjà à l'entrée dans l'étude. Les 2 patients restant en avaient au moment du diagnostic. En subdivisant

les patients avec SS en 2 catégories selon l'atteinte thyroïdienne, ceux avec une maladie thyroïdienne avaient significativement plus d'anticorps anti-SSA et de facteur rhumatoïde dès le début de l'étude.

En comparant les deux études ci-dessus (tableau 16), on s'aperçoit que la prévalence des maladie thyroïdiennes de toute origine est à peu près la même alors que le type d'étude est différent. Par contre la prévalence de maladie thyroïdienne dans les groupes contrôles sont très différents avec 27% dans la première et 4% dans la seconde. Sur cette base il n'est pas possible de se prononcer définitivement sur une prévalence augmentée de maladies thyroïdiennes dans le SS. Si l'on considère cependant que le nombre de contrôles atteints dans l'étude de Ramos-Casals est haut par rapport à d'autres études de prévalence (Ericsson UB, 1990), il est probable qu'il y ait une association positive entre les maladies thyroïdiennes et le SS primaire.

Neuroendocrinologie

Il existe une hypofonction neuroendocrinienne touchant les axes hypothalamo-pituitaire-surrénalien, gonadique et thyroïdien (Johnson EO, 2000). Le point de départ semble être central. Il n'est pas encore clair lequel de ces axes joue un rôle déclenchant dans l'expression de la maladie.

4.2.8. Peau et muqueuses

La xérose aussi bien cutanée que des muqueuses (oeil, bouche, nez, vagin) est une manifestation majeure pouvant être à l'origine de symptômes ennuyeux tel qu'une photophobie, une brûlure et un prurit des yeux, une altération du sens du goût et de l'odorat, des sinusites bactériennes récurrentes, une rhinite et une dyspareunie.

Les patients souffrant d'un SS se plaignent aussi fréquemment d'une sécheresse des lèvres et d'une perlèche. On retrouve aussi la sensation de douleur et de brûlure de la langue et de la muqueuse buccale pouvant être une manifestation de candidose.

Les caries sont un problème fréquemment rencontré. Les patients porteurs d'appareils dentaires sont particulièrement sujets au développement d'une sensation de douleur et de brûlure de la bouche et d'une perlèche.

La xérose cutanée sévère est souvent accompagnée d'un prurit. Ce dernier provoque un grattage qui peut conduire à une hyperpigmentation localisée. C'est la réponse des mélanocytes stimulés par le grattage.

Le mécanisme responsable de la xérose est inconnu. Il n'existe à notre connaissance pas d'étude sur le fonctionnement des glandes sébacées (produisant les agents lubrificateurs principaux de la peau) dans le SS. Par contre la transpiration (glandes sudoripares) est diminuée chez les patients souffrant d'un SS, mais la pilocarpine peut stimuler la production de sueur. Quelques vieux cas rapportés dans la littérature parlent d'inflammation des glandes sudoripares (Behrman HT, 1950).

Il existe aussi des atteintes cutanées de type vitiligo, alopecie et lésions papuleuses (Roguedas AM, 2004).

On estime que 20% des patients ont une atteinte vasospastique tel un phénomène de Raynaud (Alexander EL, 1991). Comme déjà mentionné, une atteinte des vaisseaux de type vasculite est décrite. La morphologie des lésions vasculitiques varie en fonction de la profondeur du vaisseau atteint et de l'importance de la réponse inflammatoire. Les lésions les plus fréquentes sont un purpura palpable ou non des membres inférieurs et des lésions de type urticaire. Des nodules érythémateux des membres inférieurs, des lésions de type érythème polymorphe et de type erythema perstans de même qu'un syndrome de Sweet sont des manifestations beaucoup plus rares.

Les lésions purpuriques des membres inférieurs sont indistinguables des lésions du purpura hypergammaglobulinémique bénin de la maladie de Waldenström qui est associé avec le SS dans environ 25-30% des cas (Kyle RA, 1971). Il existe également une association entre le purpura des membres inférieurs et la présence d'une cryoglobulinémie mixte et la positivité du facteur rhumatoïde (Molina R, 1985). L'existence d'une urticaire comme signe cutané d'une vasculite est bien connue. Dans le SS, ces lésions se retrouvent sur l'ensemble du corps. Contrairement à d'autres causes d'urticaire, les lésions cutanées dans une vasculite persistent de manière fixe pendant plusieurs jours et peuvent être caractérisées par une hyperpathie et associées à des pétéchies.

A l'histologie, 2 types de lésions vasculaires ne pouvant être différenciées sur l'aspect clinique, sont associées au SS: une atteinte vasculaire inflammatoire neutrophilique indistinguishable d'une vasculite leucocytoclasique, et une atteinte vasculaire par des cellules inflammatoires mononuclées où les lymphocytes envahissent et détruisent l'intégrité du vaisseau sanguin.

Dans l'atteinte vasculaire de type leucocytoclasique, on retrouve de nombreux PMN fragmentés, de la nécrose fibrinoïde, des thrombi dans la lumière et l'extravasation d'érythrocytes.

Dans l'autre forme on voit une invasion de la paroi vasculaire par des cellules mononuclées. Le degré de nécrose fibrinoïde est moindre que dans la forme précédente.

Il ne semble pas y avoir de forme de transition entre les deux atteintes histologiques. Les 2 lésions histologiques sont associées à des facteurs sérologiques distincts (Alexander EL, 1983; Lawley TJ, 1979; Molina R, 1985 B):

A) Vasculite leucocytoclasique : FAN (78%), anticorps anti-SSA (74%), facteur rhumatoïde (67%), hypergammaglobulinémie (52%), anticorps anti-SSB (44%), cryoglobulines, hypocomplémentémie et complexes immuns circulants.

B) Vasculopathie mononuclée : pas d'association à des facteurs sérologiques.

Selon Alexander, il existe une association entre la survenue de lésions vasculitiques de la peau et une atteinte nerveuse aussi bien périphérique que centrale. Comme discuté plus haut, l'existence d'une atteinte nerveuse centrale est cependant contestée dans la littérature (Moutsopoulos HM, 1993). Les atteintes cutanées pourrait précéder de nombreuses années les atteintes neurologiques.

Chez les femmes essentiellement orientales on peut voir un érythème annulaire associé à l'anticorps anti-SSA et à l'exposition solaire pouvant évoquer un lupus érythémateux cutané ou un overlap SS/LED (Nishikawa T, 1991).

5. Pathogenèse

La pathogenèse du SS reste mal comprise. Des facteurs génétiques et environnementaux semblent contribuer au développement de ce syndrome. La lésion primaire du SS se trouve dans les glandes exocrines. Les éléments fondamentaux concernant les mécanismes conduisant à la sécheresse caractéristique ainsi que les étapes de la pathogenèse du SS sont résumés dans les tableaux 17 et 18.

Quand les patients décrivent une sécheresse de l'œil ou de la bouche, ils rapportent une friction augmentée de la paupière traversant le globe oculaire ou de la langue se déplaçant sur la muqueuse orale. Comme déjà décrit au chapitre 4.1, le film lacrymal et la salive contiennent en plus de l'eau, une série de mucines pour améliorer la viscosité, des facteurs de croissance, des hormones et des substances antibactériennes et anti-fongiques naturelles (Pflugfelder SC, 2000).

Lorsque le film lacrymal est inadéquat, la paupière peut passagèrement adhérer aux surfaces cornéennes et conjonctivales et enlever des cellules épithéliales adhérentes pendant le mouvement de la paupière (Nelson JD, 1994). Cela se traduit cliniquement par une kératoconjonctivite sèche vue par l'ophtalmologue après coloration avec le *Rose Bengale* ou la *Lissamine Verte*.

Un processus similaire se passe au niveau de la muqueuse buccale, sur laquelle la langue se déplace pour faciliter la mastication, la déglutition et la parole (Daniels TE, 1992).

La pathogenèse du SS implique des aspects immuns, neuraux et endocriniens qui font partie d'un circuit fonctionnel qui règle la production de salive et de larmes (figure 1).

La sensation de douleur ou la friction de la surface conjonctivale, par exemple, stimule les fibres nerveuses sensorielles afférentes qui vont aux noyaux spécifiques du mésencéphale (noyaux salivaire et lacrymal). La surface de l'œil (la cornée et la conjonctive) est la région la plus innervée du corps. Là, le nombre de nerfs afférents dépasse le nombre total combiné de nerfs sensoriels afférents de tout le reste du corps. Ces nerfs afférents entrent dans le mésencéphale, qui reçoit aussi des

informations nerveuses de centres corticaux supérieurs. L'influence de ces informations corticales explique la sécheresse associée aux médicaments ayant des effets secondaires anticholinergiques. Le signal net dans le mésencéphale est "intégré" et les signaux efférents sont envoyés aux vaisseaux sanguins et aux glandes (figure 1). Une partie de ces nerfs efférents utilise les fibres noradrénergiques et innerve les vaisseaux sanguins pour relâcher de l'eau. Une autre partie des nerfs efférents qui innerve les cellules acinaires et canalaire utilise les fibres cholinergiques (Konttinen YT, 1992 ; Pedersen AM, 2000) dont les neurotransmetteurs sont l'Ach et le VIP.

A la synapse du nerf cholinergique et de la cellule acinaire glandulaire, le neurotransmetteur (Ach) se fixe sur un récepteur cholinergique muscarinique spécifique (figure 2). Les récepteurs cholinergiques muscariniques sont des molécules transmembranaires. Au moins 5 membres de cette famille de récepteurs sont connus (AchR-M1, -M2, -M3, -M4, -M5). Le récepteur cholinergique majeur des acini des glandes salivaires et lacrymales et des cellules ductales est le M3. Sa stimulation provoque la sécrétion d'un liquide aqueux. Le récepteur M1 est aussi trouvé dans les cellules de l'épithélium glandulaire et peut faciliter la croissance glandulaire. La cellule acinaire a aussi des récepteurs pour le VIP de même que des récepteurs adrénergiques en nombre inférieur (figure 2). Le nombre de récepteurs M3 dépasse le nombre de synapses. De ce fait le relâchement d'Ach d'un nerf peut stimuler des récepteurs adjacents de la même cellule acinaire et des cellules acinaires adjacentes non innervées. Ces récepteurs sont probablement la cible des molécules thérapeutiques telles que la pilocarpine et la cevimeline conçues pour augmenter la salivation et les sécrétions.

Des études neurophysiologiques montrent que la stimulation d'une cellule acinaire peut provoquer des sécrétions dans les cellules adjacentes grâce à la transmission de signaux de la cellule stimulée à la cellule adjacente via les jonctions serrées (figure 2).

L'activation du récepteur AchR-M3 stimule la production de cAMP. Cela provoque l'augmentation des ATPases nécessaires pour le transport d'eau et d'ions à travers la membrane cellulaire vers le canal glandulaire. Cependant avant que l'augmentation de l'ATPase puisse avoir lieu, la cellule glandulaire doit atteindre l'orientation exacte

avec sa surface basale tournée vers le vaisseau sanguin et son côté apical tourné vers le canal glandulaire. Cette orientation et fonction de la cellule acinaire dépendent des interactions cellule-matrice médiées par les molécules d'adhésion.

Dans les SS, il y a une dysfonction de ce circuit fonctionnel (figure 3). Puisque les malades ont la sensation d'inconfort de la bouche et de l'œil, il est supposé que la boucle afférente de la stimulation neuronale est intacte. Par contre la réponse sécrétrice est diminuée, tout comme la réponse de l'organe terminal. Cela peut en partie être dû à la destruction de la glande. Des biopsies des glandes salivaires et lacrymales chez les patients ont cependant montré que seulement 50-60% du tissu est détruit ; le tissu restant étant dysfonctionnel. Il est possible que cette dysfonction soit le résultat d'une « paralysie » du relargage de neurotransmetteur par les nerfs cholinergiques ou de la réponse glandulaire au signal. La sécheresse est donc le résultat de la destruction d'éléments glandulaires et de la dysfonction des glandes résiduelles.

La fonction suboptimale du tissu glandulaire résiduel suggère un désordre dans le transport des fluides. Dans ce contexte les aquaporines (AQP) qui sont des canaux spécifiques pour l'eau régulant les flux de cette dernière à travers des membranes biologiques sont d'un certain intérêt. Plusieurs AQP sont exprimés dans les glandes salivaires et lacrymales. Le sous-type 5 joue un rôle important dans la sécrétion des fluides et sa distribution dans les glandes salivaires est anormale dans le SS. Cela conduit à une sécrétion de fluide déficiente (Steinfeld S, 2001, A). La quantité relative d'AQP-5 est modulée par l'activation des récepteurs M3 de l'Ach. Chez les souris invalidées pour le gène de l'AQP-5, la production de salive induite par la pilocarpine était diminuée de plus de 60% par rapport aux souris normales.

Une autre manière de diminuer la sécrétion pourrait être liée à la présence d'anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine M3 (M3mAChR) comme l'ont démontré plusieurs études sur des modèles animaux (Borda E, 1996).

L'infiltration lymphocytaire caractéristique du SS est associée à des changements endothéliaux conduisant à l'expression de molécules d'adhésion, de chemokines et de leurs récepteurs.

Les cytokines (IL-1, TNF- α) relâchées aussi bien par les cellules inflammatoires que les cellules glandulaires diminuent la sécrétion de ces dernières par l'intermédiaire

de messagers secondaires tels que les JAK/STAT-kinases (Wu AJ, 1997), les protéines G (Dai YS, 1991) et les MAP-kinases (Wotta DR, 1998). Par ailleurs l'activation de cascades par Fas/Fas ligand pourrait aussi être en cause.

5.1. Facteurs génétiques

Il existe plusieurs rapports suggérant une tendance familiale au SS (Bolstad AI, 2000), mais aucune étude de concordance chez des jumeaux identiques ayant un SS n'a été publiée.

Des auto-anticorps tels que l'anti-SSA et l'anti-SSB sont fréquemment retrouvés chez des sujets apparentés aux patients avec SS (Arnett FC, 1989).

La susceptibilité de développer un SS est fortement associée à des gènes du CMH II et ceci spécialement pour les allèles HLA-DR (DRB1*0101) et -DQ (DQB1*0201-*0602) (Kang HI, 1993 ; Guggenbuhl P, 1998). Pour d'autres groupes, le risque associé à l' HLA II semble plutôt lié à une atteinte histopathologique plus sévère et à la présence d'anticorps anti-SSA/anti-SSB qu'avec la maladie elle-même (Bolstad AI, 2001; Nakken B, 2001 ; Tzioufas A, 2002). Une variation d'allèle du gène TAP2 (transporters associated antigen processing 2) dans la population japonaise a également été mis en relation avec une susceptibilité au SS (Kumagai S, 1997). Chez 35 patients comparés à 146 contrôles sains, une fréquence augmentée de l'allèle TNF- α 10 (15 répétitions de AC/GT sur le microsatellite a) a été documentée. Cette association n'était cependant significative que pour le sous-groupe de patients avec atteinte articulaire et présence d'anticorps anti-SSA (Guggenbuhl P, 2000). Des résultats préliminaires d'une étude très récente associent un polymorphisme à la position 308 du gène du TNF- α avec une susceptibilité à des manifestations rénales (Pertovaara M, 2004, A). Par contre le microsatellite IR2/IR4 du TNF- α n'était pas associé avec un SS primaire dans une population tunisienne (Hadj Kacem H, 2001). Les études d'association entre le polymorphisme des cytokines, leurs gènes en dehors du CMH et le SS primaire ont été faites dans un nombre de patients relativement petit et ont donné des résultats conflictuels (Magnusson V, 2001). Notamment les taux plasmatiques d'IL-6 et d'IL-10 chez les patients avec SS primaire dépendent de la variation allélique de la région promotrice du gène de ces interleukines (Hulkkonen J, 2001 A et B). Cette corrélation ne semble pas exister avec l'IL-1 (Hulkkonen J, 2002).

5.2. Immunopathologie

La majorité des cellules infiltrant les glandes exocrines et notamment les glandes salivaires sont des lymphocytes T mémoire CD4⁺, CD45RO⁺ exprimant le TCR- $\alpha\beta$. Elles sécrètent des cytokines tels que l'IL-1, le TNF- α , l'IFN- γ et l'IL-10. Bien que la présentation d'antigène aux cellules T semble pouvoir avoir lieu dans les glandes exocrines (Xanthou G, 1999 ; Manoussakis MN, 1999), les cellules T ne sont pas pleinement activées. Il est possible que des cellules cytotoxiques infiltrantes jouent un rôle important dans la destruction glandulaire. Des cellules T CD8⁺ exprimant l'intégrine $\alpha E\beta 7$ (CD103) ont été localisées autour des cellules acinaires épithéliales exprimant la E-cadherin (Fujihara T, 1999).

Les lymphocytes B ne représentent que 20% de l'infiltrat glandulaire mais plusieurs expressions de la maladie sont attribuées à la stimulation intense des lymphocytes B (hypergammaglobulinémie, cryoglobulinémie, lymphome non-hodgkinien). La plupart des lymphocytes B sont CD5⁺ B-1. L'IgG est l'isotype dominant des lymphocytes B infiltrant les glandes alors que dans les glandes normales c'est l'isotype IgA. Il y a des évidences pour une prolifération clonale des lymphocytes B provoquée par des antigènes (Scott DI, 1998).

Les cellules des glandes salivaires mineures expriment différents médiateurs de l'inflammation selon leur localisation dans la glande (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β , IFN- γ , NO, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, CXCL 9, CXCL 10, CXCL 13), des proto-oncogènes (c-myc), des auto-antigènes (SSA, SSB, α -fodrine) et des molécules co-stimulatrices (B7-1, B7-2) (Oxholm P, 1992; Cuello C, 1998 ; Tapinos NI, 1998; Ogawa N, 2002; Salomonsson S, 2002) permettant une interaction avec les lymphocytes et les macrophages de l'infiltrat inflammatoire.

La destruction caractéristique des cellules épithéliales des patients atteints de SS est probablement due à des troubles de l'apoptose aussi bien dans les cellules ductales et acinaires exprimant Fas, Fas-L et Bax (Kong L, 1997) que dans les cellules mononuclées infiltrant les glandes durant le processus de sialadénite chronique et exprimant Bcl-2, Fas, la perforine et le granzyme.

L'expression diminuée de molécules anti-apoptotiques telles que le Bcl-2 dans les cellules ductales et acinaires (Manganelli P, 1997) associée à une densité augmentée de lymphocytes CD4⁺ infiltrant les glandes et résistants à l'apoptose

malgré leur expression de Fas a été décrite. D'autres auteurs ont mis en évidence une expression augmentée de Fas-L dans les cellules mononuclées infiltrantes pouvant contribuer à la destruction des glandes par l'induction de l'apoptose dans les cellules acinaires et ductales (Ichikawa Y, 1995). D'autres évidences indiquent que Fas-L est produit par les glandes salivaires elles-mêmes (Matsumura R, 1998). Certains groupes n'ont pas pu documenter une augmentation de l'apoptose ductale ou acinaire chez patients avec SS par rapport à des contrôles sains (Ohlsson M, 2001). Le facteur causal initiant la réaction auto-immune n'est pas connu.

Dernièrement un groupe a mis en évidence une surexpression du RAGE (receptor for advanced glycation end product) dans le SS primaire. Il s'agit d'un récepteur de la surface des glandes salivaires labiales pour des ligands capables d'induire une activité pro-inflammatoire dans les maladies auto-immunes. Cependant le rôle de RAGE dans la pathogenèse du SS reste à déterminer (Katz J, 2004).

Certains auteurs pensent qu'il existe une restriction du répertoire des cellules T dans le SS alors que d'autres la nient (Pivetta B, 1999). Si la restriction du répertoire T existe, elle semble se concentrer sur la région variable de la chaîne bêta. Certains auteurs ont documenté une sous expression de V bêta 6.7a (Kay RA, 1991). D'autres ont observé une restriction V bêta 2 et 13 dans les glandes labiales (Sumida T, 1992) chez l'homme, alors que dans un modèle murin de SS il y avait une prédominance de cellules V bêta 8 positives dans les glandes salivaires. Dans ce modèle l'expression prédominante du V bêta 8 a commencé dans une phase très précoce de la vie (2 mois) et augmentait au cours du temps (Hayashi Y, 1995).

La restriction du répertoire des lymphocytes T semble dépendre de l'organe atteint. En effet, bien que la réponse des lymphocytes T soit oligoclonale, les lymphocytes T infiltrant les glandes salivaires n'ont pas la même répartition clonale que ceux infiltrant les glandes lacrymales (Mizushima N, 1995). V bêta 2 semble être plus fortement exprimé dans les glandes salivaires que dans le lymphocytes périphériques avec un ratio de $>1.8-2.0$ (Pivetta B, 1999). Dans la néphrite interstitielle du SS, il y aurait une surexpression du gène pour le TCR de ce même V bêta 2 dans 86% des cas. Cette surexpression n'est pas retrouvée dans les glandes salivaires. Cela suggère que les cellules infiltrant le rein reconnaissent des auto-antigènes différents que celles infiltrant les glandes salivaires. De plus les cellules semblent avoir une expansion clonale indiquant une stimulation par un antigène

plutôt que par un superantigène (Murata H, 1995). Cette hypothèse est soutenue par l'usage restreint des gènes TCR J bêta, V alpha et J alpha (Sumida T, 1997). La sélection des lymphocytes T infiltrant les glandes salivaires semble se faire sur la base du répertoire V bêta (Roncin S, 1995).

Pour certains, le répertoire V alpha est restreint à alpha 2, 11.1 et 17.1 dans les glandes salivaires (Sumida T, 1994). D'autres pensent qu'il s'agit plutôt de V alpha 1 et 3 (Ajjan RA, 1998).

Il existe aussi une séquence d'acides aminés bien conservée dans la région TCR CDR3 (complementarity-determining region 3 ; site de liaison des antigènes sur le lymphocyte T). Cette observation suggère une reconnaissance limitée d'épitopes d'auto-antigènes dans un contexte HLA donné (Sumida T, 1997).

Le profil de cytokine exprimé en relation avec l'activité des lymphocytes T dans les glandes salivaires est de type Th1 au vu de l'expression d'IFN- γ et de l'absence d'ARN messager pour IL-4 et IL-13 (Ajjan RA, 1998).

L'analyse des lymphocytes B dans les glandes salivaires montre que ceux-ci sont essentiellement CD27+, c'est-à-dire des cellules mémoires. Leur nombre est augmenté dans les glandes parotides atteintes par rapport au sang périphérique (Hansen A, 2002). Les cellules dans les glandes salivaires expriment des réarrangements de la région VH significativement supérieurs par rapport aux cellules sanguines (80.4% versus 28.9%). De plus les réarrangements de la région VH des cellules intraglandulaires diffèrent de manière significative par la fréquence des mutations ($p < 0.0001$), par la longueur plus courte de la CDR3 ($p = 0.001$) et par l'utilisation moins fréquente du JH6 ($p = 0.0292$) (Hansen A, 2003). En comparant les maladies lymphoprolifératives dans le SS avec celles des lymphomes non-hodgkiniens associés au virus de l'hépatite C, De Re a montré une similitude dans l'utilisation restreinte de segments de gène du récepteur (De Re V, 2002). Sur la base d'un patient avec de multiples biopsies des glandes salivaires durant 7 ans, Gasparotto & al ont analysé l'évolution d'un clone B non malin vers un lymphome B (Gasparotto D, 2003). Durant ce processus un subclone de lymphocytes B a été sélectionné et a accumulé des mutations somatiques par un mécanisme d'hypermutation et de sélections continues tout en gardant un récepteur antigénique fonctionnel. Il existait par ailleurs une diversité intraclonale suggérant la présence de facteurs déclenchants locaux. Des données de même type ont été récemment publiées par des auteurs allemands. Elles suggèrent qu'il existe une

stimulation antigénique chronique donnant lieu à des fréquences élevées d'hypermutations somatiques qui sont à la base du développement des lymphomes B chez les patients avec SS. L'antigène (ou l'auto-antigène) sélectionne, par la suite, les séquences qui codent pour des anticorps à plus haute affinité (Hansen A, 2006).

5.3. Infections virales

Parmi les facteurs environnementaux, les infections virales sont les candidates les plus sérieuses pour induire un SS primaire.

Dans un modèle murin de SS (C57BL/6-lpr/lpr) par exemple, l'infection de ces souris (déficientes en Fas) avec un CMV murin a induit une sialadénite et des anticorps anti-SSA et anti-SSB (Fleck M, 1998). L'inflammation glandulaire persistait malgré l'absence de virus détectable 100 jours après l'infection.

Il existe aussi des évidences indirectes que des virus puissent provoquer la translocation d'auto-antigènes intracellulaires à la surface cellulaire et faciliter ainsi la perte de tolérance. Un auto-antigène comme le SSB, par exemple, est transloqué du noyau vers le cytoplasme puis vers la membrane cellulaire après une infection virale (Baboonian C, 1989).

De même chez l'être humain, il a été démontré que lors de l'apoptose de kératinocytes et/ou de cellules épithéliales induite par l'ARN du virus Sindbis, par exemple, les antigènes viraux et les auto-antigènes tels que le SSA se retrouvent dans les corps apoptotiques (« blebs ») (Martins SJ, 1995).

Parmi les virus ce sont surtout les rétrovirus (HTLV-1 et VIH) qui ont été impliqués comme facteurs étiopathogéniques pour les maladies auto-immunes (Papadopoulos GK, 1992).

Les infections virales peuvent produire une image clinique ressemblant à une maladie auto-immune systémique tel que le SS. Une infection avec le virus de l'hépatite C (VHC) peut donner une sialadénite chronique avec des infiltrats lymphocytaires dans les glandes salivaires accessoires similaire à celle rencontrée dans le SS. Les patients infectés avec les VHC sont aussi fréquemment porteurs des auto-anticorps anti-SSA et/ou SSB. Une infection à HIV-1 peut aussi engendrer un syndrome ressemblant fortement au SS au niveau des glandes salivaires accessoires. Dans ce cas, les marqueurs d'auto-immunité du SS, les anticorps anti-SSA et anti-SSB, sont absents (D'Amico E, 2002).

Dans les zones d'endémie du virus HTLV-1, des associations avec le SS ont été décrites par un groupe (Nakamura H, 2000). Une étude histopathologique a montré

que l'insertion du gène tax du HTLV-1 dans le génome des cellules glandulaires est associée à différentes maladies des glandes salivaires et notamment le SS (Mariette X, 2000).

Le virus Epstein-Barr (EBV) est associé au développement de lymphomes tout comme certaines formes de SS. Hirose a investigué l'association de l'EBV dans le cadre de lymphome chez 425 patients avec un SS primaire dont 17 avaient un lymphome. En utilisant des hybridisations in situ et la PCR pour détecter de l'ARN de l'EBV dans les biopsies de tumeurs et de glandes salivaires, cet auteur a trouvé dans 5% des biopsies des séquences codant pour l'EBV. Cependant il n'y avait pas d'association entre les biopsies des glandes salivaires positives pour l'EBV et la survenue de lymphomes qu'ils soient EBV positifs ou non (Hirose Y, 1999). Par contre les cellules épithéliales glandulaires et les lymphocytes B infiltrant la glande des patients avec un SS primaire infectés par l'EBV produisent l'IL-12 et expriment un produit du gène de l'EBV appelé ZEBRA (Horiuchi M, 1999).

Plus récemment l'équipe de Moutsopoulos a mis en évidence par une technique d'expression différentielle de gènes chez un patient avec SS primaire un fragment de 94 paires de bases qui avait une homologie complète avec le gène P2A du virus coxsackie B4 (Triantafyllopoulou A, 2004). Ce résultat a été confirmé dans un plus grand groupe de patients avec SS primaire, mais était absent dans les SS secondaires. Cette observation a été confirmée par la suite au niveau protéique, puisque l'immunohistochimie pour la protéine VP1 de la capside de l'entérovirus a montré un marquage positif dans les cellules épithéliales et les infiltrats lymphocytaires des glandes salivaires chez tous les patients avec SS primaire. Par contre chez les patients avec un SS secondaire ce marquage n'a pas été retrouvé. Des séquences de virus coxsackie ont été détectées dans des cellules épithéliales de glandes salivaires de patients avec SS primaire, ce qui n'était pas le cas dans les cas de SS secondaire (Liakos DA, 2005). Le même groupe a mis en évidence une réactivité croisée entre un peptide dérivé de la protéine 2B (pepCoxs) du virus coxsackie et la région 222-229 de l'épitope linéaire majeur de l'auto-antigène SSA de 60kD. Cette réactivité croisée pourrait potentiellement jouer un rôle dans la formation d'auto-anticorps et la perpétuation de la réponse autoimmune contre SSA tout comme SSB (Stathopoulou EA, 2005).

D'autres virus notamment le rétrovirus humain 5 et le HPV-6 ont été associés avec le SS mais les évidences sont ténues.

Diverses études n'ont pas montré de relation entre le SS et les virus suivants : HPV-16 et -18 (Steinfeld H, 1999), Parvovirus B-19 (Ramos-Casals M, 2000 B) et HHV-8 (Klussmann JP, 2000).

5.4. Auto-antigènes, auto-anticorps et mécanismes effecteurs

SSA-SSB

L'antigène SSA est un ensemble de ribonucléoprotéines, décrites en 1981, qui contiennent une petite quantité d'ARN cytoplasmique. Les gènes codant pour ces protéines sont localisés sur les chromosomes 1 et 11. Chez l'être humain, 4 séquences d'ARN cytoplasmique de 84 à 112 nucléotides chacune ont été décrites (hY1, hY3, hY4, hY5 ; h pour humain, Y pour cYtoplasmique). Elles sont riches en uridine, présentes à 10^5 copies/cellule environ et transcrites par l'ARN polymérase III. Un ou plusieurs fragments d'ARN sont liés à une composante protéique de 60kD ou de 52kD. Ces protéines sont phylogénétiquement conservées et aussi présentes dans d'autres espèces de mammifères et de nématodes. L'épitope de la forme 60kD reconnu par les lymphocytes B semble être localisé dans la région centrale (aa 181-396 ; Wahren M, 1992) et/ou sur la partie carboxy-terminale de la molécule (aa 21-41 ; Barakat S, 1992). Une importante partie de la réponse humorale auto-immune contre l'antigène SSA 60kD est dirigée contre un déterminant antigénique conformationnel (Boire G, 1991). Les déterminants antigéniques de SSA 52kD sont linéaires et se trouvent dans la partie centrale de la molécule (Ricchiuti V, 1994 ; Dorner T, 1996). La séquence précise d'acides aminés reconnue est encore sujet à débat. La localisation cellulaire du complexe SSA est controversée comme le montre une revue (van Venrooij WJ, 1993). Sur la base d'études en immunofluorescence, on spécule entre des localisations uniquement nucléaire, combinée nucléaire et cytoplasmique et cytoplasmique. Tout comme la localisation de l'antigène SSA, sa fonction est aussi controversée. Plusieurs hypothèses ont été formulées : protéine de liaison de l'ADN, contrôle de qualité du 5S rARN ou encore implication dans la translation de protéines ribosomales mARN.

L'antigène SSB est composé d'un polypeptide de 408aa d'un poids moléculaire de 46.7kD et dont le gène est situé sur le chromosome 2 conjugué à des transcrits de l'ARN polymérase III incluant des précurseurs d'ARN cellulaire 5S, de tARN, d'ARN cytoplasmique humain, de U6ARN et d'ARN viral. D'autres formes d'ARN semblent participer à la formation du complexe SSB. Une extension 3' riche en uridine,

commune à tous les ARN transcrits par l'ARN-polymérase III, est le site de liaison du SSB. Plusieurs groupes ont étudié les épitopes de l'antigène SSB pour les cellules B et ont obtenu des résultats discordants. Le SSB est localisé principalement dans le noyau (Habets WJ, 1983) mais peut être transporté dans le cytoplasme en condition de stress (Bachmann M, 1989). Le SSB est impliqué dans l'initiation et la terminaison de l'ARN polymérase III transcription dépendante (Maraia RJ, 1996) et semble faciliter la réplication virale puisqu'il accélère la réplication de HSV-1 dans des cellules 3T3 transfectées (Bachmann M, 1998).

Actuellement aucun épitope pour les lymphocytes T n'a été défini pour les antigènes SSA et SSB.

La séropositivité pour l'anticorps anti-SSA/SSB dans les SS primaires est associée à un début à l'âge jeune, une sévérité plus importante, une durée plus longue de la maladie, une tuméfaction des parotides ou d'autres glandes majeures, une infiltration lymphocytaire intense des glandes salivaires mineures et une fréquence plus élevée de manifestations non exocrines (adénopathies, splénomégalie, phénomène de Raynaud, vasculite cutanée, neuropathie périphérique) (Mavragani CP, 2000 ; Garcia-Carrasco M, 2002 A).

Le lupus néonatal est invariablement associé à un anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB chez la mère. Il atteint cependant de manière préférentielle les enfants de mères anti-SSA positives et se caractérise par la présence de lésions cutanées ressemblant au lupus érythémateux subaigu, un bloc de conduction atrio-ventriculaire, une hépatite, une anémie hémolytique et une thrombocytopénie. Ce syndrome est un exemple de maladie auto-immune acquise passivement par le passage transplacentaire d'IgG de type anti-SSA et/ou anti-SSB. Si le bloc de conduction est irréversible et donc la manifestation clinique la plus sérieuse, les autres symptômes se résolvent avec la disparition des anticorps maternels après 6 à 8 semaines de vie (Buyon JP, 1996). En dehors du trouble de conduction, la présence d'un anticorps anti-SSA n'influence pas le devenir d'une grossesse (Brucato A, 2002). Mis à part le SS, les anticorps anti-SSA se retrouvent dans le lupus érythémateux et semblent associés avec une symptomatologie de sécheresse (Andonopoulos AP, 1990 B), un début tardif de la maladie (>55 ans), des formes cutanées particulières du lupus (Sontheimer RD, 1982) et des déficits en C2 et C4 (Cattoggio LJ, 1984 ; Provost TT, 1983). Dans une étude clinique avec 100 patients ayant une collagénose et des anticorps anti-SSA, les auteurs ont mis en évidence une corrélation avec une

maladie pulmonaire interstitielle, une atteinte du SNC, une vasculite et des manifestations cutanées comme la photosensibilité, le rash malaire et des lésions discoïdes (Simmons-O'Brien E, 1995). De plus chez des patients grecs avec une polyarthrite rhumatoïde et des anticorps anti-SSA, une association avec une polyarthrite symétrique et érosive, une haute incidence histopathologique de SS et une intolérance à la D-pénicillamine ont été démontrées (Moutsopoulos HM, 1984). L'anticorps anti-SSA est aussi associé aux myosites inflammatoires et particulièrement à celles avec les anticorps anti-synthétases où il est retrouvé dans 23% des cas (Love LA, 1991).

L'implication des anticorps anti-SSA et anti-SSB dans la pathogénie est suggérée par une corrélation entre certaines présentations cliniques et la présence d'anticorps anti-SSA et anti-SSB, la production locale d'anticorps anti-SSB dans les glandes de patients souffrant de SS, la détection d'anticorps anti-SSA dans les biopsies cutanées de patients avec un lupus érythémateux subaigu et la forte association du bloc de conduction cardiaque chez les nouveau-nés de mères possédant un anticorps anti-SSA. Cependant leur rôle précis reste inconnu. Ces antigènes étant intracellulaires il doivent être présentés au système immunitaire. Cela est le cas lors de mort par apoptose (Casciola-Rosen LA, 1994) ou par translocation active des auto-antigènes du noyau vers le cytoplasme et leur présentation sélective à la surface cellulaire à des moments particuliers par exemple lors du développement cardiaque fœtal.

Une étude n'a pas montré de corrélation entre la présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB et des dommages endothéliaux (Blann AD, 1992). Par contre plusieurs rapports font état d'une localisation membranaire aberrante des anticorps anti-SSA et anti-SSB in vitro et in vivo. C'est ainsi que l'on a démontré leur présence dans l'épithélium conjonctival au niveau cytoplasmique et à la surface cellulaire. De même l'expression augmentée de SSB cytoplasmique a été documentée dans les glandes salivaires chez des patients avec SS (Yannopoulos DI, 1992). De plus le SSA peut être retrouvé sur les membranes de kératinocytes cutanés de patients avec un lupus érythémateux systémique (Golan TD, 1992).

L'expression d'un antigène de surface réagissant avec des sérums anti-SSA positifs a été démontré dans les kératinocytes irradiés avec des rayons UV (LeFeber WP, 1984). Le TNF- α médie l'expression de surface des auto-antigènes SSA et SSB sur les kératinocytes de patients avec lupus érythémateux disséminé et syndrome de

Sjögren (Dorner T, 1995). De plus l'infection des cellules épithéliales avec un adénovirus 2 provoque la translocation de l'antigène SSB du noyau vers le cytoplasme et la membrane cellulaire (Baboonian C, 1989).

L'apoptose semble être un mécanisme pouvant expliquer les résultats discutés ci-dessus. Ceci d'autant plus que durant l'apoptose des kératinocytes en réponse aux radiations UV, les auto-antigènes sont rassemblés en deux différentes populations dans les corps apoptotiques. L'une des ces populations consiste en SSA, réticulum endoplasmique fragmenté et ribosomes tandis que l'autre contient de l'ADN entouré d'antigènes de ribonucléoprotéines incluant SSA (Rosen A, 1995).

L'autre question majeure soulevée est : quels sont les mécanismes impliqués dans la rupture de tolérance immunologique envers ces auto-antigènes ? Il existe plusieurs hypothèses :

A. Le mimétisme moléculaire comme possible mécanisme d'induction de la réponse auto-immune : c'est-à-dire que des anticorps contre des protéines d'agents infectieux auraient une réactivité croisée avec des protéines du self homologues. Des similarités de séquences des déterminants antigéniques de SSA et SSB ont été mises en évidence notamment avec 7 des 8 acides aminées du virus de la stomatite vésiculaire (Scofield RH, 1991). Cependant ce n'est qu'une minorité de sera de patients SSA positifs qui présentent des auto-anticorps dirigés contre cette région. Des similitudes de l'épitope antigénique 175-184 du SSA avec une région conservée de la chaîne β du CMH classe II ont été rapportées (Routsias JG, 1998). De plus des similarités de séquences ont été mises en évidence entre SSB et des fragments de la protéine basique de la myéline humaine et de la topoisomérase II de l'ADN. Une autre partie antigénique de la SSB (aa88-aa105) a une séquence homologue avec une protéine gag rétrovirale suggérant un possible rôle des infections par rétrovirus dans l'induction d'une réponse anti-SSB (Kohsaka H 1990).

B. La réponse anti-SSA et anti-SSB est induite par la présence de l'antigène et non une réponse polyclonale B non-spécifique. En effet l'immunisation de souris saines non auto-immunes avec du SSB recombinant de souris a provoqué une réponse d'anticorps contre différentes parties de la molécule SSB. De plus l'immunisation avec du SSA a produit des hauts titres d'anticorps anti-SSA et anti-SSB (Topfer F, 1998). La réponse anti-SSA est initialement une IgM qui disparaît après que la réponse IgG augmente en titre

et affinité. Selon ce modèle l'antigène SSA est donc processé et présenté par les molécules du CMH comme une protéine étrangère.

L'implication pathogénique des SSA et SSB dans le lupus néonatal semble considérable. Bien que plusieurs hypothèses aient été formulées (altération de l'influx de Ca^{2+} , ralentissement de la conduction), le mécanisme exact avec lequel ces auto-anticorps se lient au système de conduction cardiaque fœtal en générant une réponse inflammatoire locale reste peu clair. Un mécanisme possible postulé sur la base d'études histopathologiques, pourrait être celui de la liaison d'anti-SSA ou d'anti-SSB à la surface des cellules cardiaques en apoptose car les corps apoptotiques présentent des SSA et SSB à leur surface. Dans un second temps ces corps apoptotiques sont ingérés par le macrophage par liaison au récepteur $\text{Fc}\gamma\text{R}$. Par la suite des cytokines pro-inflammatoires et pro-fibrotiques sont sécrétées et conduisent à la génération d'un tissu fibrotique au niveau cardiaque (Clancy RM, 2004).

Alpha-fodrine

L' α -fodrine est une protéine de 240kDa qui forme un hétérodimère soit avec la β -fodrine soit avec des β -spectrines. Ces hétérodimères peuvent s'agréger en tétramères. Ces derniers sont ancrés à la membrane plasmique et se lient à l'actine, la calmoduline et les microtubules. L' α -fodrine est une protéine du cytosquelette hautement conservée entre les espèces. Elle est formée de séquences répétitives de 106 acides aminées avec une partie N-terminale additionnelle et est exprimées par la majorité des tissus humains y compris les glandes salivaires. Elle est impliquée dans la sécrétion glandulaire. Son expression est intense dans les cellules musculaires, les axones, les cellules dendritiques et la membrane postsynaptique. En réponse à l'élévation de la concentration en calcium, l' α -fodrine est clivée dans les synapses et peut être utilisé comme marqueur de l'activité synaptique. Le clivage peut être bloqué par des anticorps anti- α -fodrine. La protéolyse de l' α -fodrine est une conséquence de l'apoptose induite par divers facteurs ($\text{TNF-}\alpha$; interaction Fas Fas-ligand ; granzyme B). L'effecteur de ce clivage sont la caspase 3 et possiblement la calpaine. L' α -fodrine est séparée en 2 fragments de 120kD et de 150kD.

Dans un modèle murin de SS (NFS/sld) la thymectomie au 3^{ème} jour de vie entraîne une infiltration lymphocytaire des glandes salivaires avec une image histologique de

SS. Dans ce modèle, des auto-anticorps ont été détectés contre la partie 120kD de l' α -fodrine. Le traitement avec des inhibiteurs des caspases a protégé ces souris du développement d'un SS. L'injection de produits de clivage de l' α -fodrine mais pas la protéine entière a stimulé la réponse cellulaire T avec induction d'un SS 4-8 semaines après l'injection. La vaccination dans les 24 heures suivant la naissance et avant la thymectomie protégeait les souris d'un SS. Ces résultats suggèrent que le clivage de l' α -fodrine lors de l'apoptose est le stimulus majeur induisant la maladie au moins dans le modèle murin NFS/sld. L' α -fodrine a été détectée dans d'autres modèles murins de SS et notamment les souris NOD.

Chez l'homme des auteurs japonais ont trouvé des anticorps anti- α -fodrine de type IgG chez 14 de leurs 15 patients avec SS selon les critères japonais (Haneji N, 1997). Des auteurs allemands quant à eux ont mis en évidence des IgA anti- α -fodrine chez 64% et des IgG anti- α -fodrine dans 55% de leur collectif de patients classés selon les critères européens. 72% de leurs patients avaient des IgA et/ou des IgG (Witte T, 2000). Ce taux monte à 93% si l'on considère ces patients sous l'angle des critères plus restrictifs de San Diego (Witte T, 2003). De plus la présence et le taux de ces anticorps semblent refléter l'activité de la maladie au niveau des complications extra-glandulaires et du degré d'infiltration lymphocytaire au niveau glandulaire. Les auteurs concluent que les anticorps anti- α -fodrine jouent un rôle crucial dans le SS non seulement chez la souris mais aussi chez l'homme.

Très récemment cependant, l'utilité des anticorps anti- α -fodrine dans le diagnostic du SS a été remise en cause par deux groupes en raison de spécificité et sensibilité insuffisantes (Ruffatti A, 2004 ; Zandbelt MM, 2004 B). Leur détection pourrait cependant être utile dans les cas d'atteinte neurologique puisque les anticorps anti-SSA et anti-SSB sont moins prévalents dans ces groupes de patients (de Seze J, 2004).

Autres auto-anticorps

Historiquement aussi bien le facteur anti-nucléaire (FAN) et le facteur rhumatoïde (FR) qui sont présents dans 67-87% respectivement 45-80% des patients avec SS ont été utilisés comme outil diagnostique. Cependant le manque de spécificité et de sensibilité a conduit à leur éviction dans les critères de classification européens modifiés de 2002. Les anticorps qui lient des antigènes nucléaires sont présents dans pratiquement 90% des patients. Ils sont détectés par immunofluorescence très

fréquemment sur des cellules Hep-2. Aucun aspect spécifique d'immunofluorescence n'est visible puisqu'il peut être homogène ou moucheté. L'antigène exact qui donne la positivité à la fluorescence n'a pas été clairement identifié, mais parmi les cibles d'auto-antigènes variés, les particules de ribonucléoprotéines (SSA et SSB) semblent avoir un rôle prédominant. D'autres antigènes impliqués dans la positivité du FAN à l'immunofluorescence sont : Ku, NOR-90 (nucleolar organizing region), p-80 coilin, HMG-17 (high-mobility group) et Ki/SL. Cependant ces antigènes sont trouvés à des fréquences très faibles et ne sont pas spécifiques du SS. Le facteur rhumatoïde, lui est une IgM dirigée contre la région Fc des IgG et a une affinité significative avec des molécules d'IgG agrégées.

L'anhydrase carbonique qui catalyse l'hydratation réversible du CO₂ pour générer un proton et du bicarbonate régule l'homéostasie acide-base dans les érythrocytes, l'œil et les tubules rénaux. L'anhydrase carbonique II, la seule partie soluble de l'enzyme, est retrouvée dans le cytosol des cellules tubulaires rénales proximales et distales. L'auto-anticorps contre l'anhydrase carbonique II est significativement associée avec une acidose tubulaire rénale dans le SS (Takemoto F, 2005).

D'autres anticorps comme ceux contre les récepteurs muscariniques 3, contre les récepteurs Fc des IgG et des anti-CD4 ont été rapportés de manière isolée dans les SS. Ils ne font cependant pas partie des critères de classification actuels.

Récemment un nouvel auto-antigène, le ICA69, impliqué dans un modèle animal de SS a été mis en évidence (Winer S, 2002). De plus le système d'apoptose induite par le ligand lié au TNF (TRAIL) et son récepteur (TRAIL-R) semblent également jouer un rôle dans la pathogenèse de la sialadénite du SS (Matsumura R, 2002).

Le tableau 19 résume les principaux auto-anticorps et leur fréquence ainsi que les antigènes contre lesquels sont dirigés les auto-anticorps dans le SS.

5.5. Microchimérisme

2 formes de microchimérisme existent. Dans le cas du **microchimérisme fœtal** des cellules fœtales surviennent à long terme chez la mère alors que dans le **microchimérisme maternel** des cellules maternelles persistent à long terme dans leur progéniture. L'implication du microchimérisme dans la pathogenèse de plusieurs

pathologies auto-immunes et notamment dans les pathologies fibrosantes comme la sclérose systémique a été évoqué. Il existe par contre des résultats conflictuels en ce qui concerne la contribution du microchimérisme dans le développement du SS (Lambert NC, 2001).

6. Diagnostic

6.1. Glandes salivaires

Sialométrie

La sécrétion salivaire peut être déterminée pour une glande majeure individuelle ou l'ensemble de la cavité buccale. Les sécrétions sont collectées soit sans stimulation (au repos) soit après stimulation gustative ou mécanique des glandes.

La collection de la salive de l'ensemble de la cavité buccale sans stimulation est un bon test d'identification des personnes avec une fonction sécrétoire abaissée (Sreebny LM, 1987). C'est la seule méthode de mesure actuellement considérée d'une valeur diagnostique pour le SS (Manthorpe R, 1986; Fox RI 1994; Vitali C 1993 et 2002). La valeur seuil est de 1.5ml/15min correspondant à 1.5g/15min si l'on assume que le poids spécifique de la salive est de 1g/cm³. Cette façon de faire est simple et rapide. Cependant la collection de la salive complète n'est que d'une valeur limitée puisqu'elle ne détecte pas la dysfonction d'une glande particulière et ne permet pas d'analyser une modification de la composition salivaire (Skopouli FN, 1989; Thorn JJ, 1989; Mandel ID, 1990). De plus la collection de l'ensemble de la salive de la cavité buccale n'est pas nécessairement la somme des sécrétions des glandes individuelles puisque de nombreux contaminants peuvent s'y retrouver (expectorations, sérum, restes alimentaires). En revanche, la collection sélective de la salive peut révéler une hyposécrétion des glandes submandibulaires et sublinguales qui a souvent été observée dans le SS (Daniels TE, 1975; Fox PC, 1987; Atkinson JC, 1990; Vissink A, 1993). Cette dernière semble être un indicateur plus spécifique d'une atteinte des glandes salivaires que la mesure au niveau parotidien qui n'a pas d'utilité dans la procédure diagnostique du SS puisque la diminution du flux parotidien n'est pas spécifique du SS (Skopouli FN, 1989; Thorn JJ, 1989; Atkinson JC, 1990; Daniels TE, 1992; Kalk WW, 2001). Les hyposécrétions submandibulaire et sublinguale sont présentes précocement dans la maladie avant l'apparition d'une hyposécrétion parotidienne. La présence d'une hyposécrétion sévère des glandes submandibulaires et sublinguales lors de la sialométrie stimulée (≤ 0.05 ml/min/glande) ou de l'ensemble des glandes (≤ 0.05 ml/min/glande) sont très spécifiques d'un SS durant depuis plus de 2 ans. Par contre, la combinaison d'une sialométrie non-stimulée pathologique et d'une sialométrie stimulée normale est significativement associée à l'utilisation de médicaments psychotropes (Kalk WW,

2001) et permet donc de différencier les xérostomies d'origine médicamenteuse et auto-immune.

Sialochimie

En raison des modifications de la chimie salivaire bien documentée dans diverses pathologies des glandes salivaires, l'étude de la composition de la salive a été proposée dans le SS (Mandel ID, 1976; Benedek-Spät E, 1978; Ben-Aryeh H, 1981; Mandel ID, 1990). A ce jour aucun ensemble de critères de classification ou de diagnostic ne prend en compte la sialochimie dans le cadre du SS. Il existe cependant plusieurs modifications caractéristiques notamment au niveau des électrolytes et des protéines dans le SS (Mandel ID, 1976; Stuchell RN, 1984; van der Reijden WA, 1996 B; Kalk WW, 2001). Les concentrations du sodium, du chlore, de l'albumine et des IgA totales sont augmentées alors que la concentration en phosphate est diminuée dans la salive des patients avec SS par rapport aux sujets sains. Par contre les concentrations en potassium, en calcium et de l'amylase ne sont pas différentes par rapport aux sujets normaux. Des changements dans la composition salivaire peuvent se voir dans une phase très précoce. A ce moment, la concentration en sodium et en chlore est augmentée au niveau des glandes submandibulaires et sublinguales, avant même que le flux salivaire ne soit diminué (Kalk WW, 2001). La sialochimie permet en outre de différencier des maladies qui cliniquement font une xérostomie et une tuméfaction récidivante des glandes salivaires comme la sialadénose ou le syndrome de rétention sodée (Kalk WW, 2001).

Dans une étude récente, la combinaison d'une sialométrie stimulée pathologique des glandes submandibulaires et sublinguales associée à une concentration augmentée du sodium et du chlore a montré une sensibilité de 85% et une spécificité de 96% pour le diagnostic d'une atteinte des glandes salivaires dans le cadre d'un SS (Kalk WW, 2002 A). Cela a incité l'auteur à proposer l'inclusion de ces paramètres dans le diagnostic du SS.

Histologie

La biopsie se fait dans la grande majorité des cas au niveau de la partie muqueuse de la lèvre inférieure pour obtenir de 5 à 10 glandes salivaires accessoires. La morbidité de ce geste est minimale dans des mains expertes. Une biopsie parotidienne n'est faite que dans des cas exceptionnels et sa validité diagnostique

n'est pas supérieure à une biopsie au site usuel. Quelques cas de biopsie faussement négative au niveau parotidien ont été décrits (Wise CM, 1988). Lors de la persistance d'une tuméfaction glandulaire et surtout si elle asymétrique, une biopsie de la glande en cause devrait être considérée. En effet si les chances d'être face à une lésion lymphoépithéliale bénigne sont grandes, ces patients sont à risque de développer un lymphome (Ioannidis JPA, 2002). L'image histologique classique du SS est un infiltrat lymphocytaire. Il faut cependant différencier entre des lésions lymphoépithéliales bénignes siégeant essentiellement dans la glande parotide et la sialadénite lymphocytaire focale touchant plutôt les autres glandes salivaires majeures et mineures.

Les **lésions lymphoépithéliales bénignes** représentent aussi bien la prolifération du tissu lymphoïde intraparotidien que l'infiltration glandulaire par des lymphocytes. Ces cellules remplacent l'épithélium glandulaire et causent l'augmentation de volume des glandes. La prolifération lymphocytaire est associée à une hyperplasie et métaplasie de l'épithélium ductal. Cela permet la formation d'îlots épithéliaux et myoépithéliaux caractéristiques. Cependant, l'architecture lobulaire est maintenue. On peut aussi voir des follicules lymphoïdes avec des centres germinatifs. Les plasmocytes et les PMN ne sont en général que de composantes mineures de l'infiltrat. Ce type de lésions n'est observé que dans environ 40% des patients avec SS (Bloch KJ, 1965).

La **sialadénite lymphocytaire focale** est la caractéristique histopathologique essentielle. Elle consiste en un infiltrat lymphocytaire primaire dans une glande par ailleurs normale. Elle est caractérisée par un agrégat focal de 50 lymphocytes ou plus adjacent à des acini normaux. Ces agrégats se retrouvent dans la plupart si ce n'est pas toutes les glandes du spécimen prélevé. Des plasmocytes sont fréquemment vus dans l'interstice mais rarement dans les foyers lymphocytaires. Des centres germinatifs lymphoïdes se retrouvent souvent dans les infiltrats lymphocytaires importants. Le nombre d'agrégats contenant plus de 50 lymphocytes est compté et un score établi en fonction du nombre de ces agrégats par 4 mm² (Daniels TE, 1975). Un score focal égal ou supérieur à 1 supporte le diagnostic d'atteinte de la glande dans le cadre d'un SS selon les critères européens. Par ailleurs, la présence d'une hypergammaglobulinémie de type IgG supérieure à 14.82 g/l prédit la positivité de l'histologie (score focal > 1) avec une VPP de 97% (Brennan MT, 2002 A). Une autre quantification de l'infiltration lymphoplasmocytaire des glandes salivaires accessoires a été mise au point par Chisholm et Mason (Chisholm

DM, 1968) et est utilisée dans la littérature. Un stade 3 selon Chisholm et Mason correspond à un score focal de 1, alors que le stade 4 correspond à un score focal > 1. Dans la phase terminale de l'atteinte des glandes salivaires, il existe la possibilité d'une régression fibro-adipeuse (Chomette G, 1981).

Le diagnostic différentiel histologique comprend une sialadénite chronique non spécifique d'intensité légère à modérée caractérisée par une atrophie diffuse de l'épithélium glandulaire dans les lobes ou la glande entière habituellement accompagnée d'une dilatation ductale (possible aussi dans le SS), d'une fibrose interstitielle et d'une infiltration lymphoplasmocytaire selon un schéma interstitiel, focal ou diffus. La sialadénite chronique non spécifique se retrouve chez des personnes ne souffrant pas d'une collagénose, augmente en fréquence avec l'âge et touche les femmes à un âge plus précoce que les hommes (Scott J, 1980). En dehors de l'âge, les étiologies les plus fréquentes sont les lésions inflammatoires du voisinage, les lithiases, certains médicaments et l'anémie.

Grâce aux anticorps monoclonaux, une identification du phénotype des lymphocytes infiltrant les glandes salivaires est possible. Les lymphocytes T sont prédominants et surtout représentés par les CD4⁺ (CD4⁺ TCR $\alpha\beta$ ⁺ CD45Ro⁺), les CD8⁺ étant 3 fois moins nombreux. Cette proportion ne reflète pas la distribution dans le sang périphérique (Fox RI, 1982). La majorité (77%) des lymphocytes T expriment le phénotype UCHL-1 et la molécule d'adhésion LFA-1. Les lymphocytes T ont des TCR- $\alpha\beta$. Seulement 2.8% ont des TCR- $\gamma\delta$ (Skopouli FN, 1991).

Les lymphocytes B ne représentent que 5-20% des lymphocytes. Les cellules NK et les macrophages ne sont présents dans les lésions des glandes salivaires que dans une quantité minime.

Sialographie des parotides

Cet examen radiologique consiste à opacifier les glandes parotides sous pression hydrostatique en injectant un produit de contraste hydrosoluble après cathétérisation du canal de Sténon. C'est un examen long, techniquement délicat et parfois douloureux pour le patient (Whaley K, 1973). Il existe 3 aspects différents (Shearn MA, 1972) :

- A. Sialectasies ponctuées : dilatations punctiformes des canaux périphériques avec rétrécissement des canaux interlobulaires (75% des cas)

B. Sialectasies globulaires : dilatations plus volumineuses, uniformément réparties tandis que disparaissent les canalicules (20% des cas)

C. Sialectasies cavitaires et destructrices avec coalescence des lobules irréguliers avec des zones de dilatation kystiques (5% des cas).

La fréquence et l'intérêt des modifications sont diversement interprétés et dépendent de l'expérience et l'expertise du médecin (Kalk WW, 2002 B). Pour certains auteurs, les modifications sont quasiment constantes (Bloch KJ, 1965) et pour d'autres elle ne s'observent que dans environ 50% des cas (Whaley K, 1973). Bien que cet examen figure dans les critères de classification européens, l'aide diagnostique est très accessoire en raison des problèmes pratiques que pose la réalisation et le risque d'accidents secondaires comme les infections et la rétention de produit radio-opaque.

Scintigraphie des glandes salivaires

La scintigraphie des glandes salivaires permet de mesurer la fixation d'un radio-isotope, le technétium ^{99m}Tc , sélectivement capté par les glandes salivaires et son élimination dans la salive. Des photographies en série par une caméra à scintillation (Schall GL, 1971) ou le comptage externe de la radioactivité au niveau d'une parotide (Cernea P, 1972) réalisent une scintigraphie séquentielle qui permet d'apprécier la vitesse de fixation, son intensité et la rapidité de l'élimination. L'examen peut être complété par l'étude du taux de radioactivité excrété dans la salive (Ingrand J, 1975). C'est une méthode séduisante de par son innocuité et l'absence de désagrément pour le patient. Les aspects que l'on trouve dans le SS sont divers. La scintigraphie peut être normale avec une fixation du traceur sur les parotides en 20 minutes puis une excrétion avec visualisation de la cavité buccale. Plus souvent les aspects sont pathologiques, soit dans les délais, soit dans le taux de fixation de l'isotope. La silhouette des glandes est faiblement dessinée et l'imprégnation orale est basse. Au maximum, il n'y a pas de concentration du traceur dans les glandes salivaires, le comptage externe est faible ou nul et le taux de radioactivité dans la salive est très bas (Cummings NA, 1971). La sensibilité diagnostique est estimée à 96,4% lorsqu'on a recours à la scintigraphie dynamique avec enregistrement de l'évolution de la fixation dans le temps. Par contre la spécificité est très faible (Arrago JP, 1984). La valeur prédictive positive est de 25% alors que la valeur prédictive négative est de 90% (Markusse HM, 1993). Cela limite

l'intérêt diagnostique. Il existe cependant une bonne corrélation entre les modifications scintigraphiques et l'histologie (Umehara I, 1999).

Sialo-IRM/Ultrasonographie des parotides

Bien qu'elle ne fasse pas partie des examens inclus dans les critères de classification, la sialo-IRM, une technique relativement nouvelle, pourrait être intéressante à l'avenir. C'est un examen qui précise l'architecture interne de la glande parotide et donne d'importantes informations sur les canaux salivaires. La technique est coûteuse et la plupart des études la comparent à la sialographie traditionnelle en démontrant une bonne corrélation entre la sialographie par IRM et la sialographie conventionnelle (Ohbayashi N, 1998). Une étude plus récente a démontré une corrélation entre l'IRM et le score histopathologique des glandes salivaires accessoires (El Miedany YM, 2004). L'intérêt de l'IRM dans le SS se situe actuellement surtout dans le diagnostic du lymphome salivaire (Jungehulsing M, 1999). En ce qui concerne l'ultrasonographie des parotides, cet examen est d'accès plus facile et moins coûteux. Il a une bonne corrélation avec le score de sialographie conventionnelle et le score focal de l'examen histologique (El Miedany YM, 2004).

6.2. Glandes lacrymales

Test de Schirmer

Ce test permet d'objectiver la diminution voire la disparition de la sécrétion lacrymale (Schirmer O, 1903). Le test de Schirmer I est réalisé avec une bandelette de papier buvard, de largeur (0.5 mm) et de longueur (35 mm) standardisées. L'une des extrémités est repliée sur 5 mm et est placée dans la moitié externe du cul-de-sac conjonctival inférieur. La longueur de papier imprégnée par les larmes est mesurée après 5 minutes. Le test doit être fait dans des conditions optimales d'humidification de l'air et à température ambiante puisque ces facteurs influencent le résultat (Williamson J, 1967) et le patient doit garder les yeux fermés. Il peut être effectué avec ou sans anesthésie de l'œil. Le test est considéré normal lorsque la longueur de papier imbibé en 5 minutes est supérieure à 15 mm. Au-dessous de cette valeur, il existe une hyposécrétion lacrymale qui n'est pas spécifique du SS. En comparant des témoins sains et des sujets atteints d'un SS, van Bijsterveld (1969) a constaté que la valeur la plus discriminatoire est de 5.5 mm en 5 minutes avec cependant des taux de faux positifs de 17% et de faux négatifs de 15%. Les valeurs de « cut-off »

utilisées dans les divers critères de classification sont très variables. En cas de résultat douteux, le test de Schirmer I peut-être sensibilisé en le réalisant après inhalation de vapeurs d'ammoniac (Whaley K, 1973). C'est le principe du test de Schirmer II. Celui-ci est considéré comme normal lorsque la progression des larmes est de plus de 15 mm en 5 minutes (Whaley K, 1973).

Break-up time (BUT)

Ce test apprécie la stabilité du film lacrymal (Markusse HM, 1993). Il consiste à appliquer quelques gouttes de fluorescéine 1%, sans conservateur ni anesthésique local. Après avoir fait cligner des yeux, on mesure le temps écoulé entre le dernier clignement et l'apparition de la première déchirure du film coloré homogène. On répète la mesure 2 fois pour prendre la moyenne des 3 mesures successives pour chaque œil. Le BUT est normalement supérieur à 10 secondes. Ce test semblerait avoir une valeur discriminative supérieure à celle du test de Schirmer (Markusse HM, 1992 A).

Test au Rose Bengale

La kératoconjonctivite sèche causée par l'absence de larmes provoque des lésions de la cornée et de la conjonctive qui peuvent être visualisées au microscope. Si elles sont très évoluées, les lésions peuvent être visibles à l'œil nu. Dans le cas contraire, il est facile de les faire apparaître en instillant dans le cul-de-sac conjonctival une goutte de *Rose Bengale* 0.5-1%. Ce test est légèrement douloureux. En cas de kératoconjonctivite sèche, le colorant se fixe sur la partie de la conjonctive et de la cornée lésée. Il se forme 2 triangles rouges brillants à base limbique, visibles à la simple inspection. L'aspect le plus caractéristique se voit lorsque la cornée se colore également sur les deux tiers inférieurs. Cette coloration étendue est pratiquement spécifique du SS (Shearn MA, 1972). Selon l'intensité de la coloration de la cornée, des parties médiale et latérale de la conjonctive bulbaire, un score entre 0 et 3 est attribué à chaque partie. Le score de van Bijsterveld s'obtient en additionnant le score de sévérité obtenu sur chacune des 3 parties (van Bijsterveld OP, 1969). On parle de kératoconjonctivite sèche quand ce score est supérieur à 3.5. L'examen peut aussi être fait avec le colorant *Vert Lissamine* en lieu et place du *Rose Bengale*. L'examen à la lampe à fente complète l'inspection à l'œil nu et peut mettre en évidence les lésions suivantes : des micro-ulcérations précoces et fréquentes de l'épithélium cornéen, une kératite filamentaire avec présences de filaments prenant

fortement le colorant et flottant dans le liquide lacrymal ou restant accrochés à la cornée par une extrémité. Ces lésions débutent et prédominent toujours dans la moitié inférieure de la cornée.

La valeur diagnostique de ces différents tests est sujette à discussion. Elle dépend essentiellement des points de « cut-off » choisis. Pour le test de Schirmer, par exemple, des valeurs de « cut-off » variant entre 19 mm et 3 mm ont montré une sensibilité passant de 97% à 10% et une spécificité passant de 32% à 100% (van Bijsterveld OP, 1969; Goren MB, 1988; Lucca JA, 1990; Markusse HM, 1992). Selon des auteurs danois, 2 des 3 critères suivants permettent de définir l'atteinte oculaire : un test de Schirmer inférieur à 10 mm en 5 minutes, une BUT inférieur à 10 secondes et une fixation du *Rose Bengale* donnant un score de van Bijsterveld supérieur à 3.5 (Prause JU, 1989). Pour cette raison ces critères sont utilisés dans les critères de classification de Copenhague. Parmi les patients chez lesquels un diagnostic de SS primaire a été retenu sur d'autres critères que les signes oculaires, 80% ont 2 tests oculaires sur 3 positifs (Markusse HM, 1992) et 80% ont un score supérieur à 3 à la coloration au *Rose Bengale* (Paschides CA, 1989). En résumant, on peut retenir que le test de Schirmer avec un « cut-off » à 10 mm/5 min et le BUT <10 secondes ont une haute sensibilité et une faible spécificité. En corollaire un test de Schirmer avec un « cut-off » de 5 mm/5 min et un test au *Rose Bengale* avec un score supérieur à 3.5 ont une faible sensibilité mais une haute spécificité (Bjerrum KB, 1996). En s'appuyant sur ces données dans notre service, des valeurs inférieures à 5 mm / 5 min sont considérées pathologiques, celles supérieures à 10 mm/5 min normales et celles entre 5 mm et 10 mm/5 min douteuses.

Histologie

Les biopsies des glandes lacrymales sont peu fréquentes en raison de leur moindre accessibilité par rapport aux glandes salivaires accessoires, du risque d'hémorragie et du dommage possible des canaux excréteurs. L'image histologique est identique à celle trouvée dans les glandes salivaires accessoires avec une infiltration en agrégats de localisation péricanalaire. Le virus d'Epstein-Barr a été détecté dans les glandes lacrymales et donc impliqué dans la pathogenèse des changements glandulaires (Tsubota K, 1991).

6.3. Auto-immunité

Les paramètres sérologiques inclus dans les critères de classification sont au nombre de trois: le facteur anti-nucléaire, le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-nucléoprotéines, plus particulièrement les anticorps anti-SSA et anti-SSB. Un chapitre leur est consacré dans le cadre de la pathogenèse. Rappelons simplement que le facteur anti-nucléaire est détecté par immunofluorescence sur une lignée cellulaire épithéliale humaine appelée HEp-2. A l'opposé, les anticorps anti-nucléoprotéines et le facteur rhumatoïde sont déterminés par une méthode Elisa.

7. Traitement

Le traitement dépend de la sévérité des symptômes. La clinique peut varier d'un état asymptomatique à une expression sévère. La plupart des patients avec SS ne requièrent qu'un traitement local pour le syndrome sec.

D'une manière générale les médicaments pouvant aggraver le syndrome sec sont à éviter (tableau 9).

Les patients doivent apprendre à reconnaître et à éviter, dans la mesure du possible, les endroits avec une humidité basse comme les magasins et les bureaux ayant l'air conditionné, les maisons chauffées par un chauffage central l'hiver, les avions, l'exposition au vent, les endroits poussiéreux, les substances irritatives et la fumée de cigarette.

7.1. Topique

7.1.1. Oculaire

Aussi bien la quantité que la qualité de la production de larmes est moindre dans le SS. La composante aqueuse est diminuée entraînant une sensation de sécheresse tandis que la composante mucineuse augmente entraînant une irritation et un inconfort. Le but de la thérapie est donc de réduire ces symptômes et de prévenir une kératite, une ulcération cornéenne et la formation de cicatrices sur la surface oculaire.

Des mesures environnementales tel que l'utilisation d'un humidificateur dans les chambres où le patient passe beaucoup de temps et spécialement la chambre à coucher sont utiles. L'utilisation d'un gant de toilette humide placé sur les yeux pendant la nuit est également à recommander.

Les larmes artificielles remplacent le défaut de production de larmes et sont la pierre angulaire du traitement oculaire topique. Elles sont de composition très différente (tableau 20). Elles contiennent en principe de l'hypromellose (méthylhydroxypropylcellulose) ou de la méthylcellulose qui remplace le film aqueux. Des agents mucolytiques (acétylcystéine) peuvent être ajoutés si la production de mucus est abondante. Des substances comme le polyéthylène glycol, le dextran et l'alcool polyvinylique favorisent la distribution des larmes à la surface de l'œil. Des agents conservateurs tels que le chlorure de benzalkonium et le thiomersal peuvent se trouver dans les gouttes oculaires et être source d'irritation, voire d'allergie locale.

Dans ces cas, l'utilisation de larmes artificielles sans conservateur disponibles en monodose est à recommander.

Il n'existe pas de règle pour le choix du produit. Cependant, le patient ne devrait pas attendre les symptômes pour instiller les gouttes oculaires. Il faut encourager l'utilisation régulière, c'est-à-dire plusieurs fois par jour, car la durée d'action des différentes larmes artificielles est courte. Les larmes très liquides nécessitent des applications plus fréquentes. Celles qui sont plus visqueuses nécessitent moins d'instillations mais peuvent être à l'origine d'une vision passagèrement trouble, voire d'une obstruction des glandes de Meibomius de la paupière inférieure. Cela peut être source de blépharite. Les préparations visqueuses ont leur utilité essentiellement la nuit. Le tableau 20 résume toutes les larmes artificielles disponibles en Suisse en 2003.

L'hyperosmolarité des larmes est le facteur pathogénique majeur des xérophtalmies (Farris RL, 1983) en provoquant des effets toxiques sur les cellules épithéliales (Gilbard JP, 1984). Une étude randomisée en double insu a démontré la supériorité d'une formulation hypotonique de sodium hyaluronate 0.4% par rapport à la solution isotonique (Aragona P, 2002).

Les traitements topiques de ciclosporine A 2% au niveau oculaire semblent aussi efficaces puisque le test du *Rose Bengale* et le BUT sont significativement améliorés après 2 mois de traitement dans une étude clinique randomisée, en double aveugle et placebo contrôlée (Gunduz K, 1994). Cet effet pourrait s'expliquer par une inhibition de l'apoptose, induite par les lymphocytes, dans les cellules acinaires des glandes lacrymales conduisant ainsi à une augmentation de la sécrétion lacrymale. Ce mécanisme a été démontré dans 2 modèles murins de SS (Tsubota K, 2001).

Dans une étude sur un petit collectif de patients avec une kératoconjonctivite sèche (n=11), Poon a constaté une amélioration subjective des symptômes et des paramètres objectifs chez tous les sujets traités au maximum huit fois par jour avec des gouttes de sérum autologue (Poon AC, 2001). Ce type de traitement est fastidieux puisqu'il faut garder les fioles de sérum dans un réfrigérateur.

Dans les kératoconjonctivites sèches par contre, l'utilisation de crème à base de vitamine A n'a pas montré de supériorité par rapport au placebo en terme de stimulation de la sécrétion de larmes. Ce type de crème n'est donc pas utile dans le SS (Gilbard JP, 1989).

Une manière de retenir les larmes dans le cul-de-sac conjonctival est d'obstruer l'orifice de drainage vers le nez. Cette mesure thérapeutique, réservée à

l'ophtalmologue, nécessite la mise en place d'un bouchon à base de collagène ou de silicone (réversibles) voire même une électrocautérisation ou une cautérisation par laser (définitifs) au niveau de la papille lacrymale. Un des effets indésirables est l'épiphora si le patient possède encore une fonction lacrymale suffisante.

7.1.2. Buccal

Le but du traitement topique de la xérostomie est de diminuer les symptômes de la sécheresse et prévenir les complications comme les caries dentaires, la candidose ou d'autres infections buccales, les maladies de la gencive, l'halitose et les lithiases des glandes salivaires.

Comme au niveau oculaire les stratégies sont d'une part le remplacement des sécrétions manquantes et d'autre part la stimulation de la sécrétion résiduelle.

Le remplacement des sécrétions manquantes peut être facilement fait en buvant fréquemment des gorgées d'eau. Celle-ci ne doit pas forcément être avalés mais peut être utilisée pour le rinçage. Cependant l'eau n'humidifie et ne lubrifie pas de manière adéquate la muqueuse orale et les dents (Vissink A, 1986).

Il existe en outre toute une série de salives artificielles qui contiennent de la méthylcellulose. Certaines sont additionnées de mucines d'origine animale pour réduire la viscosité. Elles ont été développées sous différentes formes galéniques tels que liquide, pastille ou chewing-gum. L'efficacité de la majorité des ces préparations n'a cependant pas été sujette à une analyse critique. D'autres substituts salivaires basés sur d'autres agents épaississants comme l'oxyde de polyéthylène (Marks NJ, 1983) ou encore des extraits de polysaccharides de graines de lin (Johansson G, 1994) existent sur le marché. Si le premier semble plus efficace pour réduire les symptômes de xérostomie que la méthylcellulose, le second réduit les plaintes d'hyposalivation chez environ 75% des patients. Plus récemment des produits sur base d'acide polyacrylique et de gomme de xanthan (« xanthan gum ») ont été développés et évalués chez des patients avec SS (van der Reijden WA, 1996 A). Cette dernière étude a montré qu'il existe des sous-groupes de patients chez lesquels une forme particulière de substitut est plus efficace cliniquement. Les polymères hautement mucoadhésifs comme l'acide polyacrylique sont recommandés chez les patients avec un flux salivaire extrêmement bas. Par contre, les patients avec une certaine sécrétion salivaire résiduelle profitent de substituts avec une adhérence muqueuse modérée et de hautes propriétés élastiques (gomme de xanthan). En effet, ces polymères sont capables d'améliorer les propriétés physico-

chimique de la salive résiduelle en améliorant l'humidification et la lubrification. Il en va de même avec des pastilles contenant des mucines (Gravenmade EJ, 1993) et du polyglycérilméthacrylate (Regelink G, 1998).

La sécrétion salivaire résiduelle est stimulée par des stimuli mécaniques non-spécifiques et gustatifs. L'acide citrique, par exemple, provoque une stimulation gustative alors que la mastication du chewing-gum fait appel aux deux modalités. Chez les patients édentés l'application d'un stimulus acide n'a de limite que la tolérance de la gencive. Chez les patients possédant encore leurs dents une stimulation acide est découragée en raison de la déminéralisation possible des dents. En cas de sécrétion salivaire résiduelle assez élevée, la mastication de chewing-gum sans sucre peut être favorisée. Lorsque les sécrétions deviennent insuffisantes, le chewing-gum colle aux dents. La succion de fruits séchés comme les pêches et les nectarines peut également stimuler la sécrétion salivaire. Ces mesures sont cependant limitées à la période diurne et beaucoup de patients avec SS surtout dans la phase précoce souffrent de xérostomie la nuit. C'est la conséquence d'une salivation nocturne diminuée des glandes muqueuses (submandibulaire et sublinguale) dans la phase précoce de la maladie. Lors d'un stimulus gustatif ou mécanique, la contribution des glandes séreuses (parotide) augmente. Cela résulte en une réduction transitoire de la sensation de bouche sèche chez les patients. Avec la progression de la maladie, la production des glandes parotides est aussi atteinte et les stimulants deviennent insuffisants (Vissink A, 1993). C'est alors que l'humidification de l'environnement et les recettes de grand-mère utilisant des huiles végétales pour la lubrification sont utilisées.

L'irrigation des glandes parotides avec une solution de cortico-stéroïdes est une autre approche prometteuse en raison de l'effet prolongé sur la xérostomie au prix d'effets secondaires minimales (Izumi M, 1998). Mais la procédure de traitement est compliquée ce qui en limite l'utilisation.

Dans une revue systématique de 52 études randomisées et contrôlées parues sur le traitement de la xérostomie entre 1966 et 2001, Brennan n'a trouvé que 4 études avec un niveau d'évidence A en ce qui concerne l'efficacité thérapeutique sur la xérostomie, malgré une palette très large d'interventions (Brennan MT, 2002 B). Toutes les 4 études prouvaient l'efficacité de la pilocarpine dans la xérostomie. 2 d'entre elles étaient spécifiquement dédiées aux patients avec SS. Les 48 études restantes avaient un niveau d'évidence B.

Dans une étude préliminaire très récente sur 5 patients, des gargarismes de cevimeline 3 fois par jour ont provoqué une augmentation importante de la salivation chez 2 patients alors que 3 patients étaient subjectivement améliorés (Takagi Y, 2004).

7.1.3. Cutané

La xérose cutanée et la sécheresse des lèvres sont des plaintes fréquentes. Le traitement topique consiste à appliquer des crèmes et des lotions hydratantes dont il existe une palette très large. Les crèmes sont à préférer aux lotions car les gardent mieux l'humidité de la peau surtout si elles contiennent de l'urée à 4%. Il faut éviter les crèmes parfumées car elles contiennent fréquemment des dérivés alcooliques qui augmentent la sécheresse. Il est préférable d'appliquer la crème juste après une douche ou un bain alors que la peau n'est pas encore complètement séchée.

7.1.4. Vaginal

La xérose vaginale conduit souvent à la dyspareunie. Un examen gynécologique est utile pour exclure une autre cause de dyspareunie ou de sécheresse vaginale. Si les symptômes sont liés au SS, il faut rassurer la patiente qu'il s'agit d'un problème physiologique et non psychologique. L'utilisation d'un lubrifiant est à conseiller. Il faut parfois en essayer plusieurs avant de trouver celui qui convient.

Chez la femme en périménopause ou en postménopause, la xérose vaginale peut être aggravée par l'atrophie vaginale due à la diminution du niveau d'oestrogènes. De ce fait des crèmes ou ovules contenant des oestrogènes peuvent être profitables. En cas d'infection mycosique, un traitement adéquat par crème ou suppositoire est efficace et sûr. La partie externe de la vulve doit être crémée comme le reste de la peau. Certaines patientes ont profité d'application quotidienne ou biquotidienne d'huile à base de vitamine E.

7.2. Systémique

La pharmacothérapie ayant une activité spécifique sur les glandes est composée essentiellement de 2 agonistes muscariniques : le **chlorhydrate de pilocarpine** (Salagen®) et la **cevimeline** (Evoxac®) d'acquisition plus récente (Iwabuchi Y, 1994). Ces médicaments sont approuvés aux Etats-Unis et dans certains pays d'Europe. Depuis peu le Salagen® est commercialisé en Suisse sous forme de comprimés

pelliculés de 5mg et remboursé par l'assurance maladie dans l'indication de la xérostomie liée au SS.

La pilocarpine est un alcaloïde naturel extrait des feuilles d'un buisson sud-africain appelé *Pilocarpus jaborandi*. Son utilisation médicale remonte à la fin du 19^{ème} siècle lorsque un médecin britannique (Hadden WB, 1888) a décrit en premier l'effet favorable de la pilocarpine sur la xérostomie.

Les agonistes muscariniques stimulent la sécrétion salivaire aussi bien chez le sujet sain que chez le patient avec SS. Leurs inconvénients sont la courte demi-vie et les effets cholinergiques non désirés. Le tableau 21 compare les propriétés de ces 2 substances.

Les deux agonistes muscariniques ont fait l'objet de plusieurs études bien conduites mais n'ont à ce jour pas été comparés entre eux. Ces études sont résumées dans le tableau 22. D'une manière générale, on peut retenir une amélioration significative par rapport au placebo des symptômes aussi bien au niveau oculaire que buccal passant par une amélioration de la production de larmes et/ou de salive.

Les substances actives sont bien supportées dans la majorité des cas. Leur action d'agoniste cholinergique est responsable des effets secondaires dont le principal est une diaphorèse qui est dose-dépendante et qui est significativement augmentée par rapport au placebo dans toutes les études. Cependant elle ne conduit à l'arrêt de la prise du médicament que chez environ 3% des patients avec une dose de 20 à 30 mg de pilocarpine par jour (Nelson JD, 1998) et chez environ 7% des patients avec une dose de 60 mg de cevimeline par jour (Fife RS, 2002). La survenue d'autres effets secondaires tel que nausées, pollakiurie, frissons, flushing ou encore la salivation excessive ne sont augmentés de manière significative que dans certaines études. Les affections cardio-vasculaire ou rénales et l'asthme non maîtrisés constituent une contre-indication au médicament de même que des atteintes oculaires où un myosis n'est pas souhaité comme les inflammations aiguës de l'iris et certaines formes de glaucome. L'utilisation est déconseillée également dans des maladies chroniques où les agonistes cholinergiques représentent un risque tels que bronchite emphysémateuse chronique, pancréatite, ulcères gastrique et duodénal, affections intestinales inflammatoires, colostomie/iléostomie.

Au-delà des agonistes muscariniques toute une série de substances ont été utilisées pour traiter les manifestations extraglandulaires du SS.

Stéroïdes et AINS

Les symptômes musculosquelettiques de peu d'importance répondent généralement bien à un traitement d'AINS. Chez des patients âgées ou ayant des antécédents d'ulcère gastro-intestinal, l'utilisation d'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 n'est plus une alternative valable après les récents soucis liés aux effets secondaires cardiovasculaires. Le recours à la prednisolone à faible dose (5-10 mg/j) et sur une courte durée peut s'avérer nécessaire lors de douleurs articulaires particulièrement importantes.

Dans une étude conduite en double aveugle sur 6 mois, l'efficacité de prednisolone 30 mg tous les 2 jours et du piroxicam 20 mg/j contre placebo ont été étudiés. Aucun traitement actif n'a montré d'amélioration significative en terme de fonction salivaire ou lacrymale et l'atteinte histologique des glandes salivaires accessoires était inchangée. Par contre on a assisté dans le groupe prednisone à une diminution significative de quelques paramètres biologiques (vitesse de sédimentation, protéines sériques, IgG, IgA) ainsi qu'à une augmentation significative du compte leucocytaire (Fox PC, 1993). Par contre, dans une étude ouverte conduite de manière prospective avec un traitement de prednisone 15 mg/j, les auteurs ont trouvé une augmentation significative de la production salivaire après 1 mois de traitement. Celle-ci a continué pendant 48 mois en parallèle avec l'amélioration subjective de la xérostomie. Outre les IgG et les IgA, les IgM, l'anticorps anti-SSA, l'anticorps anti-SSB et le FR IgM étaient significativement diminués (Miyawaki S, 1999).

La nandrolone n'a montré aucun effet bénéfique objectivement mesurable dans une étude en double-aveugle sur 6 mois (Drosos AA, 1988).

Hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine est un anti-malarique de synthèse de la famille des amino-4-quinoléines. Il est utilisé comme traitement de fond dans la polyarthrite rhumatoïde. Il a une action anti-inflammatoire liée à la stabilisation des membranes lysosomiales et à l'alkalinisation du compartiment lysosomal. De plus il inhibe les réactions du complément. Il est utile également dans le traitement des photodermatoses pour son effet photoprotecteur dû à la diminution de la sensibilité cutanée aux rayons UV et du lupus érythémateux systémique au-delà de l'atteinte cutanée pure. Son utilisation thérapeutique dans le SS primaire remonte à 1988 où RI Fox a montré une efficacité biologique par la diminution significative des IgG, des IgA, du FR IgA, de l'anticorps

anti-SSB de type IgG et de la vitesse de sédimentation et, dans une moindre mesure, la diminution des IgM et du FR IgM (Fox RI, 1988). En 1993 une étude en double aveugle, placebo-contrôlée en « cross-over » sur 2 ans avec 19 patients et à une dose d'hydroxychloroquine de 400 mg/j a confirmé la diminution des paramètres biologiques tels que les IgG, les IgM et la vitesse de sédimentation, mais n'a pas permis de montrer un bénéfice clinique (Kruize AA, 1993). Ces résultats ont été par la suite contredits par une étude rétrospective sur 50 patients satisfaisant aux critères diagnostics de San Diego, où RI Fox trouvait une amélioration soutenue des symptômes locaux (douleurs oculaires et buccales), des manifestations systémiques (arthralgies et myalgies) sous traitement d'hydroxychloroquine à une dose de 6-7 mg/kg/j pendant un suivi moyen de 3 ans. Il confirmait l'efficacité sur la réduction de la vitesse de sédimentation et des IgG. Il concédait tout de même qu'une étude prospective devrait être faite pour confirmer ces résultats (Fox RI, 1996). Dans une étude prospective ouverte sur 14 patients traités avec hydroxychloroquine 200 mg/j, la concentration salivaire et sérique d'IL-6 ainsi que de l'acide hyaluronique salivaire étaient significativement réduites après 12 mois de traitement. Par contre, des effets que partiels sur des éléments cliniques tels que la diminution de la xérostomie, de la tuméfaction des glandes salivaires et des arthralgies ont pu être documentés (Tishler M, 1999).

Ciclosporine A

La ciclosporine A est un polypeptide cyclique de 11 acides aminées limitant la réponse immunitaire cellulaire, la production et la libération de cytokines tels que l'IL-2. Elle bloque les lymphocytes T dans la phase précoce du cycle cellulaire (G_0 ou G_1).

Une seule étude, en double aveugle et placebo contrôlée, concernant l'utilisation de ciclosporine dans le traitement systémique du SS est disponible. Elle concernait 20 patients appariés pour le sexe, l'âge et la durée des symptômes qui étaient traités soit avec une dose de 5 mg/kg/j de ciclosporine A, soit avec un placebo. Dans le groupe traité la xérostomie était diminuée alors que la xérophtalmie, la tuméfaction récidivante des parotides, le test de Schirmer, le flux salivaire stimulé ne différaient pas entre les deux groupes après le traitement. Au niveau histologique les lésions restaient stables sous ciclosporine A alors qu'elles progressaient dans le groupe placebo. Les paramètres de laboratoires étaient inchangés dans les 2 groupes. L'effet secondaire principal de la ciclosporine A était l'hypertrichose (Dosos AA, 1986).

A). Il s'avère donc que la ciclosporine A est peu utile au niveau systémique dans le SS primaire malgré un traitement prolongé de 12 mois (Drosos AA, 1986 B). Une équipe japonaise a rapporté un cas traité avec succès par de très petites doses de ciclosporine A, dans le cadre d'une pneumonie interstitielle résistante aux corticostéroïdes (Ogasawara H, 1998).

Méthotrexate

Le méthotrexate est un antimétabolite dérivé de l'acide folique inhibant de façon compétitive la dihydrofolate réductase durant la phase S de la division cellulaire. Il bloque la réduction du dihydrofolate en tétrahydrofolate, étape nécessaire dans le processus de synthèse des acides nucléiques.

A ce jour, une seule étude pilote, ayant investigué sur un an l'efficacité et la sécurité du méthotrexate dans le SS primaire, existe (Skopouli FN, 1996). Elle a été effectuée chez 17 patients remplissant les critères de classification européens et la dose administrée était de 0.2 mg/kg/semaine. Les symptômes de xérostomie et de xérophtalmie, la fréquence des tuméfactions parotidiennes, la toux sèche et le purpura étaient améliorés. Par contre les paramètres objectifs au niveau des yeux et de la bouche étaient inchangés. Une augmentation persistante et asymptomatique des transaminases a conduit à une réduction de dose chez 41% des patients.

Azathioprine

L'azathioprine est un dérivé imidazolé de la 6-mercaptopurine dont le mécanisme d'action reste mal défini. Plusieurs mécanismes sont suggérés : libération de 6-mercaptopurine agissant comme antimétabolite purique ; blocage possible du groupe SH par alkylation ; inhibition de plusieurs réactions de la biosynthèse des acides nucléiques et entrave de la prolifération des cellules immunocompétentes ; altération de l'ADN par incorporation d'analogues thiopuriques.

Une seule étude randomisée, en double aveugle et placebo-contrôlée, évaluant un traitement par azathioprine de 1 mg/kg/j chez 25 patients sur une période de 6 mois se retrouve dans la littérature (Price EJ, 1998). Elle n'a pas montré de changement significatif des paramètres cliniques, sérologique et histologiques dans le groupe traité. Par contre 6 patients du groupe azathioprine se sont retirés de l'étude en raison des effets secondaires. Cette étude suggère donc que l'azathioprine n'a pas de place dans le traitement du SS primaire.

D-pénicillamine

Le principal point d'impact de la pénicillamine se situe au niveau de la biosynthèse du collagène et de l'élastine. Elle inhibe la réticulation transversale de leurs précurseurs et empêche la formation de ponts intermoléculaires entre les molécules de tropocollagène, en bloquant les fonctions aldéhyde des résidus de lysine ou d'hydrolysine. Ainsi, elle rend le collagène plus susceptible d'être dégradé, en augmente la solubilité et améliore l'élasticité du tissu conjonctif. Elle inhibe la prolifération progressive du tissu conjonctif et bloque les processus conduisant à l'ankylose fibreuse. En plus, la pénicillamine dépolymérise les complexes immunoglobuliniques multimériques en rompant les ponts disulfures des grosses molécules.

Dans une étude pilote, prospective, ouverte, néerlandaise sur 19 patients avec SS primaire dont la durée de la maladie était en moyenne 3.8 ans, les patients ont été traités pendant 3 mois avec 250 mg/j puis pendant 3 autres mois par 500 mg/j (ter Borg EJ, 2002). Au niveau clinique, l'étude a montré une augmentation significative du flux salivaire basal après 3 mois. De plus une amélioration statistiquement non significative du test de Schirmer et du flux parotidien stimulé après 6 mois a été constatée. Les paramètres de laboratoire comme la VS, l'hémoglobine, la concentration d'IgA et d'IgM, ainsi que les facteurs rhumatoïdes IgA et IgM ont également été améliorés. 8 patients ont arrêté le traitement en raison des effets secondaires notamment la perte de la sensation du goût. Les auteurs concluent que la D-pénicillamine n'a qu'un effet bénéfique marginal dans le traitement systémique du SS primaire.

Léflunomide

Le léflunomide est un promédicament. Le métabolite actif A771726 inhibe la synthèse des pyrimidines ainsi que la tyrosine-protéine-kinase associée aux récepteurs. Le mécanisme exact de l'action immunosuppressive n'est pas encore élucidé. Le Léflunomide est utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde. Ce médicament a été utilisé dans des cas isolés de SS avec succès semble-t-il (Sanders S, 2002). Des études à plus grande échelle manquent cependant pour se faire une image claire.

Molécules agissant sur le facteur de nécrose tumorale (TNF)

Plusieurs molécules capables de bloquer l'activité biologique du TNF sont commercialisées. Leurs mécanismes d'action sont différents. 2 d'entre elles (infiximab et etanercept) ont fait l'objet d'études dans le SS primaire. Il n'existe à notre connaissance pas encore de publication concernant l'utilisation de l'adalimumab (Humira®) un anticorps monoclonal recombinant humain anti-TNF dans le SS primaire.

L'**infiximab** (Remicade®) est un anticorps monoclonal, chimérique (humain-murin) qui se fixe au TNF- α aussi bien soluble que membranaire. Il a une demi-vie de 8-10 jours et son administration se fait par voie intraveineuse.

L'**etanercept** (Enbrel®) est une protéine de fusion. C'est un dimère d'une protéine chimère génétiquement modifiée qui a été obtenue en fusionnant le domaine de liaison extracellulaire du récepteur 2 humain du TNF (TNFR2/p75) au domaine Fc de l'IgG₁ humaine contenant les régions charnières CH₂ et CH₃ mais pas la région CH₁. La protéine de fusion a 934 acides aminés, un poids moléculaire apparent de 150kD, une demi-vie de 4 jours et bloque le TNF- α soluble ainsi que la lymphotoxine- α . Son administration se fait par voie sous-cutanée.

Sur la base de l'implication du TNF dans la pathogenèse du SS, il était logique de tester l'activité clinique des bloqueurs de cette molécule.

Une première étude pilote ouverte (Steinfeld SD, 2001 B) avec l'**infiximab** (3 infusions de 3 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6) avait montré chez 16 patients une amélioration significative des paramètres cliniques et fonctionnels (évaluation subjective de la fatigue, du syndrome sec et de bien-être global par le patient, de la VS, du flux salivaire, du test de Schirmer et du nombre d'articulations douloureuses) dès la deuxième semaine. Cet effet perdurait deux mois après la fin de l'étude. Le traitement était bien toléré. Ces résultats encourageants ont conduit à une étude de follow-up (Steinfeld SD, 2002 B) pendant une année où dix des 16 patients initiaux ont continué à recevoir de l'infiximab à intervalles réguliers pendant 1 année. L'évaluation à 1 an a montré une amélioration significative des scores d'évaluation globale et d'atteinte locale. Le traitement continuait à être bien toléré.

Cependant l'ensemble de ces résultats ont été remis en question suite à la parution d'une étude multicentrique, randomisée, placebo-contrôlée et en double-aveugle (TRIPSS) sur 103 patients qui n'a montré aucun effet subjectif ou objectif sur le SS primaire malgré un dosage supérieur à l'étude pilote (Mariette X, 2004). Signalons

pour être complet une efficacité documentée de l'infliximab dans un cas de neuropathie sensitive sévère traitée selon le schéma de la première étude pilote citée (Caroyer JM, 2002).

Concernant l'**etanercept** il existe 2 études. La première est une étude pilote conduite sur 15 patients avec SS primaire traités avec etanercept 25 mg s.c. 2 fois par semaine pendant 12 semaines (Zandbelt MM, 2004 A). Une évaluation incluait un questionnaire (Multidimensional Fatigue Inventory), des marqueurs sérologiques, des tests de flux salivaire, de Schirmer, du *Rose Bengale* et du BUT ainsi qu'une biopsie de glandes salivaire accessoire au temps 0 et 12 semaines. 4 patients ont rapportés une diminution de leur fatigue sévère alors que les flux salivaire, lacrymal et les résultats histologiques ne changeaient pas. Une nouvelle évaluation à 26 semaines confirmait les résultats trouvés à 12 semaines.

Une seconde étude randomisée, en double-aveugle, placebo-contrôlée sur 12 semaines avec un total de 28 patients dont 3 avaient un SS secondaire à une PR avec une dose d'etanercept de 25 mg 2 fois par semaine n'a pas montré d'amélioration significative des paramètres subjectifs et objectifs (Sankar V, 2004). L'etanercept ne semble donc pas être efficace dans le SS.

Interféron- α

Après une étude préliminaire en 1993 où Shiozawa et collaborateurs (Shiozawa S, 1993) ont démontré que l'injection intra-musculaire hebdomadaire de 10^6 IU d'interféron- α augmentait de manière significative la salivation dans le SS, le même groupe a fait une étude randomisée, contrôlée, en simple-aveugle avec 46 patients ayant un SS primaire et 4 patients avec une forme secondaire en choisissant l'administration orale d'une petite dose d'interféron- α (150 IU) ou de sucralfate (250 mg) 3 fois par jour pendant 6 mois (Shiozawa S, 1998). Au terme de l'étude 50% des patients traités par interféron- α avaient augmenté leur production salivaire de 100% contre seulement 3.3% des patients du groupe sucralfate ($p < 0.001$). Parallèlement l'infiltration lymphocytaire des glandes salivaires des patients sous traitement d'interféron- α se réduisait significativement ($p < 0.02$) et la proportion de tissu salivaire intact augmentait de manière significative ($p < 0.004$).

Un autre groupe a fait une étude randomisée, en double-aveugle, placebo-contrôlée de phase II avec des bonbons à l'interféron- α humain contenant soit 150 IU ou 450 IU à prendre en prise journalière unique ou à 3 reprise durant une période de 12

semaines. Le groupe prenant 150 IU 3x/jour avait une production salivaire significativement augmentée par rapport au placebo après 12 semaines sans qu'il y ait de différence en terme d'effets secondaires. Les bonbons à 450 IU n'étaient pas significativement meilleurs que les bonbons avec 150 IU pris 3 fois par jour.

Malgré ces résultats encourageants, aucune préparation contenant de l'interféron- α n'est actuellement sur le marché pour l'indication du SS.

Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique (murin/humain), qui se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20. Ce dernier est localisé sur les pré-lymphocytes B et les lymphocytes B matures, mais ne l'est pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B, les plasmocytes et autres tissus normaux. Le CD20 ne s'internalise pas lors de la liaison de l'anticorps et n'est pas libéré de la membrane cellulaire. Le CD20 ne circule pas sous forme d'antigène libre dans le plasma et n'entre donc pas en compétition pour la liaison à l'anticorps. Le rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et entraîne des réactions immunitaires qui génèrent une lyse des cellules B. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire englobent une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) ainsi qu'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et une induction de l'apoptose.

Une étude ouverte incluant 16 patients avec SS primaire recevant 2 infusions de rituximab (375 mg/m²) sans adjonction de cortico-stéroïdes à une semaine d'intervalle a été présentée en abstract au congrès annuel de rhumatologie (EULAR) à Vienne en juin 2005. A la fin de l'étude à la 12^{ème} semaine, les lymphocytes B circulants étaient complètement supprimés chez tous les patients. Le traitement était bien supporté sauf pour 2 patients. L'un a présenté une réaction contrôlée après réduction de la vitesse de perfusion et l'autre a eu des arthralgies et un purpura 7 jours après la seconde infusion. Les paramètres subjectifs tels que la fatigue et la sécheresse étaient améliorés de manière significative ($p < 0.05$) alors que les paramètres objectifs de sécheresse étaient inchangés. L'un des patients avaient des manifestations pulmonaires de la maladie qui ont complètement disparu après 3 mois. Ces résultats doivent cependant être confirmés dans des études contrôlées plus grandes. (Devauchelle-Pensec V, 2005)

Epratuzumab

C'est un anti-CD22, non commercialisé en Suisse, qui est utilisé dans les pathologies malignes des lymphocytes B et le LES. Lors du congrès EULAR 2005 à Vienne, une étude d'efficacité initiale chez 15 patients caucasiens avec SS primaire selon les critères européens révisés a été présentée. Les patients recevaient 360 mg/m² d'epratuzumab sous couverture d'anti-histaminique et de paracétamol toutes les 2 semaines pour un total de 4 doses. Aucun n'avait été traité par rituximab auparavant. Le traitement semble être efficace aussi bien sur des paramètres objectifs que subjectifs lors de la période d'observation de 4-12 semaines ayant suivi les perfusions. Le médicament est bien toléré mais les effets secondaires sont plus fréquents qu'avec le rituximab (Steinfeld SD, 2005).

8. Complications

La clinique d'une atteinte glandulaire voire systémique et les potentielles complications sont décrites dans les chapitres des manifestations cliniques correspondantes.

Dans ce chapitre nous nous bornerons à discuter une complication particulière que sont les lymphomes et les pseudolymphomes.

8.1. Lymphomes et pseudolymphomes

Comme déjà mentionné, le SS est caractérisé par une activation polyclonale des lymphocytes B et une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines. C'est sur ce terrain que se développe tout un spectre de maladies lymphoprolifératives allant de l'augmentation de fréquence d'immunoglobulines monoclonales circulantes, de chaînes légères libres ou encore de cryoglobulinémies mixtes jusqu'au lymphomes non hodgkiniens du type MALT. Le risque relatif d'un lymphome non hodgkinien est d'environ 44 en comparaison avec la population normale (Kassan SS, 1978). Le risque individuel est approximativement de 6-10%. (Janin AA, 1992; Kruize AA, 1996; Voulgarelis M, 1999). Les facteurs de risque sont discutés dans le chapitre 9. Dans une série de 33 patients, le temps moyen entre le diagnostic et la survenue d'un lymphome non hodgkinien était de 7.5 ans (Voulgarelis M, 1999).

Les sites majeurs d'une prolifération monoclonale des lymphocytes B et donc les sites les plus fréquemment associés aux lymphomes sont les glandes salivaires et lacrymales, les ganglions lymphatiques cervicaux et les tissus MALT. La plupart des lymphomes sont issus d'un infiltrat réactif appelé sialadénite myoépithéliale (MESA) ou de lésions lymphoépithéliales bénignes (Bahler DW, 1998).

La prolifération monoclonale des lymphocytes B dans les glandes salivaires précède le lymphome non hodgkinien (Speight PM, 1994; Jordan RC, 1996).

Chez la plupart des patients la lymphoprolifération reste cependant confinée au tissu glandulaire et reste bénigne. Les facteurs responsables de la transition d'une sialadénite myoépithéliale vers une prolifération monoclonale des lymphocytes B puis vers un lymphome non hodgkinien sont mal compris. La stimulation antigénique chronique pourrait jouer un rôle initialement mais la transition au lymphome malin nécessite probablement des facteurs pro-oncogènes additionnels (Bahler DW, 1998).

L'extension extraglandulaire aux organes tels que le poumon, les reins, les ganglions lymphatiques, la peau et la moëlle osseuse peut se faire aussi bien dans les pseudolymphomes et que dans les lymphomes. La différenciation entre les 2 entités est souvent difficile.

On parle de pseudolymphome si les cellules sont pléomorphes mais n'ont pas encore de critères de malignité. Il peut se présenter comme une lymphadénopathie ou une limitation fonctionnelle de l'organe affecté (rein, poumon).

Les vrais lymphomes sont de types et localisation variables. Ils sont habituellement de type B, extraganglionnaires et non hodgkinien de bas grade. Cependant des formes plus agressives ont été décrites. Leur traitement est du ressort de l'oncologue et dépend de l'aspect histologique.

9. Pronostic

Les patients avec un SS primaire n'ont pas un risque de mortalité accru par rapport à la population générale si l'on considère toutes les causes de mortalité. Par contre il existe une surmortalité due aux maladies lymphoprolifératives, essentiellement des lymphomes non hodgkiniens, chez les patients remplissant les critères européens modifiés et ayant des facteurs de risques. Ces derniers sont l'abaissement des fractions C3 (Theander E, 2004) et C4 du complément et la présence d'un purpura palpable (Ioannidis JPA, 2002) au moment du diagnostic. Certains auteurs considèrent aussi la présence de cryoglobulines (Tzioufas AG, 1996) comme un facteur de risque.

Ces constatations ont conduit Ioannidis à proposer en 2002 une subdivision des SS primaires selon les facteurs de risque décrits ci-dessus. Les patients avec un SS de type I ont les facteurs de risque et sont donc considérés à risque pour le développement d'un syndrome lymphoprolifératif avec un excès de mortalité. L'absence des facteurs de risques définit le type II dont l'évolution est dénuée de complications lymphoprolifératives.

Des études plus anciennes ont fait état d'une association entre l'élévation de la β_2 -microglobuline sérique, salivaire et d'autres liquides biologiques et le SS (Michalski JP, 1975; Talal N, 1975) mais ce paramètre n'a pas de valeur en terme de pronostic.

10. *But de ce travail*

Le présent travail a pour but d'évaluer l'impact de la consultation spécialisée d'immunologie clinique intrahospitalière ou ambulatoire des HUG sur la prise en charge des patients avec un SS avéré ou suspecté.

11. Patients et méthodes

Nous avons revu toutes les consultations d'Immunologie clinique intrahospitalière et ambulatoire dont le motif était un syndrome sec ou un SS entre le 1^{er} janvier 1995 et le 31 décembre 2000. Nous avons également retenu pour l'évaluation tous les patients chez lesquels un SS a été évoqué comme diagnostic ou diagnostic différentiel dans la discussion. Au total 89 patients ont été inclus.

Par la suite, nous avons analysé les éléments subjectifs et objectifs des patients avec un diagnostic de SS primaire ou secondaire et nous avons vérifié s'ils permettaient de satisfaire les critères de classification européens ou les critères diagnostics américains.

Nous avons également fait une analyse des éléments manquants au diagnostic et du traitement proposé ou introduit.

L'analyse à l'aide des **critères de classification européens** (Vitali C, 1993) a été conduite selon les données suivantes :

A) Des symptômes oculaires étaient considérés anamnestiquement présents si l'un ou plusieurs des éléments suivants étaient retrouvés dans le dossier:

Une impression d'avoir les yeux secs tous les jours pendant plus de 3 mois

Une sensation récurrente de sable ou de gravier dans les yeux

L'instillation de larmes artificielles plus de 3 fois par jour (Vitali C, 1993)

Le terme de xérophtalmie.

B) De même, des symptômes buccaux étaient considérés présents si l'un ou plusieurs des éléments suivants étaient retrouvés dans le dossier :

Une impression de bouche sèche depuis plus de 3 mois

La nécessité de boire fréquemment pour avaler de la nourriture sèche

Un gonflement récurrent ou persistant des glandes salivaires à l'âge adulte (Vitali C, 1993)

Le terme de xérostomie.

C) Une atteinte oculaire objective était considérée présente si le test de Schirmer montrait une production de larmes ≤ 5 mm/5 min dans au moins l'un des yeux (Vitali C, 1993).

D) Une atteinte objective des glandes salivaires se définissait par une sialométrie non-stimulée ≤ 1.5 ml/15 min (ou ≤ 1.5 g/15 min) ou une scintigraphie parotidienne ou une sialographie parotidienne anormales (Vitali C, 1993). Une prise de contraste retardé, une concentration réduite et/ou une excrétion retardée du traceur étaient

l'anomalie retenue pour la scintigraphie. Celle de la sialographie était définie par la présence de sialectasies diffuses sans évidence d'une obstruction des canaux majeurs.

E) Un score focal ≥ 1 sur la biopsie d'une glande salivaire accessoire était le critère histologique requis pour obtenir un point dans cette catégorie (Vitali C, 1993). Le score focal était défini par le nombre d'amas de plus de 50 lymphocytes (adjacent à des acini muqueux normaux) par 4 mm² de tissu glandulaire.

F) Les analyses sanguines étaient considérées pathologiques dans les conditions suivantes:

Un anticorps anti-Ro/SSA ou anti-La/SSB positif en Elisa selon les normes du laboratoire ayant fait l'analyse

Un facteur anti-nucléaire $\geq 1:160$ en immunofluorescence sur des cellules HEp2

Et/ou un facteur rhumatoïde positif selon les normes du laboratoire ayant fait l'analyse.

Tous les paramètres sus-cités ont été converti en données binaires (1 = anomalie présente, 0 = pas d'anomalie) pour les intégrer dans un score dont le maximum était 6 selon les critères de classification européens (Vitali C, 1993).

Les critères d'exclusion étaient équivalents aux critères de classification européens (Vitali C, 1993) à savoir : un lymphome préexistant, un SIDA et une GVHD.

Pour les **critères diagnostics américains** (Fox RI, 1994) 4 ensembles de paramètres ont été considérés. Comme pour les critères de classification européens, un ensemble de critères pathologique donnait un point pour une somme maximale de 4. Un diagnostic de certitude était posé si les 4 ensembles de critères étaient remplis. Un SS était possible si 3 sur 4 critères étaient remplis. Les critères d'exclusion étaient équivalents à ceux des critères diagnostics américains (Fox RI, 1994) à savoir : un lymphome préexistant, un SIDA, une GVHD et une sarcoïdose.

L'atteinte oculaire était définie par la kératoconjonctivite sèche dont les éléments pathologiques étaient un test de Schirmer avec une production de larmes < 9 mm/5 min et une coloration au *Rose Bengale* pathologique c'est-à-dire avec une score de van Bijsterveld ≥ 4 (Fox RI, 1994).

La xérostomie se définissait par une sensation subjective combinée à des sialométries basale et stimulée pathologiques (Fox RI, 1994).

L'atteinte histologique était établie par une biopsie d'une glande salivaire accessoire avec un score focal ≥ 2 . La définition du score focal était la même que pour les critères de classification européens (Fox RI, 1994).

D'un point de vue sérologique il fallait avoir :

Soit un anticorps anti-SSA ou d'un anticorps anti-SSB dont la valeur seuil de positivité dépendait du laboratoire ayant fait l'analyse

Soit un facteur anti-nucléaire avec un titre $\geq 1:160$ en immunofluorescence sur des cellules HEp2

Soit un facteur rhumatoïde avec un titre $\geq 1:160$ (Fox RI, 1994).

Pour les deux ensembles de critères de classification respectivement de diagnostic analysés les critères d'exclusion ont été recherchés dans le dossier disponible.

Pour la présence d'un syndrome de Raynaud, les éléments anamnestiques ou les résultats des capillaroscopies ont été pris en compte.

Les valeurs de référence du laboratoire ayant fait l'analyse ont été reprises pour les paramètres sanguins ou urinaires analysés en dehors de ceux nécessaires aux critères de classification respectivement de diagnostic.

Pour les tableaux 24 et 25, un test du chi-carré a été fait. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative.

12. Résultats

12.1. Etude du nombre de patients et de la provenance des consultations

Durant la période du 1^{er} janvier 1995 au 31 décembre 2000 le nombre total de consultations du service d'Immunologie clinique s'élevait à 3068. Parmi celles-ci 177 soit 5.8% étaient demandées pour une suspicion de SS ou un syndrome sec. Les 177 consultations étaient réparties sur 89 patients soit 1.99 consultations par patient. Parmi les 89 patients touchés, il y avait 78 femmes (87.6%) et 11 hommes (13.4%). En rythme annuel, on dénombrait entre 19 et 54 consultations se répartissant de la manière suivante : 29 consultations en 1995 ; 29 en 1996 ; 54 en 1997 ; 24 en 1998 ; 20 en 1999 et 19 en 2000 (figure 4). Le moyenne annuelle était de 29.5 consultations soit 2.46 consultations par mois. Le nombre de consultations pour suspicion de SS ou syndrome sec exprimé en pourcentage par rapport au nombre total de consultations d'Immunologie clinique durant une année civile se situait entre 3% et 10.3% avec une moyenne de 5.8% sur l'ensemble de la période prise en compte (figure 4, chiffres entre parenthèse).

Chaque année on dénombrait entre 10 et 20 nouveaux cas qui se répartissaient de la manière suivante : 14 nouveaux cas en 1995 ; 17 en 1996 ; 20 en 1997 ; 10 en 1998 ; 14 en 1999 et 15 en 2000 (figure 5). Le moyenne annuelle était de 14.8 nouveaux cas soit 1.23 nouveaux cas par mois.

Les cas se répartissaient sur 12 services avec un nombre de patients variant entre 1 et 17 : Maternité : 1 ; Orthopédie : 2 ; Rhumatologie : 2 ; Gériatrie : 3 ; Ophtalmologie : 3 ; Pédiatrie : 3 ; Médecine communautaire : 6 ; Dermatologie : 10 ; Médecine II (SMIG) : 12 ; Médecine I (SMIG) : 15 ; Neurologie : 15 et Immunologie 17 (figure 6).

L'âge moyen de tous les patients lors de la consultation était de 56.6 ans. Les hommes avaient 55.6 ans et les femmes 56.8 ans (figure 7).

12.2. Analyse des éléments permettant ou non la classification

La répartition du nombre de critères de classification européens positifs par patient s'est fait de la manière suivante : 1 critère : 11 patients (12.4% du collectif) ; 2

critères : 19 (21.3%) ; 3 critères : 20 (22.5%) ; 4 critères : 19 (21.3%) ; 5 critères : 15 (16.9%) ; 6 critères : 5 (5.6%) (figure 8).

39 patients ont satisfait les critères de classification européens non modifiés du SS. Cela correspond à 43.8% du collectif initial. Sur les 39 patients, 5 avaient 6 critères positifs (12.8% du collectif avec SS), 15 avaient 5 critères positifs (38.5%) et 19 avaient 4 critères positifs (48.7%) (figure 9).

En appliquant les critères européens modifiés de 2002, le nombre de patients classifiés comme ayant un SS passe de 39 à 31.

Ce chiffre diminue à 7 patients en accord avec les critères diagnostics californiens pour un SS.

Pour la suite de l'analyse statistique nous nous focaliserons sur les critères européens non modifiés considérés comme référence aux HUG durant la période d'observation.

50 des 89 patients inclus initialement (56.2%) ne peuvent pas être classés comme patients avec un SS. Ces patients ont été exclus de notre analyse statistique sur les caractéristiques cliniques des patients avec SS ainsi que de l'analyse de la performance des tests diagnostics.

Parmi ces 50 patients, 12 ont eu l'ensemble des investigations qui permettent d'exclure une classification de SS de manière sûre.

Par contre dans 38 cas les investigations ont été insuffisantes pour permettre une classification.

Dans le tableau 23, les 89 cas inclus initialement sont répartis en fonction du nombre de tests faits et des tests positifs obtenus. Un test est défini comme un ensemble d'éléments anamnestiques, cliniques ou d'examen complémentaires permettant d'obtenir 1 point selon les critères de classification européens pour le SS. Un patient donné peut donc obtenir au maximum 6 points selon ces critères. Un patient ayant ≥ 4 points est considéré comme porteur du SS. Au-dessous de cette valeur il n'est pas classé comme tel.

Les patients situés dans la zone gris foncé (n=12) sont ceux dont le nombre de tests fait est suffisant pour exclure un SS quel que soit le nombre de tests effectués.

Les patients situés dans la zone gris moyen (n=39) sont ceux qui ont un SS de manière certaine même s'ils n'ont pas forcément eu tous les tests pour établir la classification. Cette zone correspond à notre collectif de 39 patients avec SS.

La zone gris clair (n=38) regroupe tous les patients qui pourraient avoir un SS mais dont le nombre de tests fait est insuffisant pour se prononcer de manière péremptoire sur la classification. Cette population représente 38 des 89 patients analysés soit 42.7% de notre collectif initial.

La figure 10 montre le pourcentage de patients avec classification incertaine en relation avec le nombre de tests faits et le score (tests positifs) ainsi obtenu. On y voit, par exemple, que 26.3% des patients avec classification incertaine ont obtenu un score de 3 avec trois tests faits alors qu'à l'opposé 2.6% des patients ont un score de 1 avec deux tests faits. Il ressort de ce graphique que plus le score obtenu est haut avec un nombre de tests petit, plus la probabilité d'avoir un patient mal classifié augmente.

L'étude des critères non relevés chez les patients avec une classification incertaine montre que chez 11% des patients (4 cas) aucun paramètres sanguin d'autoimmunité n'a été déterminé, chez 13% (5 cas) l'anamnèse concernant un syndrome sec n'a pas été relevée et/ou consignée dans le dossier, chez 71% (27 cas) le test de Schirmer manque, chez 87% (33 cas) il n'y a pas de sialométrie et chez 84% (32 cas) la biopsie des glandes salivaires accessoires n'a pas été faite (figure 11).

12.3. Caractéristiques cliniques du collectif ayant un SS

Si l'on considère que durant la période d'inclusion nous avons vu 39 patients avec un SS et en extrapolant le chiffre de 1.99 consultation par patient à l'ensemble de nos consultations (n=3068), on obtient une prévalence de SS de 2.52% dans notre collectif.

Le nombre de nouveaux cas par année variait entre 3 et 7. Cela correspond à une incidence de SS entre 0.75 et 1.75 cas / 100'000 habitants / an si l'on considère que la population genevoise était en moyenne 400'000 habitants durant la période d'inclusion.

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic de SS était 57.6 ans. Celui des femmes était de 57.5 ans alors que celui des hommes était 58.3 ans (figure 12).

L'âge moyen au moment de la consultation d'Immunologie clinique était de 59 ans. Celui des femmes était de 57.5 ans et celui des hommes était de 58.3 ans (figure 13).

Cela signifie que nous avons examiné les patients après une évolution moyenne de la maladie de 1.4 ans. Le temps d'évolution de la maladie s'étendait de 0 (patients avec diagnostic lors de la consultation d'Immunologie clinique) à un maximum de 16 ans. Le temps d'évolution des femmes était de 1.1 ans alors que celui des hommes était de 5.4 ans.

2 patients de notre collect de SS ont eu un lymphome, 1 femme de 77 ans et un homme de 32 ans. Cerdernierau eu cette complication au moment du diagnostic déjà alors que la femme avait plusieurs années d'évolution du SS. Ces 2 patients représentent 5.1% de notre collectif.

Parmi les 39 patients satisfaisant aux critères européens pour le SS, il y avait 36 femmes et 3 hommes correspondant à un sex-ratio de 12 femmes pour un 1 homme.

Sur les 39 patients avec un SS documenté, il y avait 27 formes primaires et 12 formes secondaires. Cela correspond environ à une répartition de 2/3 de formes primaires et 1/3 de formes secondaires (figure 14).

Dans les formes secondaires, les maladies primaires sous-jacentes étaient : 6 lupus érythémateux systémiques (LES), 2 polyarthrites rhumatoïdes (PR), 1 sclérose systémique, 1 polymyosite, 1 connectivite indifférenciée et 1 polyneuropathie sensitive et motrice à prédominance axonale avec des anticorps anti-GM1 (figure 15).

Parmi nos 39 patients avec SS, 19 (48.7%) avaient une atteinte d'organe. Les fréquences respectives de ces atteintes étaient : articulations 11/39 (28.2%), rein 6/39 (15.4%), SNP/SNC 5/39 (12.8%), poumons et plèvre chacun 2/39 (5.1%), coeur, vaisseaux et peau chacun 1/39 (2.6%). La figure 16 montre cette répartition en différenciant entre les formes primaire et secondaire.

La figure 17 montre les modalités thérapeutiques chez les patients avec SS primaire. Les larmes artificielles sont utilisées dans 12 cas (44.4%) et la salive artificielle dans 5 cas (18.5%). La fréquence des traitements systémiques est la suivante : corticostéroïdes 9 cas (33.3%) ; hydroxychloroquine (Plaquenil®) 7 cas (25.9%) ; pilocarpine 3 cas (11.1%) ; ciclosporine A 2 cas (7.4%) ; cyclophosphamide, paracétamol et AINS chacun 1 cas (3.7%). Les corticostéroïdes et l'hydroxychloroquine ont été essentiellement utilisés dans les atteintes articulaires. 5 des 27 des patients avec SS primaire soit 18.5% n'avaient aucun traitement.

La figure 18 résume les traitements entrepris chez les patients avec SS secondaire. Dans cette catégorie de patients les traitements systémiques sont en première ligne pour le traitement : corticostéroïdes 9 cas (75%) ; Plaquenil® 4 cas (25%) ; cyclophosphamide 2 cas (16.7%) ; ciclosporine A 1 cas (8.3%). La pilocarpine, le paracétamol et les AINS n'étaient pas utilisés. Du point de vue topique, 3 patients (25%) recevaient des larmes artificielles et 1 patient (8.3%) de la salive artificielle. 2 patients (16.7%) n'avaient aucun traitement.

Sur les 89 patients étudiés 32 prenait des médicaments induisant potentiellement un syndrome sec. Il s'agissait de 16/50 patients (32%) qui n'avaient pas de SS (figure 19) et de 16/39 patients (41%) dans le groupe avec un diagnostic de SS (figure 20). Pour 8 patients l'anamnèse médicamenteuse n'était pas disponible (6 sans SS et 2 avec SS).

Les 16 patients sans diagnostic de SS prenaient 28 médicaments pouvant induire un syndrome sec ce qui correspond à 1.75 médicaments par patient (extrêmes 1-3). Les substances impliquées étaient essentiellement des anti-hypertenseurs de diverses classes thérapeutiques et des médicaments actifs sur le système nerveux (figure 19).

Les 16 patients avec un diagnostic de SS prenaient 25 médicaments pouvant induire un syndrome sec ce qui correspond à 1.56 médicaments par patient (extrêmes 1-3). Les substances impliquées étaient surtout des anti-hypertenseurs de diverses classes thérapeutiques et des médicaments actifs sur le système nerveux. 1 jeune patiente prenait de l'isotretinoïne (Roaccutan®) pour une acné, 1 patiente un myorelaxant, 1 patiente 2 anti-parkinsoniens et 1 patiente de la gabapentine (figure 20).

Dans le tableau 24, une comparaison des tests faits dans les formes primaires (n=27) et secondaires (n=12) a été faite. De tous les paramètres diagnostics, pronostics et des pathologies associées analysés chez nos patients, seul le dosage de la TSH était significativement plus fréquemment fait dans la forme primaire que dans la forme secondaire.

La comparaison du nombre de tests positifs en relation avec le nombre de tests faits dans les formes primaires et secondaires de SS est l'objet du tableau 25. Seule une valeur abaissée du complément C4 était significativement plus présente dans les formes secondaires.

12.4. Performances des tests diagnostics

Nous avons aussi analysé la performance diagnostique d'un taux élevé d'IgG (>13.18g/l) par rapport à la prédiction du résultat de la biopsie des glandes salivaires accessoires (tableau 26). Cette analyse ne concerne que le sous-groupe de patients avec SS qui ont eu une biopsie des glandes salivaires accessoires (n=25). Un taux d'IgG élevé a dans notre groupe une sensibilité de 83.3%, une spécificité de 52.6%, une valeur prédictive positive de 35.7% et une valeur prédictive négative de 90.9% en relation avec un résultat positif de la biopsie (tableau 26).

La même démarche a été faite avec un taux élevé d'IgG (>13.18g/l) et la prédiction d'un diagnostic de SS. Dans ce sous-groupe le nombre de patients était de 48, correspondant au nombre de déterminations des IgG parmi notre collectif initial de 89. Un taux élevé d'IgG avait une sensibilité de 61.1%, une spécificité de 50.0%, une valeur prédictive positive de 78.6% et une valeur prédictive négative de 30.0% en relation avec un diagnostic de SS (tableau 27).

13. Discussion

Le nombre absolu de consultations pour une suspicion de SS ou un syndrome sec est relativement stable, à l'exception de 1997, avec une moyenne de 29.5 consultations par année (figure 4). Puisque le SS est la deuxième maladie auto-immune en fréquence après la polyarthrite rhumatoïde on s'attendrait à un plus grand nombre de consultations aussi bien en nombre absolu qu'en pourcentage. Ceci d'autant plus que le Service d'Immunologie clinique ne s'occupe pas des patients avec PR qui sont vus par le service de Rhumatologie exclusivement.

En ce qui concerne l'année 1997 on constate que le nombre de consultations par patient est de 2.7 alors que la moyenne sur les six ans est de 1.99. Une autre explication possible pourrait être que l'année 1997 était marquée par des cas plus difficiles nécessitant un suivi plus fréquent qui s'est étendu à 1998 puisque cette année là, il y avait également un nombre de consultations par patients (2.4) au-delà de la moyenne.

Le nombre de nouveaux cas par année était également stable (figure 5). Cela n'est pas surprenant pour un syndrome qui n'a pas d'origine infectieuse.

La nette prédominance féminine est attendue puisque le sex ratio est de 9-20 femmes pour un homme dans le syndrome de Sjögren.

L'âge moyen à la consultation était de 56.6 ans mais les hommes étaient en moyenne 1 an plus jeunes que les femmes (figure 7). Cela s'explique surtout par le fait qu'un homme était très jeune ce qui avait une grande influence sur la moyenne d'âge vu le faible nombre d'hommes dans notre collectif.

Le nombre de critères européens positifs dans notre collectif de 89 patients se distribuait de façon gaussienne avec un maximum de patients avec 3 critères positifs (figure 8). Pratiquement la moitié des patients avec une classification de SS avaient le score minimal de 4/6 selon les critères européens (figure 9). Un peu plus d'un tiers avaient 5/6 critères et près d'un huitième avaient tous les critères. Chez la majorité des patients avec SS (24/39), les examens nécessaires pour atteindre un score supérieur n'ont pas été pratiqués. Cela explique le haut pourcentage de patients

avec un score de 4/6. Quelque soit le score obtenu, ces patients ont eu une étiquette diagnostique permettant un suivi adéquat.

En appliquant les critères de classification européens modifiés de 2002, notre nombre de patients avec SS passe de 39 à 31. Cela est un effet attendu puisque les critères européens modifiés sont plus restrictifs que les précédents. Notre réduction du nombre s'explique par le fait que 8 patients avaient une classification sur la base d'un syndrome sec oculaire et buccal objectivé mais sans paramètres objectifs comme un anticorps anti-SSA et/ou un anticorps anti-SSB et/ou une biopsie positive des glandes salivaires accessoires. Ces dernières sont des conditions sine qua non pour la classification par les critères européens modifiés.

Les 7 patients satisfaisant aux critères californiens sont sous-estimés car aucun patient de notre collectif n'a eu un test au *Rose Bengale*. En effet une valeur pathologique de ce test en association avec un test de Schirmer pathologique est une condition sine qua non pour attribuer un score de 1 pour l'atteinte oculaire dans le cadre des critères diagnostics californiens.

Si l'on assume que le résultat du test au *Rose Bengale* aurait été identique au test de Schirmer, alors 23 patients auraient satisfait aux critères californiens. Ce chiffre est cependant trop optimiste. Le nombre réel de patients de notre collectif satisfaisant aux critères californiens se situe donc entre 7 et 23 soit entre 18% et 59%. Si l'on tient compte que selon la littérature 15% des patients ayant un SS selon les critères européens l'ont aussi selon les critères californiens, seulement 6 de nos patients devraient avoir un SS selon les critères californiens. Le nombre restreint de patients de notre collectif limite cependant l'interprétation de ces chiffres. En effet, 1 patient de plus dans le groupe européen aurait suffi pour diminuer notre pourcentage de patients avec un SS selon les critères californiens aux 15% sus-mentionnés.

Une des difficultés pour la comparaison entre les patients européens et californiens est la différence de conception des critères. En Europe, on parle de critères de classification alors qu'en Californie on parle de critère de diagnostic. Ce sont deux notions fondamentalement différentes. Cependant elles sont souvent confondues dans la pratique quotidienne. Ceci est une raison qui a rendu plus complexe le présent travail.

De notre collectif initial de patients, 56.2% n'ont pas pu être classés comme patients avec un SS. Parmi ceux-ci, 38 patients (42.7%) ont eu un nombre d'examens inadéquat (trop faible) pour les classer de manière certaine (tableau 23, figure 10). Comme corollaire les examens faits permettent d'exclure un SS chez 13.5% patients du collectif initial. Il est tout de même étonnant que dans notre institution universitaire 42.7% des patients avec un possible diagnostic de SS ressortent de l'hôpital sans affirmation ou infirmation de celui-ci alors qu'une anamnèse correcte ou des tests peu coûteux, peu invasifs et ne prenant que quelques minutes (sialométrie, test de Schirmer, prise de sang) aident à poser le diagnostic respectivement permettent une classification.

Si l'on examine de plus près les critères qui n'ont pas été évalués (figure 11), on s'aperçoit que dans 13% la question du syndrome sec n'a pas été rapportée alors que ces symptômes font partie de nos critères d'inclusion. Les examens sanguins immunologiques manquent dans seulement 11% des cas, ce qui est un pourcentage plus faible que l'anamnèse alors que la prise de sang est un examen invasif. D'autre part des examens simples et non-invasifs tels que la sialométrie et le test de Schirmer n'ont pas été faits dans 87% respectivement 71% des cas incertains. De manière paradoxale le pourcentage de biopsies des glandes salivaires accessoires, examen invasif, se situe entre les deux tests non-invasifs précités. Notre expérience montre que l'accessibilité à des tests non-invasifs simples doit être améliorée afin d'augmenter le rendement des procédures diagnostiques.

Les calculs de prévalence et d'incidence à partir de notre collectif sont grevés d'énormes biais de sélection et les chiffres doivent être considérés comme uniquement indicatifs. Il est tout de même intéressant de relever que le chiffre de la prévalence serait dans la fourchette connue de la littérature. Par contre l'incidence est environ la moitié de celle de la littérature.

Dans le sous-groupe de patients (n=32) pour lesquels la date du diagnostic est connue, l'âge moyen au moment du diagnostic est de 57.6 ans pour l'ensemble des patients et 57.4 ans pour les femmes. Cela est comparable aux données de la littérature où l'âge moyen des femmes lors du diagnostic est de 54 ans (figure 12).

Nous avons vu des patients avec un temps d'évolution du SS de seulement 1.5 ans ce qui est très faible notamment pour détecter la complication majeure qu'est le

lymphome (figure 13). Malgré cela nous avons eu deux cas de lymphome. Ces deux cas correspondent à 5.1% de notre collectif, un chiffre très proche des 5.8%-9% de patients avec l'association SS et lymphome de la littérature (Tonami H, 2003; Zufferey P, 1995).

Le temps d'évolution dans notre groupe d'hommes était nettement supérieur à celui des femmes et s'explique par le petit nombre d'hommes (n=3) dont l'un avait le suivi le plus long de tous nos patients (16 ans).

Il serait intéressant de connaître le délai diagnostic, mais les données pertinentes n'étaient pas disponibles dans la majorité de nos cas étudiés. Selon la littérature ce chiffre est de 3.1 ans (Markusse HM, 1992, B).

On retrouve également la nette prédominance féminine avec un sex ratio de 12:1 alors que la littérature fait état d'un sex ratio entre 9:1 et 20:1.

La répartition des SS de notre collectif (figure 14) en environ 2/3 de formes primaires et 1/3 de formes secondaires est celle que l'on retrouve dans la littérature (Martens PB, 1999). La maladie primaire la plus fréquente est le lupus érythémateux systémique (6 cas) loin devant la PR (2 cas). Cela est surprenant (figure 15). En effet la PR est une maladie beaucoup plus prévalente que le lupus érythémateux systémique et on retrouve dans 31% des PR un SS secondaire (Andonopoulos AP, 1987) alors que dans le lupus ce chiffre n'est que 8.3-19% (Andonopoulos AP, 1990; Nossent JC, 1998). Ce résultat pourrait être en partie expliqué par le fait qu'aux HUG les patients avec PR sont du ressort des rhumatologues et que ceux-ci ne font pas appel aux immunologues pour leurs cas de SS secondaire. De ce fait on assiste à un biais de sélection en défaveur de la PR. Le nombre de nos consultations très petit dans le service de Rhumatologie (2 des 89 cas de notre collectif) tend à soutenir cette hypothèse.

Un patient avait comme maladie primaire une polyneuropathie auto-immune (anticorps anti-GM1). Cette polyneuropathie aurait aussi pu être considérée comme une atteinte dans le cadre d'un SS primaire. La présence des anticorps anti-GM1 nous a incité à la classer dans le groupe des SS secondaires.

Les chiffres concernant une atteinte organique (systémique) sont nettement inférieurs à ceux publiés dans la littérature (Oppliger R, 2003). Ceci peut s'expliquer

par le manque d'information spécifique dans le cadre d'une étude rétrospective. Seules les atteintes neurologiques périphérique et centrale ainsi que rénale font exception avec des taux légèrement supérieurs dans notre cohorte par rapport à la littérature (figure 16).

Les modalités de traitement de nos patients (figures 17 et 18) rejoignent celles qui se pratiquent au niveau international. Dans les formes primaires les traitements locaux au niveau oculaire et dans une moindre mesure au niveau buccal sont très utilisés alors qu'ils sont pratiquement absents dans les formes secondaires. Les médicaments systémiques les plus utilisés sont l'hydroxychloroquine et les corticostéroïdes. Le taux d'utilisation de la pilocarpine est faible dans la mesure où cela nécessitait une prescription magistrale durant la période d'observation. L'image serait certainement différente actuellement puisque ce type de médicament peut se prescrire plus simplement depuis la mise sur le marché suisse du Salagen® et celle attendue de la cevimeline.

L'utilisation de médicaments pouvant induire un syndrome sec est très répandue puisque plus d'un tiers de notre collectif en prenait (figures 19 et 20). Leur utilisation était légèrement supérieure dans le groupe avec SS (41%) que dans le groupe sans (32%).

Parmi les 39 patients avec un SS, 16 (41%) prenaient des médicaments pouvant induire un syndrome sec (figure 20). Parmi ceux-ci 2 avaient une biopsie des glandes salivaires accessoires diagnostique, 8 avaient des anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB positifs et aucun de ces patients n'avait pas de biopsie positive et d'anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB. 10 des 16 patients avaient donc des arguments objectifs compatibles avec le diagnostic de SS malgré une prise médicamenteuse pouvant induire un syndrome sec.

Pour 3 des 16 patients l'examen Elisa et l'immunoblot pour l'anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB ne concordait pas. Cependant cette discordance (18.8%) n'était pas significativement différente dans le sous-groupe de patients avec SS mais sans prise de médicaments pouvant entraîner un syndrome sec (21.7%).

En considérant la positivité de l'Elisa ou de l'immunoblot un critère suffisant pour que l'anticorps anti-SSA ou l'anticorps anti-SSB soit positif, 3 autres patients ont des arguments pour un SS. 13/16 prenant des médicaments peuvent donc être considéré comme des vrais SS. Par contre, dans les 3 cas restants (7.7% de l'ensemble des

cas diagnostiqués), le diagnostic a été posé sur la base d'un syndrome sec anamnestique objectivé qui aurait tout aussi bien pu être causé par des médicaments et non par une maladie auto-immune. Cette analyse montre l'importance de l'introduction de critères de classification sine qua non pour ne pas surestimer le nombre de cas de SS.

Cependant si l'on ne considère que le versant médicaments des nouveaux critères européens, aucun de nos 16 patients avec une classification de SS prenant des médicaments induisant potentiellement un syndrome sec n'aurait été exclu. En effet aucun patient ne prenait des médicaments anticholinergiques qui sont les seuls médicaments pris en compte pour l'exclusion dans les critères européens actuels.

Signalons encore qu'aucun de nos patients n'avait un test HIV positif, une hépatite C, une sarcoïdose ou une irradiation de la tête et du cou.

L'analyse des tests faits pour poser le diagnostic de SS, pour pronostiquer les complications respectivement rechercher une pathologie associée ne démontrent aucune différence entre les formes primaires et secondaires à l'exception du dosage de la TSH (figure 24). L'explication de cette différence est difficile. Il est possible que dans la forme primaire on recherche plus volontiers une pathologie thyroïdienne fréquemment associée au SS primaire, alors que dans le SS secondaire les investigations sont plus ciblées sur la pathologie primaire où une association avec une atteinte thyroïdienne est plus rare.

L'analyse du rapport entre le nombre de tests positifs et le nombre de tests faits dans les deux formes de SS ne montre aucune différence significative à l'exception du C4 plus fréquemment abaissé dans les formes secondaires que dans les formes primaires. Ce résultat s'explique par le fait que dans la majorité des cas secondaires, la pathologie de base était un lupus érythémateux systémique classiquement connu pour sa consommation du complément.

Selon Brennan et collaborateurs, l'hypergammaglobulinémie de type IgG supérieure à 14,8g/l est un excellent paramètre prédicteur d'une biopsie des glandes salivaires accessoires positive respectivement d'un SS avec une valeur prédictive positive et une spécificité de 97% (Brennan MT, 2002). Appliqué à notre sous-groupe de patients ayant eu une biopsie des glandes salivaires accessoires et un dosage

quantitatif des IgG (valeur seuil dans notre laboratoire, 13.18g/l), nous ne confirmons pas les données. Nous retrouvons en effet une spécificité d'environ 50% et une valeur prédictive positive respectivement de 35.7% pour la biopsie positive et tout de même de 78.6% pour un SS (tableaux 26 et 27). Cette discordance peut s'expliquer: par un biais de sélection puisque seule une partie de notre collectif a eu une biopsie des glandes salivaires, par un collectif très petit, par une description pathologique parfois sommaire ne permettant pas une évaluation des critères histologiques pour le diagnostic d'un SS et par l'utilisation d'un seuil pathologique pour le dosage quantitatif des IgG plus bas que dans la littérature.

14. Conclusion

Cette étude de cohorte rétrospective et observationnelle sur la prise en charge de patients avec suspicion de SS aux seins des Hôpitaux Universitaires de Genève, montre que, durant la période analysée, la démarche diagnostique a permis d'identifier avec certitude certains patients qui satisfaisaient aux critères de classification européens pour le SS. Il faut cependant relever que, dans un bon nombre de cas, la démarche diagnostique n'a pas été suffisamment rigoureuse pour permettre de classer les patients avec précision. L'accès à des tests simples tels que la sialométrie et le test de Schirmer semble avoir été un facteur limitant. Leur introduction dans la pratique quotidienne de la consultation d'Immunologie clinique et une collaboration interdépartementale plus active permettrait d'identifier de manière plus efficace les patients atteints par le SS. Cela est d'autant plus important que la prise en charge et le suivi clinique doit être intensifié en particulier pour les patients ayant des facteurs de risque d'évolution vers le lymphome.

Une collaboration interdépartementale plus étroite devrait permettre d'atteindre le but dans cette affection par essence pluridisciplinaire. La création d'une consultation interdisciplinaire pour les patients concernés serait un premier pas souhaitable.

15. Bibliographie

- Ajjan RA, McIntosh RS, Waterman EA, Watson PF, Franklin CD, Yeoman CM, Weetman AP. Analysis of the T-cell receptor V α repertoire and cytokine gene expression in Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1998; 37: 179 - 85.
- Alexander EL, Provost TT. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome: A reflection of vasculitis and association with anti-Ro (SSA) antibodies. *J Invest Dermatol* 1983; 80: 386 - 91.
- Alexander EL, Lijewski JE, Jerdan MS, Alexander GE. Evidence of an immunopathogenic basis for central nervous system disease in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1986; 29: 1223 - 31.
- Alexander EL, Provost TT. Cutaneous manifestations of Sjögren's syndrome. In *Immunologic Diseases of the Skin*. Norfolk, Appleton and Lange, 1991, 401 – 9.
- Alexander EL. Neurologic disease in Sjogren's syndrome: mononuclear inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle. A clinical review and update of immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1993; 19: 869 - 908.
- Alexander EL, Ranzenbach MR, Kumar AJ, Kozachuk WE, Rosenbaum AE, Patronas N, Harley JB, Reichlin M. Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjogren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. *Neurology* 1994; 44: 899 - 908.
- Anaya JM, Talal N. Sjogren's syndrome comes of age. *Semin Arthritis Rheum*. 1999; 28: 355 - 9.
- Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Acritidis NC, Moutsopoulos HM. Secondary Sjogren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1987; 14: 1098 - 103.
- Andonopoulos AP, Lagos G, Drosos AA, Moutsopoulos HM. The spectrum of neurological involvement in Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1990; 29: 21 – 3 (A).
- Andonopoulos AP, Skopouli FN, Dimou GS, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1990; 17: 201 – 4 (B).

- Aragona P, Di Stefano G, Ferreri F, Spinella R, Stilo A. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjogren's syndrome patients. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86: 879 - 84.
- Arnett FC, Hamilton RG, Reveille JD, Bias WB, Harley JB, Reichlin M. Genetic studies of Ro (SS-A) and La (SS-B) autoantibodies in families with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 413 - 9.
- Arrago JP, Rain JD, Rocher F, Vigneron N, Pecking A, Najean Y. Gougerot-Sjogren syndrome. Functional study of the salivary glands by scintigraphy. *Presse Med.* 1984; 13: 209 - 13.
- Atkinson JC, Travis WD, Pillemer SR, Bermudez D, Wolff A, Fox PC. Major salivary gland function in primary Sjogren's syndrome and its relationship to clinical features. *J Rheumatol.* 1990; 17: 318 – 22.
- Baboonian C, Venables PJ, Booth J, Williams DG, Roffe LM, Maini RN. Virus infection induces redistribution and membrane localization of the nuclear antigen La (SS-B): a possible mechanism for autoimmunity. *Clin Exp Immunol.* 1989; 78: 454 - 9.
- Bachmann M, Falke D, Schroder HC, Muller WE. Intracellular distribution of the La antigen in CV-1 cells after herpes simplex virus type 1 infection compared with the localization of U small nuclear ribonucleoprotein particles. *J Gen Virol.* 1989; 70: 881 - 91.
- Bachmann M, Deister H, Pautz A, Laubinger J, Schmitz M, Falke D, Podlech J, Grolz D. The human autoantigen La/SS-B accelerates herpes simplex virus type 1 replication in transfected mouse 3T3 cells. *Clin Exp Immunol.* 1998; 112: 482 - 9.
- Bacman S, Sterin-Borda L, Camusso JJ, Arana R, Hubscher O, Borda E. Circulating antibodies against rat parotid gland M3 muscarinic receptors in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 1996; 104: 454 - 9.
- Bagby GC Jr, Rigas VD, Bennett RM, Vandenbark AA, Garewal HS. Interaction of lactoferrin, monocytes, and T lymphocyte subsets in the regulation of steady-state granulopoiesis in vitro. *J Clin Invest.* 1981; 68: 56 - 63.

- Bahler DW, Swerdlow SH. Clonal salivary gland infiltrates associated with myoepithelial sialadenitis (Sjogren's syndrome) begin as nonmalignant antigen-selected expansions. *Blood* 1998; 91: 1864 - 72.
- Barakat S, Meyer O, Torterotot F, Youinou P, Briand JP, Kahn MF, Muller S. IgG antibodies from patients with primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus recognize different epitopes in 60-kD SSA/Ro protein. *Clin Exp Immunol.* 1992; 89: 38 - 45.
- Behrman HT, Lee KK. Sjögren's syndrome. *Archives of Dermatology and Syphilology*, 1950; 61: 63 - 79.
- Belin C, Moroni C, Caillat-Vigneron N, Debray M, Baudin M, Dumas JL, Moretti JL, Delaporte P, Guillevin L. Central nervous system involvement in Sjogren's syndrome: evidence from neuropsychological testing and HMPAO-SPECT. *Ann Med Interne (Paris).* 1999; 150: 598 - 604.
- Ben-Aryeh H, Spielman A, Szargel R, Gutman D, Scharf J, Nahir M, Scharf Y. Sialochemistry for diagnosis of Sjogren's syndrome in xerostomic patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981; 52: 487 - 90.
- Benedek-Spät E. Sialochemical examinations in non-tumorous parotid enlargements. *Acta Otolaryngol.* 1978; 86: 276 - 83.
- Berra A, Sterin-Borda L, Bacman S, Borda E. Role of salivary IgA in the pathogenesis of Sjogren syndrome. *Clin Immunol.* 2002; 104: 49 - 57.
- Binder A, Snaith ML, Isenberg D. Sjogren's syndrome: a study of its neurological complications. *Br J Rheumatol.* 1988; 27: 275 - 80.
- Bjerrum KB. Test and symptoms in keratoconjunctivitis sicca and their correlation. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996; 74: 436 - 41.
- Bjerrum KB. Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjögren's syndrome in a Danish population aged 30-60 years, *Acta Ophtalmol Scand* 1997; 75: 281 - 6.
- Blann AD, Wainwright AC, Emery P. Damage to the endothelium in Sjogren's syndrome: lack of correlation with antinuclear antibody titre and presence of antibodies to SSA or SSB autoantigens. *Ann Rheum Dis.* 1992; 51: 389 - 90.
- Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjögren's syndrome: A clinical, pathological and serological study of sixty-two cases. *Medicine* 1965; 44: 187 – 231.

- Boire G, Lopez-Longo FJ, Lapointe S, Menard HA. Sera from patients with autoimmune disease recognize conformational determinants on the 60-kd Ro/SS-A protein. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 722 - 30.
- Bolstad AI, Haga HJ, Wassmuth R, Jonsson R. Monozygotic twins with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 2000; 27: 2264 - 6.
- Bolstad AI, Wassmuth R, Haga HJ, Jonsson R. HLA markers and clinical characteristics in Caucasians with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 2001; 28: 1554 - 62.
- Borda E, Camusso JJ, Perez Leiros C, Bacman S, Hubscher O, Arana R, Sterin-Borda L. Circulating antibodies against neonatal cardiac muscarinic acetylcholine receptor in patients with Sjogren's syndrome. *Mol Cell Biochem.* 1996; 163-164: 335 - 41.
- Brennan MT, Sankar V, Leakan RA, Kleiner D, Atkinson JC, Wilkinson WE, Baum BJ, Pillemer SR. Risk factor for positive minor salivary gland biopsy in Sjögren's Syndrome and dry mouth patients. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 189 – 95 (A).
- Brennan MT, Shariff G, Lockhart PB, Fox PC. Treatment of xerostomia: a systematic review of therapeutic trials. *Dent Clin North Am.* 2002; 46: 847 – 56 (B).
- Broekhuysen RM. Tear lactoferrin : a bacteriostatic and complexing protein. *Invest Ophthalmol.* 1974; 13: 550 - 4.
- Broxmeyer HE, Smithyman A, Eger RR, Meyers PA, de Sousa M. Identification of lactoferrin as the granulocyte-derived inhibitor of colony-stimulating activity production. *J Exp Med.* 1978; 148: 1052 - 67.
- Brucato A, Doria A, Frassi M, Castellino G, Franceschini F, Faden D, Pisoni MP, Solerte L, Muscara M, Lojacono A, Motta M, Cavazzana I, Ghirardello A, Vescovi F, Tombini V, Cimaz R, Gambari PF, Meroni PL, Canesi B, Tincani A. Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: a prospective controlled study. *Lupus* 2002; 11: 716 - 21.
- Buyon JP. Neonatal lupus: bedside to bench and back. *Scand J Rheumatol.* 1996; 25: 271 - 6.
- Caroyer JM, Manto MU, Steinfeld SD. Severe sensory neuropathy responsive to infliximab in primary Sjogren's syndrome. *Neurology* 2002; 59: 1113 - 4.

- Casciola-Rosen LA, Miller DK, Anhalt GJ, Rosen A. Specific cleavage of the 70-kDa protein component of the U1 small nuclear ribonucleoprotein is a characteristic biochemical feature of apoptotic cell death. *J Biol Chem*. 1994; 269: 30757 - 60.
- Catoggio LJ, Skinner RP, Smith G, Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and serological characteristics. *J Rheumatol*. 1984; 11: 175 - 81.
- Cernea P, Ancri D, Laudenbach P, Szabo G. Salivary gland radioisotope scanning in the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Ann Med Interne (Paris)*. 1972; 123: 1073 - 7.
- Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *J Clin Pathol*. 1968; 21: 656 - 60.
- Chomette G, Auriol M, Van Cat N, Szpirglas H, Tranbaloc P, Vaillant JM. Labial salivary gland biopsy in Gougerot-Sjogren's syndrome: a clinico-pathological, histoenzymological and ultrastructural study *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1981; 392: 339-54.
- Clancy RM, Buyon JP. More to death than dying: apoptosis in the pathogenesis of SSA/Ro-SSB/La-associated congenital heart block. *Rheum Dis Clin North Am*. 2004; 30: 589 - 602.
- Coates T, Slavotinek JP, Rischmueller M, Schultz D, Anderson C, Dellamelva M, Sage MR, Gordon TP. Cerebral white matter lesions in primary Sjogren's syndrome: a controlled study. *J Rheumatol*. 1999; 26: 1301 - 5.
- Constantopoulos SH, Drosos AA, Maddison PJ, Moutsopoulos HM. Xerotrachea and interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Respiration* 1984; 46: 310 – 4.
- Constantopoulos SH, Moutsopoulos HM. Respiratory involvement in patients with Sjögren's syndrome: Is it a problem ? *Scand J Rheumatol* 1986; 61(suppl): 146 – 50.
- Cuello C, Palladinetti P, Tedla N, Di Girolamo N, Lloyd AR, McCluskey PJ, Wakefield D. Chemokine expression and leucocyte infiltration in Sjogren's syndrome. Chemokine expression and leucocyte infiltration in Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 779 – 83.
- Cummings NA, Schall GL, Asofski R. Sjogren's syndrome--newer aspects of research, diagnosis, and therapy. *Ann Intern Med*. 1971; 75: 937 - 50.

- D'Amico E, Palazzi C, Cacciatore P, Canelli A, Ursitti G, Cosentino L, Dogali V, Riario-Sforza G, Capani F. Anti-ENA antibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci*. 2002; 47: 755 - 9.
- D'Arbonneau F, Ansart S, Le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Pennec YL. Thyroid dysfunction in primary Sjögren's syndrome : A long term followup study. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 804 - 9.
- Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM, Prevalence of Sjögren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 521 - 5.
- Daghestani L, Pomeroy C. Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med*. 1999; 106: 347 - 54.
- Dai YS, Ambudkar IS, Horn VJ, Yeh CK, Kousvelari EE, Wall SJ, Li M, Yasuda RP, Wolfe BB, Baum BJ. Evidence that M3 muscarinic receptors in rat parotid gland couple to two second messenger systems. *Am J Physiol*. 1991; 261: C1063 - 73.
- Dalavanga YA, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Labial salivary gland immunopathology in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; 61 (suppl): 67 – 70.
- Dalavanga YA, Constantopoulos SH, Galanopoulou V, Zerva L, Moutsopoulos HM. Alveolitis correlates with clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Chest* 1991; 99: 1394 – 7.
- Daniels TE, Silverman S Jr, Michalski JP, Greenspan JS, Sylvester RA, Talal N. The oral component of Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1975; 39: 875 - 85.
- Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome: Assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 147 – 56.
- Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992; 18: 571 - 89.
- De Re V, De Vita S, Gasparotto D, Marzotto A, Carbone A, Ferraccioli G, Boiocchi M. Salivary gland B cell lymphoproliferative disorders in Sjogren's syndrome present a restricted use of antigen receptor gene segments similar to those used by hepatitis C virus-associated non-Hodgkins's lymphomas. *Eur J Immunol*. 2002; 32: 903 - 10.

- de Seze J, Dubucquoi S, Fauchais AL, Hachulla E, Matthias T, Lefranc D, Hatron PY, Vermersch P, Witte T. Autoantibodies against alpha-fodrin in Sjogren's syndrome with neurological manifestations. *J Rheumatol*. 2004; 31: 500 - 3.
- Devauchelle-Pensec V, Morvan J, Pennec Y, Pers JO, Jamin C, Jousse-Joulin S, Roudaut A, Cochener B, Quintin-Roué I, Renaudineau Y, Youinou P, Saraux A. Rituximab (anti-CD20) in the treatment of primary Sjögren's syndrome (PSS): results of an open label study (PHRC Brest 2003). *EULAR 2005, Vienna, FRI0175*.
- Dorner T, Hucko M, Mayet WJ, Trefzer U, Burmester GR, Hiepe F. Enhanced membrane expression of the 52 kDa Ro(SS-A) and La(SS-B) antigens by human keratinocytes induced by TNF alpha. *Ann Rheum Dis*. 1995; 54: 904 - 9.
- Dorner T, Feist E, Wagenmann A, Kato T, Yamamoto K, Nishioka K, Burmester GR, Hiepe F. Anti-52 kDa Ro(SSA) autoantibodies in different autoimmune diseases preferentially recognize epitopes on the central region of the antigen. *J Rheumatol*. 1996; 23: 462 - 8.
- Drosos AA, Skopouli FN, Costopoulos JS, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Cyclosporin A (CyA) in primary Sjogren's syndrome: a double blind study. *Ann Rheum Dis*. 1986; 45: 732 - 5 (A).
- Drosos AA, Skopouli FN, Galanopoulou VK, Kitridou RC, Moutsopoulos HM. Cyclosporin a therapy in patients with primary Sjogren's syndrome: results at one year. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1986; 61: 246 - 9 (B).
- Drosos AA, van Vliet-Dascalopoulou E, Andonopoulos AP, Galanopoulou V, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Nandrolone decanoate (deca-durabolin) in primary Sjogren's syndrome: a double blind pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 1988; 6: 53 – 7.
- Drosos AA, Angelopoulos NV, Liakos A, Moutsopoulos HM. Personality structure disturbances and psychiatric manifestations in primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun*. 1989; 2: 489 - 93.
- El Miedany YM, Ahmed I, Mourad HG, Mehanna AN, Aty SA, Gamal HM, El Baddini M, Smith P, El Gafaary M. Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: can they replace the histopathologic studies in patients with Sjogren's syndrome? *Joint Bone Spine*. 2004; 71: 29 - 38.

- Ericsson UB, Lindgarde F. The epidemiology of thyroid disorders in a seaport community in southern Sweden. *J Clin Epidemiol*. 1990; 43: 645 - 50.
- Escudero D, Latorre P, Codina M, Coll-Canti J, Coll J. Central nervous system disease in Sjogren's syndrome. *Ann Med Interne (Paris)*. 1995; 146: 239 - 42.
- Fairfax AJ, Haslam PL, Pavia D, Sheahan NF, Bateman JR, Agnew JE, Clarke SW, Turner-Warwick M. Pulmonary disorders associated with Sjögrens' syndrome. *Q J Med*, 1981; 199: 279 - 95.
- Farris RL, Gilbard JP, Stuchell RN, Mandel ID. Diagnostic tests in keratoconjunctivitis sicca. *CLAO J*. 1983; 9: 23 - 8.
- Fenster LF, Buchanan WW, Laster I. Studies of pancreatic function in Sjögen's syndrome. *Ann Intern Med* 1964; 61: 498 – 508.
- Fife RS, Chase WF, Dore RK, Wiesenhutter CW, Lockhart PB, Tindall E, Suen JY. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjogren syndrome: a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 1293 - 300.
- Fleck M, Kern Er, Zhou T, Lang B, Mountz JD. Murine cytomegalovirus induces a Sjögren's like disease in C57Bl/6-lpr/lpr mice. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2175-84.
- Foster H, Fay A, Kelly C, Charles P, Walker D, Griffiths I. Thyroid disease and other autoimmune phenomena in a family study of primary Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1993; 32: 36 - 40.
- Fox PC, van der Ven PF, Baum BJ, Mandel ID. Pilocarpine for the treatment of xerostomia associated with salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1986; 61: 243-8.
- Fox PC, Sarras AK, Bowers MR, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Oral and sialochemical findings in patients with autoimmune rheumatic disease. *Clin Exp Rheumatol*. 1987; 5: 123 – 6.
- Fox PC, Atkinson JC, Macynski AA, Wolff A, Kung DS, Valdez IH, Jackson W, Delapenha RA, Shiroky J, Baum BJ. Pilocarpine treatment of salivary gland hypofunction and dry mouth (xerostomia). *Arch Intern Med*. 1991; 151: 1149 - 52.
- Fox PC, Datiles M, Atkinson JC, Macynski AA, Scott J, Fletcher D, Valdez IH, Kurrasch RH, Delapenha R, Jackson W. Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1993; 11: 149 – 56.

- Fox RI, Carstens SA, Fong S, Robinson CA, Howell F, Vaughan JH. Use of monoclonal antibodies to analyze peripheral blood and salivary gland lymphocyte subsets in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 419 – 26.
- Fox RI, Howell FV, Bone RC, Michelson P. Primary Sjögren's syndrome: Clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum*, 1984; 14: 77 - 105.
- Fox RI, Chan E, Benton L, Fong S, Friedlaender M, Howell FV. Treatment of primary Sjogren's syndrome with hydroxychloroquine. *Am J Med*. 1988; 85: 62 - 7.
- Fox RI; Saito I. Criteria for diagnosis of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 391 - 407.
- Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjogren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus* 1996; 5: S31 - 6.
- Fox RI, Stern M. Sjogren's syndrome: mechanisms of pathogenesis involve interaction of immune and neurosecretory systems. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2002; 116: 3 - 13.
- Fritzler MJ, Pauls JD, Kinsella TD, Bowen TJ. Antinuclear, anticytoplasmic, and anti-Sjögren's syndrome antigen A (SS-a/Ro) antibodies in female blood donors. *Clin Immunol Immunopathol* 1985; 36: 120 - 8.
- Fujihara T, Fujita H, Tsubota K, Saito K, Tsuzaka K, Abe T, Takeuchi T. Preferential localization of CD8+ alpha E beta 7C+ T cells around acinar epithelial cells with apoptosis in patients with Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1999; 163: 2226 - 35.
- Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002; 81: 270 – 80 (A).
- Garcia-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, Lasterra S, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol*. 2002; 29: 726 – 30 (B).
- Gasparotto D, De Vita S, De Re V, Marzotto A, De Marchi G, Scott CA, Gloghini A, Ferraccioli G, Boiocchi M. Extrasalivary lymphoma development in Sjogren's syndrome: clonal evolution from parotid gland lymphoproliferation and role of local triggering. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 3181 - 6.

- Gilbard JP, Carter JB, Sang DN, Refojo MF, Hanninen LA, Kenyon KR. Morphologic effect of hyperosmolarity on rabbit corneal epithelium. *Ophthalmology* 1984; 91: 1205 - 12.
- Gilbard JP, Huang AJ, Beldegrun R, Lee JS, Rossi SR, Gray KL. Open-label crossover study of vitamin A ointment as a treatment for keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1989; 96: 244 - 6.
- Gillette TE, Greiner JV, Allansmith MR. Immunohistochemical localization of human tear lysozyme. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 298 – 300.
- Golan TD, Elkon KB, Gharavi AE, Krueger JG. Enhanced membrane binding of autoantibodies to cultured keratinocytes of systemic lupus erythematosus patients after ultraviolet B/ultraviolet A irradiation. *J Clin Invest.* 1992; 90: 1067 - 76.
- Goren MB, Goren SB. Diagnostic tests in patients with symptoms of keratoconjunctivitis sicca. *Am J Ophthalmol.* 1988; 106: 570 - 4.
- Gougerot H. Insuffisance progressive et atrophie des glandes salivaires et muqueuses de la bouche, des conjonctives (et parfois des muqueuses nasale, laryngée, vulvaire) “Sécheresse de la bouche, des conjonctives etc.”, *Bull Soc Fr Derm Syph* 1925; 32: 376.
- Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JP, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjogren syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 241 – 9.
- Govoni M, Bajocchi G, Rizzo N, Tola MR, Caniatti L, Tugnoli V, Colamussi P, Trotta F. Neurological involvement in primary Sjogren's syndrome: clinical and instrumental evaluation in a cohort of Italian patients. *Clin Rheumatol.* 1999; 18: 299 - 303.
- Gravenmade EJ, Vissink A. Mucin-containing lozenges in the treatment of intraoral problems associated with Sjogren's syndrome. A double-blind crossover study in 42 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993; 75: 466 - 71.
- Grus FH, Augustin AJ. Proteinanalytische Methoden bei der Diagnostik des Sikka-Syndroms. *Ophthalmologe* 2000; 97: 54 - 61.
- Guggenbuhl P, Jean S, Jégo P, Grosbois B, Chales G, Semana G, Lancien G, Veillard E, Pawlotsky Y, Perdriger A. Primary Sjogren's syndrome: role of the HLA-DRB1*0301-*1501 heterozygotes. *J Rheumatol.* 1998; 25: 900 - 5.

- Guggenbuhl P, Veillard E, Quelvenec E, Jego P, Semana G, Jean S, Meadeb J, Chales G, Perdriger A. Analysis of TNFalpha microsatellites in 35 patients with primary Sjogren's syndrome. *Joint Bone Spine*. 2000; 67: 290 - 5.
- Gunduz K, Ozdemir O. Topical cyclosporin treatment of keratoconjunctivitis sicca in secondary Sjogren's syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1994; 72: 438 - 42.
- Habets WJ, den Brok JH, Boerbooms AM, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Characterization of the SS-B (La) antigen in adenovirus-infected and uninfected HeLa cells. *EMBO J*. 1983; 2: 1625 - 31.
- Hadden WB,. On dry mouth, or suppression of the salivary and buccal secretions. *Trans Clin Soc Lond*. 1888; 20: 176 - 9.
- Hadj Kacem H, Kaddour N, Adyel FZ, Bahloul Z, Ayadi H. HLA-DQB1 CAR1/CAR2, TNFa IR2/IR4 and CTLA-4 polymorphisms in Tunisian patients with rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40: 1370 - 4.
- Haneji N, Nakamura T, Takio K, Yanagi K, Higashiyama H, Saito I, Noji S, Sugino H, Hayashi Y. Identification of alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjogren's syndrome. *Science*. 1997; 276: 604 - 7.
- Hansen A, Odendahl M, Reiter K, Jacobi AM, Feist E, Scholze J, Burmester GR, Lipsky PE, Dorner T. Diminished peripheral blood memory B cells and accumulation of memory B cells in the salivary glands of patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 2160 - 71.
- Hansen A, Jacobi A, Pruss A, Kaufmann O, Scholze J, Lipsky PE, Dorner T. Comparison of immunoglobulin heavy chain rearrangements between peripheral and glandular B cells in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol*. 2003; 57: 470 - 9.
- Hansen A, Reiter K, Pruss A, Loddenkemper C, Kaufmann O, Jacobi AM, Scholze J, Lipsky PE, Dorner T. Dissemination of a Sjogren's syndrome-associated extranodal marginal-zone B cell lymphoma: circulating lymphoma cells and invariant mutation pattern of nodal Ig heavy- and light-chain variable-region gene rearrangements. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 127 - 37.
- Hatron PY, Wallaert B, Gosset D, Tonnel AB, Gosselin B, Voisin C, Devulder B. Subclinical lung inflammation in primary Sjögren's syndrome. Relationship between

- bronchalveolar lavage cellular analysis findings and characteristics of the disease. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1226 - 31.
- Hayashi Y, Hamano H, Haneji N, Ishimaru N, Yanagi K. Biased T cell receptor V beta gene usage during specific stages of the development of autoimmune sialadenitis in the MRL/lpr mouse model of Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 1077 - 84.
- Henriksson G, Manthorpe R, Bredberg A. Antibodies to CD4 in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2000; 39: 142 - 7.
- Hernandez YL, Daniels TE. Oral candidiasis in Sjögren's syndrome: Prevalence, clinical correlations and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 324 – 9.
- Hietaharju A, Yli-Kerttula U, Hakkinen V, Frey H. Nervous system manifestations in Sjogren's syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1990; 81: 144 – 52.
- Hietaharju A, Jantti V, Korpela M, Frey H. Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus, Sjogren syndrome and scleroderma. *Acta Neurol Scand.* 1993; 88: 299 - 308.
- Hirose Y, Sugai S, Masaki Y, Ogawa Y, Takeshita S, Kin C, Ogawa N. Epstein-Barr virus study in malignant lymphoma in Sjogren's syndrome. *Int J Hematol.* 1999; 69: 174 - 9.
- Homma M, Tojo T, Akizuki M, Yamagata H. Criteria for Sjogren's syndrome in Japan. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986; 61: 26 - 7.
- Horiuchi M, Yamano S, Inoue H, Ishii J, Nagata Y, Adachi H, Ono M, Renard JN, Mizuno F, Hayashi Y, Saito I. Possible involvement of IL-12 expression by Epstein-Barr virus in Sjogren syndrome. *J Clin Pathol.* 1999; 52: 833 - 7.
- Houwer AWM, Keratitis filamentosa and chronic arthritis. *Tr Ophthal Soc UK* 1927; 47: 88.
- Hulkkonen J, Pertovaara M, Anttonen J, Pasternack A, Hurme M. Elevated interleukin-6 plasma levels are regulated by the promoter region polymorphism of the IL6 gene in primary Sjogren's syndrome and correlate with the clinical manifestations of the disease. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40: 656 - 61 (A).

- Hulkkonen J, Pertovaara M, Antonen J, Lahdenpohja N, Pasternack A, Hurme M. Genetic association between interleukin-10 promoter region polymorphisms and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 176 - 9 (B).
- Hulkkonen J, Pertovaara M, Antonen J, Pasternack A, Hurme M. IL-1 gene family haplotypes and Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41: 1206 - 8.
- Ichikawa Y, Arimori K, Yoshida M, Horiki T, Hoshina Y, Morita K, Uchiyama M, Shimizu H, Moriuchi J, Takaya M. Abnormal expression of apoptosis-related antigens, Fas and bcl-2, on circulating T-lymphocyte subsets in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1995; 13: 307 - 13.
- Ingrand J, Danchot J, Menkes CJ, Delbarre F, Roucayrol JC. Quantitative functional exploration of the salivary glands. Measurement of salivary elimination of technetium 99. *Nouv Presse Med*. 1975; 4: 395 - 400.
- Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 741 - 7.
- Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, Kim DS, Handa T, Izumi T, Mishima M. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 632 - 8.
- Iwabuchi Y, Masuhara T. Sialogogic activities of SNI-2011 compared with those of pilocarpine and McN-A-343 in rat salivary glands: identification of a potential therapeutic agent for treatment of Sjorgen's syndrome. *Gen Pharmacol*. 1994; 25: 123 - 9.
- Izumi M, Eguchi K, Nakamura H, Takagi Y, Kawabe Y, Nakamura T. Corticosteroid irrigation of parotid gland for treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 464 - 9.
- Janin A, Morel P, Quiquandon I, Farre I, Hatron PY, Bauters F, Gosselin B. Non-Hodgkin's lymphoma and Sjogren's syndrome. An immunopathological study of 113 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1992; 10: 565 - 70.
- Janssen PT, van Bijsterveld OP. Tear fluid proteins in Sjögren's syndrome. *Scand J Theumatol* 1986; 61: 224 - 7.

- Johansson G, Andersson G, Attstrom R, Glantz PO, Larsson K. The effect of Salinum on the symptoms of dry mouth: a pilot study. *Gerodontology*. 1994; 11: 46 - 9.
- Johnson EO, Vlachoyiannopoulos PG, Skopouli FN, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Hypofunction of the stress axis in Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 1998; 25: 1508 - 14.
- Johnson EO, Moutsopoulos HM. Neuroendocrine manifestations in Sjögren's syndrome. Relation to the neurobiology of stress. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 797 - 808.
- Jordan RC, Masaki Y, Takeshita S, Speight PM, Sugai S. High prevalence of B-cell monoclonality in labial gland biopsies of Japanese Sjogren's syndrome patients. *Int J Hematol*. 1996; 64: 47 - 52.
- Jungehulsing M, Fischbach R, Schroder U, Kugel H, Damm M, Eckel HE. Magnetic resonance sialography. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 121: 488 - 94.
- Kalk WW, Vissink A, Spijkervet FK, Bootsma H, Kallenberg CG, Nieuw Amerongen AV. Sialometry and sialochemistry: diagnostic tools for Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60: 1110 - 6.
- Kalk WW, Vissink A, Stegenga B, Bootsma H, Nieuw Amerongen AV, Kallenberg CG. Sialometry and sialochemistry: a non-invasive approach for diagnosing Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 137-44 (A).
- Kalk WW, Vissink A, Spijkervet FK, Bootsma H, Kallenberg CG, Roodenburg JL. Parotid sialography for diagnosing Sjogren syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; 94: 131 – 7 (B).
- Kang HI, Fei HM, Saito I, Sawada S, Chen SL, Yi D, Chan E, Peebles C, Bugawan TL, Erlich HA. Comparison of HLA class II genes in Caucasoid, Chinese, and Japanese patients with primary Sjogren's syndrome. *J Immunol*. 1993; 150: 3615 – 23.
- Kao CH, Lan JL, ChangLai SP, Chieng PU. Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in Sjogren's syndrome. *J Nucl Med*. 1998; 39: 773 - 7.
- Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, Costa J, Decker JL, Chused TM. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med*. 1978; 89: 888 - 92.

- Katz J, Stavropoulos F, Bhattacharyya I, Stewart C, Perez FM, Caudle RM. Receptor of advanced glycation end product (RAGE) expression in the minor salivary glands of patients with Sjogren's syndrome: a preliminary study. *Scand J Rheumatol.* 2004; 33: 174 - 8.
- Kay RA, Hay EM, Dyer PA, Dennett C, Green LM, Bernstein RM, Holt PJ, Pumphrey RS, Boylston AW, Ollier WE. An abnormal T cell repertoire in hypergammaglobulinaemic primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 1991; 85: 262 - 4.
- Kelly C, Gardiner P, Pal B, Griffiths I. Lung function in primary Sjögren's syndrome : A cross sectional and longitudinal study. *Thorax* 1990; 46: 180 - 3.
- Kijlstra A, Jeurissen SH. Modulation of classical C3 convertase of complement by tear lactoferrin. *Immunology* 1982; 47: 263 - 70.
- Klussmann JP, Müller A, Wagner M, Guntinas-Lichius O, Jungehuelsing M, Sloots T, Ablashi DV, Krueger GR. Human herpesvirus type 8 in salivary gland tumors. *J Clin Virol* 2000; 16: 239 - 46.
- Kohsaka H, Yamamoto K, Fujii H, Miura H, Miyasaka N, Nishioka K, Miyamoto T. Fine epitope mapping of the human SS-B/La protein: Identification of a distinct autoepitope homologous to viral gag polyprotein. *J Clin Invest* 1990; 85: 1566 - 74.
- Kong L, Ogawa N, Nakabayashi T, Liu GT, D'Souza E, McGuff HS, Guerrero D, Talal N, Dang H. Fas and Fas ligand expression in the salivary glands of patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 87- 97.
- Konttinen YT, Sorsa T, Hukkanen M, Segerberg M, Kuhlefelt-Sundstrom M, Malmstrom M, Polak JM. Topology of innervation of labial salivary glands by protein gene product 9.5 and synaptophysin immunoreactive nerves in patients with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 1992; 19: 30 - 7.
- Korsten MA, Rosman AS, Fishbein S, Shlein RD, Goldberg HE, Biener A. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury. *Am J Med* 1991; 90: 701 - 6.
- Kraus A, Caballero-Urbe C, Jakez J, Villa AR, Alarcon-Segovia D. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Association with other extraglandular manifestations. *J Rheumatol.* 1992; 19: 1572 - 4.

- Kraus A, Cifuentes M, Villa AR, Jakez J, Reyes E, Alarcon-Segovia D. Myositis in primary Sjogren's syndrome. Report of 3 cases. *J Rheumatol.* 1994 ; 21: 649 - 53.
- Kruize AA, Hene RJ, Kallenberg CG, van Bijsterveld OP, van der Heide A, Kater L, Bijlsma JW. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis.* 1993; 52: 360 - 4.
- Kruize AA, Hene RJ, van der Heide A, Bodeutsch C, de Wilde PC, van Bijsterveld OP, de Jong J, Feltkamp TE, Kater L, Bijlsma JW. Long-term followup of patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 297 - 303.
- Kumagai S, Kanagawa S, Morinobu A. Association of a new allele of the TAP2 gene, TAP*Bky2(Val577), with susceptibility to Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1685 - 92.
- Kyle RA, Gleich GJ, Bayrid ED, Vaughan JH. Benign hypergammaglobulinemic purpura of Waldenström. *Medicine (Baltimore)*, 1971; 50: 113 - 23.
- Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, Pradat-Diehl P, Picq C, Salachas F, Leger JM, Piette JC, Delattre JY. Neurological complications of primary Sjogren's syndrome. *J Neurol.* 2001; 248: 577 - 84.
- Lambert NC, Stevens AM, Tylee TS, Erickson TD, Furst DE, Nelson JL. From the simple detection of microchimerism in patients with autoimmune diseases to its implication in pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 945: 164 - 71.
- Lamour A, Le Corre R, Pennec YL, Youinou P. The presence of anti-Fc gamma receptor autoantibodies is related to the clinical presentation of primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 1995; 22: 2241 - 5.
- Lawley TJ, Moutsopoulos HM, Katz SI, Theofilopoulos AN, Chused TM, Frank MM. Demonstration of circulating immune complexes in Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1979; 123: 1382 - 6.
- LeFeber WP, Norris DA, Ryan SR, Huff JC, Lee LA, Kubo M, Boyce ST, Kotzin BL, Weston WL. Ultraviolet light induces binding of antibodies to selected nuclear antigens on cultured human keratinocytes. *J Clin Invest.* 1984; 74: 1545 - 51.
- Liakos DA, Kapsogeorgou EK, Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Evidence of persistent Coxsackievirus-related sequences in cultured salivary gland epithelial cells derived from patients with Sjögren's syndrome (autoimmune epithelitis). *Arthritis Rheum* 2005 (in press).

- Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, Miller FW. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)*. 1991; 70: 360 - 74.
- Lu W, Sun G. Clinical characteristics of primary biliary cirrhosis with Sjogren's syndrome of 20 cases. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2001; 40: 747 - 9.
- Lucca JA, Nunez JN, Farris RL. A comparison of diagnostic tests for keratoconjunctivitis sicca: lactoplate, Schirmer, and tear osmolarity. *CLAO J*. 1990; 16: 109 - 12.
- Ludwig H, Schernthaner G, Scherak O, Kolarz G. Antibodies to pancreatic duct cell in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Gut* 1977; 18: 311 – 5.
- Luft LM, Barr SG, Martin LO, Chan EK, Fritzler MJ. Autoantibodies to tissue transglutaminase in Sjogren's syndrome and related rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2003; 30: 2613 - 9.
- Mackie IA, Seal DV. Confirmatory tests for the dry eye of Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; 61: 220 - 3.
- Magnusson V, Nakken B, Bolstad AI, Alarcon-Riquelme ME. Cytokine polymorphisms in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol*. 2001; 54: 55 - 61.
- Malinow KL, Molina R, Gordon B, Selnes OA, Provost TT, Alexander EL. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjogren's syndrome. *Ann Intern Med*. 1985; 103: 344 - 50.
- Mandel ID, Baurmash H. Sialochemistry in Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1976; 41: 182 - 7.
- Mandel ID. The diagnostic uses of saliva. *J Oral Pathol Med*. 1990; 19: 119 - 25.
- Manganelli P, Quaini F, Andreoli AM, Lagrasta C, Pilato FP, Zuccarelli A, Monteverdi R, D'Aversa C, Olivetti G. Quantitative analysis of apoptosis and bcl-2 in Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1997; 24: 1552 - 7.
- Manoussakis MN, Dimitriou ID, Kapsogeorgou EK, Xanthou G, Paikos S, Polihronis M, Moutsopoulos HM. Expression of B7 costimulatory molecules by salivary gland epithelial cells in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 229 - 39.

- Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiodt M. The Copenhagen criteria for Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986; 61: 19 - 21.
- Maraia RJ. Transcription termination factor La is also an initiation factor for RNA polymerase III. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93: 3383 - 7.
- Mariette X, Agbalika F, Zucker-Franklin D, Clerc D, Janin A, Cherot P, Brouet JC. Detection of the tax gene of HTLV-I in labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome and other diseases of the oral cavity. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18: 341 - 7.
- Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, Combe B, Puechal X, Pennec Y, Sauvezie B, Perdriger A, Hayem G, Janin A, Sibilia J. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 1270 - 6.
- Marks NJ, Roberts BJ. A proposed new method for the treatment of dry mouth. *Ann R Coll Surg Engl*. 1983; 65: 191 - 3.
- Markusse HM, Hogeweg M, Swaak AJ, van Haeringen NJ, de Jong PT. Ophthalmological examinations of patients with primary Sjogren's syndrome selected from a rheumatological practice. *Br J Rheumatol*. 1992; 31: 473 - 6 (A).
- Markusse HM, Oudkerk M, Vroom TM, Breedveld FC. Primary Sjogren's syndrome: clinical spectrum and mode of presentation based on an analysis of 50 patients selected from a department of rheumatology. *Neth J Med*. 1992; 40: 125-34 (B).
- Markusse HM, Pillay M, Breedveld FC. The diagnostic value of salivary gland scintigraphy in patients suspected of primary Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1993; 32: 231 - 5.
- Martens PB, Pillemer SR, Jacobsson LT, O'Fallon WM, Matteson EL. Survivorship in a population based cohort of patients with Sjogren's syndrome, 1976-1992. *J Rheumatol*. 1999; 26: 1296 - 300.
- Martin SJ, O'Brien GA, Nishioka WK, McGahon AJ, Mahboubi A, Saido TC, Green DR. Proteolysis of fodrin (non-erythroid spectrin) during apoptosis. *J Biol Chem*. 1995; 270: 6425 - 8.
- Martinez-Lavin M, Vaughan J, Tan E. Autoantibodies and the spectrum of Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1979; 91: 185 - 90.

- Matsumoto T, Morizane T, Aoki Y, Yamasaki S, Nakajima M, Enomoto N, Kobayashi S, Hashimoto H. Autoimmune hepatitis in primary Sjogren's syndrome: pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjogren's syndrome. *Pathol Int.* 2005; 55: 70 - 6.
- Matsumura R, Umemiya K, Kagami M, Tomioka H, Tanabe E, Sugiyama T, Sueishi M, Nakajima A, Azuma M, Okumura K, Sumida T. Glandular and extraglandular expression of the Fas-Fas ligand and apoptosis in patients with Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1998; 16: 561 - 8.
- Matsumura R, Umemiya K, Kagami M, Tomioka H, Tanabe E, Sugiyama T, Sueishi M, Kayagaki N, Yagita H, Okumura K. Expression of TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) on infiltrating cells and of TRAIL receptors on salivary glands in patients with Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 791 - 8.
- Mauch E, Volk C, Kratzsch G, Krapf H, Kornhuber HH, Laufen H, Hummel KJ. Neurological and neuropsychiatric dysfunction in primary Sjogren's syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1994; 89: 31 - 5.
- Maury CP, Tornroth T, Teppo AM. Atrophic gastritis in Sjogren's syndrome. Morphologic, biochemical, and immunologic findings. *Arthritis Rheum.* 1985; 28: 388 - 94.
- Mavragani CP, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome: autoantibodies to cellular antigens. Clinical and molecular aspects. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000; 123: 46 - 57.
- McCurdy DK, Cornwell GG 3rd, DePratti VJ. Hyperglobulinemic renal tubular acidosis. Report of two cases. *Ann Intern Med.* 1967; 67: 110 - 7.
- Michalski JP, Daniels TE, Talal N, Grey HM. Beta2 microglobulin and lymphocytic infiltration in Sjogren's syndrome. *N Engl J Med.* 1975; 293: 1228 - 31.
- Mikulicz JH. Ueber eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen- und Mundspeicheldrüsen. *Beitr Chir Fortschr* 1892.
- Miyawaki S, Nishiyama S, Matoba K. Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjogren's syndrome. *Intern Med.* 1999; 38: 938 - 43.

- Mizushima N, Kohsaka H, Tsubota K, Saito I, Miyasaka N. Diverse T cell receptor beta gene usage by infiltrating T cells in the lacrimal glands of Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 1995; 101: 33 - 8.
- Molina R, Provost TT, Alexander EL. Peripheral inflammatory vascular disease in Sjogren's syndrome. Association with nervous system complications. *Arthritis Rheum*. 1985 ; 28: 1341 – 7 (A).
- Molina R, Provost TT, Alexander EL. Two histopathologic prototypes of inflammatory vascular disease in Sjögren's syndrome: Differential association with seroreactivity to rheumatoid factor and antibodies to RO-(SSA) and with hypocomplementemia. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1251- 8 (B).
- Moll JW, Markusse HM, Pijnenburg JJ, Vecht CJ, Henzen-Logmans SC. Antineuronal antibodies in patients with neurologic complications of primary Sjogren's syndrome. *Neurology*. 1993; 43: 2574 - 81.
- Morgan WS, The probable systemic nature of Mikulicz's disease and its relation to Sjögren's syndrome. *N Engl J Med* 1954; 251: 5 - 10.
- Mostafavi B, Akyuz S, Jacobsson ME, Nilsen LV, Theander E, Jacobsson LH. Perinatal characteristics and risk of developing primary Sjogren's syndrome: a case-control study. *J Rheumatol*. 2005; 32: 665 - 8.
- Moutsopoulos HM, Balow JE, Lawley TJ, Stahl NI, Antonovych TT, Chused TM. Immune complex glomerulonephritis in sicca syndrome. *Am J Med*. 1978; 64: 955 - 60.
- Moutsopoulos HM, Giotaki H, Maddison PJ, Mavridis AC, Drosos AA, Skopouli FN. Antibodies to cellular antigens in Greek patients with autoimmune rheumatic diseases: anti-Ro(SSA) antibody a possible marker of penicillamine-D intolerance. *Ann Rheum Dis*. 1984; 43: 285 - 7.
- Moutsopoulos HM, Cledes J, Skopouli FN, Elisaf M, Youinou P. Nephrocalcinosis in Sjogren's syndrome: a late sequela of renal tubular acidosis. *J Intern Med*. 1991; 230: 187 - 91.
- Moutsopoulos HM, Sarmas JH, Talal N. Is central nervous system involvement a systemic manifestation of primary Sjögren's syndrome ? *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 1993; 19: 909 - 11.
- Moutsopoulos HM. *Harrison's principle of internal medicine*, 13th edition, 1994.

- Murata H, Kita Y, Sakamoto A, Matsumoto I, Matsumura R, Sugiyama T, Sueishi M, Takabayashi K, Iwamoto I, Saitoh Y, Nishioka K, Sumida T. Limited TCR repertoire of infiltrating T cells in the kidneys of Sjogren's syndrome patients with interstitial nephritis. *J Immunol.* 1995; 155: 4084 - 9.
- Nakamura H, Kawakami A, Tominaga M, Hida A, Yamasaki S, Migita K, Kawabe Y, Nakamura T, Eguchi K. Relation between Sjögren's syndrome and human T-lymphotrophic virus in the follow-up study of 83 patients. *J Lab Clin Med* 2000; 135: 139 - 44.
- Nakken B, Jonsson R, Brokstad KA, Omholt K, Nerland AH, Haga HJ, Halse AK. Associations of MHC class II alleles in Norwegian primary Sjogren's syndrome patients: implications for development of autoantibodies to the Ro52 autoantigen. *Scand J Immunol.* 2001; 54: 428 - 33.
- Nelson JD. Diagnosis of keratoconjunctivitis sicca. *Int Ophthalmol Clin.* 1994; 34: 37 - 56.
- Nelson JD, Friedlaender M, Yeatts RP, Yee R, McDermott M, Orlin S, Gallagher SC, Shrotriya RC. Oral pilocarpine for symptomatic relief of keratoconjunctivitis sicca in patients with Sjogren's syndrome. The MGI PHARMA Sjogren's Syndrome Study Group. *Adv Exp Med Biol.* 1998; 438: 979 - 83.
- Nishikawa T, Provost TT. Differences in clinical, serologic, and immunogenetic features of white versus Oriental anti-SS-A/Ro-positive patients. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25: 563 - 4.
- Nossent JC, Swaak AJ. Systemic lupus erythematosus VII: frequency and impact of secondary Sjogren's syndrome. *Lupus.* 1998; 7: 231 - 4.
- Oddis CV, Eisenbeis CH Jr, Reidbord HE, Steen VD, Medsger TA Jr. Vasculitis in systemic sclerosis: association with Sjogren's syndrome and the CREST syndrome variant. *J Rheumatol.* 1987; 14: 942 - 8.
- Ogasawara H, Sekiya M, Murashima A, Hishikawa T, Tokano Y, Sekigawa I, Iida N, Hashimoto H, Hirose S. Very low-dose cyclosporin treatment of steroid-resistant interstitial pneumonitis associated with Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 1998; 17: 160 - 2.
- Ogawa N, Ping L, Zhenjun L, Takada Y, Sugai S. Involvement of the interferon-gamma-induced T cell-attracting chemokines, interferon-gamma-inducible 10-kd protein (CXCL10) and monokine induced by interferon-gamma (CXCL9), in the

- salivary gland lesions of patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2730 - 41.
- Ohbayashi N, Yamada I, Yoshino N, Sasaki T. Sjogren syndrome: comparison of assessments with MR sialography and conventional sialography. *Radiology* 1998; 209: 683 - 8.
- Ohlsson M, Skarstein K, Bolstad AI et al. Fas-induced apoptosis is a rare event in Sjögren's syndrome. *Lab Invest* 2001; 81: 95 - 105.
- Ono M, Takamura E, Shinozaki K, Tsumura T, Hamano T, Yagi Y, Tsubota K. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138: 6 - 17.
- Oppliger R, Chizzolini C. Du syndrome sec au syndrome de Sjögren. *Médecine & Hygiène* 2003; 2433: 811 - 5.
- Oxholm P, Daniels TE, Bendtzen K. Cytokine expression in labial salivary glands from patients with primary Sjogren's syndrome. *Autoimmunity.* 1992;12(3):185 - 91.
- Papadopoulos GK, Moutsopoulos HM. Slow viruses and the immune system in the pathogenesis of local tissue damage in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 136 - 8.
- Paparis SA, Maniati M, Constantopoulos SH et al. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome is mainly related to small airway disease. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 61 - 4.
- Papas AS, Fernandez MM, Castano RA, Gallagher SC, Trivedi M, Shrotriya RC. Oral pilocarpine for symptomatic relief of dry mouth and dry eyes in patients with Sjogrens syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 1998; 438: 973 - 8.
- Papathanasiou MP, Constantopoulos SH, Tsampoulas D et al. Reappraisal of respiratory abnormalities in primary and secondary Sjögren's syndrome. A controlled study. *Chest* 1986; 90: 370 - 4.
- Paschides CA, Kitsios G, Karakostas KX, Psillas C, Moutsopoulos HM. Evaluation of tear break-up time, Schirmer's-I test and rose bengal staining as confirmatory tests for keratoconjunctivitis sicca. *Clin Exp Rheumatol.* 1989; 7: 155 - 7.
- Pease CT, Charles PJ, Shattles W, Markwick J, Maini RN, Serological and immunogenetic markers of extraglandular primary Sjögren's syndrome, *Br J Rheumatol* 1993; 32: 574 - 7 (A).

- Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN. The arthropathy of Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1993; 32: 609 - 13 (B).
- Pedersen AM, Dissing S, Fahrenkrug J, Hannibal J, Reibel J, Nauntofte B. Innervation pattern and Ca²⁺ signalling in labial salivary glands of healthy individuals and patients with primary Sjogren's syndrome (pSS). *J Oral Pathol Med*. 2000; 29: 97 - 109.
- Perez B, Kraus A, Lopez G, Cifuentes M, Alarcon-Segovia D. Autoimmune thyroid disease in primary Sjogren's syndrome. *Am J Med*. 1995; 99: 480 - 4.
- Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, Miettinen A, Pasternack A. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjogren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60: 467 - 72.
- Pertovaara M, Hulkkonen J, Antonen J, Holopainen P, Laippala P, Pasternack A, Hurme M. Polymorphism of the tumour necrosis factor- α gene at position -308 and renal manifestations of primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43: 106 - 7 (A).
- Pertovaara M, Korpela M, Saarelainen S, Laitinen J, Jarvenpaa R, Laippala P, Lahdensuo A. Long-term follow-up study of pulmonary findings in patients with primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2004; 33: 343 - 8 (B).
- Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 748 - 54.
- Petroutsos G, Paschides CA, Kitsos G et al. Corneal ulcers and microbial keratitis in keratoconjunctivitis sicca. *Proceedings of the Third International Symposium on Sjögren's Syndrome, Ioannina, Greece, June 1991*.
- Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-year review. *Cornea*. 2000; 19: 644 - 9.
- Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, Martens PB, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM, Fox PC. Incidence of physician-diagnosed primary Sjogren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76: 593 - 9.
- Pivetta B, De Vita S, Ferraccioli G, De Re V, Gloghini A, Marzotto A, Caruso G, Dolcetti R, Bartoli E, Carbone A, Boiocchi M. T cell receptor repertoire in B cell

- lymphoproliferative lesions in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 1999; 26: 1101 - 9.
- Plesivcnik Novljan M, Rozman B, Hocevar A, Grmek M, Kveder T, Tomsic M. Incidence of primary Sjogren's syndrome in Slovenia. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 874 - 6.
- Poon AC, Geerling G, Dart JK, Fraenkel GE, Daniels JT. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol.* 2001; 85: 1188 - 97.
- Prause JU. Clinical ophthalmological tests for the diagnosis of keratoconjunctivitis sicca. *Clin Exp Rheumatol.* 1989; 7: 141 - 4.
- Price EJ, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 1998; 25: 896 - 9.
- Provost TT, Arnett FC, Reichlin M. Homozygous C2 deficiency, lupus erythematosus, and anti-Ro (SSA) antibodies. *Arthritis Rheum.* 1983; 26: 1279 - 82.
- Raffle RB. Sjögren's syndrome associated with a nutritional deficiency syndrome. *Br Med J* 1950; 1: 1470.
- Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, Gaya J, Halperin I, Ubieta I, Aymami A, Morla RM, Font J, Ingelmo M. Thyroid disease in primary Sjogren syndrome. Study in a series of 160 patients. *Medicine* 2000; 79: 103 - 8 (A).
- Ramos-Casals M, Cervera R, Garcia-Carrasco M, Vidal J, Trejo O, Jimenez S, Costa J, Font J, Ingelmo M. Cytopenia and past human parvovirus B19 infection in patients with primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 373 - 8 (B).
- Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, Rosas J, Bove A, Claver G, Diaz LA, Herrero C, Font J. Cutaneous vasculitis in primary Sjogren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine* 2004; 83: 96 - 106.
- Regelink G, Vissink A, Reintsema H, Nauta JM. Efficacy of a synthetic polymer saliva substitute in reducing oral complaints of patients suffering from irradiation-induced xerostomia. *Quintessence Int.* 1998; 29: 383 - 8.
- Rhodus NL, Schuh MJ. Effects of pilocarpine on salivary flow in patients with Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991; 72: 545 - 9.

- Rhodus NL. Oral pilocarpine HCl stimulates labial (minor) salivary gland flow in patients with Sjogren's syndrome. *Oral Dis.* 1997; 3: 93 - 8.
- Ricchiuti V, Briand JP, Meyer O, Isenberg DA, Pruijn G, Muller S. Epitope mapping with synthetic peptides of 52-kD SSA/Ro protein reveals heterogeneous antibody profiles in human autoimmune sera. *Clin Exp Immunol.* 1994; 95: 397 - 407.
- Roguedas AM, Misery L, Sassolas B, Le Masson G, Pennec YL, Youinou P. Cutaneous manifestations of primary Sjogren's syndrome are underestimated. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22: 632 - 6.
- Roncin S, Guillevin L, Beaugrand M, Vallet S, Pennec YL, Colin J, Youinou P. Identification of the T cell antigen receptor V beta gene products in labial salivary glands from patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Med Interne (Paris).* 1995; 146: 226 - 8.
- Rosen A, Casciola-Rosen L, Ahearn J. Novel packages of viral and self-antigens are generated during apoptosis. *J Exp Med.* 1995; 181: 1557 - 61.
- Rosenberg ME, Schendel PB, McCurdy FA, Platt JL. Characterization of immune cells in kidneys from patients with Sjogren's syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1988; 11: 20 - 2.
- Routsias JG, Sakarellos-Daitsiotis M, Tsakiris V, Sakarellos C, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Structural, molecular and immunological properties of linear B-cell epitopes of Ro60kD autoantigen. *Scand J Immunol* 1998; 47: 280 - 7.
- Ruffatti A, Ostuni P, Grypiotis P, Botsios C, Tonello M, Grava C, Favaro M, Todesco S. Sensitivity and specificity for primary Sjogren's syndrome of IgA and IgG anti-alpha-fodrin antibodies detected by ELISA. *J Rheumatol.* 2004; 31: 504 - 7.
- Salomonsson S, Larsson P, Tengner P, Mellquist E, Hjelmstrom P, Wahren-Herlenius M. Expression of the B cell-attracting chemokine CXCL13 in the target organ and autoantibody production in ectopic lymphoid tissue in the chronic inflammatory disease Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol* 2002; 55: 336 - 42.
- Sanders ME, Alexander EL, Koski CL, Frank MM, Joiner KA. Detection of activated terminal complement (C5b-9) in cerebrospinal fluid from patients with central nervous system involvement of primary Sjogren's syndrome or systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 1987; 138: 2095 - 9.

- Sanders S, Harisdangkul V. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Am J Med Sci*. 2002; 323: 190 - 3.
- Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, Baum BJ, Pillemer SR. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 2240 - 5.
- Schall GL, Anderson LG, Wolf RO, Herdt JR, Tarpley TM Jr, Cummings NA, Zeiger LS, Talal N. Xerostomia in Sjogren's syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy. *JAMA* 1971; 216: 2109 - 16.
- Schirmer O. Studien zur Physiologie und Pathologie der Tränenabsonderung und Tränenabfuhr. *Graefe Arch. Ophthal*. 1903; 56: 197.
- Scofield RH, Harley JB. Autoantigenicity of Ro/SSA antigen is related to a nucleocapsid protein of vesicular stomatitis virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3343 - 7.
- Scott DI, Hiepe F, Hummel M et al. Autogen-driven clonal proliferation of B cells within the target tissue of an autoimmune disease. The salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 1998; 102: 938 - 46.
- Scott J. Qualitative and quantitative observations on the histology of human labial salivary glands obtained post mortem. *J Biol Buccale* 1980; 8: 187 - 200.
- Shearn MA. Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 1972; 2: 165 - 90.
- Shiozawa S, Morimoto I, Tanaka Y, Shiozawa K. A preliminary study on the interferon-alpha treatment for xerostomia of Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1993; 32: 52 - 4.
- Shiozawa S, Tanaka Y, Shiozawa K. Single-blinded controlled trial of low-dose oral IFN-alpha for the treatment of xerostomia in patients with Sjogren's syndrome. *J Interferon Cytokine Res*. 1998; 18: 255 - 62.
- Ship JA, Fox PC, Michalek JE, Cummins MJ, Richards AB. Treatment of primary Sjogren's syndrome with low-dose natural human interferon-alpha administered by the oral mucosal route: a phase II clinical trial. IFN Protocol Study Group. *J Interferon Cytokine Res*. 1999; 19: 943 - 51.
- Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, Antoni C, Petri M, Hochberg M, Stevens MB, Provost TT. One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: a 10-year follow-up. *Medicine (Baltimore)*. 1995; 74: 109 - 30.

- Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis foliiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen). *Acta Ophthalmol* 1933; 2: 1.
- Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, Moutsopoulos HM. Preliminary diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986; 61: 22 - 5.
- Skopouli FN, Siouna-Fatourou HI, Ziciadis C, Moutsopoulos HM. Evaluation of unstimulated whole saliva flow rate and stimulated parotid flow as confirmatory tests for xerostomia. *Clin Exp Rheumatol.* 1989; 7: 127 - 9.
- Skopouli FN, Fox PC, Galanopoulou V, Atkinson JC, Jaffe ES, Moutsopoulos HM. T cell subpopulations in the labial minor salivary gland histopathologic lesion of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1991; 18: 210 - 4.
- Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 745 - 8.
- Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1996; 14: 555 - 8.
- Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2000; 29: 296 - 304.
- Soliotis FC, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Central nervous system involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 616 - 20.
- Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M, Jordon RE, Stastny P, Gilliam JN. Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1982; 97: 664 - 71.
- Speight PM, Jordan R, Colloby P, Nandha H, Pringle JH. Early detection of lymphomas in Sjogren's syndrome by in situ hybridisation for kappa and lambda light chain mRNA in labial salivary glands. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1994; 30B: 244 - 7.
- Spezialetti R, Bluestein HG, Peter JB, Alexander EL. Neuropsychiatric disease in Sjogren's syndrome: anti-ribosomal P and anti-neuronal antibodies. *Am J Med.* 1993; 95: 153 - 60.
- Sreebny LM, Valdin A. Xerostomia. A neglected symptom. *Arch Intern Med.* 1987; 147: 1333 - 7.

- Stathopoulou EA, Routsias JG, Stea EA, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Cross-reaction between antibodies to the major epitope of Ro60 kD autoantigen and a homologous peptide of Coxsackie virus 2B protein. *Clin Exp Immunol.* 2005; 141: 148 - 54.
- Steinfeld S, Noel JC, Appelboom T. Failure to detect human papillomavirus in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1064 - 5.
- Steinfeld S, Cogan E, King LS, Agre P, Kiss R, Delporte C. Abnormal distribution of aquaporin-5 water channel protein in salivary glands from Sjogren's syndrome patients. *Lab Invest.* 2001; 81: 143 - 8 (A).
- Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. Infliximab in patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2371 - 5 (B).
- Steinfeld SD, Appelboom T, Delporte C. Treatment with infliximab restores normal aquaporin 5 distribution in minor salivary glands of patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2249 - 51 (A).
- Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjogren's syndrome: one-year followup. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 3301 - 3 (B).
- Steinfeld SD, Rommes S, Tant L, Song I, Burmester GR, Wegener WA, Kovacs J, Horak ID, Goldenberg DM. Initial clinical study of immunotherapy in primary Sjögren's syndrome with humanized anti-CD22 antibody epratuzumab. *EULAR* 2005, Vienna, FRI0181.
- Stuchell RN, Mandel ID, Baumash H. Clinical utilization of sialochemistry in Sjogren's syndrome. *J Oral Pathol.* 1984; 13: 303 - 9.
- Sumida T, Yonaha F, Maeda T, Tanabe E, Koike T, Tomioka H, Yoshida S. T cell receptor repertoire of infiltrating T cells in lips of Sjogren's syndrome patients. *J Clin Invest.* 1992; 89: 681 - 5.
- Sumida T, Kita Y, Yonaha F, Maeda T, Iwamoto I, Yoshida S. T cell receptor V alpha repertoire of infiltrating T cells in labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 1994; 21: 1655 - 61.
- Sumida T, Matsumoto I, Maeda T, Nishioka K. T-cell receptor in Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1997; 36: 622 - 9.
- Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakall S, Zeher M. Coeliac disease in Sjogren's syndrome-a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int.* 2004; 24: 278 - 82.

- Tajima Y, Mito Y, Owada Y, Tsukishima E, Moriwaka F, Tashiro K. Neurological manifestations of primary Sjogren's syndrome in Japanese patients. *Intern Med.* 1997; 36: 690 - 3.
- Takagi Y, Kimura Y, Nakamura T. Cevimeline gargle for treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 749.
- Takemoto F, Hoshino J, Sawa N, Tamura Y, Tagami T, Yokota M, Katori H, Yokoyama K, Ubara Y, Hara S, Takaichi K, Yamada A, Uchida S. Autoantibodies against carbonic anhydrase II are increased in renal tubular acidosis associated with Sjogren syndrome. *Am J Med.* 2005; 118: 181 - 4.
- Talal N, Grey HM, Zvaifler N, Michalski JP, Daniels TE. Elevated salivary and synovial fluid beta2-microglobulin in Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Science.* 1975; 187: 1196 - 8.
- Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan S. Sjögren's Syndrome. Clinical and Immunological Aspects. Heidelberg, Springer Verlag, 1987.
- Tapinos NI, Polihronis M, Tzioufas AG, Skopouli FN. Immunopathology of Sjogren's syndrome. *Ann Med Interne (Paris)*1998; 149: 17 - 24.
- ter Borg EJ, Haanen HC, Haas FJ, Bistervels JH, Huisman FW, Kerckhaert JA, Kallenberg CG. Treatment of primary Sjogren's syndrome with D-penicillamine: a pilot study. *Neth J Med.* 2002; 60: 402 - 6.
- Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LTH. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1262 - 9.
- Thorn JJ, Prause JU, Oxholm P. Sialochemistry in Sjogren's syndrome: a review. *J Oral Pathol Med.* 1989; 18: 457 - 68.
- Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58: 253 - 6.
- Tonami H, Matoba M, Kuginuki Y, Yokota H, Higashi K, Yamamoto I, Sugai S. Clinical and imaging findings of lymphoma in patients with Sjogren syndrome. *J Comput Assist Tomogr.* 2003; 27: 517 - 24.
- Topfer F, Gordon T, McCluskey J. Intra- and intermolecular spreading of autoimmunity involving the nuclear self-antigens La (SS-B) and Ro (SS-a). *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 875 - 9.

- Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of lung and pleural tumors. Berlin: Springer 1999, 3rd ed.
- Triantafyllopoulou A, Tapinos N, Moutsopoulos HM. Evidence for coxsackievirus infection in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 2897 - 902.
- Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC, Alspaugh M, Jones EA, Schafer DF, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1990; 11: 730 - 4.
- Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, Alamanos Y, Eftaxias V, Voulgari PV, Psilas K, Drosos AA. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjogren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 1204 - 7.
- Tsubota K, Fujishima H, Toda I et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA from lacrimal gland biopsies in Sjögren's syndrome patients. *Proceedings of the Third International Symposium on Sjögren's Syndrome*. Ioannina, Greece, June 1991.
- Tsubota K, Fujita H, Tadano K, Takeuchi T, Murakami T, Saito I, Hayashi Y. Improvement of lacrimal function by topical application of CyA in murine models of Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42: 101 - 10.
- Tu WH, Shearn MA, Lee JC, Hopper J Jr. Interstitial nephritis in Sjogren's syndrome. *Ann Intern Med*. 1968; 69: 1163 - 70.
- Turk T, Pirildar T, Tunc E, Bor S, Doganavsargil E. Manometric assessment of esophageal motility in patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2005; 25: 246 - 9.
- Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 767 - 72.
- Tzioufas AG, Wassmuth R, Dafni UG, Guialis A, Haga HJ, Isenberg DA, Jonsson R, Kalden JR, Kiener H, Sakarellos C, Smolen JS, Sutcliffe N, Vitali C, Yiannaki E, Moutsopoulos HM. Clinical, immunological, and immunogenetic aspects of autoantibody production against Ro/SSA, La/SSB and their linear epitopes in primary Sjogren's syndrome (pSS): a European multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 398 - 404.

- Umehara I, Yamada I, Murata Y, Takahashi Y, Okada N, Shibuya H. Quantitative evaluation of salivary gland scintigraphy in Sjorgen's syndrome. *J Nucl Med.* 1999; 40: 64 - 9.
- van Bijsterveld, OP. Diagnostic tests in sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969; 82: 10 - 4.
- van der Reijden WA, van der Kwaak H, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV. Treatment of xerostomia with polymer-based saliva substitutes in patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 57 - 63 (A).
- van der Reijden WA, van der Kwaak JS, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Analysis of the concentration and output of whole salivary constituents in patients with Sjogren's syndrome. *Eur J Oral Sci.* 1996; 104: 335 - 40 (B).
- van Venrooij WJ, Slobbe RL, Pruijn GJ. Structure and function of La and Ro RNPs. *Mol Biol Rep.* 1993 Aug; 18(2): 113 - 9.
- Velos P, Cherry PM, Miller D. An improved method for measuring human tear lysozyme concentration. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 31 - 3.
- Vissink A, De Jong HP, Busscher HJ, Arends J, Gravenmade EJ. Wetting properties of human saliva and saliva substitutes. *J Dent Res.* 1986; 65: 1121 - 4.
- Vissink A, Panders AK, Nauta JM, Ligeon EE, Nikkels PG, Kallenberg CG. Applicability of saliva as a diagnostic fluid in Sjogren's syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; 694: 325 - 9.
- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, Bjerrum KB, Braga S, Coll J, de Vita S, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340 - 7.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554 - 8.

- Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL 3rd, Tran-Johnson TK, Muscoplat CC, Trivedi M, Goldlust B, Gallagher SC. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 174 - 81.
- Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 1765 - 72.
- Wahren M, Ruden U, Andersson B, Ringertz NR, Pettersson I. Identification of antigenic regions of the human Ro 60 kDa protein using recombinant antigen and synthetic peptides. *J Autoimmun.* 1992; 5: 319 - 32.
- Whaley K, Williamson J, Chisholm DM, Webb J, Mason DK, Buchanan WW. Sjogren's syndrome. I. Sicca components. *Q J Med.* 1973; 42: 279 - 304.
- Williamson J, Allison M. Effect of temperature and humidity in the Schirmer tear test. *Br J Ophthalmol.* 1967; 51: 596 - 8.
- Winer S, Astsaturon I, Cheung R, Tsui H, Song A, Gaedigk R, Winer D, Sampson A, McKerlie C, Bookman A, Dosch HM. Primary Sjogren's syndrome and deficiency of ICA69. *Lancet.* 2002; 360: 1063 - 9.
- Wise CM, Agudelo CA, Semble EL, Stump TE, Woodruff RD. Comparison of parotid and minor salivary gland biopsy specimens in the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 662 - 6.
- Witte T, Matthias T, Oppermann M, Helmke K, Peter HH, Schmidt RE, Tishler M. Prevalence of antibodies against alpha-fodrin in Sjogren's syndrome: comparison of 2 sets of classification criteria. *J Rheumatol.* 2003; 30: 2157 - 9.
- Wotta DR, Wattenberg EV, Langason RB, el-Fakahany EE. M1, M3 and M5 muscarinic receptors stimulate mitogen-activated protein kinase. *Pharmacology.* 1998; 56: 175 - 86.
- Wu AJ, Chen ZJ, Kan EC, Baum BJ. Interferon-gamma-induced JAK2 and STAT1 signalling in a human salivary gland cell line. *J Cell Physiol.* 1997; 173: 110 - 4.

- Xanthou G, Tapinos NI, Polihronis M, Nezis IP, Margaritis LH, Moutsopoulos HM. CD4 cytotoxic and dendritic cells in the immunopathologic lesion of Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 154 - 63.
- Yannopoulos DI, Roncin S, Lamour A, Pennec YL, Moutsopoulos HM, Youinou P. Conjunctival epithelial cells from patients with Sjogren's syndrome inappropriately express major histocompatibility complex molecules, La(SSB) antigen, and heat-shock proteins. *J Clin Immunol*. 1992; 12: 259 - 65.
- Zandbelt MM, de Wilde P, van Damme P, Hoyng CB, van de Putte L, van den Hoogen F. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol*. 2004; 31: 96 - 101 (A).
- Zandbelt MM, Vogelzangs J, Van De Putte LB, Van Venrooij WJ, Van Den Hoogen FH. Anti-alpha-fodrin antibodies do not add much to the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2004; 6: R33 - R38. Epub 2003 Oct 31 (B).
- Zhang NZ, Shi CS, Yao QP, Pan GX, Wang LL, Wen ZX, Li XC, Dong Y. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in China, *J Rheumatol* 1995; 22: 659 - 61.
- Zufferey P, Meyer OC, Grossin M, Kahn MF. Primary Sjogren's syndrome (SS) and malignant lymphoma. A retrospective cohort study of 55 patients with SS. *Scand J Rheumatol*. 1995; 24: 342 - 5.

16. Tableaux et Figures

Tableau 1. Critères de classification européens (Vitali C, 1993)

Symptômes oculaires oui à ≥1 des conditions ci-contre	Avoir tous les jours des yeux secs pendant plus de 3 mois Sensation récurrente de sable ou de gravier dans les yeux Instillation de larmes artificielles plus de 3x/jour
Symptômes oraux oui à ≥1 des conditions ci-contre	Avoir une impression de bouche sèche depuis plus de 3 mois Gonflement récurrent ou persistant des glandes salivaires à l'âge adulte Boire fréquemment pour aider à avaler de la nourriture sèche
Signes oculaires ≥1 des conditions ci-contre	Test de Schirmer pathologique (≤5mm/5min) Coloration au <i>Rose Bengale</i> pathologique (≥4 au score de van Bijsterveld ^a)
Atteinte des glandes salivaires ≥1 des conditions ci-contre	Scintigraphie parotidienne anormale Sialographie parotidienne anormale Sialométrie non stimulée (≤1.5ml/15min)
Critères histologiques	Score focal ≥1 ^b sur la biopsie d'une glande salivaire accessoire
Auto-anticorps ≥1 valeurs ci-contre	Anti-SSA/Ro ou anti-SSB/La positif(s) Anticorps anti-nucléaire positif Facteur rhumatoïde positif

^a Score de van Bijsterveld: van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in sicca syndrome. Arch Ophthalmol 1969; 82: 10-4.

^b Score focal = Nombre d'amas de plus de 50 lymphocytes (adjacents à des acini muqueux normaux) par 4mm² de tissu glandulaire.

La classification en tant que SS requiert 4 ensembles de critères positifs sur 6. Les critères d'exclusion sont un lymphome préexistant, le SIDA et une GVHD.

Tableau 2. Critères diagnostics de Californie (Fox RI, 1994)

Kératoconjonctivite sèche	Test de Schirmer pathologique (<9mm/5min) et Coloration au <i>Rose Bengale</i> pathologique (≥4 score de van Bijsterveld ^a)
Xérostomie	Xérostomie subjective et Sialométries basale et stimulée pathologiques
Histologie	Biopsie d'un glande salivaire accessoire avec un score focal ^b ≥2
Auto-anticorps	Présence d'anti-SSA/Ro (ou anti-SSB/La) ou Facteur anti-nucléaire (titre ≥1/160) ou Facteur rhumatoïde (titre ≥1/160)

^a Score de van Bijsterveld: van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in sicca syndrome. Arch Ophthalmol 1969; 82: 10-4.

^b Score focal = Nombre d'amas de plus de 50 lymphocytes (adjacents à des acini muqueux normaux) par 4mm² de tissu glandulaire.

Un diagnostic de certitude est posé si les 4 critères sont remplis, un syndrome de Sjögren est possible si 3 des 4 critères sont remplis. Les critères d'exclusion sont : un lymphome préexistant, un SIDA, une GVHD et une sarcoïdose.

Tableau 3. Critères de classification de Copenhague (Manthorpe R, 1986)

Kératoconjonctivite sèche ≥2 des conditions ci-contre	Test de Schirmer pathologique (<10mm/5min) « Tear break-up time » ^c pathologique (<10sec) Coloration au <i>Rose Bengale</i> pathologique (≥4 au score de van Bijsterveld ^a)
Xérostomie ≥2 des conditions ci-contre	Sialométrie non stimulée anormale (<1.5ml/5min) Scintigraphie des glandes salivaires anormale (sécrétion ou prise de contraste diminuées lors d'un examen stimulé ou non) Biopsie de la lèvre inférieure anormale (score focal ^b >1)

^a Score de van Bijsterveld: van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in sicca syndrome. Arch Ophthalmol 1969; 82: 10-4

^b Score focal = Nombre d'amas de plus de 50 lymphocytes (adjacents à des acini muqueux normaux) par 4mm² de tissu glandulaire.

^c Définition voir chapitre 6.2.

Tableau 4. Critères diagnostiques de Grèce (Skopouli FN, 1986)

Syndrome de Sjögren primaire	Biopsie glandulaire anormale et Tuméfaction parotidienne récurrente ou Xérostomie subjective ou Coloration au <i>Rose Bengale</i> anormale
Syndrome de Sjögren secondaire	Biopsie glandulaire anormale et collagénose définie et sécheresse oculaire subjective.

Tableau 5. Critères de classification du Japon (Homma M, 1986)

Syndrome de Sjögren sûr ≥2 des conditions ci-contre	Kératoconjonctivite sèche avec coloration au <i>Rose Bengale</i> anormale (≥2 au score de van Bijsterveld ^a) et Test de Schirmer <10mm/5min Biopsie de glande salivaire accessoire anormale (score focal ^b ≥2) Sialogramme avec anomalie spécifique
Syndrome de Sjögren probable ≥2 des conditions ci-contre	Kératoconjonctivite sèche avec coloration au <i>Rose Bengale</i> anormale (1 au score de van Bijsterveld) et Test de Schirmer <10mm/5min Sécrétion salivaire diminuée Tuméfaction récidivante des glandes salivaires

^a Score de van Bijsterveld: van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in sicca syndrome. Arch Ophthalmol 1969; 82: 10-4

^b Score focal = Nombre d'amas de plus de 50 lymphocytes (adjacents à des acini muqueux normaux) par 4mm² de tissu glandulaire.

Tous les patients doivent avoir une sécheresse oculaire **ou** buccale subjective.

Tableau 6. Comparaison des critères de classification du syndrome de Sjögren les plus utilisés

	Californie	Europe	Europe modifié
I. Symptômes oculaires	–	Yeux secs >3 mois ou/et Sensation de sable ou/et Larmes artificielles >3x/jour	Yeux secs >3 mois ou/et Sensation de sable ou/et Larmes artificielles >3x/jour
II. Symptômes buccaux	–	Bouche sèche >3 mois ou/et Tuméfaction récurrente ou persistante des glandes parotides à l'âge adulte ou/et Boire pour avaler des aliments secs	Bouche sèche >3 mois ou/et Tuméfaction récurrente ou persistante des glandes parotides à l'âge adulte ou/et Boire pour avaler des aliments secs
III. Signes oculaires	Test de Schirmer I <9mm/5min et Coloration au <i>Rose Bengale</i> anormale (score de van Bijsterveld ^a >4)	Test de Schirmer I ≤5mm/5min ou/et Coloration au <i>Rose Bengale</i> anormale (score de van Bijsterveld ^a >4)	Test de Schirmer I sans anesthésie ≤5mm/5min ou/et Coloration au <i>Rose Bengale</i> ou avec un autre colorant anormale (score de van Bijsterveld ^a >4)
IV. Signes buccaux	Xérostomie symptomatique et Sialométrie basale ou stimulée anormale	Scintigraphie parotidienne pathologique ou/et Sialographie parotidienne pathologique ou/et Sialométrie non stimulée ≤1.5ml/15min	Scintigraphie parotidienne pathologique ou/et Sialographie parotidienne pathologique ou/et Sialométrie non stimulée ≤1ml/15min
V. Histopathologie glandes salivaires accessoires	Score focal ^b ≥2	Score focal ^b ≥1	Score focal ^b ≥1
VI. Auto-anticorps	FAN >160 ou Facteur rhumatoïde >160 ou Anti-SSA/Ro ou Anti-SSB/La	FAN >160 ou/et Facteur rhumatoïde >160 ou/et Anti-SSA/Ro ou/et Anti-SSB/La	Anti-SSA/Ro ou/et Anti-SSB/La
Critères d'exclusion	Lymphome préexistant, SIDA, GVH, Sarcoïdose	Lymphome préexistant, SIDA, GVH	Irradiation de la tête et du cou, Hépatite C, SIDA, Lymphome préexistant, GVH, Sarcoïdose, Médicaments anticholinergiques
Diagnostic	SS sûr : Tous les 4 sets de critères SS possible : 3 sets de critères	Minimum 4 sets de critères/6 positifs	Minimum 4 sets de critères/6 positifs avec V ou/et VI positif obligatoire

GVH = Maladie du greffon contre l'hôte.

SIDA = Syndrome d'immunodéficience acquise.

SS = Syndrome de Sjögren

^a Score de van Bijsterveld: van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in sicca syndrome. Arch Ophthalmol 1969; 82: 10-4

^b Score focal = Nombre d'amas de plus de 50 lymphocytes (adjacents à des acini muqueux normaux) par 4mm² de tissu glandulaire.

Tableau 7. Symptômes secondaires à une dysfonction des glandes exocrines

Cavité buccale (Xérostomie)	Nez, Gorge
Sensation de brûlure	Difficulté à avaler surtout les aliments secs
Difficultés à mâcher	Epistaxis
Dysphonie	Sécheresse
Incapacité à cracher, Sensation de soif	Enrouement
Augmentation du nombre de caries	
Réveil nocturne pour boire de l'eau	Système uro-génital
Douleur en mangeant épicé ou salé	Dyspareunie
Troubles du goût	Sécheresse vaginale
Changement de la flore orale (infections)	Dysurie
Yeux (Xérophtalmie)	Bronches
Brûlure	Trachéobronchite avec toux sèche
Vision trouble	
Sensation de corps étranger	Peau
Photosensibilité	Xérose

Tableau 8. Causes de xérostomie

Médicaments
Déshydratation
Diabète sucré mal contrôlé, Hyperlipoprotéïnémie
Scorbut
Amylose, Sarcoïdose
Hémochromatose
Infections virales : VIH, VHC, Oreillons
Involution atrophique liée à l'âge
Sialadénite sclérosante chronique (Syndrome de Kuttner)
Irradiation
Psychogène : stress, anxiété

VIH = Virus d'immunodéficience humaine

VHC = Virus de l'hépatite C

Tableau 9. Médicaments causant une xérostomie et/ou une xérophtalmie**Actifs sur le parenchyme glandulaire**

Diurétiques
 Analogues de l'hormone antidiurétique
 Rétinoïdes
 Antimétabolites (pentostatine)

Actifs sur le système nerveux parasympathique

Alcaloïdes naturels (sirop antitussifs, collyres)
 Bêta-bloquants
 Dérivés des alcaloïdes (scopolamine)
 Antiparkinsoniens (fonction amine tertiaire)
 Antispasmodiques digestifs ou bronchiques (fonction amine quaternaire)
 Morphinomimétiques
 Antihistaminiques
 Antidépresseurs (IMAO)
 Anticonvulsivants (carbamazépine)
 Neuroleptiques (chlorpromazine, thioxanthènes, dibenzo-oxazépines)
 Disopyramide

Tableau 10. Causes de xérophtalmie**Sécrétion lacrymale déficitaire**

Médicaments
 Déficits lacrymaux primitifs
 Déficits lacrymaux secondaires (sarcoïdose, lymphome, VIH, GVH)
 Maladie neurologiques à sécrétion lacrymale réflexe diminuée
 Maladies obstructives des canaux excréteurs des glandes lacrymales (trachome, pemphigoïde oculaire cicatricielle, Stevens-Johnson, Lyell)
 Involution atrophique liée à l'âge

Sécrétion lacrymale conservée mais avec évaporation augmentée

Anomalies palpébrales inflammatoires
 Anomalies de la statique palpébrale
 Anomalies du clignement (Parkinson)
 Atteinte de la sensibilité cornéenne
 Remaniement de la surface oculaire
 Séquelles d'infections conjonctivales chroniques
 Port de lentilles de contact
 Déficit en mucine (hypovitaminose A, brûlures chimiques)

Tableau 11. Manifestations extra-glandulaires chez 400 patients avec syndrome de Sjögren primaire

Clinique	Nombre (%)	Clinique	Nombre (%)
Atteinte articulaire	147 (37)	Fièvre	24 (6)
Phénomène de Raynaud	62 (16)	Hépatite auto-immune	8 (2)
Thyroïdite auto-immune	61 (15)	Maladie lymphoproliférative	8 (2)
Vasculite cutanée	47 (12)	Myosite	5 (1)
Atteinte pulmonaire	37 (9)	Sérosite	4 (1)
Neuropathie périphérique	29 (7)	Atteinte du SNC	4 (1)
Adénopathie	28 (7)	Pancréatite aiguë	4 (1)
Atteinte rénale	25 (6)		

Adapté selon Garcia-Carrasco M et al. Medicine (Baltimore) 2002; 81: 270 – 80

SNC = Système nerveux central

Tableau 12. Prévalence rapportée d'atteinte du SNC dans le syndrome de Sjögren primaire

Auteur	Patients (n)	Pays	Atteinte neurologique %	Clinique
Lafitte C, 2001	25	France	17	Dysfonction de la moelle épinière Myélite transverse Syndrome du motoneurone Crise comitiale Syndrome tetrapyramidal Syndrome cérébelleux
Anaya JM, 1999	95	Colombie	3.2	Maladie similaire SEP Névrite optique, Epilepsie
Coates T, 1999	30	Australie	0	
Tajima Y, 1997	21	Japon	14	
Escudero D, 1995	48	Espagne	23	Déficit neurologique focal
Mauch E, 1994	20	Allemagne	10	Hémiparésie Méningite aseptique
Moll JW, 1993	45	Pays-Bas	9	Myélite transverse AVC, Paralysie faciale Signes pyramidaux
Hietaharju A, 1993	48	Finlande	23	Crise comitiale Neuropathie optique Trouble des mouvements Méningite aseptique
Hietaharju A, 1990*	43	Finlande	12.5	Méningite aseptique Epilepsie Hyperréflexie
Andonopoulos AP, 1990	63	Grèce	1.6	AVC
Binder A, 1988	50	Royaume-Uni	6	Epilepsie, Vertige AIT récurrents
Alexander EL, 1986	20	USA	20	Syndrome similaire SEP
Malinow KL, 1985	40	USA	60	Anomalies du SNC
Molina R, 1985 A	50	USA	45	Troubles focaux Crise comitiale Méningite aseptique Encephalopathie Myélopathie Vessie neurogène

AIT = Accident ischémique transitoire, AVC = Accident vasculaire cérébral

SEP = Sclérose en plaque, SNC = Système nerveux central

* = Inclusion de patients avec possible syndrome de Sjögren

Tableau 13. Prévalence de troubles psychiatriques dans le syndrome de Sjögren primaire

Auteur	Patients (n)	Pays	Atteinte psychiatrique %	Clinique
Lafitte C, 2001	25	France	22	Dysfonction cognitive
Belin C, 1999	14	France	100	Neuropsychologique
Govoni 1999	87	Italie	8	Dysfonction non focale
Escudero D, 1995	48	Espagne	29	Neuropsychiatrique
Mauch E, 1994	20	Allemagne	70	Troubles cognitifs
Moll JW, 1993	45	Pays-Bas	7	Maladie psychiatrique
Spezialetti R, 1993 *,+	165	USA	80	Symptômes psychiatriques
Hietaharju A, 1990 +	43	Finlande	77	Symptômes psychiatriques surtout dépression
Drosos AA, 1989	52	Grèce	52	Hostilité introvertie Idéation paranoïde Somatisation TOC
Malinow KL, 1985	40	USA	62	Maladie psychiatrique

TOC = Trouble obsessionnel-compulsif,

* = Inclusion de patients avec syndrome de Sjögren secondaire,

+ = Inclusion de patients avec possible syndrome de Sjögren

Tableau 14. Manifestations cliniques du SNC dans le syndrome de Sjögren primaire

Cerveau	Focal	Non Focal
	Déficit sensitivomoteur Syndrome du tronc cérébral Syndrome cérébelleux Crise comitiale Migraine	Encéphalopathie Méningite aseptique Dysfonction cognitive Démence Trouble psychiatrique
Moelle épinière	Myélite transverse Vessie neurogène Myélopathie chronique progressive Maladie du motoneurone inférieur Syndrome de Brown-Séquard	
Autres	Névrite optique Syndrome similaire SEP	

SEP = Sclérose en plaque

Tableau 15. Manifestations gastro-intestinales dans le syndrome de Sjögren primaire

Glandes salivaires-Cavité buccale	Oesophage
Xérostomie	Dysphagie
Atrophie de la muqueuse	Atrophie de la muqueuse
Augmentation des caries dentaires	
Estomac	Intestin grêle
Nausées	Syndrome de malabsorption possible
Douleur épigastrique	
Dyspepsie	
Gastrite chronique atrophique	
Pancréas	Foie
Pancréatite subclinique	Anomalies de la fonction biochimique
Pancréatite aiguë	Hépatomégalie
Pancréatite chronique	Anomalies histologiques (CBP, hépatite chronique active, fibrose portale légère)

CBP = Cirrhose biliaire primitive

Tableau 16. Atteinte thyroïdienne dans le syndrome de Sjögren primaire - Comparaison de 2 études cas-contrôle

Ramos-Casals M, 2000	Nombre	D'Arbonne F, 2003	Nombre
Transversale, n=160	(%)	Suivi, n=137	(%)
Auto-immune	32 (20)	Auto-immune	21 (15.3)
Hypothyroïdienne	18 (11.3)	Hashimoto	20 (14.6)
Hyperthyroïdienne	2 (1.3)	Basedow	1 (0.7)
Euthyroïdienne	12 (7.5)		
Non auto-immune		Non auto-immune	
Hyperthyroïdie	10 (6.2)		
Hypothyroïdie	7 (4.4)	Hypothyroïdie	2 (1.5)
Adénome thyroïdien	1 (0.6)	Adénome thyroïdien	6 (4.4)
Goitre multinodulaire	5 (3.1)	Goitre multinodulaire	1 (0.7)
Goitre diffus	3 (1.9)		

Tableau 17. Mécanismes de sécheresse dans le syndrome de Sjögren

-
- I. Dysfonction glandulaire par des mécanismes médiés par les cellules
 - A. Perforine/ Granzyme A
 - B. Fas/ Fas ligand
 - II. Dysfonction glandulaire
 - A. IL-1 et TNF- α inhibent la sécrétion d'Ach des nerfs cholinergiques
 - B. Inhibition de la sécrétion glandulaire par interaction Fas/Fas ligand
 - C. Anticorps anti-récepteur Ach de type M3
 - D. Metalloprotéinases qui digèrent la matrice et dépriment ainsi les signaux extérieur-intérieur
 - III. Mécanismes impliquant le système nerveux central
 - A. Anomalies de l'axe hypothalamo-corticosurrénalien
-

Adapté selon Fox RI, Stern M. Scand J Rheumatol 2002; 31 Suppl 116: 3-13

Tableau 18. Etapes de la pathogenèse du syndrome de Sjögren

-
- I. Facteurs génétiques et environnementaux
 - A. Défaut dans le développement glandulaire
 - B. Allèles HLA-DR et TNF, genre féminin
 - C. Evidence indirectes pour des facteurs viraux comme EBV et fragments de rétrovirus (retroposons), mais sans facteur causal clair
 - II. Dans phase précoce de la maladie glandulaire avant le développement d'un infiltrat lymphoïde
 - A. Sécrétion de cytokines (IL-1, TNF- α) et chemokines par les cellules glandulaires, les vaisseaux et les cellules du stroma diminuant la sécrétion par l'intermédiaire de messagers secondaires (JAK/STAT, Protéines G, MAP-kinases)
 - B. Altération de cellules endothéliales au niveau capillaire avec expression augmentée de molécules d'adhésion cellulaire
 - III. Phase précoce de l'infiltration lymphoïdes des glandes
 - A. Cellules CD4+ (Th1-like) avec notamment IFN- γ , IL-6
 - B. Augmentation de bcl-2/bcl-x avec résistance à l'apoptose
 - C. Relâchement de cytokines par les lymphocytes
 - IV. Autres facteurs associés aux infiltrats lymphoïdes
 - A. Production locale d'anticorps contre SSA, laminine, fodrine, M3
 - B. Relâchement de metalloprotéinases digérant les molécules responsables de l'orientation des cellules glandulaires dans la matrice cellulaire
 - V. Inhibition de la fonction glandulaire
 - A. Apoptose/nécrose d'éléments glandulaires (perforin/granzyme A) et Fas/Fas-ligand
 - B. Perte des terminaisons neuronales des unités glandulaires dans les infiltrats focaux
 - C. Augmentation de l'oxyde nitrique
 - D. Perte de sécrétion neuronale d'Ach
 - E. Perte de réponse acinaire à l'Ach
-

Adapté selon Fox RI, Stern M. Scand J Rheumatol 2002; 31 Suppl 116: 3-13

Tableau 19. Auto-antigènes et auto-anticorps principaux dans le syndrome de Sjögren primaire

Nom	Auto-antigène	Prévalence	Référence
Facteur anti-nucléaire (FAN)	Divers antigènes nucléaires	67 – 87%	Garcia-Carrasco 2002, Ioannidis 2002, Pertovaara 2001, Bolstad 2001, Skopouli 2000
Facteur rhumatoïde (FR)	Fragment Fc des IgG	45 – 80%	Garcia-Carrasco 2002, Ioannidis 2002, Pertovaara 2001, Bolstad 2001, Skopouli 2000
Anti-Ro/SS-A	2 protéines de 52 et 60 kD associées à du RNA	34 – 56%	Garcia-Carrasco 2002, Ioannidis 2002, Bolstad 2001, Skopouli 2000
Anti-La/SS-B	Particule de ribonucléoprotéine associée à des transcrits d'ARN-polymérase III	24 – 30%	Garcia-Carrasco 2002, Ioannidis 2002, Bolstad 2001, Skopouli 2000
Anti-M3R	Récepteur de l'Ach muscarinique de type M3	90 – 100%	Berra 2002 Bacman 1996
α -fodrine	Protéine intracellulaire associée au cytosquelette	San Diego : IgA 88%, IgG 64%, IgA et/ou IgG 93% Europe : IgA 61%, IgG 51%, IgA et/ou IgG 73% IgA 43%, IgG 48% IgA32.5%, IgG 21.3%	Witte 2003 Zandbelt 2004 Ruffatti 2004
α -fodrine, fragment 120kD	Sous-unité de l' α -fodrine. Produit de dégradation lors du clivage apoptotique	95%	Haneji 1997
Récepteur anti-Fc gamma III	Récepteur pour le domaine Fc des IgG	IgM 14/66, IgG 6/66, IgM et IgG 10/66	Lamour 1995
Anti-CD4	Protéine membranaire définissant une sous-classe de lymphocytes T matures	12.6%	Henriksson 2000
Anti-anhydrase carbonique II	Partie soluble de l'enzyme	Inconnue	Takemoto 2005

Tableau 20. Larmes artificielles disponibles en Suisse (Etat 2003)

Nom	Producteur	Type	Principe actif	Excipient	Posologie (gttes/j)	Remboursé par CM
Cellufluid	Allergan	C	CMC sodique	Purite®	4 x 1	Oui
Celluvisc Unit Dose	Allergan	C	CMC sodique	Ø Conservateur	max 8 x 1-2	30x et 90x 0.4ml
Collylarm	Vifor Fribourg	C	OHP, Povidone K29-32	Ø Conservateur	1 gtte au besoin	Non
Dialens	Bausch & Lomb	C	Dextran 60-85	GC	3 x 1	Oui
Fermavisc	Novartis Pharma	C	AH	Tampon phosphate	2-3 gttes avant lentilles	Non
Hyal-drop	Bausch & Lomb	C	HNa 0.2%, NaCl, KCl, PO ₄ ⁻ ms/ds	Thiomersal	max 6 x 2	Non
Hyal-drop UD	Bausch & Lomb	C	HNa 0.2%, NaCl, KCl, PO ₄ ⁻ ms/ds	Ø Conservateur	max 6x 2	Non
Hypotears	Novartis Pharma	C	OHP, Glucose, Macrogolum 400	CB	1-2 gttes au besoin	Oui
Isopto Tears	Alcon	C	Hypromellose	CB	1-2 gttes au besoin	Oui
Lacrinorm	Bausch & Lomb	G	Carbomère 980	CB	2-4 x 1	Oui
Lacrinorm F UD	Bausch & Lomb	C	Carbomère 980	Ø Conservateur	2-4 x 1	Oui
Lacrycon	Pfizer	G	AH, Carbomère 980, Glycérol	Ø Conservateur	max 8 x 1	Non
Lacryvisc	Alcon	G	Carbomère 974	CB	4 x 1	Oui
Lacryvisc SE	Alcon	G	Carbomère 974	Ø Conservateur	4 x 1	Oui
Liquitears	Allergan	C	OHP	CB	1gtte au besoin	Non
Oculac	Novartis Pharma	C	Polyvidone K25	CB	max 4 x 1	Oui
Oculac-SDU	Novartis Pharma	C	Polyvidone K25	Ø Conservateur	max 4 x 1	Oui
Protagent	Alcon	C	Polyvidone K25	CB	4-5 x 1	Oui
Protagent SE	Alcon	C	Polyvidone K25	Ø Conservateur	4-5 x 1	Oui
Siccafluid	Théa Pharma	G	Carbomère 974, OHP	CB	1-4 x 1	Oui
Tears Naturelle	Alcon	C	Hypromellose, Dextran 70	Polyquad	1-2 gttes au besoin	Non
Viscotears	Novartis Pharma	G	Carbomère 980	Cétrimide	3-4 x 1	Non
Vislube	TRB Chemedica	C	HNa, NaCl, KCl, MgCl, CaCl, PO ₄ ⁻ ms, citrate de Na	Ø Conservateur	4x 1-2	Non
Vismed	TRB Chemedica	C	HNa, NaCl, KCl, MgCl, CaCl, PO ₄ ⁻ ms, citrate de Na	Ø Conservateur	1-2 gttes au besoin	Non

AH = Acide hyaluronique, C = Collyre, CB = Chlorure de benzalkonium, CM = Caisse Maladie, CMC = Carboxyméthylcellulose (carmellose), ds = disodique, G = Gel, GC = Gluconate de chlorhexidine, HNa = Hyalonurate de sodium, max = maximum, ms = monosodique, OHP = Alcool polyvinyle, Ø = sans

Tableau 21. Comparaison des stimulants muscariniques utilisés dans le syndrome de Sjögren

	Pilocarpine	Cevimeline
Forme galénique	Comprimé	Capsule
Dosage	5 mg	30 mg
Demi-vie	1 heure	5 heures
Pic d'efficacité	1 heure	1.5 – 2 heures
Affinité de liaison au AChR-M3	1.2 M ^a	4.6 M ^a
Activité sur ACh R-M1	+	+
Activité sur ACh R-M4	+	-
Effets secondaires muscariniques ≥10% (%)	Diaphorèse (11-43) Nausées (12) Pollakiurie (10) Rhinite (10) Diarrhées (9)	Diaphorèse (18-67) Nausées (14) Pollakiurie (12) Rhinite (11) Diarrhées (10)

AChR-M1,-M3,-M4 = Récepteur cholinergique muscarinique de type 1, 3, 4

^a Concentration pour l'inhibition de 50% de liaison de ³H benzilate de quinuclidinyl dans les cellules ovariennes transfectées de hamster chinois.

Tableau 22. Etudes avec la pilocarpine ou la cevimeline dans le traitement du syndrome de Sjögren

Auteur	Dessin	Patient	n	Agoniste	Dosage (mg/j)	Résultats	p
Fox PC, 1986	DA, PC, C	SS-1 SC	6	Pilocarpine	P vs 1x 5	↓ Xérostomie ↑ Flux salive 10x	
Rhodus NL, 1991	SA, PC	SS-1 SS-2	9	Pilocarpine	P vs 2x sol à 2% (=2x 5)	↑ Flux salive total ↑ Flux parot stimul	<0.05 <0.01
Fox PC, 1991	DA, PC, C	SS-1 SS-2 autres	39	Pilocarpine	P vs 3x 5	↑ Flux salive 26/39	
Vivino FB, 1994	DA, PC, MC	SS	11	Pilocarpine	Inconnu	↑ Flux saliv moyen ↓ Xérostomie 9/11	<0.08
Rhodus NL, 1997	O	SS-1 SS-2	18	Pilocarpine	1x 5	↑ Flux salive 2x	
Papas AS, 1998	DA, PC	SS	60	Pilocarpine	P vs 4x 5	↓ Xérostomie (EVA) ↑ Flux salive	<0.005
Nelson JD, 1998	R, DA, PC, MC	SS-1	256	Pilocarpine	P vs 4x 5 – 4x 7.5	↓ Xérostomie (EVA) ↑ Flux salive ↓ Xérophtalm(EVA)	≤0.0001 ≤0.0001 ≤0.0259
Vivino FB, 1999	R, DA, PC, MC	SS-1 SS-2	373	Pilocarpine	P vs 4x 2.5 vs 4x 5	↓ Symptômes yeux et bouche ↑ Flux salivaire	≤0.05 <0.001
Tsifetaki N, 2003	R, PC	SS-1	85	Pilocarpine	P vs 2x 5	↓ Symptôme (EVA) ↓ Rose Bengale	<0.05 <0.05
Petrone D, 2002	R, DA, PC, MC	SS-1 SS-2	197	Cevimeline	P vs 3x 15 vs 3x 30	↓ Xérostomie ↓ Xérophtalmie ↑ Flux salivaire ↑ Flux lacrymal	<0.001 <0.05 <0.01 <0.05
Fife RS, 2002	R, PC	SS-1 SS-2	75	Cevimeline	P vs 3x 30 vs 3x 60	↓ Xérostomie ↓ Xérophtalmie	<0.05 <0.05
Ono M, 2004	R, DA, PC, MC	SS-1	60	Cevimeline	P vs 3x 20 vs 3x 30	↑ dynamique des larmes Amélioration globale (yeux)	<0.05 <0.001

DA = double aveugle, EVA = échelle visuelle analogique, MC = multicentrique, n = nombre de patients,
O = ouvert, P = placebo, PC = contrôlé par placebo, R = randomisé, SA = simple aveugle,
SC = sialdénite chronique non-spécifique, SS = syndrome de Sjögren sans précision si primaire ou secondaire,
SS-1 = syndrome de Sjögren primaire, SS-2 = syndrome de Sjögren secondaire,
↑ = Augmentation, ↓ = Diminution.

Tableau 23. Tests faits rapportés aux tests positifs dans le collectif entier (n=89)

Tests positifs	Tests faits					
	1	2	3	4	5	6
1	2	1	5	0	1	2
2	-	1	8	3	1	6
3	-	-	10	5	3	2
4	-	-	-	3	12	4
5	-	-	-	-	9	6
6	-	-	-	-	-	5

Un test = un ensemble d'éléments anamnestiques, cliniques ou d'exams complémentaires permettant d'obtenir 1 point selon les critères de classification européens pour le SS (Vitali C, 1993).

Nombre maximum de points par patient = 6. Patient avec ≥ 4 points = SS.

Zones : gris clair = SS possible ; gris moyen = SS confirmé ; gris foncé = SS exclu

Tableau 24. Comparaison des tests effectués chez les patients avec syndrome de Sjögren

	Primaire (n=27) Tests faits %	Secondaire (n=12) Tests faits %	p-value
Xérophtalmie	100.0	100.0	n.s.
Xérostomie	100.0	100.0	n.s.
Test de Schirmer	96.3	83.3	n.s.
Sialométrie	77.8	83.3	n.s.
Biopsie glandes salivaires	74.0	58.3	n.s.
FAN	100.0	100.0	n.s.
SSA	100.0	100.0	n.s.
SSB	100.0	91.7	n.s.
FR	81.5	83.3	n.s.
Raynaud	29.6	25.0	n.s.
Anti-ADN natif	100.0	91.7	n.s.
ENA autre que SSA/SSB*	96.3	91.7	n.s.
Cryoglobulines	81.5	75.0	n.s.
C4	88.9	91.7	n.s.
Bêta2-microglobuline	63.0	25.0	n.s.
Dosage gammaglobulines	96.3	91.7	n.s.
Gammaglob. monoclonale	100.0	83.3	n.s.
Dosage TSH	59.3	16.7	< 0.05
Stix urinaire	55.6	75.0	n.s.

* ENA = anti-nucléoprotéines avec dépistage SSA, SSB, Sm, RNP, SCI 70, JO-1 par Elisa
p-value selon un test du chi-carré, n.s. = non significatif

Tableau 25. Caractéristiques des patients avec syndrome de Sjögren - Nombre de tests positifs en fonction du nombre de tests faits

	Primaire Tests positifs/Test faits nombres absolus	Secondaire Tests positifs/Test faits nombres absolus	p-value
Xérophtalmie	25/27	12/12	n.s.
Xérostomie	25/27	11/12	n.s.
Schirmer pathologique*	23/26	8/10	n.s.
Sialométrie pathologique*	20/21	10/10	n.s.
Biopsie pathologique*	10/20	1/7	n.s.
FAN positif	23/27	10/12	n.s.
SSA positif	15/27	7/12	n.s.
SSB positif	12/27	4/11	n.s.
FR positif	9/22	3/10	n.s.
Raynaud	+	+	n.d.
Anti-ADN natif	0/27	2/11	n.s.
[#] ENA autre que SSA/SSB	6/26	3/11	n.s.
Cryoglobulines	2/22	3/9	n.s.
C4 abaissé	1/24	5/11	<0.05
Bêta2-microglobuline	12/27	2/3	n.s.
Hypergammaglobulinémie	17/26	7/11	n.s.
Gammaglob. Monoclonale	1/27	1/10	n.s.
TSH augmentée	0/16	0/2	n.s.
Urines alcalines	3/15	4/9	n.s.

* selon critères européens de 1993 (révisés 2002)

+ informations sur Raynaud seulement chez 8 patients primaires et 3 patients secondaires

[#] ENA = anti-nucléoprotéines avec dépistage SSA, SSB, Sm, RNP, SCI 70, JO-1 par Elisa

p-value selon un test du chi-carré, n.s. = non significatif, n.d. = non déterminé

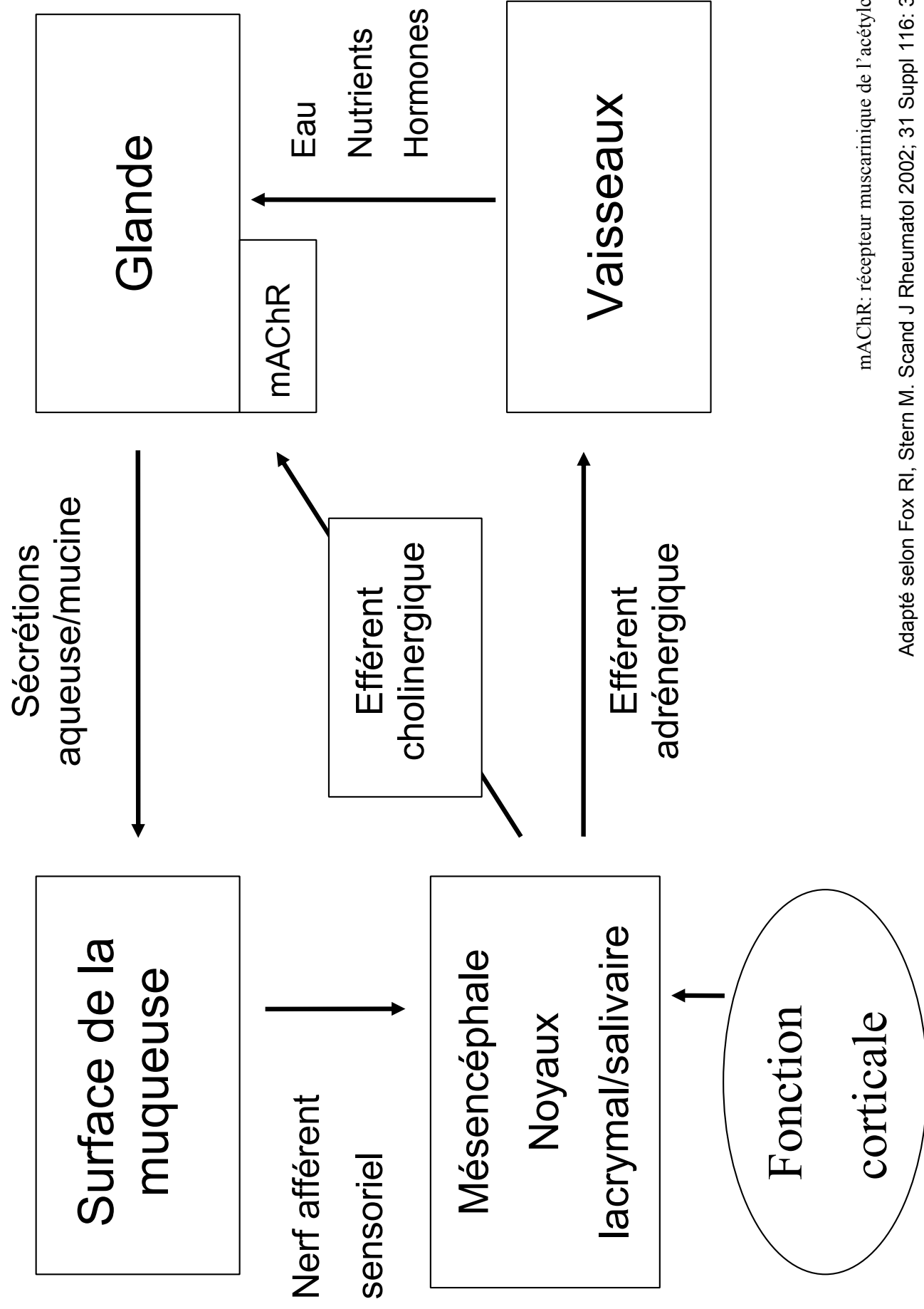
Tableau 26. Performance diagnostique d'un taux d'IgG élevé (>13.18g/l) pour un résultat de biopsie de glande salivaire accessoire positif

	Biopsie +	Biopsie -		
IgG élevés	5	9	Valeur prédictive positive	35.7%
IgG normales	1	10	Valeur prédictive négative	90.9%
	Sensibilité	Spécificité		
	83.3%	52.6%		

Tableau 27. Performance diagnostique d'un taux d'IgG élevé (>13.18g/l) pour un diagnostic de syndrome de Sjögren

	Syndrome de Sjögren oui	Syndrome de Sjögren non		
IgG élevés	22	6	Valeur prédictive positive	78.6%
IgG normales	14	6	Valeur prédictive négative	30.0%
	Sensibilité	Spécificité		
	61.1%	50.0%		

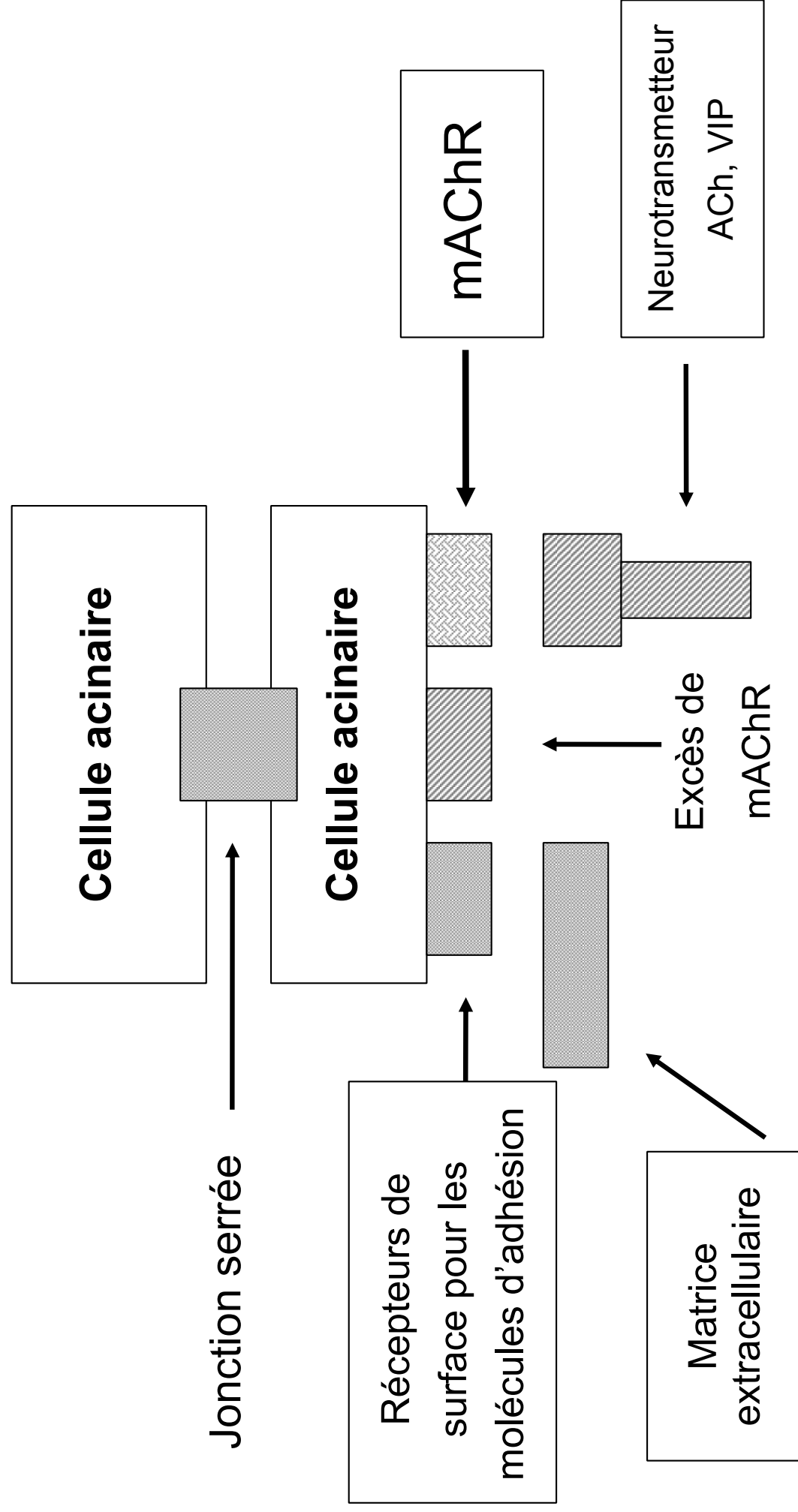
Fig 1: Représentation schématique du contrôle normal de la fonction glandulaire lacrymale et salivaire



mAChR: récepteur muscarinique de l'acétylcholine

Adapté selon Fox RI, Stern M. Scand J Rheumatol 2002; 31 Suppl 116: 3-13

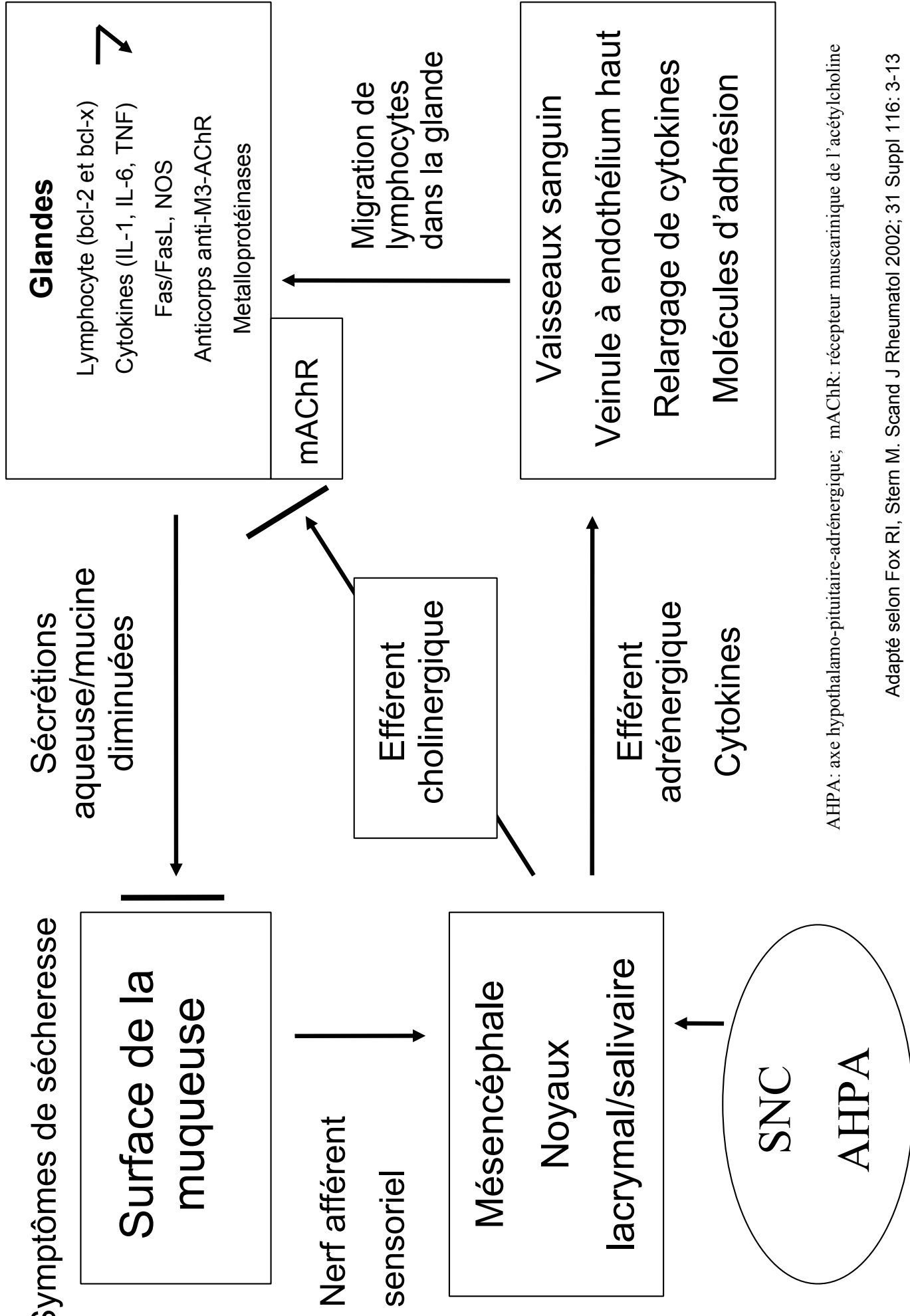
Fig 2: Diagramme de la régulation de la fonction sécrétoire des cellules acinaires des glandes salivaires



mACHR: récepteur muscarinique de l'acétylcholine; ACh: Acétylcholine; VIP: Vasoactive Intestinal Peptide

Adapté selon Fox RI, Stern M. Scand J Rheumatol 2002; 31 Suppl 116: 3-13

Fig 3: Représentation schématique du syndrome de Sjögren



AHPA : axe hypothalamo-pituitaire-adrénargique; mAChR: récepteur muscarinique de l'acétylcholine

Adapté selon Fox RI, Stern M. Scand J Rheumatol 2002; 31 Suppl 116: 3-13

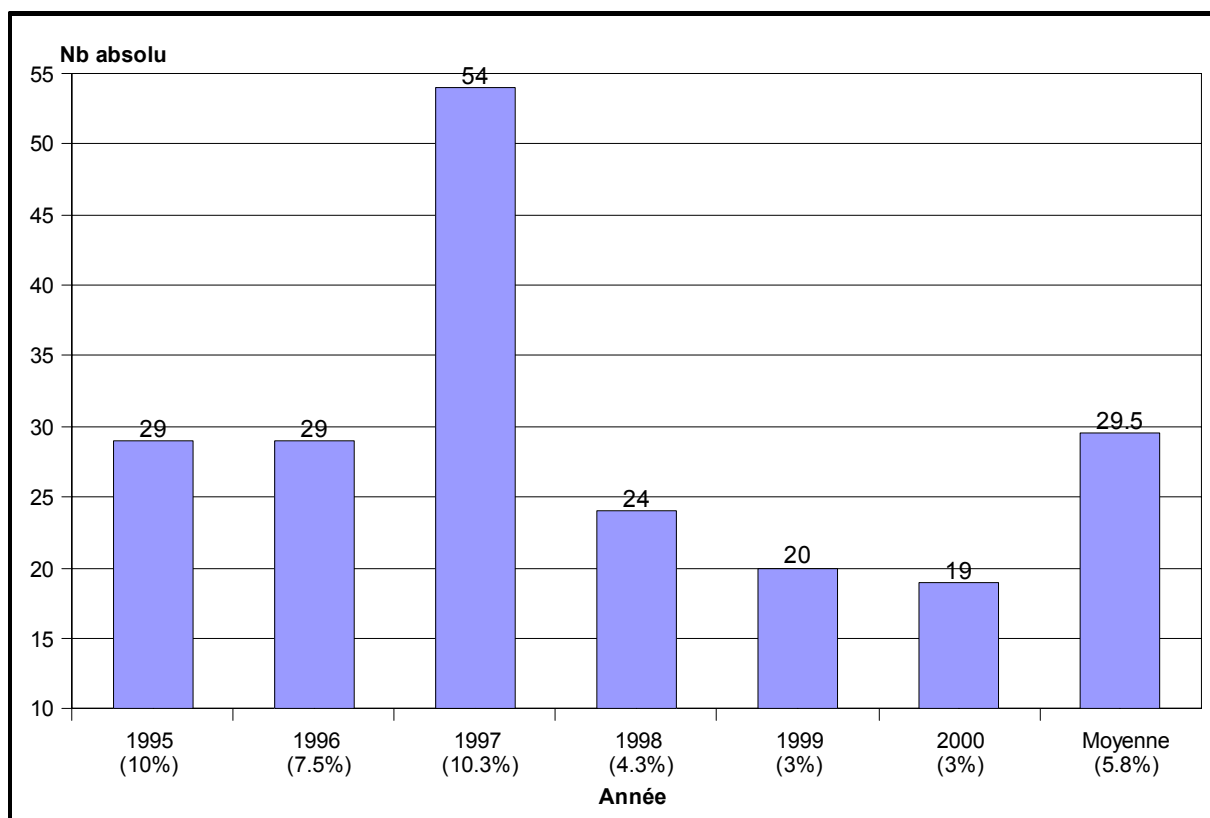
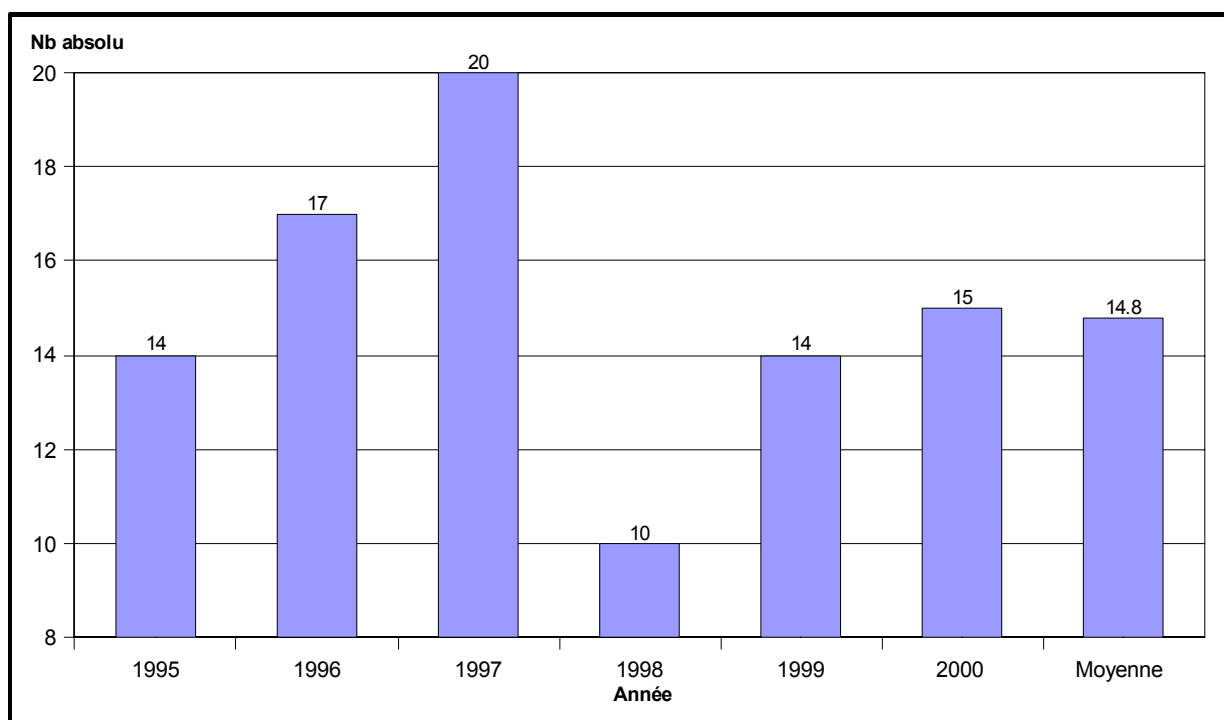
Figure 4. Nombre de consultations annuelles (n=177)**Figure 5. Nombre de nouveaux cas annuels (n=89)**

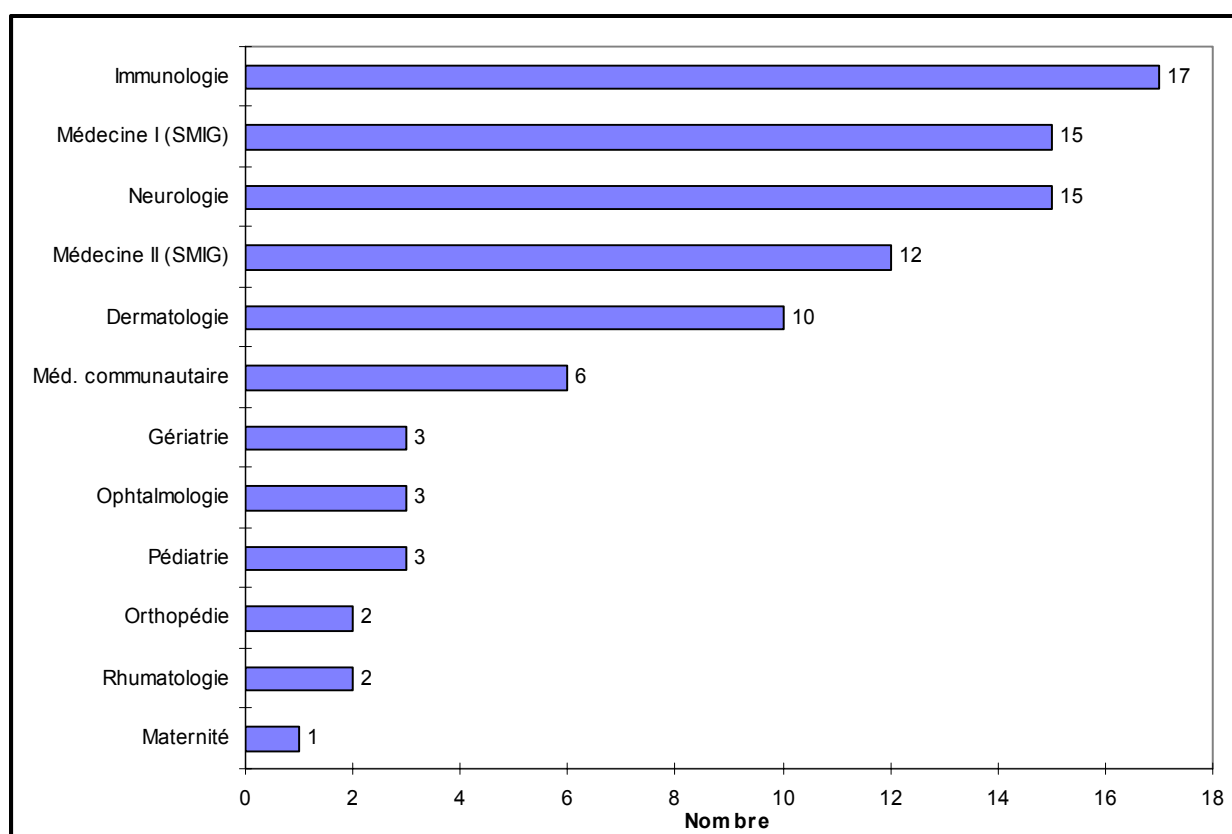
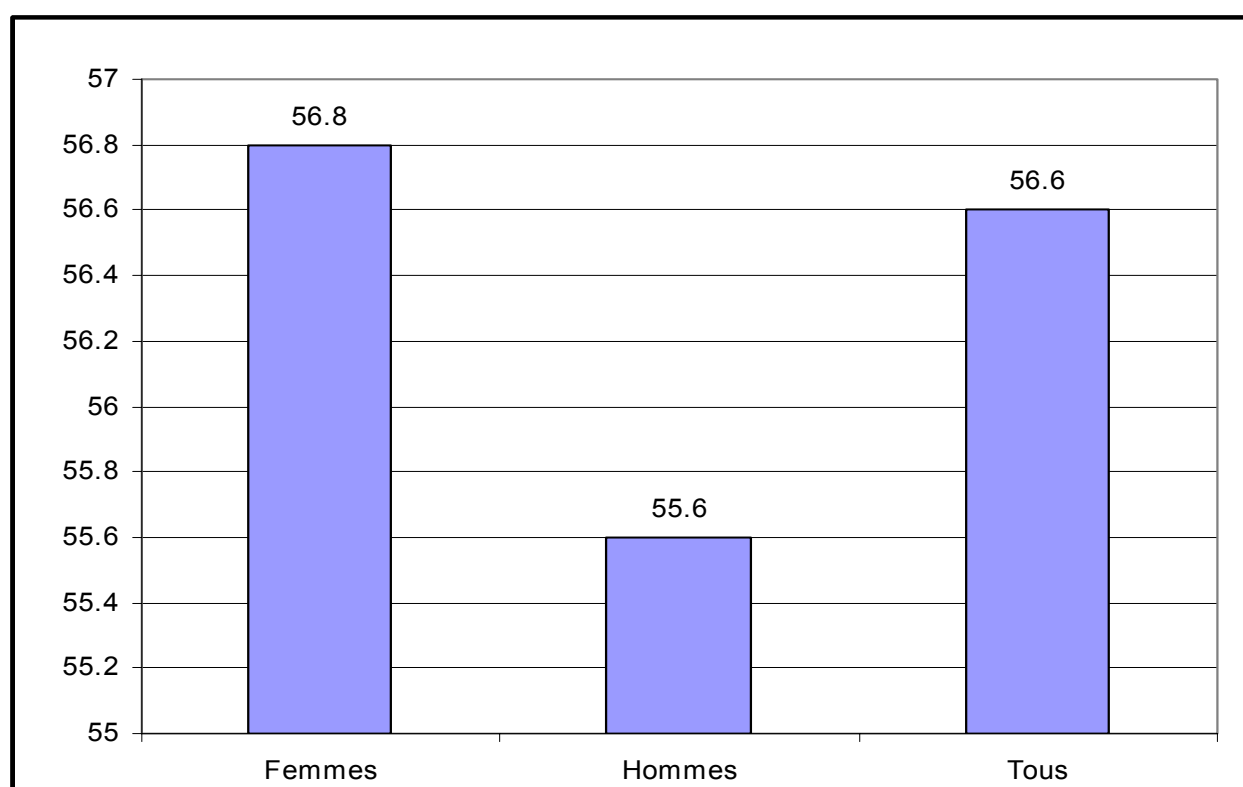
Figure 6. Provenance des patients par service (n=89)**Figure 7. Age moyen lors de la consultation (n=89)**

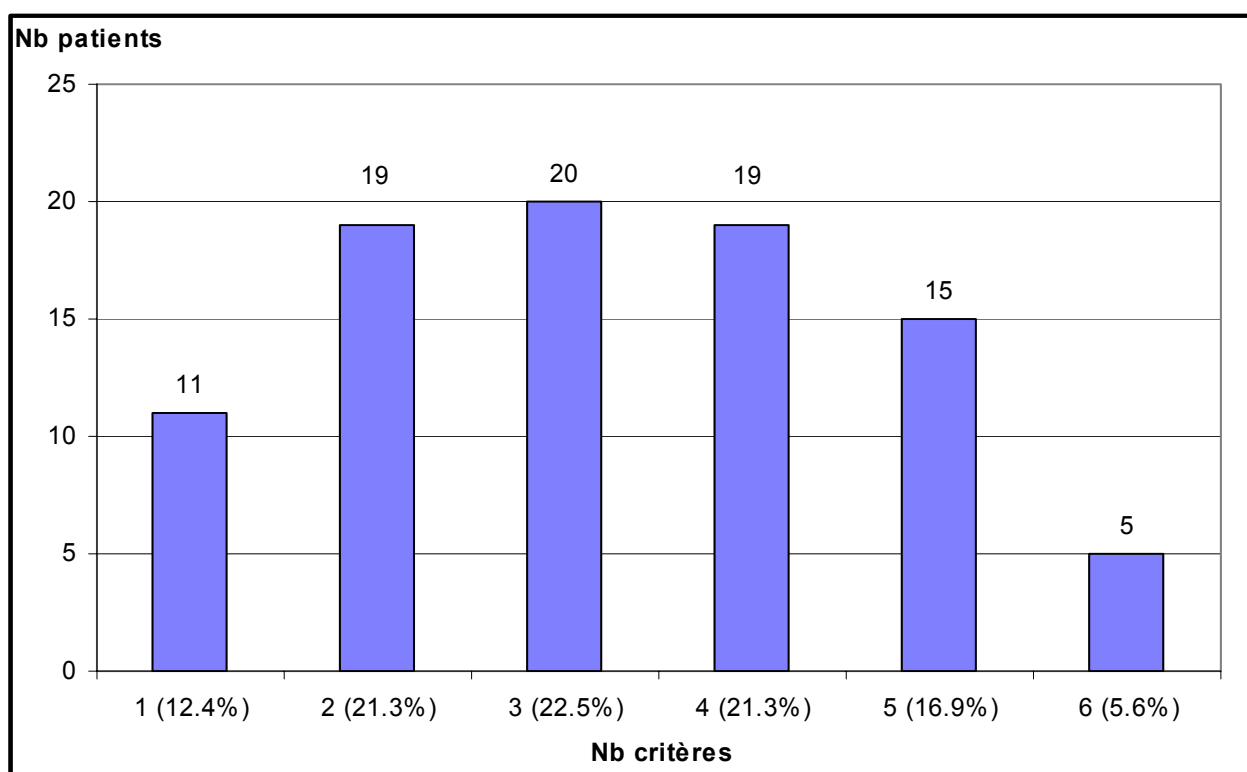
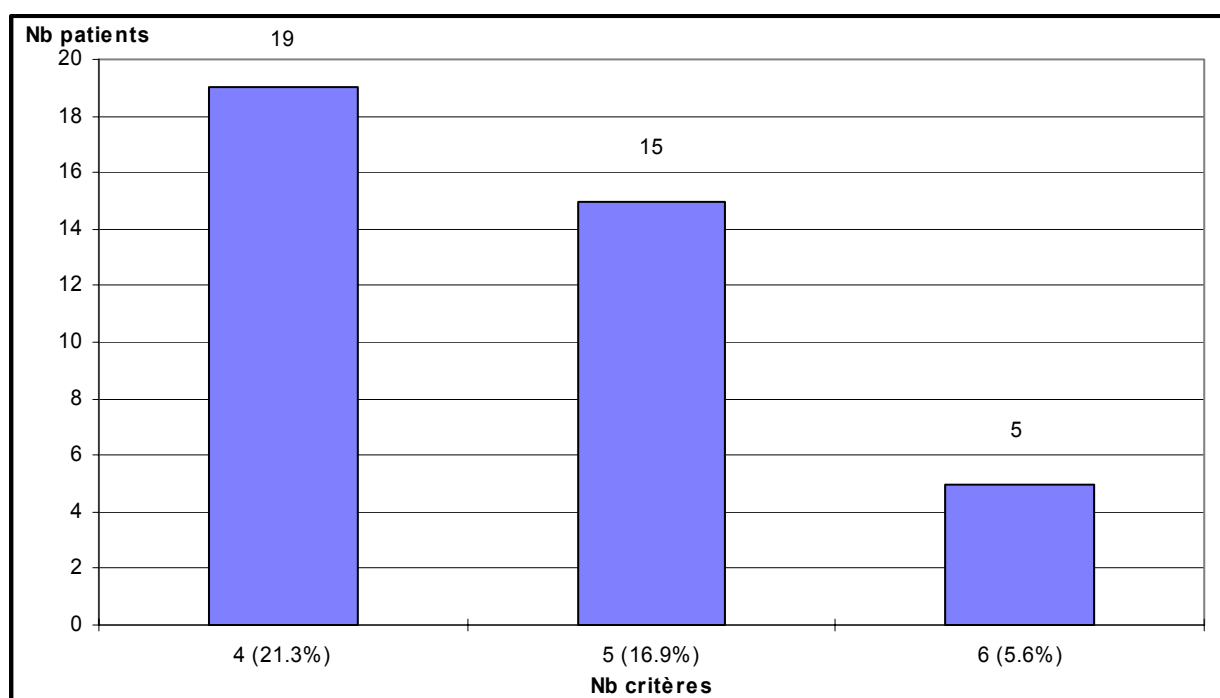
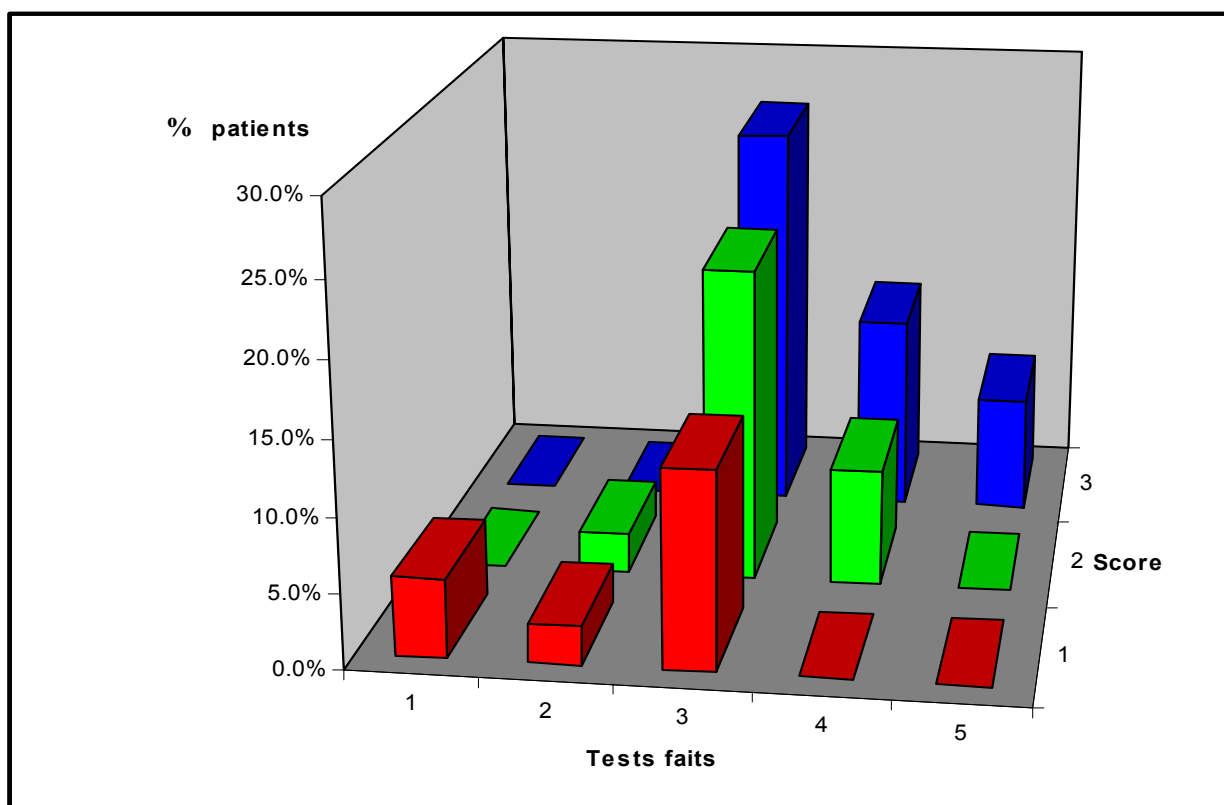
Figure 8. Nombre de critères de classification positifs par patient inclus (n=89)**Figure 9. Répartition des patients avec syndrome de Sjögren en fonction du nombre de critères de classification positifs (n=39)**

Figure 10. Patients avec classification incertaine (n=38)



Score = Nombre de critères positifs selon la classification européenne du SS (Vitali C, 1993)

Un test fait = un ensemble d'éléments anamnestiques, cliniques ou d'examens complémentaires permettant d'obtenir 1 point selon les critères de classification européens pour le SS (Vitali C, 1993).

Figure 11. Tests non faits chez les patients avec classification incertaine (n=38)

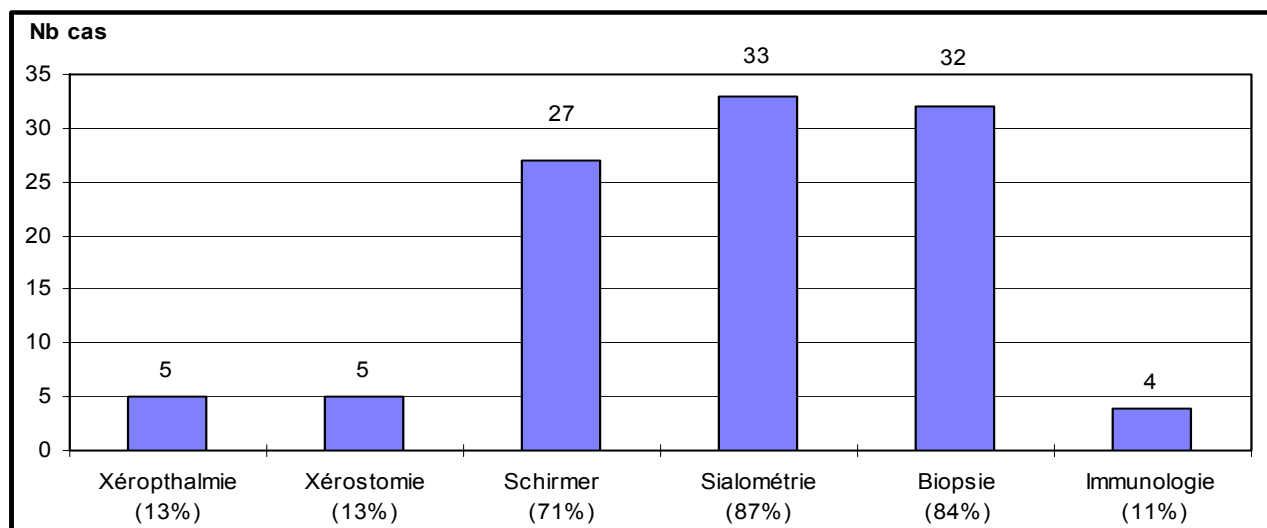


Figure 12. Age moyen des patients avec syndrome de Sjögren au moment du diagnostic (n=39)

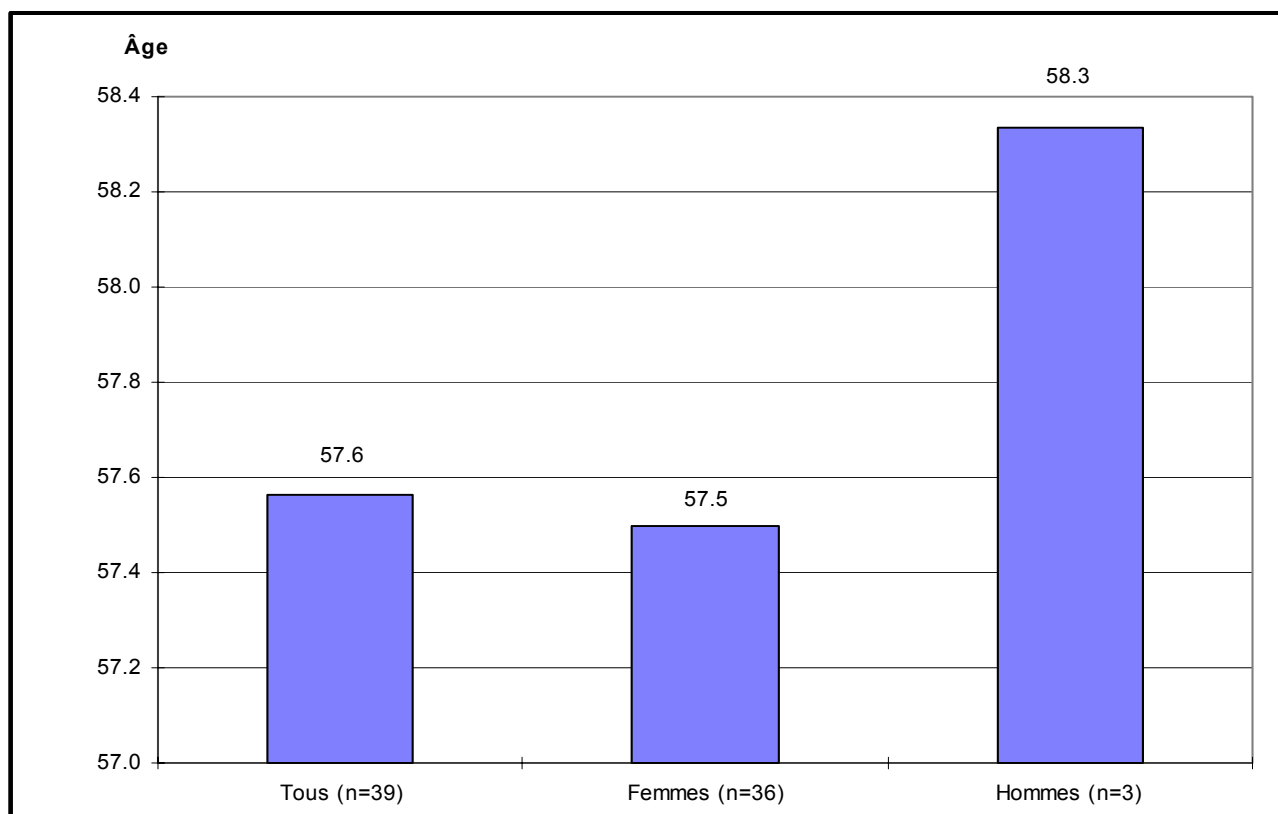


Figure 13. Age moyen des patients avec syndrome de Sjögren lors de la consultation d'Immunologie clinique (n=39)

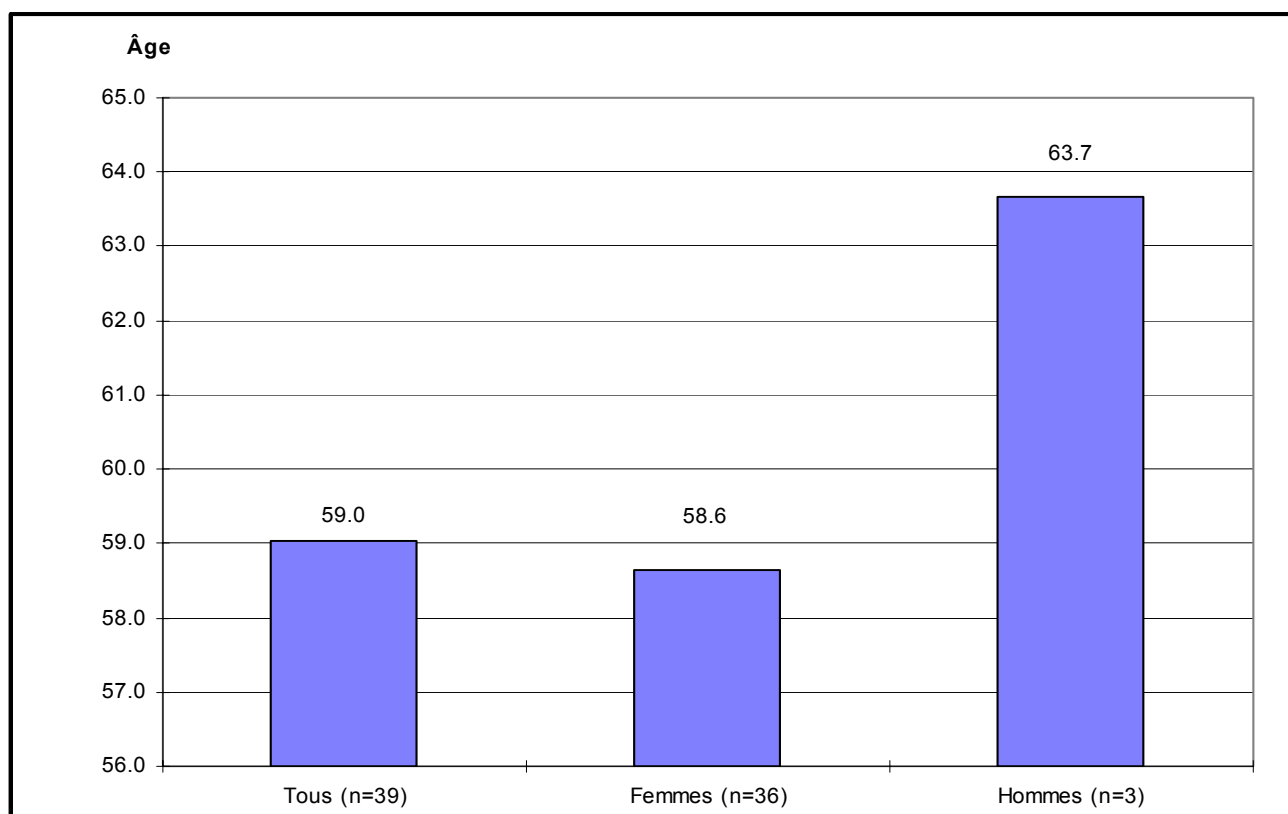


Figure 14. Répartition des formes primaires et secondaires (n=39)

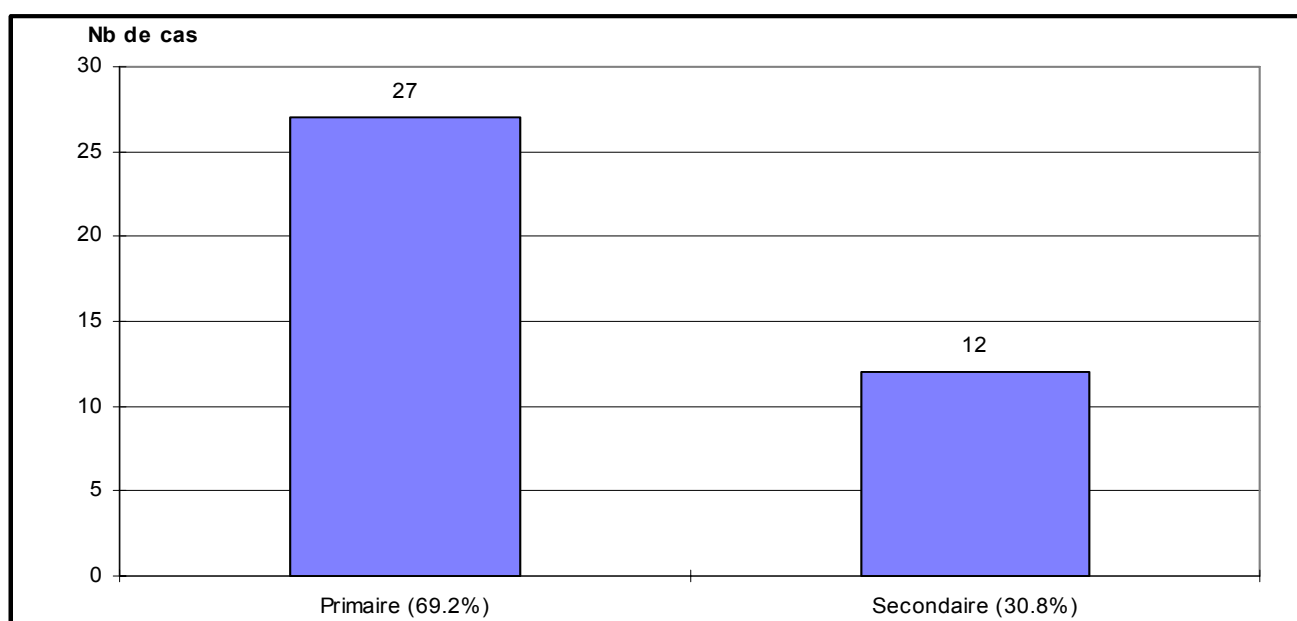


Figure 15. Syndrome de Sjögren secondaire – Maladie sous-jacente (n=12)

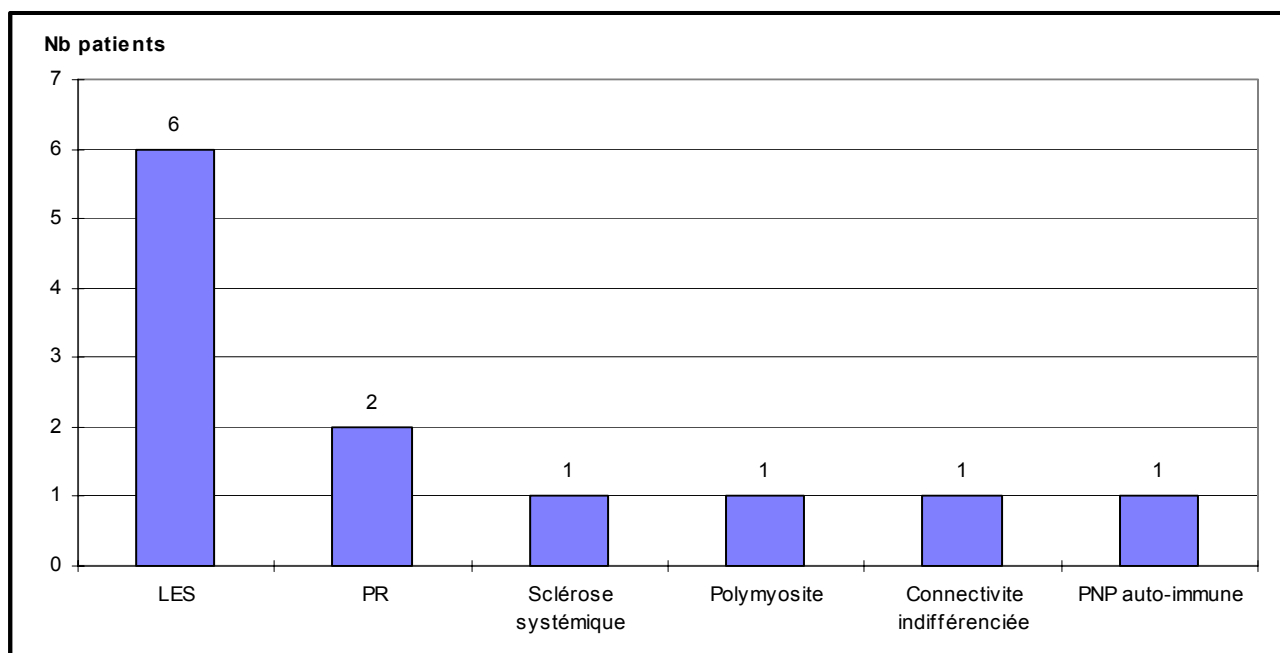


Figure 16. Atteinte d'organes dans les différentes formes de syndrome de Sjögren (n=39)

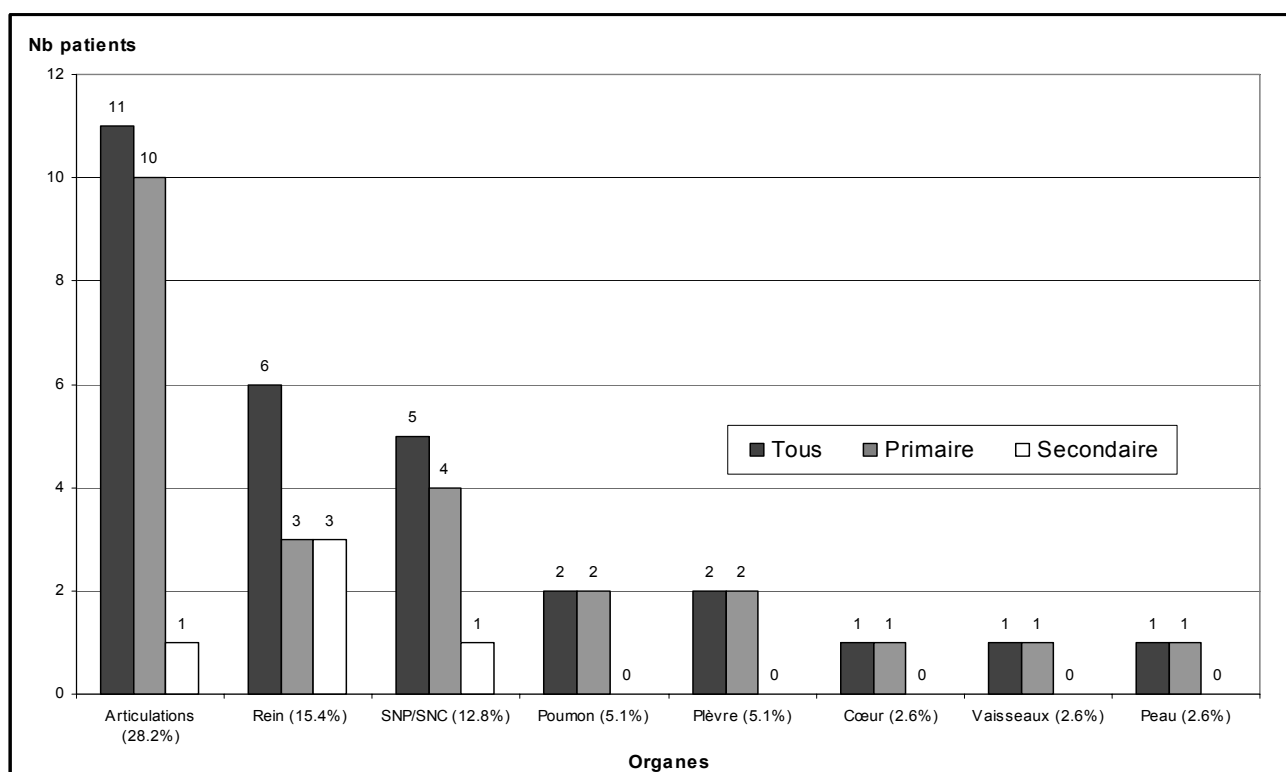


Figure 17. Traitement entrepris chez les patients avec un syndrome de Sjögren primaire (n=27)

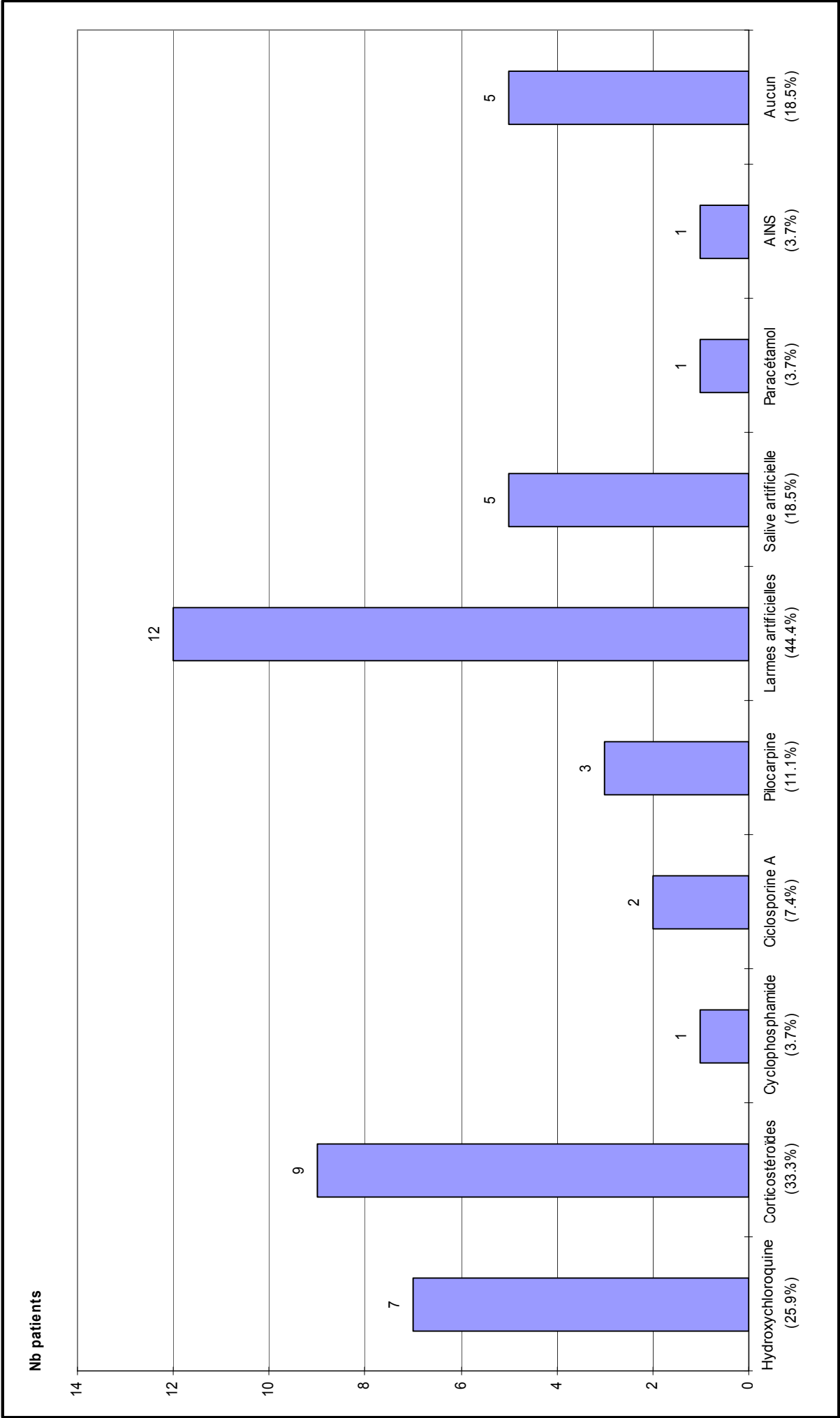


Figure 18. Traitement entrepris chez les patients avec un syndrome de Sjögren secondaire (n=12)

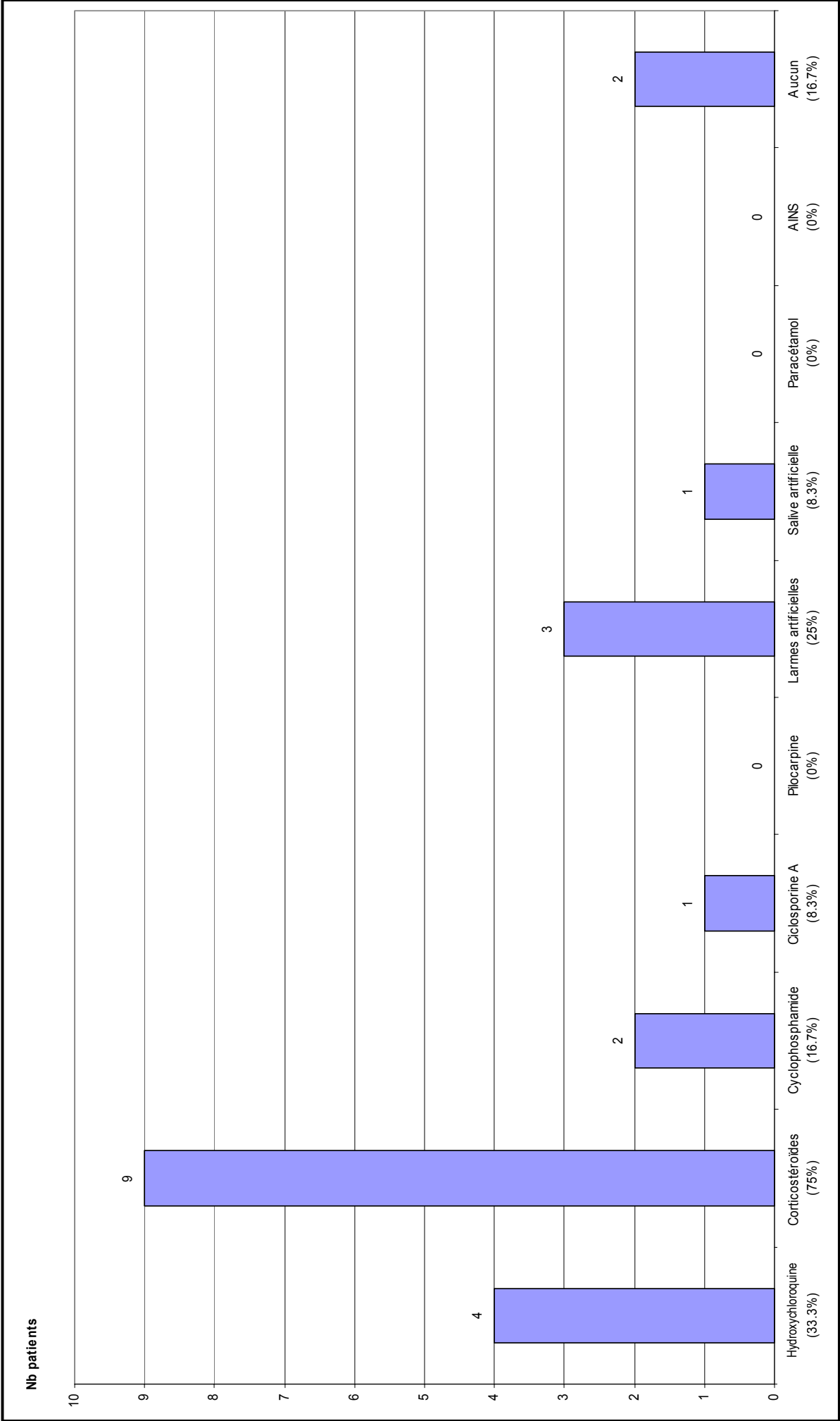


Figure 19. Médicaments utilisés chez les patients non classés de syndrome de Sjögren (n=16)

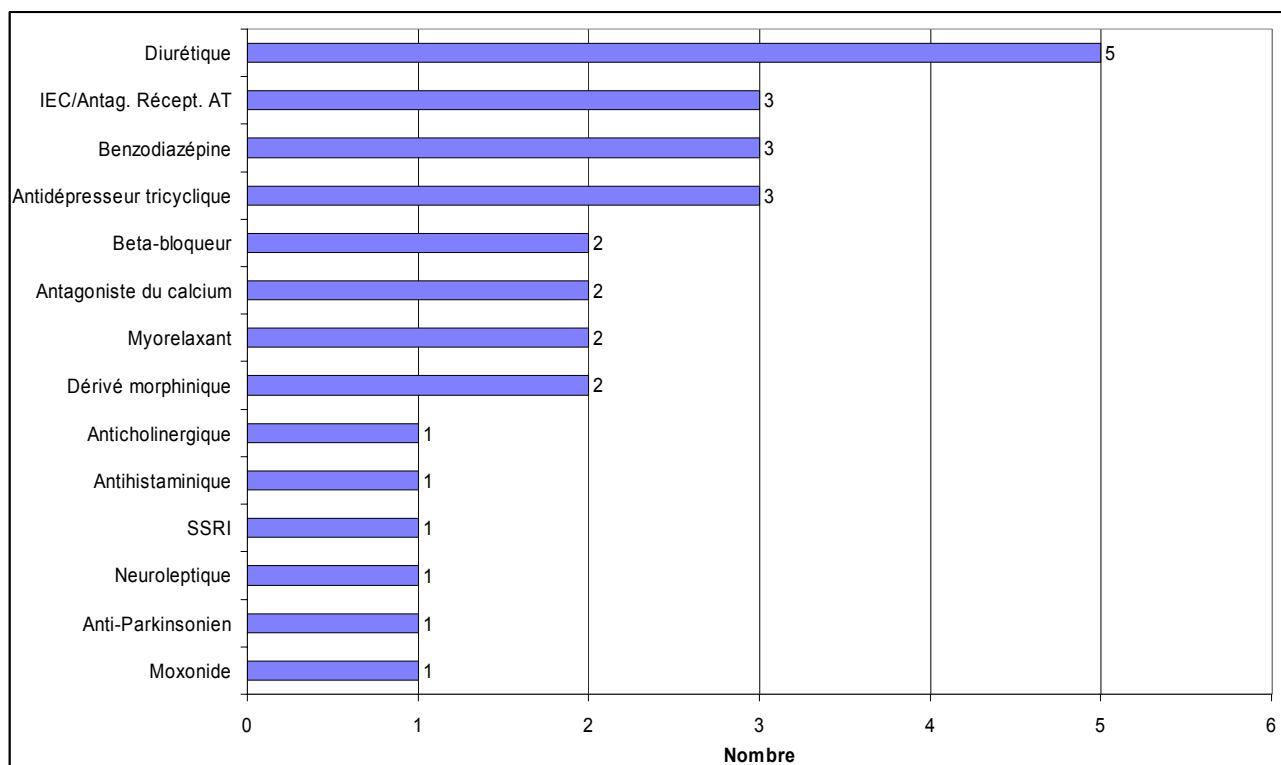


Figure 20. Médicaments utilisés par les patients ayant un syndrome de Sjögren en dehors du traitement spécifique (n=16)

