

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2013

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

PONCE Elodie
Née le 03/01/84 à Montmorency

Présentée et soutenue publiquement le 24 Octobre 2013

TITRE

Analyse de la prescription des biopsies des glandes salivaires accessoires pour le diagnostic
de syndrome de Gougerot-Sjögren en Médecine Interne au CHU de Tours :
Etude rétrospective 2009-2012

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Maillot

Membres du jury : Monsieur le Professeur Guyétant

Monsieur le Professeur Constans

Madame le Docteur Ferreira-Maldent

Table des matières

INTRODUCTION.....	3
METHODES	5
1-Description de l'étude	5
2-Critères d'évaluation	6
3-Analyses statistiques	7
RESULTATS	8
1-Nombre des BGSA réalisées	8
2-Résultats anatomopathologiques	8
3-Caractéristiques démographiques et cliniques des patients.....	9
4-Diagnostics suspectés et confirmés	11
5-Résultats des analyses statistiques.....	11
1) BGSA et suspicion diagnostique de SGS	11
2) BGSA et suspicion diagnostique de SGS, sarcoidose, amylose et des différentes associations de diagnostics.....	12
3) BGSA et suspicion de 1, 2 ou 3 diagnostics	12
4) BGSA et atteinte mono ou multi-organes	12
5) BGSA et syndrome sec	12
6) BGSA et syndrome sec + atteinte multi-organes	12
7) BGSA et type d'atteinte d'organe	13
8) BGSA et AEG et/ou asthénie	13
9) BGSA et syndrome de Raynaud	13
10) BGSA et critères immunologiques chez les patients atteints de SGS.....	13
DISCUSSION	14
1-Points forts de l'étude.....	14
2-Comparaison par rapport aux précédentes études	14
1) Résultats anatomopathologiques.....	14
2) Comparaison des patients par rapport aux précédentes études	15
3) Comparaison des résultats de sensibilité, de spécificité, de VPP et VPN par rapport aux autres études	15
4) Comparaison des résultats des analyses statistiques par rapport aux autres études...	16

5) Conséquences sur la pratique clinique	18
3-Points faibles de l'étude	18
CONCLUSION	21
REFERENCES.....	22
ANNEXES	25

INTRODUCTION

La biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) est un examen de routine qui est prescrit principalement pour contribuer au diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS). Dans le SGS, l'analyse anatomopathologique des glandes salivaires accessoires permet de mettre en évidence un infiltrat lymphoïde, évalué semi-quantitativement par le score de Chisholm et Mason (Annexe 1)(1). Pour le diagnostic de SGS, seuls les scores de 3 ou 4 sont pris en considération. La BGSA peut également apporter des éléments diagnostiques en faveur d'une sarcoïdose ou d'une amylose. Pour la sarcoïdose, la lésion anatomopathologique de base est le granulome constitué de cellules épithélioïdes, de cellules géantes de type Langerhans, de petits lymphocytes et typiquement dépourvu de nécrose caséuse et de cellules de l'inflammation aiguë (polynucléaires neutrophiles et éosinophiles). Pour l'amylose, le diagnostic positif repose sur la présence de dépôts éosinophiles pâles, anhistes qui prennent, après la coloration par le rouge Congo, un aspect biréfringent en lumière polarisée montrant un dichroïsme caractéristique vert orangé. La BGSA peut exceptionnellement retrouver des infiltrats pathologiques de lymphome B de type MALT, le plus souvent de faible grade (2), ce qui est d'autant plus intéressant que les patients atteints d'un SGS sont plus à risque de développer un lymphome. Les glandes salivaires accessoires peuvent être atteintes au cours de la GVH (Graft-Versus-Host) aiguë (77% des cas) ou chronique (100% des cas)(3) et également dans le syndrome d'hyperIgG4(4).

Le SGS est une exocrinopathie auto-immune caractérisée par l'association d'un syndrome sec et de manifestations systémiques « extra-glandulaires » de nature immuno-inflammatoire comme des arthralgies, un phénomène de Raynaud, plus rarement des signes cutanés ou neurologiques de vascularite, ou encore des manifestations pulmonaires, rénales ou hématologiques. Le syndrome sec se manifeste par une kérato-conjonctivite sèche, une xérostomie et/ou une sécheresse de la peau, des muqueuses génitales ou des voies aériennes supérieures. Classiquement, on distingue le SGS primitif qui est isolé et le SGS secondaire qui lui est associé à une connectivite (Annexe 2) et souvent au second plan de la symptomatologie. Il s'agit de deux maladies différentes, distinctes par des éléments cliniques, biologiques et immunologiques. Douze classifications réunissant des critères diagnostiques du SGS ont été proposées depuis 1965. Les plus utilisés sont les critères diagnostiques de Vitali(5) (Annexe 3), de l'American European Consensus Group (AECG)(6) (Annexe 4) et

plus récemment de l'ACR(7) (Annexe 5). Le traitement comprend le traitement symptomatique du syndrome sec par des larmes artificielles, des substituts salivaires, des médicaments sécrétagogues, et le traitement des manifestations extra-glandulaires par de l'Hydroxychloroquine dans la polyarthrite, une corticothérapie en cure courte en cas de tuméfactions volumineuses et douloureuses des glandes salivaires principales, et parfois des échanges plasmatiques et des immunosuppresseurs (Cyclophosphamide). Les immunosuppresseurs ne sont utilisés qu'en cas de manifestations graves du SGS car ils augmentent le risque de lymphome chez ces patients déjà à risque. Le SGS évolue lentement mais ses complications sont cependant parfois redoutables.

Les glandes salivaires regroupent les glandes salivaires accessoires (microscopiques) tapissant la muqueuse buccale et trois paires de glandes salivaires principales (macroscopiques) qui sont les glandes sublinguales et les glandes parotides. La BGSA se fait classiquement au niveau de la zone de la lèvre inférieure un peu latéralisée, par une incision après une anesthésie locale, puis par une traction des lobules glandulaires (Annexe 6). La technique diffère selon les médecins (asepsie ou non, suture ou non). C'est un examen simple, rapide, peu coûteux et avec de rares complications(8) à type d'hypoesthésie résiduelle et d'hémorragies.

La BGSA est principalement demandée par les médecins internistes, les rhumatologues, les dermatologues, les neurologues, les cardiologues, les ophtalmologistes et les pneumologues. Elle est pratiquée par les médecins prescripteurs eux-mêmes, comme c'est le cas au CHU de Tours, ou bien par les stomatologues. Cette prescription s'est « banalisée ».

Nous avons souhaité étudier l'intérêt de la BGSA dans un service de Médecine Interne, service connu pour ses bonnes conduites en termes de démarche diagnostique. Ainsi nous avons voulu, dans une étude rétrospective sur 4 années (2009-2012), mesurer la rentabilité des BGSA demandées par les médecins internistes du CHU de Tours, et déterminer la sensibilité et la spécificité de la BGSA, notamment pour le diagnostic du SGS. Nous avons également voulu déterminer si certains critères cliniques ou biologiques étaient prédictifs d'une BGSA positive, et tout spécialement pour le diagnostic de SGS.

METHODES

1-Description de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, exhaustive, sur toutes les BGSA prescrites par les médecins du service de Médecine Interne du CHU de Tours sur une période de 4 ans (du 1^{er} janvier 2009 au 10 octobre 2012). Les BGSA de cette période ont pu être recensées à partir du logiciel Diamic® du service d'anatomopathologie du CHU de Tours. Pour chaque biopsie, ont été collectées, à partir du dossier médical des patients concernés, des données épidémiologiques, cliniques, biologiques et anatomopathologiques (Annexe 7). Le syndrome sec a été retenu sur l'interrogatoire et/ou anomalie au test de Schirmer et/ou anomalie au test salivaire. L'atteinte d'un ou plusieurs organes a été retenue sur la présence de symptômes décrits par le patient et/ou d'anomalie(s) retrouvée(s) à l'examen physique et/ou retrouvée(s) aux examens complémentaires. Nous avons fait la distinction entre le fait d'avoir aucune atteinte d'organe, une seule atteinte d'organe (« mono-organe ») ou plusieurs atteintes d'organes (« multi-organes ») et également la présence ou non d'un syndrome sec au sein de ces différents groupes. Nous avons également noté la présence ou non d'une altération de l'état général (AEG) et/ou asthénie (décrite par le patient et/ou objectivée) et d'un syndrome de Raynaud. Sur le plan biologique, nous avons recensé chez les patients la présence ou non de facteurs anti-nucléaires FAN (positivité si taux $\geq 1/160$), d'anticorps antigènes solubles (ENA) (positivité si taux ≥ 10 U/mL), d'anticorps anti-SSA et anti-SSB (positivité si taux ≥ 10 U/mL).

Pour les résultats anatomopathologiques de la BGSA, nous avons recensé la surface de la BGSA, le score de Chisholm et Mason, la présence ou non de granulome tuberculoïde inflammatoire, la présence ou non de dépôts amyloïdes par la coloration au rouge Congo et la conclusion de l'anatomopathologiste regroupée en différents groupes : inflammation chronique non spécifique (soit grade 1 ou 2 de Chisholm et Mason), infiltration lymphocytaire focale (soit grade 3 ou 4 de Chisholm et Mason), BGSA normale, BGSA atrophique (fibrose ou sans inflammation), granulomatose, amylose et BGSA non contributives (exigüe, absence de parenchyme salivaire ou données non communiquées).

Les BGSA dites « positives » signifiaient que les BGSA confirmaient le diagnostic suspecté. Les autres ont été interprétées comme négatives. Nous avons recensé le ou les diagnostic(s) suspecté(s) par les cliniciens prescripteurs avant la BGSA et également, le diagnostic final retenu après la BGSA. Quand les indications de la BGSA n'étaient pas justifiées, nous avons interrogé les prescripteurs eux-mêmes, a posteriori avec le dossier du patient. Le diagnostic final de SGS reposait le plus souvent sur les critères de Vitali ou de l'American European Consensus Group (AECG).

2-Critères d'évaluation

Nous avons évalué plusieurs critères :

- 1- Le diagnostic : le diagnostic retenu est-il le même que le diagnostic suspecté?
- 2- La rentabilité : le nombre de diagnostics suspectés (de 1 à 3) est-il prédictif d'une BGSA positive ? Si oui, pour quelle(s) pathologie(s) ?
- 3- L'atteinte mono-organe ou multi-organes est-elle prédictive d'une BGSA positive ?
- 4- La présence d'un syndrome sec est-elle prédictive d'une BGSA positive? Si oui, pour quelle(s) pathologie(s) ?
- 5- L'atteinte d'un organe particulier est-elle prédictive d'une BGSA positive ? De même, pour la présence d'une AEG et/ou asthénie et d'un syndrome de Raynaud.
- 6- Les critères biologiques : la présence de FAN, ENA, anticorps anti-SSA ou anti-SSB est-elle prédictive d'une BGSA positive ? Si oui, pour quelle(s) pathologie(s)?

3-Analyses statistiques

Toutes les données ont fait l'objet d'analyses statistiques par le logiciel de stat JMP (société SAS, version 7.0.2). Pour le diagnostic de SGS, nous avons calculé la sensibilité et la spécificité de la BGSA ainsi que sa valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN). Nous n'avons retenu que le test exact de Fischer bilatéral pour déterminer une différence significative et si celui-ci n'était pas calculable, nous avons retenu le test du χ^2 .

RESULTATS

1-Nombre des BGSA réalisées

Sur 1561 BGSA réalisées au CHU de Tours de janvier 2009 à octobre 2012, 293 ont été prescrites par un médecin interniste et incluses dans l'étude: 57 en 2009, 74 en 2010, 84 en 2011, 71 en 2012.

2-Résultats anatomopathologiques

Parmi les 293 BGSA considérées, 7 (2.4%) ont été non contributives : prélèvement trop exigü (n=2 soit 1.0%), par l'absence de parenchyme salivaire (n=4 soit 1.4%) et par le manque de données (n=1 soit 0.3%). Les informations relatives à ces BGSA ont été prises en compte dans les analyses. La surface moyenne (n=268) était de 10.2 mm² (0 à 50mm²).

Les conclusions anatomopathologiques ont été regroupées selon la conclusion de l'anatomopathologiste (Tableau 1) et le score de Chisholm et Mason (Tableau 2).

Tableau 1 : Conclusions anatomopathologiques des BGSA (n = 293)

Conclusions anatomopathologiques	n (%)
Inflammation chronique non spécifique (sialadénite chronique)	179 (61,1)
Infiltration lymphocytaire focale	33 (11,3)
Normale	54 (18,4)
Atrophique (fibrose, sans inflammation)	16 (5,5)
Granulome tuberculoïde	3 (1,0)
Amylose	1 (0,3)
Non contributif	7 (2,4)

Tableau 2 : Répartition du score de Chisholm et Mason (n=293)

Score de Chisholm	n (%)
Chisholm 0	4 (1.4)
Chisholm 1	122 (41.6)
Chisholm 2	81 (27.7)
Chisholm 3	22 (7.5)
Chisholm 4	12 (4.1)
Non communiqué	52 (17.8)

En séparant les BSGA en 2 groupes : le groupe BSGA dites « normales » (regroupant les BSGA normales, atrophiques, non contributives) représente 87.4% (n=256) et le groupe BSGA dites pathologiques (regroupant la présence d'infiltrat lymphocytaire focal, des granulomes tuberculoïdes ou des dépôts amyloïdes) représente 12.6% (n=37).

3-Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Au total, 76.9% étaient des femmes (n=224) et 23.5% étaient hommes (n=69), soit un sexe ratio de $\frac{3}{4}$ pour les femmes. Chez les patients suspectés d'avoir un SGS, 80.9% étaient des femmes (n=186) et 19.1% étaient des hommes (n=44).

L'âge moyen était de $54 \pm 17,3$ ans (15-93). Concernant les patients suspectés d'avoir un SGS, l'âge moyen était de $53 \pm 16,1$ ans (19-89).

Les signes fonctionnels et cliniques des patients inclus ont été regroupés dans le tableau suivant (Tableau 3).

Tableaux 3. Signes fonctionnels et cliniques des patients inclus (n=293). Présence ou absence de syndrome sec (n=221)

Signes cliniques	n (%)
Fièvre	28 (9.6)
Atteinte articulaire	131 (44.7)
Atteinte musculaire	39 (13.3)
Atteinte ophtalmologique	36 (12.3)
Atteinte pulmonaire	65 (22.2)
Atteinte neurologique	89 (30.4)
Atteinte cutanée	71 (24.2)
Atteinte digestive	59 (20.1)
Atteinte ganglionnaire	21 (7.2)
Atteinte osseuse	2 (0.7)
Atteinte cardiologique	11 (3.8)
Atteinte néphrologique	11 (3.8)
Atteinte ORL	20 (6.8)
AEG et/ou asthénie	97 (33.1)
Syndrome de Raynaud	49 (16.7)

Syndrome sec	Effectifs/221 (%)
Présence d'un syndrome sec	184 (83.3)
Absence de syndrome sec	37 (16.7)

Chez les patients suspects d'un SGS, le syndrome de Raynaud a été retrouvé dans 20% des cas (n=46).

Parmi les 293 patients inclus, 18 (6.1%) n'avaient aucune d'atteinte d'organe, 97 (33.1%) avaient l'atteinte d'un seul organe et 178 (60.8%) avaient une atteinte de plusieurs organes.

4-Diagnostics suspectés et confirmés

Parmi les 293 patients inclus dans notre étude, 230 patients étaient suspectés d'avoir un SGS, 61 patients d'avoir une sarcoïdose et 68 patients d'avoir une amylose (associés ou non à d'autre(s) diagnostic(s)). Le diagnostic de SGS seul était suspecté pour 178 patients, 1 sarcoïdose seule pour 31 patients et une amylose seule pour 31 autres patients. Certaines BGSA ont été demandées avec une suspicion diagnostique double ou triple : 16 pour une suspicion de SGS ou sarcoïdose, 23 pour SGS ou amylose, 1 pour amylose ou sarcoïdose, et enfin 13 pour SGS ou sarcoïdose ou amylose. Au total, nous avons donc étudié 240 patients suspects d'un seul diagnostic, 40 de 2 diagnostics, 13 de 3 diagnostics.

Le SGS était le diagnostic final pour 41 patients, la sarcoïdose pour 13 patients, l'amylose pour 1 patient et aucun de ces 3 diagnostics pour 238 patients. La BGSA a confirmé le diagnostic de SGS pour 26 patients, de sarcoïdose pour 3 patients et d'amylose pour 1 patient.

5-Résultats des analyses statistiques

1) BGSA et suspicion diagnostique de SGS

La BGSA est plus souvent positive chez les patients atteints de SGS (n=41) par rapport aux non-malades (n =189) ($p<0.0001$) (Tableau 4). Pour le diagnostic de SGS, la sensibilité de la BGSA est de 63.4% et la spécificité de 95.8%. La valeur prédictive positive (VPP) est de 76.5% (VPP). La valeur prédictive négative (VPN) est de 92.3%.

Tableau 4 : BGSA et patients atteints d'un SGS

	Patients malades SGS	Patients non malades SGS	Total
BGSA positive	26	8	34
BGSA négative	15	181	196
Total	41	189	230

$P<0.0001$

Sensibilité= $VP/(VP+FN)$:63.4%

Spécificité : $VN/(VN+FP)$:95.8%

VPP : $VP/(VP+FP)$:76.5%

VPN : $VN/(VN+FN)$:92.3%

Le fait de suspecter un SGS seul ou un SGS associé aux autres diagnostics n'était pas prédictif d'une BGSA positive ($p=0.1$) (Annexe 8).

2) BGSA et suspicion diagnostique de SGS, sarcoidose, amylose et des différentes associations de diagnostics

Le fait de suspecter une amylose, une sarcoïdose, un SGS, l'amylose et une sarcoïdose, un SGS et une sarcoïdose, un SGS et une amylose ou bien les 3 diagnostics n'était pas prédictif d'une BGSA positive mais sous réserve de petits effectifs (Annexes 9 et 10).

3) BGSA et suspicion de 1, 2 ou 3 diagnostics

Le fait de suspecter 1, 2 ou 3 diagnostics n'était pas prédictif d'une BGSA positive mais sous réserve d'un faible effectif (Annexe 11).

4) BGSA et atteinte mono ou multi-organes

La présence d'un seul organe ou de plusieurs organes atteint(s) n'était pas prédictive d'une BGSA positive ($p=0.6$) (Annexe 12).

5) BGSA et syndrome sec

La présence ou non d'un syndrome sec n'était pas prédictive d'une BGSA positive (tout diagnostic confondu : SGS, sarcoïdose, amylose) ($p=0.6$) (Annexe 13).

6) BGSA et syndrome sec + atteinte multi-organes

Le fait d'avoir un syndrome sec associé à plusieurs atteintes d'organe n'était pas prédictif d'une BGSA positive ($p=0.1574$) (Annexe 14).

7) BGSA et type d'atteinte d'organe

Les atteintes d'organe: fièvre, articulaire, musculaire, ophtalmologique, pulmonaire, neurologique, cutanée, digestive, ganglionnaire, osseuse, cardiologique, néphrologique, ORL n'étaient pas prédictifs d'une BGSA positive : fièvre ($p=0.7654$) (Annexe 15), articulaire ($p=0.7239$) (Annexe 16), musculaire ($p=0.6044$) (Annexe 17), ophtalmologique ($p=0.7899$) (Annexe 18), pulmonaire ($p=0.2893$) (Annexe 19), neurologique ($p=0.1270$) (Annexe 20), cutanée ($p=0.1040$) (Annexe 21), digestive ($p=0.2753$) (Annexe 22), ganglionnaire ($p=0.7367$) (Annexe 23), osseuse ($p=1.0000$) (Annexe 24), cardiologique ($p=0.6532$) (Annexe 25), néphrologique ($p=1.0000$) (Annexe 26) et ORL ($p=0.7263$) (Annexe 27).

8) BGSA et AEG et/ou asthénie

La présence d'une AEG et/ou asthénie n'était pas prédictive d'une BGSA positive ($p=0.0611$) (Annexe 28).

9) BGSA et syndrome de Raynaud

La présence d'un syndrome de Raynaud était prédictive d'une BGSA positive, tout diagnostic confondu (SGS, sarcoïdose, amylose) de façon significative ($p=0.0159$) (Annexe 29).

10) BGSA et critères immunologiques chez les patients atteints de SGS

Chez les patients pour lesquels le diagnostic de SGS a été retenu, la présence de FAN (Annexe 30), d'ENA (Annexe 31), d'anticorps anti-SSA (Annexe 32) ou anticorps anti-SSB (Annexe 33) n'était pas prédictive d'une BGSA positive ($p=1.0000$).

DISCUSSION

1-Points forts de d'étude

Cette étude s'est intéressée aux BGSA uniquement demandées par un service de Médecine Interne et permet ainsi d'évaluer ses pratiques. Habituellement, les études analysent les BGSA réalisées par un service de Chirurgie Maxillo-faciale et Stomatologie qui regroupe toutes les demandes de BGSA tout service confondu (pneumologie, neurologie, rhumatologie, dermatologie, ophtalmologie, cardiologie...). L'intérêt de notre étude était d'analyser la prescription de BGSA par des spécialistes des maladies auto-immunes, notamment du SGS. Cette étude a regroupé un grand nombre de BGSA (près de 300) ce qui constitue une grande série par rapport aux séries publiées, exceptée une étude sur 1448 BGSA en 1994(9) et une autre étude sur 502 BGSA en 2008(8). De plus, notre étude a considéré un grand nombre de critères cliniques ou biologiques éventuellement prédictifs de BGSA positive, ce qui en fait son originalité (existence ou non d'une atteinte d'organe, d'une AEG et/ou asthénie, d'un syndrome sec, d'un syndrome de Raynaud, présence ou non de FAN, d'anticorps antigènes solubles, d'anticorps anti-SSA et anti-SSB).

2-Comparaison par rapport aux précédentes études

1) Résultats anatomopathologiques

Nous avons utilisé la classification de Chisholm et Mason dans la recherche d'un SGS mais d'autres classifications existent comme celle de Chomette(10). En France, en Médecine Interne, la classification la plus utilisée est celle de Chisholm et Mason. La répartition des BGSA normales était différente : 18.4% dans notre étude versus 33% dans l'étude sur 96 BGSA (11) et 56.6% dans l'étude sur 1448 (9). La répartition des BGSA négatives était identique : 87.7% dans notre étude versus 87.5% dans l'étude sur 96 BGSA (11). Nous avons en revanche obtenu davantage de BGSA avec des scores de 3 et 4 : 11.6% dans notre étude

versus 5.2% dans l'étude sur 96 BGSA (11) et 9.5% dans l'étude sur 1448 BGSA (9). Notre étude a montré un taux faible de BGSA avec amylose : 0.3% versus 4.2% dans l'étude sur 96 BGSA (11) et 0.7% dans l'étude sur 1448 BGSA (9). Il en a été de même pour le diagnostic de sarcoïdose par la BGSA : 2.4% dans notre étude versus 3.1% dans l'étude sur 1448 BGSA (11). Le groupe BGSA dites pathologiques (infiltration lymphocytaire focale, granulomes tuberculoïdes ou dépôts amyloïdes) représentait 12.6% ce qui est identique à une étude sur 103 BGSA (12.6%)(12).

2) Comparaison des patients par rapport aux précédentes études

Concernant les suspicions de SGS, il existe une nette prédominance de femmes 80.9% versus 19.1% d'hommes, ce qui semblable à d'autres études : 92% dans une étude sur 435 suspicions de SGS(8) et 88% dans une autre étude sur 84 suspicions de SGS(13). Concernant les patients suspectés d'avoir un SGS, l'âge moyen était de 53 ans (19-89) ce qui semblable par rapport à l'étude faite sur 435 suspicions de SGS(8) qui retrouvait un âge moyen de 56 ans (18-87) et à l'étude sur 84 suspicions de SGS(13) qui retrouvait un âge moyen de 52 ans. Il s'agit de données épidémiologiques bien connues dans le SGS. Chez nos 293 patients, on peut remarquer la fréquence importante du syndrome sec (3/4 des patients) et de l'atteinte articulaire (1/2 des patients).

3) Comparaison des résultats de sensibilité, de spécificité, de VPP et VPN par rapport aux autres études

Pour le diagnostic de SGS, la sensibilité de la BGSA dans notre étude était de 63.4% ce qui est supérieur à une étude de 1994 réalisée sur 29 patients où la sensibilité atteignait le taux de 44 à 47% (14) et à une étude sur 103 BGSA(15) mais identique à une étude sur 76 patients (64%) (16). Globalement, ces résultats montrent que la sensibilité de la BGSA est faible pour le diagnostic de SGS. Dans notre étude, la spécificité était de 95.8% ce qui est supérieur à 63.5-93.7% décrit une étude de 103 BGSA(15) mais moindre par rapport à une autre étude sur 96 BGSA qui retrouve 100%(11). On peut considérer que la spécificité de la BGSA est bonne pour le diagnostic de SGS. La VPP était de 76.5% et la VPN était de 92.3%, ce qui est moindre par rapport à l'étude sur 96 BGSA qui retrouve une VPP à 100% et une VPN à 90% (11). La rentabilité diagnostique totale de la BGSA est de 11.3% dans notre

étude, ce qui est une valeur faible. Ces résultats doivent conduire à s'interroger vis-à-vis de la pertinence de la BGSA lors d'une suspicion diagnostique de SGS.

Pour le diagnostic de sarcoïdose, nous n'avons pas pu calculer la sensibilité et la spécificité de la BGSA par manque d'effectifs. Dans de précédentes études, la sensibilité était de 20% dans l'étude sur 103 BGSA(15) et de 30% dans une étude de 76 BGSA(16). Dans notre étude, parmi les 61 patients suspects de ce diagnostic, seulement 3 avaient une BGSA confirmant le diagnostic, soit une rentabilité de 4.92%, ce qui est plus faible que dans une précédente étude sur 228 BGSA retrouvant 7.5% des patients (17).

Pour le diagnostic d'amylose, nous n'avons pas pu calculer la sensibilité ni la spécificité, également par manque d'effectifs. Sur une étude sur 31 patients (18), la sensibilité était de 86% et la spécificité de 100% et d'après une autre étude sur 20 patients, la sensibilité était de 80% (19) voire même 100% sur 19 patients (20). Dans notre étude, sur 68 suspicions d'amylose, 1 seule BGSA était positive donc posait le diagnostic d'amylose systémique ce qui n'exclut pas le diagnostic d'amylose localisée chez les patients ayant qu'une atteinte d'organe et sans critère biologique d'amylose (21). La biopsie rénale a une meilleure sensibilité (100%) sous réserve d'une atteinte rénale mais ce geste reste un geste spécialisé éventuellement dangereux et donc ne doit pas être considéré en première intention (19). La BGSA a déjà démontré sa supériorité dans la détection des dépôts amyloïdes par rapport à la biopsie rectale (sensibilité 75-85%) et à la biopsie péri-ombilicale (sensibilité 57-84%) (21). La BGSA reste un examen de choix pour le diagnostic d'amylose. Malheureusement, elle n'a été retrouvée que très peu positive dans notre étude (1.5% des cas).

4) Comparaison des résultats des analyses statistiques par rapport aux autres études

La rentabilité de la BGSA, tout diagnostic confondu, était assez faible (12.6%). Ce résultat peut s'expliquer par le fait que cet examen est devenu un examen de routine demandé parfois systématiquement dans le cadre du bilan des maladies systémiques, ce qui était parfois le cas dans notre étude avec des indications mal justifiées. L'étude de Baeteman (11) conclut au fait que la suspicion d'un seul diagnostic augmenterait la rentabilité, mais ce résultat est à pondérer car n'a pas fait l'objet d'analyses statistiques. Dans notre étude, le fait de suspecter 1, 2 ou 3 diagnostics n'a pas été un élément prédictif de BGSA positive.

Chez les patients atteints d'un SGS, la BGSA était plus souvent positive par rapport aux non-malades ($p < 0.001$) probablement car le SGS, qu'il soit secondaire ou primitif, est principalement une pathologie des glandes salivaires (exocrinopathie auto-immune) où le syndrome sec est un signe évocateur de la maladie, auquel peuvent s'associer des manifestations systémiques « extra-glandulaires ». En 1968, Chisholm et Mason ont comparé les BGSA de 40 patients atteints d'une connectivite et de 60 patients contrôles et ne retrouvaient que des foci de lymphocytes chez les 10 patients atteints d'un SGS (d'après les critères de Bloch et al) contrairement aux patients contrôles ou atteints d'une autre connectivite (sauf pour la polyarthrite rhumatoïde mais associée à un SGS secondaire)(1). Ce résultat peut aussi s'expliquer par le fait qu'avec les critères diagnostiques actuels, la positivité de la BGSA est indispensable au diagnostic de SGS. La présence ou non d'un syndrome sec n'était pas prédictive d'une BGSA positive (tout diagnostic confondu : SGS, sarcoïdose, amylose). Chez les patients pour lequel le diagnostic de SGS a été retenu, la présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB n'était pas prédictive d'une BGSA positive. Une étude s'est intéressée à l'association syndrome sec et positivité des anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB et retrouve une positivité élevée des BGSA (85.7%) de façon significative ($p = 0.02$)(13). De même, une autre étude conclut au fait que cette association augmente la présomption diagnostique à 98% dans le SGS (22).

Dans notre étude, la présence d'un syndrome de Raynaud s'est avérée prédictive d'une BGSA positive, tout diagnostic confondu (SGS, sarcoïdose, amylose) de façon significative. Ce critère n'a pas été étudié auparavant mais est souvent retrouvé chez les patients suspects de SGS. Dans notre étude, le syndrome de Raynaud a été retrouvé dans 20% ($n = 46$) des patients suspects d'un SGS. D'autres études avaient déjà fait cette remarque : 10.5% des patients dans une étude sur 435 BGSA(8) et 13% des patients atteints d'un SGS primitif (sans connectivite associée) dans une étude sur 72 BGSA (23). En revanche, les autres atteintes d'organes n'étaient pas prédictives d'une BGSA positive de façon significative, de même que l'AEG et/ou asthénie. Une étude sur 72 BGSA(23) retrouvent également les signes neurologiques, articulaires, cutanés et neurologiques à tous les stades histologiques sans différence significative.

Chez les patients ayant un SGS, la positivité des anticorps anti-SSA n'était pas prédictive d'une BGSA positive, ni les anticorps anti-SSB, ni les FAN, ni les ENA, ce qui est

semblable à une étude sur 72 BGSA(23) qui retrouve une positivité des FAN (>1/100) quelque soit le stade de Chisholm. Par contre, cette même étude montre une fréquence de positivité des anticorps anti-SSA plus importante (30%) chez les patients ayant un stade 4 de Chisholm mais sous réserve de faibles effectifs (insuffisamment recherché).

5) Conséquences sur la pratique clinique

La rentabilité de la BGSA reste assez faible peut être parce que nous réalisons trop de BGSA qui sont souvent mal ou non justifiées. Il semble important, pour obtenir une bonne rentabilité de la BGSA (même si cela n'est pas revenu significatif dans notre étude) que le diagnostic soit fortement suspecté devant les antécédents du patient, la prise médicamenteuse (syndrome sec iatrogène) et l'examen physique. Il est important également de transmettre les informations cliniques à l'anatomopathologiste (24).

La rentabilité faible peut aussi s'expliquer par le fait qu'elle concerne les dossiers difficiles du CHU avec des atteintes multiples d'organes (60.8% des patients dans notre étude). Le diagnostic reste indéterminé pour de nombreux patients à la sortie de l'hôpital. La BGSA, "banalisée", permettrait d'aider à poser un diagnostic tel un autre examen complémentaire. Un score clinico-biologique de prédiction de BGSA positive mériterait d'être étudié. D'après les résultats de notre étude, nous pourrions y inclure la présence du syndrome de Raynaud qui est le seul critère prédictif d'une BGSA positive. A l'inverse, concernant le SGS, la BGSA est inutile si tous les autres critères de SGS sont présents pour poser le diagnostic. Cependant, cela reste discutable car aucune classification du SGS ne fait l'unanimité.

Il est difficile de dire si la sensibilité dans un service de Médecine Interne, connu pour ses démarches diagnostiques, est meilleure que celle obtenue par d'autres services prescripteurs car cela n'a jamais été étudié.

3-Points faibles de l'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique.

Il est connu de prélever un nombre suffisant de glandes (en moyenne au moins 4 îlots glandulaires) (10) notamment lorsqu'il s'agit d'une pathologie susceptible d'être focale (sarcoïdose). Nous disposions de la surface totale de parenchyme salivaire, et non du nombre de glandes salivaires accessoires, ce qui est une donnée aussi importante mais peut-être moins parlante pour les praticiens.

Nous n'avons pas répété les BGSA ce qui aurait peut-être pu retrouver d'autres BGSA positives (25), surtout en cas de SGS primaire (26).

Le score de Chisholm et Mason a été appliqué aux BGSA mais il est possible que ce score sous-estime la fréquence des SGS chez les personnes âgées. En effet, il existe une involution des glandes salivaires accessoires liées à l'âge (en dehors de toute situation pathologique) dont il faut tenir compte(27). Cependant, dans une étude de Kikuchi(22), il n'y avait pas de différence dans la fréquence de l'atrophie glandulaire entre les sujets jeunes et âgés de plus de 75 ans contrairement aux autres glandes salivaires ($p=0,0009$ pour sublinguale et $p=0,024$ pour les glandes sous-maxillaires) et il n'y avait pas de lien significatif entre l'âge et la catégorie de l'infiltration des lymphocytes dans les trois glandes salivaires.

Nous n'avons pas listé les facteurs pouvant faire évoluer le score de Chisholm et Mason comme les corticoïdes(28) qui influencent ce score de manière significative(25).

Concernant les atteintes d'organe, nous avons interprété comme ayant une atteinte d'organe, tout symptôme décrit par le patient (subjectif) et/ou toute(s) anomalie(s) retrouvée(s) à l'examen physique et/ou retrouvée(s) aux examens complémentaires pouvant traduire une atteinte de cet organe. Nous avons donc probablement surestimé le nombre d'atteintes d'organe car ces anomalies pouvaient très bien être en lien avec une autre pathologie que le SGS, la sarcoïdose ou l'amylose. Concernant le syndrome sec, nous n'avons pas distingué le syndrome sec subjectif de l'objectif. De plus, nous n'avons pas toujours réalisé un test de Schirmer et/ou un flux salivaire ce qui aurait permis de confirmer la présence ou non du syndrome sec, même s'il a été démontré qu'il existe une mauvaise corrélation avec ces tests notamment chez les personnes âgées (29).

Trop souvent, l'indication de la BGSA était mal voire même pas du tout justifiée, raison pour laquelle nous avons interrogé le prescripteur lui-même. Un biais de mémorisation est possible.

Les diagnostics retenus étaient ceux des prescripteurs. Pour le SGS, ils suivaient le plus souvent les critères diagnostiques de Vitali ou de l'American European Consensus Group (AECG) la plupart du temps. Ils jugeaient du diagnostic final au cas par cas en fonction de l'histoire de la maladie, des symptômes présentés par le patient et des résultats des examens complémentaires. Par exemple, au moins trois patients diagnostiqués comme ayant un SGS n'avaient pas tous ces critères diagnostiques. Il aurait été intéressant de tester les nouveaux critères diagnostiques proposés par l'ACR(6) mais cela est pour l'instant impossible à Tours, car les ophtalmologues de notre CHU ne réalisent pas le test de coloration oculaire en routine.

CONCLUSION

Cette étude a permis une évaluation des pratiques sur les BGSA du service de Médecine Interne du CHU de Tours et une analyse de nombreux critères cliniques et biologiques de près de 300 BGSA. La rentabilité de la BGSA, tout diagnostic confondu, est assez faible (12.6%). La BGSA est davantage positive chez les patients atteints d'un SGS par rapport aux non-malades. Le nombre de diagnostic suspecté, l'atteinte mono ou multi-organes, le type d'organe, le syndrome sec ne sont pas prédictifs d'une BGSA positive, de même que les FAN, les ENA et les anticorps anti-SSA et anti-SSB. Seul le syndrome de Raynaud est prédictif d'une BGSA positive, tout diagnostic confondu. Pour le diagnostic de SGS, la spécificité de la BGSA est élevée mais sa sensibilité est mauvaise, conformément aux données de la littérature. Un score clinico-biologique de prédiction de BGSA positive mériterait d'être étudié. Cependant, la BGSA reste un examen très précieux en Médecine Interne dans la démarche diagnostique en permettant de confirmer le diagnostic de SGS, sarcoïdose et d'amylose qui sont des pathologies souvent évoquées en Médecine Interne.

REFERENCES

1. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol.* sept 1968;21(5):656-660.
2. Mello NMV, Pillemer SR, Tak PP, Sankar V. B cell MALT lymphoma diagnosed by labial minor salivary gland biopsy in patients screened for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 3 janv 2005;64(3):471-473.
3. Soares AB, Faria PR, Magna LA, Correa MEP, de Sousa CA, Almeida OP, et al. Chronic GVHD in minor salivary glands and oral mucosa: histopathological and immunohistochemical evaluation of 25 patients. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* juill 2005;34(6):368-373.
4. Yamamoto M, Takahashi H, Sugai S, Imai K. Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy). *Autoimmun Rev.* avr 2005;4(4):195-200.
5. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis.* févr 1996;55(2):116-121.
6. Rasmussen A, Ice JA, Li H, Grundahl K, Kelly JA, Radfar L, et al. Comparison of the American-European Consensus Group Sjogren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised SICCA cohort. *Ann Rheum Dis.* 22 août 2013;
7. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res.* avr 2012;64(4):475-487.
8. Caporali R, Bonacci E, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Morbini P, Montecucco C. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. *Arthritis Rheum.* 15 mai 2008;59(5):714-720.
9. Szpirglas H, Giozza S, Agbo-Godeau S, Le Charpentier Y. [Biopsy of the accessory salivary glands. 5 years' experience]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1994;95(3):204-206.
10. Le Charpentier Y, Auriol M. [What can be expected of the microscopic study of a biopsy of the accessory salivary glands? An argument for a new approach: « D.D. » (diagnosis, destruction)]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1994;95(4):306-309.
11. Baeteman C, Guyot L, Bouvenot J, Chossegros C, Cheynet F, Loudot C, et al. [Should minor salivary gland biopsy still be performed?]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* juin 2008;109(3):143-147.

12. Broda S, Fargou C, Vacher C, Seddiki B, Brethaux-Bardinon MP. [Diagnostic contribution of minor salivary gland biopsy: statistical analysis in 100 cases]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* sept 2003;104(4):206-208; discussion 208-209.
13. Lee M, Rutka JA, Slomovic AR, McComb J, Bailey DJ, Bookman AA. Establishing guidelines for the role of minor salivary gland biopsy in clinical practice for Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* févr 1998;25(2):247-253.
14. Le Charpentier Y, Auriol M, Boutin TH, Le Naour G, Charlotte F, Agbo-Godeau S, et al. [Histopathologic lesions of the accessory salivary glands in Gougerot-Sjögren syndrome: re-evaluation of the diagnostic criteria of Chisholm and Mason and of Chometter et al]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1994;95(3):207-212.
15. Tayfi S, Rachidi W, Janani S, Etaouil N, Mkinsi O. Intérêt diagnostique de la biopsie des glandes salivaires accessoires : à propos de 103 biopsies. *Rev Médecine Interne.* déc 2012;33:A108.
16. Atig A, Alaoua A, Khalifa M, Ben Jazia E, Ghannouchi N, Krifa A, et al. Apport de la biopsie des glandes salivaires accessoires dans le diagnostic du syndrome sec. *Rev Médecine Interne.* juin 2010;31, Supplement 1:S85.
17. Le Charpentier Y, Giozza S, Auriol M, Valeyre D, Szpirglas H. [Sarcoid granuloma of the accessory salivary glands. An anatomic study and anatomo-clinical correlations: apropos of 17 cases]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1994;95(2):122-127.
18. Hachulla E, Janin A, Flipo RM, Facon T, Bataille D, Vanhille P, et al. Diagnostic de l'amylose par biopsie de glandes salivaires accessoires: étude immuno-histochimique de 60 malades. *Rev Médecine Interne.* déc 1992;13(7):S310.
19. Fatihi E, Zahiri K, Hachim K, Fadel H, Benghanem GM, Sqalli S, et al. Intérêt de la biopsie des glandes salivaires accessoires dans l'amylose. *Rev Médecine Interne.* sept 1999;20(9):759-761.
20. Delgado WA, Mosqueda A. A highly sensitive method for diagnosis of secondary amyloidosis by labial salivary gland biopsy. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* mai 1989;18(5):310-314.
21. Hachulla E, Wechsler B, Deveaux M, Godeau P, Hatron P, Devulder B, et al. Amylose localisée ou systémique ? Intérêt et limites de la scintigraphie au composant amyloïde P marqué à l'iode 123, place de la biopsie de glandes salivaires accessoires. *Rev Médecine Interne.* 1994;15(3):182-185.
22. Kikuchi M, Inagaki T, Ogawa K, Banno S, Matsumoto Y, Ueda R, et al. Histopathological investigation of salivary glands in the asymptomatic elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* avr 2004;38(2):131-138.
- 24
23. Paccalin M, Roblot P, Goujon JM, Ramassamy A, Debiais F, Delaire L, et al. [Are the anatomopathological classifications of primary Gougerot-Sjögren syndrome correlated with

each-other and with clinical symptoms?]. Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne. 1997;18(12):939-944.

24. Varoquier C, Salmon J-H, Sibilia J, Gottenberg J-É. Critères diagnostiques du syndrome de Gougerot-Sjögren. Rev Rhum Monogr. févr 2013;80(1):20-25.

25. Gondran G, Fauchais A-L, Hachulla E, Lambert M, Ly K-H, Queyrel V, et al. Évolution de l'infiltrat lymphocytaire au sein des glandes salivaires accessoires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif : à propos de 47 patients. Rev Médecine Interne. juin 2010;31:S36.

26. Leroy JP, Pennec YL, Soulier C, Berthelot JM, Letoux G, Youinou P. Follow up study of labial salivary gland lesions in primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis. juin 1992;51(6):777-780.

27. Grancher AS, Fontan B, Vellas B, Adoue D, Duffaut M, Albarede JL, et al. Les modifications des glandes salivaires liées à l'âge. Intérêt pour le diagnostic différentiel d'un syndrome de Gougerot-Sjögren. Rev Médecine Interne. nov 1990;11(6, Supplement 1):S288.

28. Zandbelt MM, Hoogen FHJ van den, Wilde PC de, Berg PJS van den, Schneider HGF, Putte LBA van de. Reversibility of histological and immunohistological abnormalities in sublabial salivary gland biopsy specimens following treatment with corticosteroids in Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis. 5 janv 2001;60(5):511-513.

29. Deschasse G, Diot E, Magnant J, Lioger B, Petit A, Maillot F, et al. Syndrome sec oculobuccal du sujet âgé de plus de 75 ans hospitalisé : comparaison entre la sécheresse ressentie et celle objectivée par les tests. Rev Médecine Interne. déc 2010;31, Supplement 3:S436.

ANNEXES

ANNEXE 1

Le score de Chisholm et Mason (1968)

Reflet de l'importance de l'infiltrat lymphoplasmocytaire focal

Score 0	absence d'infiltrat
Score 1	infiltrat léger sans foyer
Score 2	infiltrat moyen avec moins d'un foyer par 4 mm ²
Score 3	un foyer par 4 mm ²
Score 4	plus d'un foyer par 4 mm ²

Un foyer (ou focus) est un agglomérat d'au moins 50 cellules mononuclées (ou lymphocytes).

Seuls les scores 3 et 4 sont hautement évocateurs de maladie de Gougerot-Sjogren.

ANNEXE 2

Connectivites et maladies auto-immunes pouvant être associées au SGS

-Connectivites : Polyarthrite rhumatoïde

Lupus érythémateux disséminé

Sclérodermie

Connectivite mixte

Dermatopolymyosite

-Maladies auto-immunes : Cirrhose biliaire primitive

Hépatite chronique active

Thyropathie auto-immune

Anémie de Biermer

Anémie hémolytique auto-immune

Purpura thrombopénique auto-immun

ANNEXE 3

Critères diagnostiques européens (selon Vitali et coll. 1993) du SGS

- 1) Symptômes oculaires : réponse positive à au moins une des questions suivantes :
 - sécheresse oculaire quotidienne et gênante pendant plus de 3 mois
 - sensation récurrente de sable ou graviers dans les yeux
 - utilisation de larmes artificielles plus de 3 fois par jour
- 2) Symptômes buccaux : réponse positive à au moins une des questions suivantes :
 - sensation quotidienne de sécheresse buccale pendant plus de 3 mois
 - gonflement persistant ou récurrent des glandes parotides chez l'adulte
 - nécessité de boire fréquemment des liquides pour permettre la déglutition des aliments
- 3) Signes oculaires
 - test de Schirmer pathologique : moins de 5 mm en 5 minutes (sans anesthésie)
 - test au Rose Bengale ou autre colorant pathologique (score ≥ 4 selon van Bijsterveld)
- 4) Signes histologiques
 - sialadénite lymphocytaire appréciée par un expert anatomopathologiste, comportant au moins
 - un foyer lymphocytaire pour 4mm² de tissu glandulaire
 - un foyer lymphocytaire est adjacent à une zone de muqueuse normale et doit comporter au moins 50 lymphocytes

Ceci correspond à un score de Chisholm supérieur ou égal à 3.
- 5) Atteinte objective des glandes salivaires, définie par au moins un test pathologique
 - flux salivaire non stimulé $\leq 1,5$ ml en 15 minutes
 - sialographie parotidienne montrant des atélectasies diffuses sans obstruction des canaux principaux
 - retard de capture, ou faible concentration, ou retard de sécrétion du traceur sur la scintigraphie salivaire
- 6) Signes biologiques
 - présence d'auto-anticorps anti-SSA(Ro) ou anti-SSB(La) ou les deux

Le SGS primitif est défini par:

La présence de 4 des 6 critères dont le critère histologique ou le critère sérologique

Ou la présence d'au moins 3 des 4 critères objectifs (items 3, 4, 5 ou 6)

Le SGS secondaire est défini par:

la présence du critère 1 ou 2, et deux des critères 3, 4 ou 5, chez un patient ayant une maladie associée (autre connectivite).

Le diagnostic de SGS est exclu en cas de : irradiation cervico-faciale, hépatite C chronique, SIDA, lymphome pré-existant, sarcoidose, réaction du greffon contre l'hôte, utilisation de médicaments anticholinergiques (à réévaluer après l'arrêt).

ANNEXE 4

Critères diagnostiques de l'American European Consensus Group (AECG) 2002

1) Symptômes oculaires : Au moins l'un des 3 critères suivants :

Sensation quotidienne, persistante et gênante d'yeux secs depuis plus de 3 mois

Sensation fréquente de «sable dans les yeux »

Utilisation de larmes artificielles plus de 3 fois par jour

2) Symptômes buccaux : Au moins l'un des 3 critères suivants :

Sensation quotidienne de bouche sèche depuis plus de 3 mois

À l'âge adulte : épisodes récidivants ou permanents de gonflement parotidien

Consommation fréquente de liquide pour avaler les aliments secs

3) Signes objectifs d'atteinte oculaire : Au moins l'un des 2 tests ci dessous positif

Test de Schirmer ≤ 5 mm à l'un des 2 yeux

Score de Van Bijsterveld ≥ 4

4) Signes objectifs d'atteinte salivaire : Au moins l'un des 3 tests ci dessous positif

Flux salivaire non stimulé

Scintigraphie salivaire

Scintigraphie parotidienne

5) Signes histologiques

Sialadénite lymphocytaire (focus score ≥ 1 sur la BGSA) ou grade 3 ou 4 selon Chisholm

6) Présence d'auto-anticorps

Présence d'anticorps anti-SSa (Ro) ou d'anti-SSb (La)

Le diagnostic de SGS primitif est porté devant : la présence de quatre items sur six avec présence obligatoire de l'item 5 (histologie) ou de l'item 6 (immunologie) ; la présence de trois des quatre items objectifs (items 3, 4, 5 et 6).

Le diagnostic de SGS secondaire est porté devant la présence de l'item 1 ou 2 associé à la présence des items 3, 4 et 5.

ANNEXE 5

Critères diagnostiques de l'ACR 2012

- 1- Critères sérologiques : anticorps anti-SSA ou anti-SSB ou (FR positif et FAN > ou égal à 1/320)
- 2- Critères histologiques de la BGSA : présence d'un infiltrat lymphocytaire sur la BGSA avec focus score > ou égal à 1
- 3- Syndrome sec oculaire objectif : score de coloration ophtalmique après examen au vert de Lissamine et à la fluorescéine (Ocular Staining Score)

Le diagnostic de SGS reposant sur la présence d'au moins 2 critères.

ANNEXE 6

La technique de la biopsie des glandes salivaires accessoires



ANNEXE 7

Critères étudiés

Critères épidémiologiques	Age Sexe Date de naissance Age au moment de la BGSA
Critères anatomopathologiques	Surface de la BGSA Score de Chisholm et Mason Granulomes Dépôts amyloïdes Conclusion de l'anatomopathologiste
Critères cliniques	Atteinte d'organe : fièvre, articulaire, musculaire, ophtalmologique, pulmonaire, neurologique, cutanée, digestive, ganglionnaire, osseuse, cardiologique, néphrologique, ORL. Aucune atteinte d'organe ou atteinte mono-organe ou atteinte multi-organes Syndrome sec AEG et/ou asthénie Syndrome de Raynaud
Critères biologiques	FAN ENA Anticorps anti-SSA Anticorps anti-SSB
Avis du prescripteur	Diagnostic suspecté du prescripteur Nombre de diagnostics suspectés Diagnostic retenu du prescripteur

ANNEXE 8

Tableau de contingence : BGSA et suspicion de SGS seul ou SGS associés aux autres diagnostics

	Suspicion SGS seul	Suspicion SGS + 1 ou 2 Dg	Total patients
BGSA négative	148	48	196
BGSA positive	30	4	34
Total BGSA	178	52	230

P=0.1222

ANNEXE 9

Tableau de contingence : BGSA et suspicion des 3 diagnostics, d'amylose, d'amylose/sarcoidose, de sarcoidose, de SGS, de SGS/amylose, de SGS/sarcoidose

	Suspicion des 3	Suspicion d'amylose	Suspicion d'amylose/sarcoidose	Suspicion de sarcoidose	Suspicion de SGS	Suspicion de SGS/amylose	Suspicion de SGS/sarcoidose	Total
BGSA négative	13	30	1	19	141	20	14	238
Diagnostic d' amylose par la BGSA	0	1	0	0	0	0	0	1
Diagnostic de sarcoidose par la BGSA	0	0	0	12	0	0	1	13
Diagnostic de SGS par la BGSA	0	0	0	0	37	3	1	41
Total	13	31	1	31	178	23	16	293

Tests

Nombre d'observations	Degré(s) liberté	de -Log-vraisemblance	R carré (U)
293	18	43.882427	0.1157

Test	Khi carré	Prob.>Khi2
Rapport de vraisemblance	87.765	<.0001
Pearson	122.067	<.0001

Avertissement : 20 % des cellules ont un dénombrement prévu inférieur à 5, khi carré suspect.

ANNEXE 10

Tableau de contingence : BGSA et suspicion des 3 diagnostics, d'amylose, d'amylose/sarcoidose, de sarcoidose, de SGS, de SGS/amylose, de SGS/sarcoidose (bis)

	3	amylose	amylose/sarcoidose	sarcoidose	SGS	SGS/amylose	SGS/sarcoidose	Total
BGSA négative	13	30	1	29	148	22	13	256
BGSA positive	0	1	0	2	30	1	3	37
Total	13	31	1	31	178	23	16	293

Tests

Nombre d'observations	Degré(s) liberté	de -Log-vraisemblance	R carré (U)
293	6	6.7189661	0.0177

Test	Khi carré	Prob.>Khi2
Rapport de vraisemblance	13.438	0.0366
Pearson	10.433	0.1076

Avertissement : 20 % des cellules ont un dénombrement prévu inférieur à 5, khi carré suspect.

ANNEXE 11

Tableau de contingence : BGSA et suspicion de 1, 2 ou 3 diagnostic(s)

	1 diagnostic suspecté	2 diagnostics suspectés	3 diagnostics suspectés	Total
BGSA négative	207	36	13	256
BGSA positive	33	4	0	37
Total	240	40	13	293

Test

Rapport de vraisemblance

Pearson

Khi carré

4.044

2.403

Prob.>Khi2

0.1324

0.3007

20 % des cellules ont un dénombrement prévu inférieur à 5, khi carré suspect

ANNEXE 12

Tableau de contingence : BGSA et atteinte de mono organe versus multiorgane (tout diagnostic confondu)

	Monorgane	Multiorgane	Total
BGSA négative	87	155	242
BGSA positive	10	23	33
Total	97	178	275

P= 0.5667

ANNEXE 13

Tableau de contingence : BGSA et syndrome sec (tout diagnostic confondu)

	Pas de syndrome sec	Syndrome sec	total
BGSA négative	33	155	188
BGSA positive	4	29	33
Total	37	184	221

P=0.6141

ANNEXE 14

Tableau de contingence : BGSA et syndrome sec + atteinte multi-organes

	Pas de sd sec + pluriorg	Sd sec + pluriorgane	Total
BGSA négative	0	91	91
BGSA positive	1	16	17
Total	1	107	108

P=0.1574

ANNEXE 15

Tableau de contingence : BGSA et Fièvre

	Pas de fièvre	Fièvre	Total
BGSA négative	232	24	256
BGSA positive	33	4	37
	265	28	293

P=0.7654

ANNEXE 16

Tableau de contingence : BGSA et Atteinte articulaire

	Pas d'atteinte articulaire	Atteinte articulaire	Total
BGSA négative	143	113	256
BGSA positive	19	18	37
Total	162	131	293

P=0.7239

ANNEXE 17

Tableau de contingence : BGSA et Atteinte musculaire

	Pas d'atteinte musculaire	Atteinte musculaire	
BGSA négative	223	33	256
BGSA positive	31	6	37
	254	39	293

P= 0.6044

ANNEXE 18

Tableau de contingence : BGSA et Atteinte ophtalmologique

	Pas d'atteinte ophtalmologique	Atteinte ophtalmologique	Total
BGSA négative	225	31	256
BGSA positive	32	5	37
Total	257	36	293

P=0.7899

ANNEXE 19

Tableau de contingence : BGSA et Atteinte pulmonaire

	Pas d'atteinte pulmonaire	Atteinte pulmonaire	Total
BGSA négative	201	54	255
BGSA positive	26	11	37
Total	227	65	292

P=0.2893

ANNEXE 20

Tableau de contingence : BGSA et Atteinte neurologique

	Pas d'atteinte neurologique	Atteinte neurologique	Total
BGSA négative	174	82	256
BGSA positive	30	7	37
Total	204	89	293

P=0.1270

ANNEXE 21

Tableau de contingence : BGSA et Atteinte cutanée

	Pas d'atteinte cutanée	Atteinte cutanée	Total
BGSA négative	198	58	256
BGSA positive	24	13	37
	222	71	293

P=0.1040

ANNEXE 22

Tableau de contingence : BGSA et Atteinte digestive

	Pas d'atteinte digestive	Atteinte digestive	Total
BGSA négative	207	49	256
BGSA positive	27	10	37
Total	234	59	293

P=0.2753

ANNEXE 23

Tableau de contingence : BGSA et Atteinte ganglionnaire

	Pas d'atteinte ganglionnaire	Atteinte ganglionnaire	Total
BGSA négative	238	18	256
BGSA positive	34	3	37
Total	272	21	293

P=0.7367

ANNEXE 24

Tableau de contingence : BGSA et Atteinte osseuse

	Pas d'atteinte osseuse	Atteinte osseuse	Total
BGSA négative	254	2	256
BGSA positive	37	0	37
Total	291	2	293

P=1.0000

ANNEXE 25

Tableau de contingence : BGSA et Atteinte cardiaque

	Pas d'atteinte cardiaque	Atteinte cardiaque	Total
BGSA négative	246	10	256
BGSA positive	35	2	37
Total	281	12	293

P=0.6532

ANNEXE 26

Tableau de contingence : BGSA et Atteinte néphrologique

	Pas d'atteinte néphrologique	Atteinte néphrologique	Total
BGSA négative	246	10	256
BGSA positive	36	1	37
Total	282	11 3.75	293

P=1.0000

ANNEXE 27

Tableau de contingence : BGSA et Atteinte ORL

	Pas d'atteinte ORL	Atteinte ORL	Total
BGSA négative	239	17	256
BGSA positive	34	3	37
Total	273	20	293

P=0.7267

ANNEXE 28

Tableau de contingence : BGSA et AEG et/ou asthénie

	Pas d'AEG/ asthénie	AEG/ asthénie	Total
BGSA négative	166	90	256
BGSA positive	30	7	37
Total	196	97	293

P=0.0611

ANNEXE 29

Tableau de contingence : BGSA et syndrome de Raynaud (tout diagnostic confondu)

	Pas syndrome de Raynaud	Présence syndrome de Raynaud	Total
BGSA négative	219	37	256
BGSA positive	25	12	37
Total	244	49	293

P = 0.0159

ANNEXE 30

Tableau de contingence : BGSA et FAN chez les patients atteints d'un SGS

	FAN négatif	FAN positif	Total
BGSA négative	2	13	15
BGSA positive	3	21	24
Total	5	34	39

P = 1.0000

ANNEXE 31

Tableau de contingence : BGSA et ENA chez les patients atteints d'un SGS

	ENA négatif	ENA positif	Total
BGSA négative	4	3	7
BGSA positive	7	5	12
Total	11	8	19

P = 1.0000

ANNEXE 32

Tableau de contingence : BGSA et Ac anti-SSA chez les patients atteints d'un SGS

	SSA négatif	SSA positifs	Total
BGSA négative	1	10	11
BGSA positive	1	15	16
Total	2	25	27

P = 1.0000

ANNEXE 33

Tableau de contingence : BGSA et Ac anti-SSB chez les patients atteints d'un SGS

	SSB négatif	SSB positif	Total
BGSA négative	7	3	10
BGSA positive	9	5	14
Total	16	8	24

P = 1.0000