



Années 2016/2017

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Amélie MARTEL

Née le 18/07/1987, à Meulan en Yvelines 78.

**Evaluation de l'échographie des glandes salivaires principales
pour le diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif et secondaire.**

Présentée et soutenue publiquement le **10 Janvier 2017** devant un jury composé de :

Président du Jury: Professeur François MAILLOT, Médecine interne, Faculté de Médecine – Tours.

Membres du Jury :

Professeur Frédéric PATAT, Biophysique et médecine nucléaire, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Michel de BANDT, Rhumatologie, Faculté de Médecine – Fort-de-France

Docteur Aurore BLEUZEN, Radiologie et imagerie médicale, PH, CHU –Tours

Directeur de thèse : Docteur Guillaume Coiffier, Rhumatologie, PH, CHU-Rennes

Evaluation de l'échographie des glandes salivaires principales pour le diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif et secondaire.

Résumé de l'étude

Objectif : Évaluer la performance de l'échographie des glandes salivaires pour le diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (SGSp) et secondaire (SGSs).

Méthodes : Parmi les 97 patients inclus, les SGSp (n=39) et les SGSs (n=22) remplissaient les critères diagnostiques de l'American-European Consensus Group (AECG). Les témoins (n=36) présentaient un syndrome sec sans les critères de l'AECG. Quatre scores ont été utilisés pour évaluer l'hétérogénéité du parenchyme: le score de Salaffi (0-16), de Jousse-Joulin (0-4), d'Hocevar (0-48) et de Milic (0-12).

Résultats : Les moyennes des scores échographiques étaient plus élevées dans les groupes SGSp et SGSs par rapport au groupe témoin ($p<0,05$). Les courbes ROC (*receiver-operating characteristic*) des quatre scores montraient une bonne performance diagnostique de l'échographie pour le diagnostic du SGS primitif et secondaire, sauf pour le score d'Hocevar. L'évaluation de la reproductibilité de l'échographie montrait une bonne concordance kappa pour déterminer le caractère pathologique. Les patients avec des formes sévères, des auto-anticorps positifs présentaient plus souvent un score de Salaffi pathologique ($p<0,05$). La positivité du flux salivaire et du test de Schirmer était aussi associée à un score pathologique ($p<0,005$). Le score échographique n'était pas corrélé à la durée d'évolution des symptômes.

Conclusion : L'échographie des glandes salivaires est un examen simple, non invasif et performant pour le diagnostic du SGS primitif et secondaire. Elle apporte des informations pertinentes sur la morphologie, la fonction, l'auto-immunité et le risque de complications.

Mots clés : syndrome de Gougerot-Sjögren, échographie, glandes salivaires, diagnostic.

Evaluation of the salivary glands ultrasonography for diagnosis of primary and secondary Sjögren's syndrome.

Abstract

Objective: To evaluate the diagnostic performance of salivary glands ultrasonography (US) and its reproducibility during primary and secondary Sjögren's syndrome (pSS and sSS).

Methods: Out of 97 patients, pSS cases (n = 39) and sSS cases (n = 22) met the diagnostic criteria of the American-European Consensus Group (AECG). The control patients (n = 36) had a dry syndrome without the AECG criteria. Four scoring methods were used for evaluating the heterogeneity of the parenchyma: Salaffi (0-16), Jousse-Joulin (0-4), Hocevar (0-48) and Milic (0-12).

Results: The averages of US scores were higher in the pSS and sSS groups than in the control group ($p < 0.05$). The receiver-operating characteristic (ROC) curves of the four scores showed a good diagnostic performance of US for the diagnosis of primary and secondary SS, except for the score of Hocevar. Evaluation of US reproducibility showed good kappa agreement in identifying the pathology. Patients with severe forms, with antibodies were more likely to have a pathological Salaffi score of ≥ 7 ($p < 0.05$). The positivity of the salivary flow and the Schirmer test was also associated with a pathological US score ($p < 0.005$). The US score did not correlate to the duration of the symptoms.

Conclusion: Ultrasonographic examination of the salivary glands is a simple, non-invasive and efficient method for the diagnosis of primary and secondary SS. It provides interesting informations on morphology, function, autoimmunity and risk of complications.

Key terms: *Sjögren's syndrome, ultrasonography, salivary glands, diagnosis.*

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri Marret

ASSESSEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, Moyens – *relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU
– C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L.
CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P.
GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J.
LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y.
LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH –
J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C.
ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe.....	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles.....	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe	Neurologie
COSNAY Pierre.....	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles.....	Nutrition
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile

LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || POTIER Alain | Médecine Générale |
| ROBERT Jean..... | Médecine Générale |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David Physiologie || BARBIER Louise | Chirurgie digestive |
| BERNARD-BRUNET Anne..... | Cardiologie |

BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse.....	Médecine Générale
LEMOINE Maël.....	Philosophie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie Praticien Hospitalier
MONDON Karl Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.
Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur François MAILLOT

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Veuillez trouver en ces lignes le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Michel de BANDT

Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail et je vous en remercie.

Je vous remercie également pour vos conseils précieux lors de la rédaction.

Recevez l'expression de ma grande reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Frédéric PATAT

Vous m'avez fait la faveur d'accepter de siéger parmi les membres de ce jury.

Je vous prie de bien vouloir accepter le témoignage de ma vive gratitude.

A Madame le Docteur Aurore BLEUZEN

Tu as accepté de participer à ce travail avec entrain pour réaliser les échographies sur Tours et c'est tout naturellement qu'il te revient de siéger dans mon jury.

C'est un honneur que tu me fais.

A Monsieur le Docteur Guillaume COIFFIER

Tu as accepté avec motivation de m'accompagner tout au long de ce travail. Tu as pris le temps de réaliser les échographies, de calculer les scores et faire le travail de statistique.

Tu m'as fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse.

Un grand merci pour ton aide, ton soutien, ta confiance, ta patience, ta disponibilité tout au long de ce travail et cela malgré la distance.

1	INTRODUCTION	13
1.1	<i>Le syndrome de Gougerot-Sjögren</i>	13
1.1.1	Le syndrome de Gougerot-Sjögren Primitif	13
1.1.2	Épidémiologie	13
1.1.3	Le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire (SGSs)	15
1.1.4	Les difficultés diagnostiques du syndrome de Gougerot-Sjögren Primitif	15
1.1.5	Les critères de classification : AECG 2002, ACR 2012	16
1.1.6	Les diagnostics différentiels du SGS à évoquer et à éliminer	17
1.1.7	Les examens paracliniques: avantages et inconvénients de chacun	18
1.2	<i>L'échographie des glandes salivaires</i>	19
1.2.1	La technique	19
1.2.2	Echo-anatomie normale des glandes salivaires en mode bidimensionnel	20
1.2.3	Caractéristiques pathologiques des glandes salivaires en échographie dans le SGS	20
1.2.4	L'analyse doppler	21
1.2.5	Diagnostics différentiels	21
1.2.6	Pas de score consensuel actuellement	21
1.2.7	Les inconvénients de l'échographie des glandes salivaires principales	22
1.3	<i>Objectifs de l'étude</i>	22
1.3.1	Objectif principal	22
1.3.2	Objectifs secondaires	22
2	MÉTHODE	23
2.1	<i>Méthode d'investigation</i>	23
2.2	<i>Critères d'inclusion dans l'étude</i>	23
2.3	<i>Critères de non inclusion ou d'exclusion</i>	23
2.4	<i>Schéma de l'étude</i>	24
2.5	<i>Critère de jugement principal</i>	24
2.6	<i>Procédures et prélèvements</i>	24
2.6.1	Évaluation clinique	24
2.6.2	Evaluation objective du syndrome sec oculo-buccal	26
2.6.3	La biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA)	26
2.6.4	Evaluation biologique	27
2.6.5	L'échographie des glandes salivaires principales	27
2.6.6	Les scores utilisés	28
2.7	<i>Méthodes statistiques.</i>	31
3	RÉSULTATS DE L'ÉTUDE	32
3.1	<i>Nombre de patients inclus dans l'étude</i>	32
3.2	<i>Caractéristiques des patients inclus</i>	33
3.3	<i>Comparaison des résultats de l'échographie des glandes salivaires pour les trois groupes</i>	37
3.4	<i>Évaluation de la performance diagnostique de l'échographie des glandes salivaires dans le groupe SGS primitif</i>	37
3.5	<i>Évaluation de la performance diagnostique de l'échographie des glandes salivaires dans le groupe SGS secondaire</i>	38
3.6	<i>Étude de la reproductibilité de l'échographie intra et inter-observateurs</i>	40
3.7	<i>Les facteurs associés à une atteinte viscérale sévère</i>	41
		11

3.8	<i>Les facteurs associés à la durée d'évolution du syndrome sec. (Tableau 11)</i>	42
3.9	<i>Comparaison des caractéristiques clinico-biologiques des patients en fonction de l'atteinte pathologique des glandes salivaires en échographie selon le score de Salaffi</i>	43
3.9.1	Caractéristiques cliniques (tableau 13)	43
3.9.2	Les marqueurs de l'inflammation	43
3.9.3	Les marqueurs de l'auto-immunité	43
4	DISCUSSION	47
4.1	<i>Discussion des résultats et comparaison avec les études antérieures</i>	47
4.1.1	Evaluation de l'échographie au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif	47
4.1.2	Evaluation de l'échographie au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire	48
4.1.3	Reproductibilité	49
4.1.4	Corrélation entre les complications viscérales et l'échographie des glandes salivaires	49
4.1.5	Corrélation entre la présence d'anti-SSA/SSB et les complications viscérales	50
4.1.6	Corrélation entre le focus score à la BGSA et les complications viscérales	50
4.1.7	Corrélation entre les marqueurs de l'inflammation et l'échographie des glandes salivaires	50
4.1.8	Echographie pathologique et fonction glandulaire	51
4.1.9	Corrélation entre l'activité auto-immune et le score échographique	51
4.1.10	Corrélation entre la durée des symptômes et le score échographique	52
4.2	<i>Les points forts de l'étude</i>	52
4.3	<i>Les limites de l'étude</i>	52
4.4	<i>Comment utiliser l'échographie des glandes salivaires en pratique courante ?</i>	53
4.4.1	Quel score proposer ?	53
4.4.2	Quelle procédure diagnostique ?	54
4.4.3	Quelle est la place de l'échographie dans le suivi du SGSp et SGSs ?	54
4.5	<i>Intérêt potentiel de nouvelles techniques échographiques</i>	55
5	CONCLUSION	56
6	BIBLIOGRAPHIE	57
	ANNEXE 1 : AVIS DU COMITE D'ETHIQUE	60
	ANNEXE 2 : ASPECT ECHOGRAPHIQUE DES GLANDES SALIVAIRES SELON LE GRADE DE SALAFFI	61

1 INTRODUCTION

1.1 Le syndrome de Gougerot-Sjögren

1.1.1 Le syndrome de Gougerot-Sjögren Primitif

1.1.2 Épidémiologie

La prévalence du syndrome de Gougerot-Sjögren Primitif (SGSp) est estimée entre 0,04 % et 3 % de la population adulte. Ces chiffres varient en fonction des études, de la zone géographique étudiée, des critères diagnostiques utilisés et des méthodes d'investigation pour l'étude de la prévalence [1].

La prédominance féminine est marquée avec un sex-ratio d'au moins 1/9. Le pic de fréquence est aux alentours de 50 ans.

1.1.2.1 Les causes

Les causes du SGSp sont multifactorielles et font intervenir des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques avec une place centrale attribuée depuis quelques années aux lymphocytes B.

1.1.2.2 Clinique

Le syndrome de Gougerot-Sjögren Primitif (SGSp) est une maladie chronique, auto-immune, systémique. Elle se caractérise par un infiltrat inflammatoire lymphocytaire au niveau des glandes salivaires et lacrymales. Cette atteinte inflammatoire provoque une sécheresse oculaire et buccale par perte de la fonction sécrétoire, c'est une exocrinopathie auto-immune. La sécheresse peut s'étendre à toutes les muqueuses, au niveau cutané et bronchique (toux sèche, hyperréactivité bronchique). Une asthénie et des polyarthralgies inflammatoires périphériques complètent souvent le tableau de SGSp.

1.1.2.3 Les complications

Chez près d'un tiers des patients, la pathologie est plus sévère avec une atteinte systémique extra-glandulaire, en lien avec un infiltrat lymphoïde à de multiples sites : pulmonaire, neurologique, articulaire, vasculaire, ganglionnaire.

Des complications en lien avec le syndrome sec sont souvent constatées (caries, mycoses, déchaussement des dents, kératoconjonctivite sèche). Les autres complications rencontrées au cours du SGSp sont l'hypertrophie parotidienne, le phénomène de Raynaud, des neuropathies périphériques de mécanismes divers (vascularite à cryoglobuline, infiltrat lymphoïde, auto-anticorps), un purpura vasculaire, des adénopathies, une myosite, une pneumopathie interstitielle, une néphropathie interstitielle, une glomérulopathie, des cytopénies, le lymphome non hodgkinien (LNH).

Plus rarement, des complications cardiaques (péricardite, myocardite), digestives (pancréatites), une névralgie du trijumeau, une neuropathie des petites fibres et une atteinte du système nerveux central (par une vascularite ou une démyélinisation) peuvent être rapportées.

Un score d'activité du SGSp développé par l'EULAR (European League Against Rheumatism) a été validé récemment au cours d'études de cohortes internationales [2] : EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI). Il permet de mesurer l'activité systémique de la maladie en prenant en compte les atteintes extra-glandulaires attribuables au SGSp.

Le SGSp est la maladie systémique pour laquelle il existe l'augmentation la plus importante du risque de lymphome non Hodgkinien (LNH). Ce risque par rapport à la population générale est multiplié par 16 à 19 fois selon les études [3], [4].

Des facteurs de risque de LNH ont été identifiés dans différentes études [5]–[7] : un gonflement récurrent ou permanent des glandes salivaires, des adénopathies, une vascularite cutanée ou un purpura vasculaire, une cryoglobulinémie, une splénomégalie, une baisse de la fraction C4 du complément, une lymphopénie CD4, la présence de pseudo-centre germinatifs à la BGSA et des facteurs génétiques.

Un taux élevé de beta2microglobulines et de chaînes légères sériques étaient associées à la présence d'atteintes extra-glandulaires au cours du SGSp [8], [9].

1.1.2.4 La biologie

Sur le plan biologique, des cytopénies, une hypergammaglobulinémie, une immunoglobuline monoclonale et une cryoglobulinémie mixte de type II ou III peuvent être observées au cours du SGSp.

Il existe une signature auto-immune avec la présence d'auto-anticorps. Les anticorps anti SSA/SSB sont les plus spécifiques. Les facteurs anti-nucléaires et les facteurs rhumatoïdes sont aussi fréquemment rencontrés. Il a été montré des anomalies de répartition des sous-populations de lymphocytes B (LB) dans le sang au cours du SGSp. Les LB naïfs matures 2 (LBm2) et les LBm2 activés (LBm2') sont augmentés dans le sang, tandis que les LBm5 correspondent à des LB mémoires et sont diminués dans le sang au cours du SGSp. Ces anomalies sont spécifiques du SGSp et pourraient être utilisées à l'avenir comme marqueur diagnostique [10], [11].

1.1.3 Le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire (SGSs)

Le SGS est considéré comme primitif lorsqu'il est isolé, et secondaire lorsqu'il est associé à une autre connectivite comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodémie systémique ou une myopathie inflammatoire.

1.1.4 Les difficultés diagnostiques du syndrome de Gougerot-Sjögren Primitif

Les principales caractéristiques cliniques sont comme citées ci-dessus l'asthénie, la sécheresse oculobuccale et des arthralgies inflammatoires. Or si le SGSp est rare, ces symptômes sont par contre subjectifs, aspécifiques et fréquents dans la population des personnes de plus de 50 ans.

Sur le plan biologique, les anticorps anti-SSA et anti-SSB sont les marqueurs les plus spécifiques, mais présents chez seulement 50 à 75% des SGSp et peuvent être rencontrés dans d'autres maladies auto-immunes systémiques. Les facteurs anti-nucléaires sont aspécifiques, présents chez 80% des SGSp et les facteurs rhumatoïdes sont également aspécifiques et trouvés dans 40% des cas [12], [13].

Actuellement, il n'existe pas de test diagnostique simple, spécifique et unique. Le diagnostic de SGSp repose sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, biologiques et histologiques.

1.1.5 Les critères de classification : AECG 2002, ACR 2012

Plus de 10 systèmes de classification ont été proposés au cours de ces 30 dernières années. Les critères de classification les plus utilisés actuellement ont été proposés par l'American-European Consensus Group (AECG) en 2002 [14]. Ils permettent de standardiser le diagnostic et d'inclure des populations de patients homogènes dans les études épidémiologiques et thérapeutiques.

CRITERES CONSENSUELS EUROPEANO-AMERICAINS DU SGS :

- 1. Symptômes de sécheresse oculaire**
- 2. Symptômes de sécheresse buccale**
- 3. Signes objectifs d'atteinte oculaire :** test de Schirmer ou score de Van Bijsterveld
- 4. Signes objectifs d'atteinte salivaire:** flux salivaire, sialographie parotidienne ou scintigraphie salivaire.
- 5. Signes histologiques :** Biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) faite au niveau de la face interne de la lèvre inférieure. Elle est positive lorsque le focus score est ≥ 1 , soit un grade 3 ou 4 selon Chisholm et Mason [15]. (1 focus score comprend un agglomérat de 50 lymphocytes par 4 mm²).
- 6. Auto-anticorps :** Présence d'Anticorps anti-SSA (Ro) et/ou anti-SSB (La)

Le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif est porté devant :

- la présence de 4 sur 6 items avec présence obligatoire de l'item 5 (histologie) ou de l'item 6 (sérologie).
- ou la présence de 3 des 4 items objectifs (items 3 à 6).

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

Plus récemment, d'autres critères ont été proposés en 2012, validés par l'American College of Rheumatology (ACR) [16]. Les critères ACR ne sont composés que de critères objectifs.

Il en faut au moins 2/3 :

- 1. Anticorps anti-SSA et/ou SSB positif ou la combinaison des Facteurs Rhumatoïdes positifs avec des Facteurs anti-nucléaires positifs $\geq 1/320$.**
- 2. Ocular staining score (OSS) ≥ 3 (coloration de cornée combinant le vert de lissamine et la fluorescéine).**
- 3. Présence d'une sialadénite lymphocytaire focale avec un focus score $\geq 1/4\text{mm}^2$ à la BGSA.**

La coexistence de ces deux critères de classification pose des problèmes pour pouvoir comparer des études utilisant l'un ou l'autre. La concordance diagnostique entre les deux varie selon les études avec un accord kappa entre 0,53 [17] et 0,81 [18]. L'écart entre les deux critères est en partie dû à la différence entre les tests d'évaluation oculaire. Le test de Schirmer dans les critères AECG, est deux fois plus spécifique que l'OSS dans les critères ACR, tandis que l'OSS est plus sensible. De plus, les critères ACR ne comportent pas de test d'évaluation fonctionnelle de la xérostomie et ne reflètent pas non plus la morphologie des glandes salivaires ni leur fonction. Ils sont également moins accessibles, car l'OSS doit être réalisé par un ophtalmologue, contrairement au test de Schirmer.

Un nouveau groupe d'experts internationaux a été créé pour développer de nouveaux critères consensuels validés à la fois par l'ACR et l'EULAR.

1.1.6 Les diagnostics différentiels du SGS à évoquer et à éliminer

La démarche diagnostique a aussi pour objectif d'éliminer les autres causes de syndromes secs : la sarcoïdose, un diabète décompensé, les médicaments pourvoyeurs de syndrome sec (les anticholinergiques, les psychotropes), un antécédent de radiothérapie cervico-faciale, la réaction du greffon contre l'hôte, certaines infections virales chroniques (VHC, VIH, HTLV-1), une autre connectivite, l'amylose, la maladie associée aux IgG4.

1.1.7 Les examens paracliniques: avantages et inconvénients de chacun

La biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) permet d'avoir une évaluation anatomopathologique quantitative de l'infiltrat inflammatoire avec le calcul du focus score (FS). Elle fait partie des items dans les critères de l'AECG. Des pseudo-centres germinatifs peuvent être détectés chez les SGSp. Ils sont associés à une maladie plus agressive et à un risque de développer un lymphome non hodgkinien [7]. La spécificité de la BGSA est supérieure à 89 %, sa sensibilité varie de 63 % à 93 % en fonction des critères diagnostiques du SGSp utilisés, mais aussi à cause de sa faible reproductibilité. En effet, en dépit du focus score qui permet de quantifier l'infiltrat inflammatoire, la reproductibilité de la BGSA est faible et dépend des anatomopathologistes [19]. On note également que chez les personnes âgées, il est fréquent d'avoir un $FS \geq 1$ sans SGS [20]. Le dernier inconvénient notable de cet examen, est le geste invasif de la biopsie avec parfois un risque de perte de sensibilité locale.

L'atteinte objective morphologique des glandes salivaires principales est une des caractéristiques principales du SGSp. La scintigraphie et la sialographie proposées dans les critères de l'AECG sont considérées comme obsolètes, car ce sont des examens irradiants et invasifs. Elles sont maintenant rarement utilisées en pratique clinique.

La scintigraphie est très sensible mais manque de spécificité. L'étude de Salaffi et al. en 2008 [21] trouvait une sensibilité à 75,3 % et une spécificité à 58,3 %.

La sialographie parotidienne était auparavant considérée comme l'examen de référence et le plus fiable. Sa sensibilité varie de 76 % à 92 % et sa spécificité de 76 % à 95 %, selon les études et les critères diagnostiques de SGS [21], [22]. Cet examen n'est plus utilisé car il est irradiant, douloureux et nécessite une injection de produit de contraste avec le risque de déclencher une infection locale et une allergie. Le développement de l'accès à l'IRM et à l'échographie a aussi supplanté la sialographie.

L'IRM a l'avantage d'être un examen non irradiant avec une bonne précision diagnostique. Sa sensibilité varie de 81 % à 97,8 % [23]–[25] et la spécificité est de 87,8 % pour Makula et al. [24] et de 100 % pour El Miedany et al. [23]. L'inconvénient notable de l'IRM est son manque de disponibilité et son coût élevé. Il a été montré par ailleurs, une bonne corrélation entre les résultats de l'IRM parotidienne et de l'échographie des glandes salivaires (accord kappa = 0,87) [23].

Le scanner des parotides ne permettait pas différencier les patients du groupe contrôle au groupe SGSp, contrairement à l'échographie dans l'étude de De Clerck et al [26].

C'est dans ce contexte que l'échographie des glandes salivaires principales (des deux parotides et des deux sous mandibulaires), se développe depuis les 20 dernières années. C'est un examen intéressant, car il est non invasif, accessible, peu coûteux, non irradiant et permet une évaluation morphologique de l'atteinte des glandes salivaires principales.

Plusieurs études ont montré que l'échographie des glandes salivaires apporte des informations similaires à la sialographie tout en étant nettement moins invasive. Elle pourrait remplacer la sialographie et la scintigraphie salivaire au sein des critères AECG sans les modifier [21], [27].

1.2 L'échographie des glandes salivaires

1.2.1 La technique

L'échographie des glandes salivaires utilise une sonde linéaire de 5 à 18 MHz, en choisissant éventuellement un préréglage adapté à l'exploration de la thyroïde. Le patient est allongé en position demi-assise. L'examen explore les deux glandes parotides juste sous le lobe de l'oreille et les deux sous mandibulaires, à mi-chemin entre le menton et l'angle de la mandibule (figure 1). La durée de l'examen est de moins de 10 min.

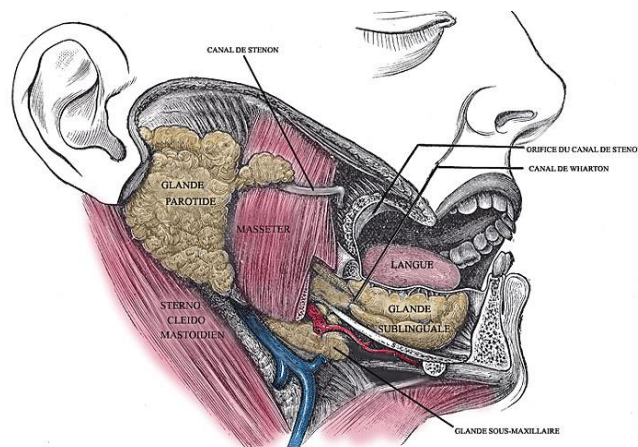


Figure 1 : Les glandes salivaires principales et leurs rapports anatomiques.

1.2.2 Echo-anatomie normale des glandes salivaires en mode bidimensionnel

Les glandes parotides sont habituellement bien définies, homogènes. Elles mesurent environ 5,8 cm sur 3,4 cm. Leur échogénicité est identique à celle de la thyroïde. De petits ganglions sont parfois visualisés au sein de la glande, mais ils gardent un caractère bénin, à savoir infra-centimétriques et oblongs. Les parotides sont vascularisées par l'artère faciale transverse.

Les glandes sous-mandibulaires sont normalement homogènes, avec des contours bien délimités. L'échogénicité est la même que les glandes parotides. Les glandes sous mandibulaires ne comportent habituellement pas de ganglion. Toute adénopathie au sein de ces glandes doit être considérée comme suspecte. Leur vascularisation se fait par l'artère faciale (une des branches de l'artère carotide externe).

1.2.3 Caractéristiques pathologiques des glandes salivaires en échographie dans le SGS

Ces 20 dernières années, un grand nombre d'études ont évalué les glandes salivaires des patients porteurs d'un SGSp. Le caractère pathogène le plus spécifique au cours du SGSp, est l'**hétérogénéité** du parenchyme glandulaire, avec apparition de **zones hypo-échogènes**. Ces dernières ressemblent parfois à des kystes, de taille et de distribution variables au sein de la glande. Ces zones hypo-échogènes peuvent être entourées de **bandes hyper-échogènes**. On met parfois en évidence des **calcifications intra-parenchymateuses** et des **adénopathies** au sein de la glande ou au pourtour. Au stade aigu, les glandes salivaires sont souvent **hypertrophiées** et hypoéchogènes (aspect inflammatoire des glandes). Au stade chronique, elles sont de **petite taille**, hypoéchogènes et parfois indiscernables du tissu environnant.

La signification histologique de ces zones hypo-échogènes est encore mal connue. L'infiltrat lymphocytaire glandulaire est en grande partie responsable de la destruction du tissu glandulaire et de sa cicatrisation sous forme de fibrose [11]. Les zones hypo-échogènes correspondraient donc à des zones de destruction du parenchyme glandulaire par l'infiltrat inflammatoire, avec mise en place d'un tissu fibreux cicatriciel [28].

1.2.4 L'analyse doppler

La vascularisation des glandes salivaires peut être étudiée à l'aide du doppler couleur. Un enregistrement Doppler pulsé permet d'obtenir l'indice de résistance (IR) = (vitesse systolique-vitesse diastolique) / vitesse systolique. L'IR reflète l'état de vasodilatation (IR diminué) ou de vasoconstriction (IR augmenté) du réseau artériel d'aval.

L'étude du doppler chez les patients ayant un SGSp a montré un IR de l'artère faciale transverse abaissé par rapport au groupe témoin, en dehors de toute stimulation salivaire [29]. L'IR est d'autant plus bas que le parenchyme glandulaire est hétérogène [30]. Autrement dit, l'IR s'abaisse en fonction du degré d'inflammation de la glande. Il est donc un marqueur d'inflammation des glandes salivaires au cours du SGSp.

1.2.5 Diagnostics différentiels

En cas de parotidomégalie, l'échographie permet de rechercher les diagnostics différentiels, comme des pathologies glandulaires obstructives ou tumorales. Il existe par contre peu d'études ayant évalué les anomalies des glandes salivaires dans les maladies inflammatoires touchant les glandes salivaires, comme la maladie associée aux IgG4, la sarcoïdose ou l'infection chronique par le virus de l'hépatite C.

1.2.6 Pas de score consensuel actuellement

Plusieurs scores échographiques ont été proposés pour évaluer l'hétérogénéité du parenchyme. Le premier score a été proposé par De Vita et al. en 1992, et présentait une sensibilité de 88,8 % et une spécificité de 84,6 % [31]. Ce score prend en compte de multiples items : la taille de la glande, la régularité du contour, la netteté du bord postérieur, la présence et la taille de zones hypo-échogènes et la présence de bandes hyper-échogènes.

Une revue de la littérature de Jousse-Joulin et al. a permis de faire une étude de la sensibilité et de la spécificité des anomalies échostructurales chez des SGSp établis, dans 19 études sur les 30 sélectionnées [32]. La BGSA était considérée comme le gold standard. La sensibilité variait de 44,2 % à 86 % et la spécificité de 73 % à 100%. La spécificité était supérieure à 90 % dans 12 études. On notait une grande variabilité de la sensibilité des

anomalies échostructurales, car chaque équipe a développé son propre système de score pour mesurer les anomalies échographiques, et il existe plusieurs définitions de ces anomalies.

1.2.7 Les inconvénients de l'échographie des glandes salivaires principales

Le manque de score consensuel est donc une des premières limites actuelles de l'utilisation de l'échographie des glandes salivaires en pratique courante. Un groupe de travail international a été créé en 2013, afin de valider la procédure et trouver un accord entre les experts pour constituer un nouveau score consensuel.

L'échographie est un examen opérateur-dépendant. Or pour l'instant, il existe peu de données sur sa reproductibilité inter-observateurs. Elle varie selon les études avec un accord kappa de 0.8 à 0.95 [32].

1.3 Objectifs de l'étude

1.3.1 Objectif principal

Evaluation des performances diagnostiques de l'échographie des glandes salivaires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif et secondaire, comparée aux critères de l'AECG.

1.3.2 Objectifs secondaires

Nous déterminerons la reproductibilité inter et intra-observateur de l'échographie des glandes salivaires.

Les associations entre les scores échographiques pathologiques, les marqueurs de l'auto-immunité (les anticorps anti-SSA/SSB, les facteurs rhumatoïdes et les facteurs anti-nucléaires) et les marqueurs de l'inflammation (le focus score sur la BGSA, l'hypergammaglobulinémie) seront recherchées.

Nous étudierons la corrélation entre les scores échographiques pathologiques, les complications viscérales sévères et la durée d'évolution des symptômes.

2 MÉTHODE

2.1 Méthode d'investigation

Nous avons réalisé une étude observationnelle, transversale, dans trois centres hospitaliers universitaires (Rennes, Tours, Fort-de-France). Les patients ont été inclus entre janvier 2014 et novembre 2016, dans les services de rhumatologie et dermatologie à Rennes, en médecine interne à Tours et Fort-de-France. Ils ont tous été informés des objectifs et de la procédure de l'étude et ont donné leur consentement. L'étude a été approuvée par le comité éthique de Rennes.

2.2 Critères d'inclusion dans l'étude

Tous les patients inclus se plaignaient d'un syndrome sec oculaire et/ou buccal. Certains avaient déjà un diagnostic de SGSp ou de SGS secondaire établi. D'autres, ont été explorés pour une suspicion de SGS.

2.3 Critères de non inclusion ou d'exclusion

Les patients en incapacité de comprendre l'étude, présentant une réaction du greffon contre l'hôte, un antécédent de sarcoïdose, de radiothérapie cervico-faciale, d'hépatite C, d'infection à HTLV-1 ou VIH, n'ont pas été inclus.

Les patients qui n'ont pas pu avoir l'échographie des glandes salivaires ou le questionnaire clinique ont été exclus.

La prise de médicaments pourvoyeurs de syndrome sec n'était pas considérée comme un facteur d'exclusion, car elle n'interfère pas sur les résultats de l'échographie des glandes salivaires.

La chirurgie des glandes salivaires était un facteur d'exclusion, si le patient avait eu l'exérèse de plus de deux glandes salivaires principales. Si seulement une glande salivaire avait été retirée ou partiellement retirée, il fallait que cela n'interfère pas sur le diagnostic échographique final.

2.4 Schéma de l'étude

Les patients ont été répartis en trois groupes : les SGSp, les SGS secondaire (SGSs) et les témoins avec un syndrome sec. Les témoins pouvaient avoir une connectivité associée.

Les SGSp et SGSs ont été confirmés par la présence des critères de l'AECG, considérés comme le gold standard dans l'étude. Aucun témoin ne remplissait les critères de l'AECG.

2.5 Critère de jugement principal

L'échographie des glandes salivaires principales (parotides et sous-mandibulaires) a été réalisée chez tous les patients inclus pour évaluer l'hétérogénéité du parenchyme.

2.6 Procédures et prélèvements

2.6.1 Évaluation clinique

Un questionnaire standardisé a été effectué afin de recueillir la sévérité du syndrome sec subjectif, coté de 1 à 6 (puisque'ils avaient tous une plainte de sécheresse) :

Xérostomie : score /3

- Etes-vous obligé de boire la nuit ?
- Avez-vous une sensation de bouche sèche et/ou de soif plusieurs fois par jour malgré une bonne hydratation et cela depuis plus de 3 mois ?
- Consommation fréquente de liquide pour avaler les aliments secs ?

Xérophtalmie : score /3

- Avez-vous les yeux secs ?
- Etes-vous obligé de mettre des gouttes de collyre dans les yeux ?
- Avez-vous l'impression de grains de sable dans les yeux, de brûlures, depuis plus de 3 mois?

Des informations sur la durée d'évolution du syndrome sec ont aussi été demandées : < 5 ans, entre 5 et 10 ans ou depuis plus de 10 ans.

La prise de médicaments pourvoyeurs de syndrome sec a été notée. Elle était comptée comme nulle si le syndrome sec était antérieur à la prise, ou si la prise était irrégulière. Les médicaments renseignés étaient les anticholinergiques, les psychotropes, les benzodiazépines et les morphiniques.

La consommation tabagique active a été calculée en nombre de cigarettes par jour et en paquets-années (PA = nombre de paquet par jour en moyenne x le nombre d'années).

Les complications ont été notées pour les SGSp, les SGSs et les patients avec une connectivite associée : antécédents de parotidomégalie, de sous maxillite, polyarthralgies inflammatoires, syndrome de Raynaud, purpura vasculaire, lupus cutané, pleurésie, cytopénies, néphropathie tubulo-interstitielle, neuropathies périphérique et des petites fibres, le SAPL secondaire.

Les atteintes viscérales considérées comme sévères sont :

- les atteintes interstitielles pulmonaires
- les glomérulopathies
- le lymphome non Hodgkinien (LNH)
- une atteinte du système nerveux central
- la vascularite cryoglobulinémique.

Ces données ont toutes été recueillies auprès des patients et à partir du dossier médical.

La prise d'un traitement immunosuppresseur (l'Endoxan, les biothérapies, les anti-TNF) ou d'immunoglobulines polyvalentes a été prise en compte pour chaque patient.

Pour les patients présentant une connectivite associée, l'année diagnostique a été renseignée.

Un lupus cutané isolé, sans les autres critères de l'American College of Rheumatology du lupus systémique, n'était pas considéré comme une connectivite. Les patients qui présentaient un lupus cutané isolé ont donc été classés dans le groupe SGSp, dans la mesure où ils remplissaient les critères de l'AECG et en l'absence de connectivite associée.

2.6.2 Evaluation objective du syndrome sec oculo-buccal

Le test de Schirmer (Figure 2) a été réalisé afin d'évaluer objectivement la sécheresse oculaire à distance de la prise de collyres. Il s'agit de bandelettes en papier buvard (une par œil) graduées. Elles sont insérées dans chaque œil, dans le cul de sac conjonctival inférieur, entre la paupière inférieure et l'œil. Après 5 min, si la bandelette d'un des deux yeux était imprégnée de larme à moins de 5mm, le test était positif.



Figure 2 : TEST de SCHIRMER : exemple à l'œil droit avec graduation à 20 mm. Le test est négatif pour l'œil droit.

La mesure du flux salivaire a été pratiquée afin d'objectiver la carence salivaire dans le cadre du syndrome sec buccal. Le patient devait cracher sa salive pendant 5 min dans un verre, en dehors de toute stimulation (à jeun le matin). Le test était positif lorsque le poids de la salive était inférieur à 0,5g.

Ces deux tests font partie des critères de l'AECG pour évaluer l'atteinte objective du syndrome sec oculo-buccal. Si ces tests avaient déjà été réalisés dans le passé, les résultats ont été récupérés. L'examen n'a pas été refait dans ce cas.

2.6.3 La biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA)

La BGSA a été réalisée pour les patients qui venaient pour un bilan diagnostique de syndrome sec. Les résultats de la BGSA ont été recherchés et notés pour les SGS établis, afin de ne pas répéter cet examen invasif. Le résultat est pathologique lorsque le focus score est $\geq 1/4\text{mm}^2$, soit un grade 3 ou 4 selon Chisholm et Mason. La BGSA est l'item n°5 dans les critères de l'AECG (cf page 16).

2.6.4 Evaluation biologique

Le dosage des anticorps anti-Ro/SSA et La/SSB, des facteurs anti- nucléaires, des facteurs rhumatoïdes, de l'électrophorèse des protides sanguins ont été recherchés dans le dossier médical ou réalisés lors du bilan de syndrome sec. Le résultat des anticorps anti-SSA/SSB était considéré positif, lorsque l'un des deux anticorps était positif.

On sait depuis plusieurs années que les antigènes du système Ro/SSA sont de deux types : des protéines de 52 kDa (SSA-52) et des protéines de 60 kDa (SSA-60). La présence d'anticorps anti-SSA dirigés contre les protéines de 60 kDa est plus spécifiquement liée au SGS ou au lupus érythémateux systémique. Les anticorps anti-SSA dirigés contre les protéines de 52 kDa, trouvés isolément, ne sont pas corrélés à la présence de maladies auto-immunes [33].

Dans notre étude, la présence d'anticorps anti-SSA-60 kDa ou anti-SSA-52 kDa n'a pas été précisée, car selon les laboratoires d'immunologie cette distinction n'est pas toujours prise en compte en première intention lors d'un dépistage. Le laboratoire de Tours fait d'abord un dépistage puis cette distinction est faite en deuxième intention en cas de demande spécifique. Les laboratoires de Fort-de-France et de Rennes présentent directement des résultats distincts. Par ailleurs cette distinction n'est pas prise en compte dans les critères de l'AECG.

Le dosage de la cryoglobulinémie n'a pas été rapporté étant donné une sensibilité des résultats différente selon les centres (résultats très souvent positifs à Rennes, négatifs à Fort-de-France et Tours).

2.6.5 L'échographie des glandes salivaires principales

L'examen a été réalisé pour tous les patients inclus. Les deux glandes parotides et sous mandibulaires ont été évaluées en coupe transversale et longitudinale.

Un examinateur par centre a réalisé l'échographie en aveugle des symptômes cliniques et du diagnostic : un rhumatologue à Rennes (GC), une radiologue à Tours (AB) et une radiologue à Fort-de-France (JG).

Les examinateurs de Rennes et de Tours ont chacun fait une deuxième lecture des images échographiques de tous leurs patients, pour évaluer la reproductibilité intra-observateur.

L'examineur de Rennes (GC) a relu toutes les images de Tours, afin de déterminer la reproductibilité inter-observateurs.

En cas de discordance de résultats entre Tours et Rennes, le score échographique évalué par l'examineur de Rennes (GC) était retenu, étant donné que c'est lui qui a centralisé et évalué au moins une fois toutes les images. Les images de Fort-de-France ont été relues par l'examineur de Rennes (GC) pour coter les scores dans le cadre de notre étude.

2.6.6 Les scores utilisés

Quatre scores échographiques (Salaffi, Hocevar, Milic et Jousse-Joulin) ont été choisis dans cette étude pour leur performance diagnostique décrite dans des études antérieures. Les quatre scores ont été utilisés par l'examineur de Rennes (GC) pour tous les patients inclus. L'examineur de Tours a utilisé les scores de Milic et de Salaffi. Seul le score de Salaffi a été mesuré en temps réel lors de l'examen, les autres scores ont été cotés à partir des images enregistrées pour chaque patient.

La reproductibilité inter-observateurs a pu être évaluée pour les scores de Milic et Salaffi. La reproductibilité intra-observateur a été mesurée seulement pour le score de Salaffi.

L'évaluation de chaque score échographique prend moins de 10 minutes.

2.6.6.1 Score de Salaffi

Le score de Salaffi et al. [34] est un score semi-quantitatif décrit en 2000. Chaque glande (les 2 parotides et les 2 sous-mandibulaires) est cotée avec un grade de 0 à 4, la somme des grades permet d'obtenir un score de 0-16.

Grade 0 : parenchyme normal et homogène.

Grade 1 : les contours sont réguliers, le parenchyme est discrètement hétérogène.

Grade 2 : les contours sont réguliers, on perçoit des zones hypo-échogènes nettes, multiples, de moins de 2 mm.

Grade 3 : les zones hypo-échogènes sont évidentes, leur taille est comprise entre 2 et 6 mm, il peut y avoir au pourtour des bandes hyper-échogènes et/ou de multiples kystes. Les contours de la glande sont irréguliers. La bordure postérieure de la glande n'est plus visible.

Grade 4 : parenchyme glandulaire déstructuré, avec des zones hypo-échogènes de plus de 6 mm, parfois des calcifications et/ou des bandes hyper-échogènes et/ou de multiples kystes, des contours irréguliers, une bordure postérieure de la glande non visible. Une atrophie de la glande peut aussi être notée.

2.6.6.2 Score d'Hocevar

Le score d'Hocevar et al. [35], est un score plus détaillé :

Les variables échographiques suivantes ont été investiguées et cotées pour les 4 glandes:

- Échogénicité du parenchyme: si l'échogénicité est comparable à la thyroïde = 0, si elle est diminuée = 1.
- Homogénéité : glande homogène=0, discrètement hétérogène = 1, hétérogénéité évidente = 2, grossièrement hétérogène = 3.
- Présence de régions hypoéchogènes : absence = 0, peu/éparses = 1, plusieurs = 2, nombreuses = 3.
- Présence de bandes hyper-échogènes :
Pour les parotides : absence = 0, un peu/éparses = 1, plusieurs = 2, nombreuses = 3.
Pour les sous-mandibulaires : absence = 0, présence = 1.
- Visibilité de la bordure glandulaire : nette et régulière = 0, partiellement définie = 1, bordure pathologique = 2, bordure non visible = 3.

Le score semi-quantitatif d'Hocevar a été obtenu en faisant la somme des grades de chaque paramètre, pour chaque glande. Le score obtenu va de 0 à 48.

2.6.6.3 Score de Milic

Le score de Milic et al. [36], est un score semi quantitatif simplifié. Il grade l'hétérogénéité du parenchyme de chaque glande principale de 0 à 3.

- Grade 0 : parenchyme homogène.
- Grade 1 : parenchyme discrètement hétérogène.
- Grade 2 : hétérogénéité parenchymateuse évidente.
- Grade 3 : parenchyme grossièrement hétérogène.

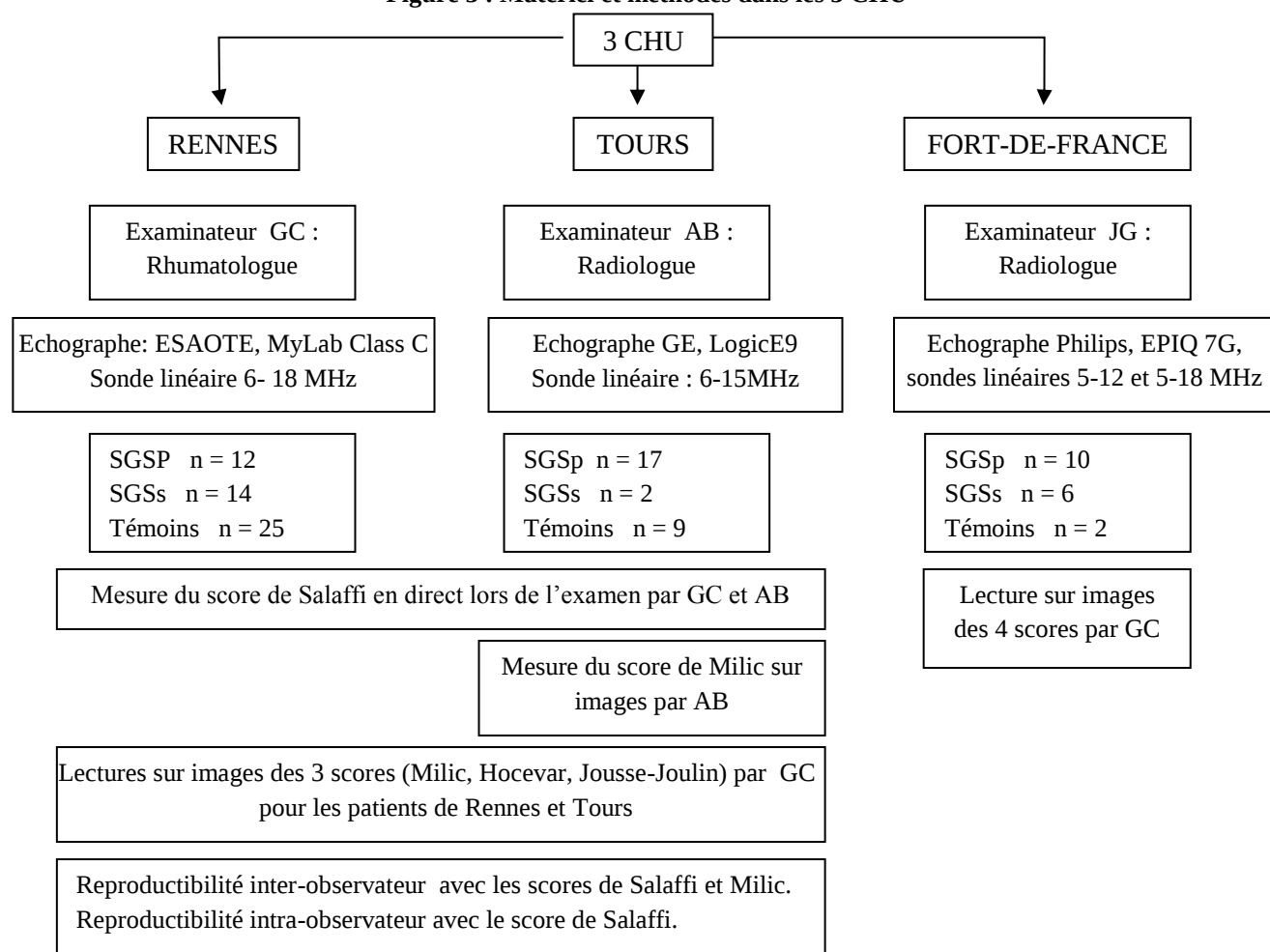
Le score semi quantitatif de Milic coté de 0 à 12, est obtenu en faisant la somme des grades de chaque glande.

2.6.6.4 Score de Jousse-Joulin

Ce score coté de 0 à 4 est dérivé du score de Salaffi [37]. Il grade chaque glande de 0 à 4, mais seul le grade le plus haut est retenu.

- Grade 0 = glande homogène normale.
- Grade 1 = petites zones hypo-échogènes sans bandes hyper-échogènes.
- Grade 2 = multiples zones hypo-échogènes mesurant < 2 mm avec des bandes échogènes.
- Grade 3 = multiples zones hypo-échogènes mesurant 2 à 6 mm avec des bandes hyper-échogènes.
- Grade 4 = multiples zones hypo-échogènes mesurant > 6 mm ou de multiples calcifications avec des bandes hyper-échogènes.

Figure 3 : Matériel et méthodes dans les 3 CHU



2.7 Méthodes statistiques.

Le logiciel d'analyse statistique utilisé était SPSS-statistics 19.0.

La sensibilité (Se), la spécificité (Spé) et le likelihood ratio positif (LR+) de l'échographie des glandes salivaires pour le SGS ont été calculés en prenant comme gold standard les critères internationaux de l'AECG.

La concordance des résultats échographiques intra et inter-observateurs a été évaluée par le test non paramétrique Kappa de Cohen.

Les comparaisons de variables qualitatives ont été réalisées par le test du Chi2 ($n \geq 5$) ou le test exact de Fisher ($n < 5$) pour les différences de pourcentages.

Les comparaisons de variables quantitatives ont été réalisées par le test non paramétrique U de Mann et Whitney.

Les différences ont été considérées comme significatives si $p < 0,05$.

3 RÉSULTATS DE L'ÉTUDE

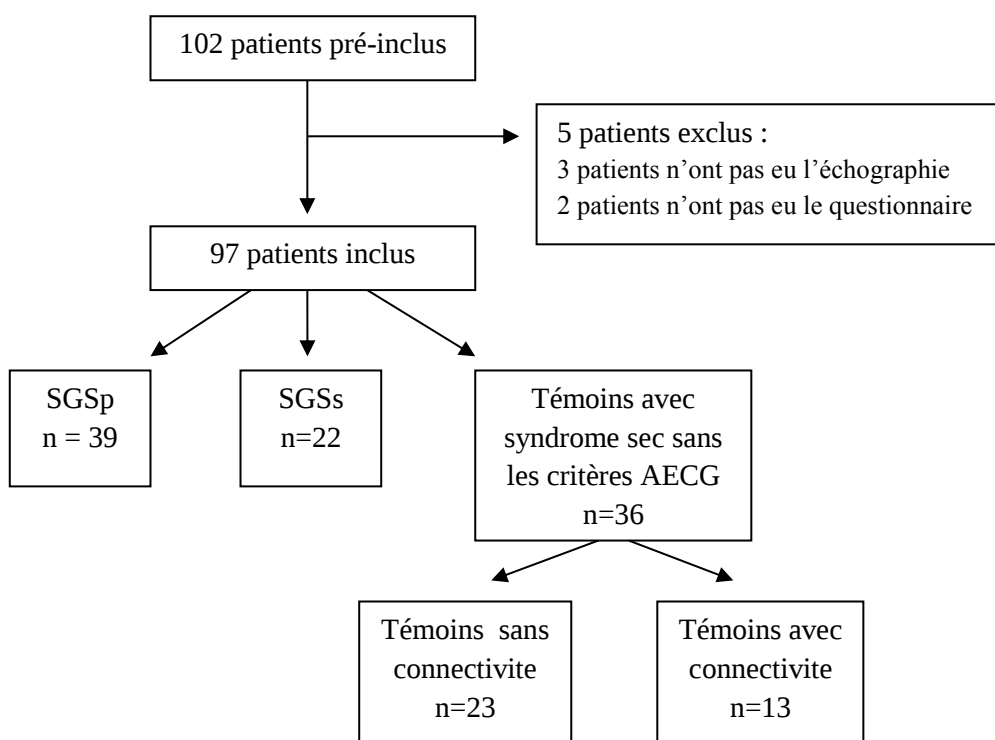
3.1 Nombre de patients inclus dans l'étude

Des 102 patients pré-inclus, 5 patients ont été exclus. Parmi eux 3 patients ne se sont pas présentés à l'échographie, et 2 patients n'ont pas eu le questionnaire (1 patient décédé, 1 patiente injoignable par téléphone). En définitive, 97 patients ont été inclus pour l'analyse (Figure 4).

Trente-neuf patients remplissaient les critères de l'AECG pour le diagnostic de SGSp. Vingt-deux patients remplissaient les critères de l'AECG pour le diagnostic de SGSs, dont 9 patients avec un lupus systémique, 9 avec une polyarthrite rhumatoïde, 2 avec une sclérodermie systémique et 2 avec un syndrome de Sharp.

Il y avait 36 patients témoins avec un syndrome sec qui ne remplissaient pas les critères de l'AECG. Parmi eux, 13 patients avaient une connectivite associée, 23 n'avaient pas de connectivite associée.

Figure 4 : schéma de l'étude



SGSp : syndrome de Gougerot primitif défini par les critères de l'AECG.

SGSs : syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire défini par les critères de l'AECG.

3.2 Caractéristiques des patients inclus

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour la moyenne d'âge, le sexe, l'utilisation de médicaments pourvoyeurs de syndrome sec, la consommation de tabac.

Les atteintes viscérales sévères (atteinte interstitielle pulmonaire, glomérulopathies, LNH, atteinte du système nerveux central, vascularite cryoglobulinémique) étaient significativement plus fréquentes dans le groupe SGSp (n=7, 17,9%,), que dans le groupe témoin avec ou sans connectivite (n=3, 8,3%) ($p<0,05$). L'atteinte interstitielle pulmonaire était en particulier plus fréquente dans les groupes SGSp et SGSs que dans le groupe témoin ($p<0,05$). (Tableau 1)

Tableau 1 : Caractéristiques des patients inclus

	SGSp	SGSs	Témoins
	n (%)	n (%)	n (%)
n	39	22	36
âge (± SD)	59,1 (13,4)	55,3 (15,0)	55,8 (11,9)
Femmes	36 (92,3)	22 (100)	34 (94,4)
Tabagisme actif	10 (27,7)	2 (9,1)	5 (12,8)
Médicaments pourvoyeurs de Sd sec	4 (10,3)	1 (4,5)	3 (8,3)
<i>Clinique</i>			
Raynaud	20 (51,3)	9 (41,0)	17 (47,2)
Arthralgies inflammatoires	33 (84,6)	22 (100)	29 (80,6)
Parotidite/sous-maxillite clinique	23 (59,0)	5 (22,7)	11 (30,5)
Atteinte interstitielle pulmonaire	4 (10,2) ^a	4 (18,2) ^b	1 (2,8) ^{a,b}
Pleurésie	0	1	0
Péricardite	1	1	0
Neuropathie SNP	5 (12,8)	2 (9,1)	1 (2,8)
Neuropathie SNC	1	1	0
Néphropathie Tubulo-interstitielle	0	1	0
Glomérulonéphrite (lupus/cryo)	3 (7,7)	4 (18,2)	1
Thrombopénie	2	1	0
Leucopénie	4	0	0
LMNH	3 (7,7)	0	0
Purpura vasculaire	3 (7,7)	1	1
Lupus cutané	6	7	3
Vascularite cryoglobulinémique	3 (7,7)	2 (9,0)	1 (2,8)
SAPL secondaire	0	2	0
Traitement immunosuppresseur	6 (15,4)	13 (59,1)	3 (8,3)
Atteinte viscérale sévère	7 (17,9) ^{a,b}	8 (36,4) ^a	3 (8,3) ^b

<i>Connectivite associée</i>			
Aucune (n= 62)	39 (100)	-	23 (63,9)
Polyarthrite Rhumatoïde (n= 15)	-	9 (41,0)	6
Lupus Systémique (n= 13)	-	9 (41,0)	4
Sclérodermie Systémique (n= 3)	-	2 (9,0)	1
Syndrome de Sharp (n= 3)	-	2 (9,0)	1
Syndrome de chevauchement (Rhupus)	-	0	1
<i>Syndrome sec clinique</i>			
Durée d'évolution du syndrome sec			
- < 5ans	12 (30,8)	6 (27,3)	17 (47,2)
- 5-10 ans	14 (35,9)	4 (18,2)	11 (30,6)
- > 10 ans	13 (33,3) ^{a,b}	12 (54,5) ^a	8 (22,2) ^b
Xérophtalmie	38 (97,4)	21 (95,5)	35 (97,2)
test de Schirmer (± SD)	5,36 (7,1)	1,27 (1,83)	9,32 (9,31)
< 5 mm	28 (71,8) ^a	22 (100) ^b	14 (38,9) ^{a,b}
Xérostomie	38 (97,4) ^a	21 (95,5) ^b	24 (66,7) ^{a,b}
Flux salivaire (± SD)	1,3 (1,26)	1,2 (0,96)	2,1 (1,50)
< 0,5ml/5min	9/ 25 (36,0) ^a	8/19 (42,0) ^b	0 ^{a,b}
^{a ou b} les groupes sont significativement différents ($p < 0,05$)			

La différence entre les groupes SGSp, SGSs et le groupe témoin était statistiquement significative pour les résultats du test de Schirmer et du flux salivaire, pour la présence de facteurs anti-nucléaires ($FAN \geq 1/320$) et des anticorps anti-SSA/SSB ($p < 0,05$). (Tableau 2). L'hypergammaglobulinémie $> 16 \text{ g/L}$ était plus fréquente dans le groupe SGSp ($p < 0,05$).

Tableau 2 : Marqueurs de l'auto-immunité et de l'inflammation selon le groupe de patients.

Auto-immunité	SGSp n (%)	SGSs n (%)	Témoins n (%)
FAN $\geq 1/320$	31 (79,5) ^a	19 (86,4) ^b	11 (30,6) ^{a,b}
Anti-SSA/SSB	30 (76,9) ^{a,b,c}	11 (50,0) ^{a,b}	9 (25,0) ^{a,c}
FR	18/31 (58,1)	11/19 (57,9)	8 (22,2)
Hypergammaglobulinémie $> 16 \text{ g/L}$	19 (48,7) ^{a,b}	4 (18,2) ^a	4 (11,1) ^b
Contingent monoclonal	2 (5,7)	4 (18,2)	1

^{a ou b} les groupes sont significativement différents ($p < 0,05$)

Les grades de 0 à 2 de la BGSA étaient plus fréquents dans le groupe témoin ($p < 0,05$). Inversement, les patients des groupes SGSp et SGSs avaient des grades significativement plus élevés (grades 3 et 4) que dans le groupe témoin ($p < 0,05$). Le focus score était significativement plus élevé dans les groupes SGSp et SGSs que dans le groupe témoin, avec des moyennes respectives de 2,57, 1,91 et 0,72 ($p < 0,05$). (Tableau 3)

Tableau 3 : Résultats de la BGSA selon le groupe de patients.

Biopsie des glandes salivaires accessoires	SGSp n (%)	SGSs n (%)	Contrôles n (%)
	n = 35	n = 21	n = 29
Chisholm 0 ou 1	0 ^a	0 ^b	16 (65,5) ^{a,b}
Chisholm 2	2 (5,7) ^a	2 (9,5) ^b	9 (31,0) ^{a,b}
Chisholm 3	13 (37,1) ^a	7 (33,3) ^b	1 (3,5) ^{a,b}
Chisholm 4	20 (57,1) ^a	12 (57,1) ^b	3 (10,3) ^{a,b}
Focus score ($\pm$ SD)	2,57 (4,42) ^a	1,91 (1,53) ^b	0,72 (1,82) ^{a,b}
Focus $\geq 1 / 4 \text{ mm}^2$	34 (97,1)	19 (90,5)	5 (17,2)
Focus $\geq 2 / 4 \text{ mm}^2$	10 (34,5)	7 (31,8)	3 (12,0)

^{a ou b} les groupes sont significativement différents ($p < 0,05$)

3.3 Comparaison des résultats de l'échographie des glandes salivaires pour les trois groupes

Pour les quatre scores échographiques (Salaffi, Hocevar, Milic, Jousse-Joulin), la moyenne des scores était significativement plus élevée dans les groupes SGSp et SGSs que dans le groupe témoin ($p < 0,05$). Les moyennes des scores étaient plus élevées dans le groupe SGSp par rapport au groupe SGSs mais sans différence statistiquement significative. (Tableau 4).

Tableau 4 : Moyennes des scores échographiques pour chaque groupe.

<i>Echographie des glandes salivaires</i>	SGSp n = 39	SGSs n = 22	Témoins n = 36
Score de Hocevar	21,9 ± 11,5 ^a	18,4 ± 11,0 ^b	5,8 ± 6,3 ^{a,b}
Score de Milic	5,6 ± 4,1 ^a	4,2 ± 3,6 ^b	0,5 ± 1,4 ^{a,b}
Score de Salaffi	8,7 ± 5,1 ^a	6,8 ± 4,9 ^b	1,1 ± 2,6 ^{a,b}
Score de Jousse-Joulin	2,0 ± 1,2 ^a	1,7 ± 1,3 ^b	0,2 ± 0,5 ^{a,b}
^{a ou b} les groupes sont significativement différents ($p < 0,05$)			

3.4 Évaluation de la performance diagnostique de l'échographie des glandes salivaires dans le groupe SGS primitif

On obtenait une très bonne performance de l'échographie des glandes salivaires pour le diagnostic de SGSp avec des aires sous la courbe (AUC) comprises entre 0,885 et 0,915 selon les scores. La performance diagnostique était discrètement plus élevée pour le score de Salaffi avec une AUC à 0,915, suivi du score de Jousse-Joulin avec une AUC à 0,897, puis le score d'Hocevar à 0,891 et le score de Milic à 0,885. (Figure 5)

Le score échographique cut-off a été déterminé pour chacun des quatre scores. Il correspond au score pour lequel la sensibilité (Se) et la spécificité (Spé) sont les plus élevées et le likelihood ratio positif le plus important pour faire le diagnostic de SGSp. (Tableau 5).

Le likelihood ratio positif (LR+) était significatif ($> 11,0$) pour les scores de Milic, Salaffi et Jousse-Joulin mais pas pour le score d'Hocevar.

Tableau 5 : Performance diagnostique pour chacun des quatre scores échographiques pour le diagnostic de SGSp comparé au groupe témoin.

Scores échographiques	AUC	Cut off	LR
Score de Hocevar	0,891	≥ 17 , Se = 63,2 %, Spé = 91,7 %	LR+ 7,6
Score de Milic	0,885	≥ 3 , Se = 65,8 %, Spé = 94,4 %	LR+ 11,8
Score de Salaffi	0,915	≥ 7 , Se = 63,2 %, Spé = 94,4 %	LR+ 11,3
Score de Jousse-Joulin	0,897	≥ 2 , Se = 65,8 %, Spé = 94,4 %	LR+ 11,8
<i>LR=likelihood ratio ; AUC= aire sous la courbe</i>			

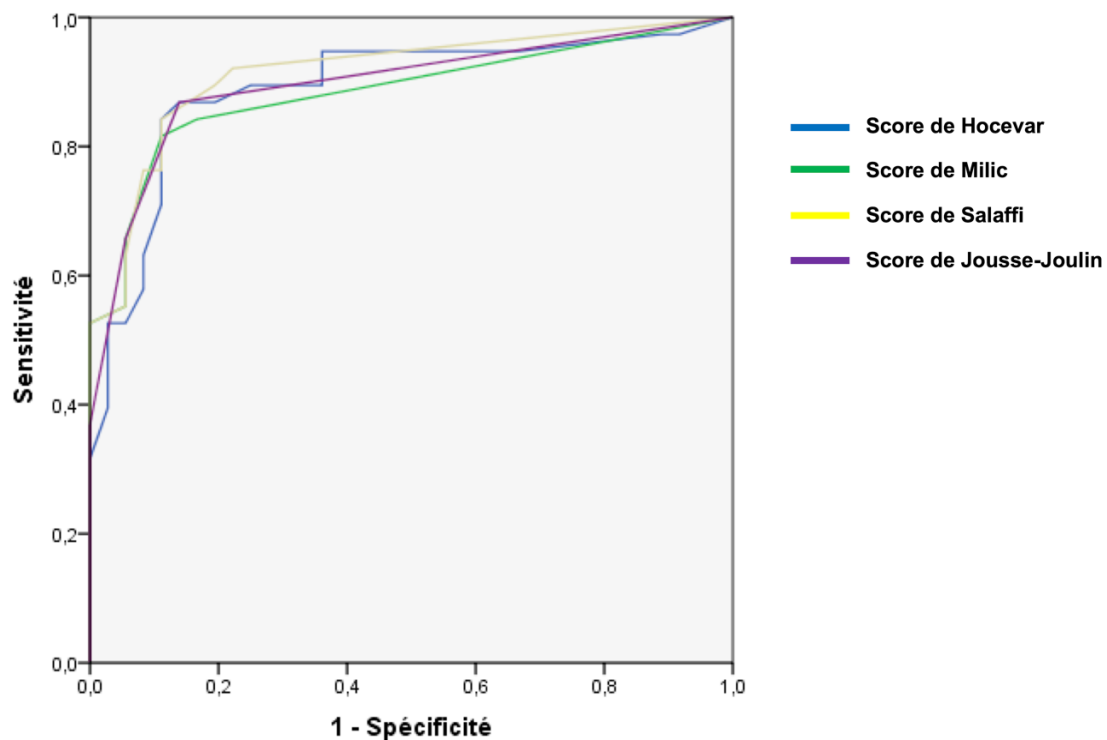


Figure 5 : Courbe ROC des quatre scores échographiques pour le diagnostic de SGSp.

3.5 Évaluation de la performance diagnostique de l'échographie des glandes salivaires dans le groupe SGS secondaire

Le calcul des aires sous la courbe montrait une très bonne performance de l'échographie des glandes salivaires pour le diagnostic de SGSs, avec des AUC comprises entre 0,808 et 0,851 selon les scores. Le score de Jousse-Joulin avait la meilleure performance diagnostique

avec une AUC à 0,851, suivi du score de Salaffi à 0,844, le score d'Hocevar à 0,824 et le score de Milic à 0,808. (Figure 6).

Le score cut-off a aussi été déterminé pour chacun des quatre scores pour obtenir le seuil pathologique avec la meilleure sensibilité et spécificité. La sensibilité était de 65% pour les scores d'Hocevar, Milic et Salaffi avec un cut-off respectif à 18, 3 et 7. Le score de Jousse-Joulin avait une sensibilité à 50% pour un cut-off à 2. La spécificité des quatre scores était excellente, entre 91,7 et 94,4%. (Tableau 6).

Le likelihood ratio (LR) positif était significatif ($>11,0$) seulement pour les score de Milic et Salaffi.

Tableau 6 : Performance diagnostique pour chacun des quatre scores échographiques pour le diagnostic de SGSs comparé au groupe contrôle.

<i>Scores échographiques</i>	<i>AUC</i>	<i>Cut-off</i>	<i>LR</i>
Score de Hocevar	0,824	≥ 18 , Se = 65,0 %, Spé = 91,7 %	LR+ 7,8
Score de Milic	0,808	≥ 3 , Se = 65,0 %, Spé = 94,4 %	LR+ 11,6
Score de Salaffi	0,844	≥ 7 , Se = 65,0 %, Spé = 94,4 %	LR+ 11,3
Score de Jousse-Joulin	0,851	≥ 2 , Se = 50,0 %, Spé = 94,4 %	LR+ 8,9

LR=likelihood ratio ; AUC= aire sous la courbe

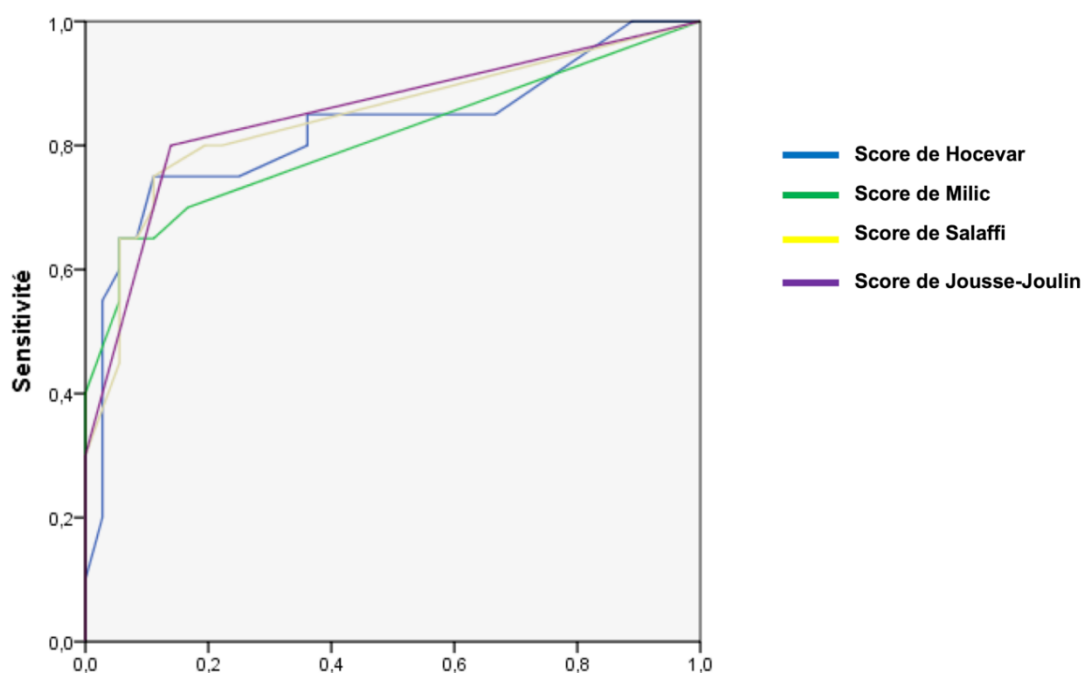


Figure 6 : Courbe ROC des quatre scores échographiques pour le diagnostic de SGSs.

3.6 Étude de la reproductibilité de l'échographie intra et inter-observateurs

La reproductibilité inter-observateurs a été calculée pour les scores de Salaffi et Milic pour les 28 patients de Tours. Les résultats montraient une mauvaise reproductibilité pour le compte précis des scores de Salaffi et Milic, respectivement 0,274 et 0,173. Par contre, la reproductibilité inter-observateurs était forte pour déterminer de manière binaire si le résultat échographique était en faveur d'un SGS (primitif ou secondaire) ou non. Pour le score de Salaffi, en prenant le cut-off à 7, la concordance kappa était à 0,71. Pour le score de Milic, en prenant le cut-off à 3, la concordance k était à 0,72. (Tableau 7).

Tableau 7 : reproductibilité inter-observateur (n=28)

	Salaffi	Milic
Score exact	0,274	0,173
Cut-off	0,71	0,72

La reproductibilité intra-observateur a pu être évaluée pour 2 examinateurs (AB radiologue à Tours et GC rhumatologue à Rennes). Les résultats montraient une faible reproductibilité intra-observateur pour la mesure précise du score de Salaffi. Par contre, il y avait une forte reproductibilité intra-observateur du score de Salaffi pour déterminer le caractère pathogène de l'échographie en fonction du cut-off. La concordance kappa était à 0,68 pour l'examineur GC à Rennes et 0,71 pour l'examineur AB à Tours dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Reproductibilité intra-observateur (avec le score de Salaffi)

	Examineur de Rennes (GC) n= 51	Examineur de Tours (AB) n = 28
Score exact	0,312	0,516
Cut-off	0,68	0,71

3.7 Les facteurs associés à une atteinte viscérale sévère

Les atteintes viscérales sévères (atteintes interstitielles pulmonaires, les glomérulopathies, le LNH, une atteinte du système nerveux central et la vascularite cryoglobulinémique) ont été étudiées en analyse univariée afin de rechercher les facteurs associés à une atteinte clinique sévère (Tableau 10). Les complications viscérales sévères, étaient soit en lien avec le SGSp, soit en lien avec une connectivite associée.

Les patients avec au moins une complication viscérale sévère avaient plus souvent un score échographique pathologique (Salaffi ≥ 7) ($p < 0,05$) (Tableau 10 et 13). Tous les SGSp avec au moins une complication viscérale ($n=7$) avaient un score de Salaffi ≥ 12 .

Le nombre de patients avec un LNH était significativement plus élevé dans le groupe échographie pathologique ($p < 0,05$) (tableau 13).

Les moyennes des quatre scores échographiques étaient plus sévères chez les patients avec un LNH ($n=3$) ($p < 0,05$) par rapport aux autres patients inclus (tableau 9).

Les patients avec un LNH avaient significativement plus de vascularites cryoglobulinémiques ($p < 0,001$).

Il n'y avait pas d'association entre le développement d'un LNH, la sévérité du FS et la présence d'anticorps anti-SSA/SSB.

Tableau 9 Analyse univariée :facteurs associés à la présence d'un lymphome non Hodgkinien.

	LNH+ n= 3	LNH – n = 94	p
Anti -SSA/SSB+	3 (100)	47 (50,0)	0,24
Focus score (BGSA)	3,0	1,75 $\pm$ 3,14	0,24
Flux salivaire < 0,5g/5min	3 (100)	14 (14,9)	0,01
Vascularite cryo	2 (66,7)	4 (4,3)	< 0,001
Score d'Hocevar	33,0 $\pm$ 5,3	14,5 $\pm$ 11,9	0,01
Score de Salaffi	14,0 $\pm$ 1,0	5,2 $\pm$ 5,3	0,003
Score de Milic	10,0 $\pm$ 1,05	3,2 $\pm$ 3,8	0,004
Score de Jousse-Joulin	3,3 $\pm$ 1,2	1,2 $\pm$ 1,3	0,016

(LNH+=présence d'un lymphome non Hodgkinien, LNH-= absence de lymphome non hodgkinien,

Vascularite cryo : vascularite cryoglobulinémique).

Le focus score à la BGSA était significativement plus élevé dans le groupe de patient avec des complications sévères. ($p < 0,05$) (Tableau 10).

On note que les tests de sécheresse oculobuccale objectifs sont plus souvent positifs chez les patients avec une atteinte viscérale sévère. ($p < 0,05$). En revanche, la présence d'anti-SSA/SSB et de facteurs rhumatoïdes n'était pas associée aux complications systémiques sévères.

Tableau 10 : Analyse univariée : Facteurs associés à une atteinte viscérale sévère

	OR	p
Flux Salivaire < 0,5g/5 min	5,56 (1,66-18,63)	0,003*
Schirmer < 5mm/5min	4,67 (1,00-21,8)	0,048*
Anti-SSA et/ou SSB positifs	2,16 (0,74-6,32)	0,16
Facteur rhumatoïde	1,85 (0,65-5,29)	0,25
Focus score $\geq 2 / 4\text{mm}^2$	4,29 (1,14-16,15)	0,024*
Score de Salaffi ≥ 7	3,85 (1,30-11,40)	0,011*
* $p < 0,05$, OR : odd ratio.		

3.8 Les facteurs associés à la durée d'évolution du syndrome sec. (Tableau 11)

Les patients avec un syndrome sec depuis plus de 10 ans étaient statistiquement plus nombreux dans le groupe SGSp que dans le groupe témoin. (Tableau 1).

Le test de Schirmer était significativement plus souvent positif ($p < 0,05$) lorsque le syndrome sec évoluait depuis plus de 5 ans.

La sévérité du score échographique et du focus score n'était pas corrélée à la durée d'évolution du syndrome sec.

Les anticorps anti-SSA/SSB, le facteur rhumatoïde, le flux salivaire n'étaient pas non plus corrélés à la durée d'évolution du syndrome sec.

Tableau 11 : Tableau 11. Analyse univariée : facteurs associés à la durée du syndrome sec (< ou > de 5 ans)

	OR	P
Flux Salivaire < 0,5g/5 min	0,68 (0,21-2,20)	0,58
Schirmer < 5mm/5min	0,37 (0,15-0,91)	0,027*
Anti-SSA et/ou SSB positifs	0,58 (0,25-1,34)	0,20
Facteur Rhumatoïde	1,67 (0,69-4,09)	0,26
Focus score $\geq 2 / 4\text{mm}^2$	0,59 (0,24-1,41)	0,59
Score de Salaffi ≥ 7	0,68 (0,29-1,60)	0,37
* $p < 0,05$		

3.9 Comparaison des caractéristiques clinico-biologiques des patients en fonction de l'atteinte pathologique des glandes salivaires en échographie selon le score de Salaffi

3.9.1 Caractéristiques cliniques (tableau 13)

Parmi les SGSp, 61,5% des patients avaient un score échographique de Salaffi $\geq$ à 7 ($p<0,001$). Parmi les SGSs, 59,1% avaient un score de Salaffi $\geq$ à 7.

Le flux salivaire et le test de Schirmer étaient plus fréquemment positifs chez les patients avec un score échographique de Salaffi pathologique ($p<0,005$).

Le tabagisme actif prédominait dans le groupe de patients avec un score échographique non pathologique, Salaffi <7 , ($p<0,001$). Le tabac n'influçait pas le caractère pathologique de l'échographie des glandes salivaires.

La prise de médicaments pourvoyeurs de syndrome sec n'était pas corrélée au score échographique.

3.9.2 Les marqueurs de l'inflammation

Les patients avec un score échographique de Salaffi ≥ 7 avaient une BGSA positive avec un focus score ≥ 1 dans 89,2% des cas ($p<0,001$). En revanche, il n'y avait pas de corrélation entre un score pathologique à l'échographie et la sévérité du focus score.

Une hypergammaglobulinémie $>16\text{g/l}$ était dosée chez près d'un patient sur deux lorsque le score échographique de Salaffi était ≥ 7 ($p=0,002$) (Tableau 13).

3.9.3 Les marqueurs de l'auto-immunité

La positivité des facteurs anti-nucléaires ($p<0,001$), des facteurs rhumatoïdes ($p=0,008$) et des anticorps anti-SSA/SSB positifs ($p<0,001$) était plus fréquemment retrouvée chez les patients avec un score échographique de Salaffi $\geq$ à 7 (Tableau 13).

Dans le groupe SGSp, les patients avec des anti-SSA/SSB positifs avaient des moyennes de score échographique significativement plus élevées que les patients avec des anti-SSA/SSB négatifs ($p<0,001$) dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Analyse univariée : résultats des examens en fonction de la positivité des anticorps anti-SSA/SSB dans le groupe SGSp.

	Anti-SSA/SSB+ n = 30	Anti-SSA/SSB – n = 9	<i>p</i>
Flux salivaire (g/5min)	1,08 ± 1,21	1,84 ± 1,33	<i>0,16</i>
Schirmer (mm)	6,33 ± 7,9	2,43 ± 2,5	<i>0,47</i>
Focus score (BGSA)	2,87 ± 4,94	1,43 ± 0,46	<i>0,90</i>
Score Hocevar	26,2 ± 9,0	7,6 ± 6,2	<i>< 0,001</i>
Score de Salaffi	10,6 ± 3,9	2,3 ± 3,0	<i>< 0,001</i>
Score de Milic	7,1 ± 3,5	0,9 ± 1,7	<i>< 0,001</i>
Score de Jousse-Joulin	2,4 ± 1,0	0,5 ± 0,8	<i>< 0,001</i>

Tableau 13 : Comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques des patients en fonction de l'atteinte pathologique des glandes salivaires en échographie selon le score de Salaffi.

	Atteinte échographique des glandes salivaires Salaffi ≥ 7 (%)	Pas d'atteinte échographique Salaffi < 7 (%)	P
N	39	58	
Age	57,4 (15,4)	56,7 (11,7)	0,79
Femmes	36 (92,3)	56 (96,6)	0,39
Classification SGS			
SGS primitif	24 (61,5)	15 (25,9)	< 0,001
SGS secondaire	13 (33,3)	9 (15,5)	
Contrôles non SGSp ou s	2 (5,1)	34 (58,6)	
Syndrome sec			
Tabagisme actif	3 (7,7)	14 (24,1)	< 0,05
Médicaments pourvoyeurs de syndrome sec	4 (10,2)	4 (6,9)	0,56
Durée < 5 ans du syndrome sec	12 (30,8)	23 (39,7)	0,40
Parotidite/sous-maxillite clinique	20 (51,3)	19 (32,8)	0,08
Flux salivaire < 0,5ml/5min	12 (40,0)	5 (11,1)	0,005*
Schirmer < 5 mm/5min	31 (86,1)	33 (56,9)	0,003*
Focus score ≥ 1 /4mm ²	33 (89,2)	25 (46,3)	< 0,001
Focus score ≥ 2 /4mm ²	10 (31,3)	10 (23,3)	0,44
Auto-immunité			
Facteurs anti-nucléaires $\geq 1/320$	33 (86,8)	28 (48,3)	< 0,001
Anti-SSA et/ou SSB positifs	32 (82,1)	18 (31,0)	< 0,001
Facteurs Rhumatoïdes positifs	21 (61,8)	16 (31,4)	0,008*
Hypergammaglobulinémie ≥ 16 g/L	18 (48,6)	9 (15,5)	0,002*
Complications viscérales			
Lymphome NH	3 (7,7)	0	< 0,05
Atteinte Viscérale sévère	12 (30,8)	6 (10,3)	0,02*

($p < 0,05^*$)

4 DISCUSSION

4.1 Discussion des résultats et comparaison avec les études antérieures

Nous avons montré une forte valeur diagnostique de l'échographie des glandes salivaires au cours du SGSp et du SGSs avec 3 scores échographiques (Milic, Salaffi, Jousse-Joulin). Les moyennes des scores étaient significativement plus élevées dans les groupes SGSp et SGSs par rapport au groupe témoin. Le LR positif des scores de Milic, Salaffi et Jousse-Joulin était significatif ($>11,0$) pour le diagnostic de SGSp mais pas avec le score complexe d'Hocevar. Le LR positif était supérieur à 11, seulement pour les scores de Milic et Salaffi pour le diagnostic de SGSs.

Les reproductibilités inter et intra-observateurs étaient très satisfaisantes seulement pour déterminer le caractère pathologique de l'échographie (en fonction du cut-off).

La positivité du flux salivaire et du test de Schirmer était associée à un score pathologique à l'échographie ($p < 0,005$). Le focus score était significativement plus élevé dans le groupe de patients avec des complications sévères ($p < 0,05$). Les marqueurs de l'auto-immunité, l'hypergammaglobulinémie et les complications viscérales sévères étaient significativement plus fréquents chez les patients avec un score échographique pathologique (Salaffi ≥ 7) ($p < 0,05$). Les patients avec des anticorps anti-SSA/SSB négatifs avaient des moyennes de score échographique significativement moins élevées et au-dessous des cut-off pathologiques, par rapport aux patients avec des anti-SSA/SSB positifs ($p < 0,001$). Enfin le score échographique n'était pas corrélé à la durée d'évolution des symptômes.

4.1.1 Evaluation de l'échographie au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif

Pour le diagnostic de SGSp, les scores cut-off et les aires sous la courbe étaient en accord avec les études antérieures pour trois systèmes de score (Jousse-Joulin, Hocevar et Salaffi). Le score de Jousse-Joulin et al. [37] trouvait aussi un cut-off ≥ 2 , avec une aire sous la courbe plus basse (AUC à 0,817) que dans notre étude AUC à 0,897. Dans l'étude d'Hocevar et al. [35], le cut-off était aussi à 17, avec une AUC à 0,86 $\pm$ 0,031, à peine inférieure à l'AUC de notre étude à 0,891. Dans l'étude de Zhang et al. [38], ils utilisaient le score de Salaffi et

trouvait un cut-off également à 7 avec une AUC à 0,939 légèrement plus élevée que dans notre étude (AUC à 0,915). En revanche, on notait une différence de résultats pour le système de score de Milic et al. [36] qui est un score plus simple avec moins d'items. Le cut-off mesuré par Milic et al. était à 6 avec une AUC à 0,96 +/-0,01 dans leur étude alors que nous trouvions un cut-off à 3 avec une AUC à 0,885. Ces quatre études de la littérature avaient aussi utilisé les scores de classification de l'AECG 2002 pour le diagnostic de SGSp, ce qui permet une bonne comparaison des groupes de patients avec un SGSp.

Le système de score d'Hocevar composé de plusieurs paramètres, nécessitant une évaluation échographique plus détaillée et plus longue, était malgré cela moins performant avec un LR positif à 7,6.

4.1.2 Evaluation de l'échographie au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire

L'aire sous la courbe oscillait entre 0,808 et 0,851 selon le système de score utilisé. Très peu d'études ont évalué cet examen au cours des SGSs. De Vita et al. en 1992 [31] obtenaient une sensibilité de 56,8% et une spécificité de 92,2% par rapport au groupe témoin. Mais les critères diagnostiques de SGSs étaient différents (Copenhague 1975). Wernicke et al. [39] ont utilisé les critères de l'AECG en gold standard avec un score échographique dérivé de De Vita. Ils trouvaient une sensibilité à 63,6% et une spécificité à 98% pour le diagnostic de SGSs. D'après notre étude l'échographie des glandes salivaires principale est un examen performant pour distinguer un SGSs d'un patient avec une connectivite et un syndrome sec.

En pratique, le diagnostic du SGSs ne change pas le traitement de la connectivite associée (en dehors du traitement local). Effectivement, d'après une étude danoise, le SGSs n'aurait pas d'impact sur l'activité de la maladie primitive, ni sur le traitement de celle-ci [40].

En revanche, certaines études ont montré que les patients avec un SGSs avaient un risque accru de développer un LNH (multiplié par deux) et une mortalité plus élevée, par rapport au groupe de patients avec une polyarthrite rhumatoïde sans SGSs associé [41], [42].

L'établissement du diagnostic de SGSs devrait donc inciter à un suivi plus régulier avec comme arrière-pensée un risque de LNH surajouté.

4.1.3 Reproductibilité

L'étude de Salaffi et al. [34] a évalué la reproductibilité inter-observateur de son score avec deux radiologues en aveugle. L'accord kappa (k) était à 0,88 pour les sous mandibulaires et 0,93 pour les parotides, ce qui était excellent. L'équipe slovène d'Hocevar et al [43], avait obtenu avec son score une bonne reproductibilité inter-observateur (deux observateurs en aveugle) pour l'évaluation du caractère hétérogène ($k=0,90$) et des zones hypoéchogènes ($k=0,88$).

Seule l'équipe d'El Miedany et al. a évalué une reproductibilité intra-observateur avec une concordance kappa à 0,8, en utilisant un autre score échographique de 0 à 3 [23].

Dans notre étude, l'échographie n'a pu être réalisée qu'une seule fois pour chaque patient, afin de ne pas le faire revenir à l'hôpital, pour des questions de disponibilité de l'observateur et de l'échographe. Pour mesurer la reproductibilité intra-observateur, ce sont donc les images des échographies qui ont été relues pour chaque patient avec le risque d'obtenir une mesure de score moins précise et un accord kappa moins élevé. Par contre nous conservons un accord intra-observateur important pour déterminer le caractère pathologique de l'échographie.

4.1.4 Corrélation entre les complications viscérales et l'échographie des glandes salivaires

Le caractère pathologique de l'échographie des glandes salivaires était corrélé aux complications systémiques sévères et à la présence d'un LNH. Il devient donc un marqueur d'activité de la maladie. Cette donnée est en accord avec Theander et al. [44] pour qui les patients avec une échographie pathologique¹ avaient significativement plus souvent des signes de complications systémiques, une activité de la maladie plus importante, et plus fréquemment des marqueurs de développement de lymphome (des gonflements parotidiens persistants, une vascularite cryoglobulinémique, des pseudo-centres germinatifs à la BGSA, et une lymphopénie LT CD4+). Il décrivait également une corrélation entre la sévérité du score échographique et le score composite *Sjögren's syndrome disease activity* (ESSDAI) de

¹ Theander et al. ont utilisé un score échographique cotant l'hétérogénéité du parenchyme de 0 à 3 pour chaque glande principale. Le plus haut grade des 4 glandes était retenu.

l'EULAR ($p<0,001$), qui mesure l'activité systémique de la maladie en prenant en compte toutes les atteintes extra-glandulaires attribuables au SGSp.

Les trois patients avec un LNH dans notre étude avaient un SGSp et significativement plus de vascularite cryoglobulinémique ($p<0,001$) que le reste des patients. Cette donnée est cohérente puisque le SGS peut se compliquer d'une vascularite cryoglobulinémique et ce sont les deux maladies auto-immunes les plus à risque de développer un LNH.

4.1.5 Corrélation entre la présence d'anti-SSA/SSB et les complications viscérales

La corrélation entre la présence d'anti-SSA/SSB et les complications viscérales était décrite dans certaines études de la littérature [13], [45]. Cette association n'était pas retrouvée dans notre étude car les complications sévères n'étaient pas forcément attribuables au SGS. Au total, 2 patients témoins avec une connectivite associée et 4 patients avec un SGSs avaient des complications sévères en lien avec leur connectivite mais n'avaient pas d'anti-SSA.

D'après, Luca Quartuccio et al. [46], l'histopathologie et le profil sérologique ont un rôle important pour définir le risque de LNH chez les SGS primitifs. Cette donnée n'a pas été constatée dans notre étude probablement à cause du nombre trop faible de patients avec un LNH ($n=3$) dans le tableau 9.

4.1.6 Corrélation entre le focus score à la BGSA et les complications viscérales

La sévérité de l'infiltrat inflammatoire des glandes salivaires accessoires exprimée par le focus score était corrélée aux complications viscérales sévères et donc à l'atteinte inflammatoire systémique. Cette donnée n'a pas été retrouvée dans la littérature.

4.1.7 Corrélation entre les marqueurs de l'inflammation et l'échographie des glandes salivaires

Une hypergammaglobulinémie $>16\text{g/l}$ était dosée chez près d'un patient sur deux lorsque le score échographique de Salaffi était ≥ 7 ($p=0,002$) et était plus fréquente dans le groupe SGSp ($p<0,05$). Ce résultat est en accord avec les études antérieures [38], [44], [47] .

L'hypergammaglobulinémie est un marqueur de l'inflammation et traduit une hyperactivation cellulaire B. Ce qui prouve que l'atteinte lésionnelle glandulaire objectivée à l'échographie est bien corrélée à une activité des lymphocytes B, qui, on le sait, ont une activité centrale dans la physiopathologie du SGSp.

Les patients avec un score échographique de Salaffi ≥ 7 avaient une BGSA positive avec un focus score (FS) ≥ 1 dans 89,2% des cas ($p < 0,001$). Plusieurs études ont rapporté une corrélation entre le FS et le grade échographique [47]–[49]. En revanche, notre étude ne retrouvait pas cette corrélation. On remarque même autant de malades avec un FS ≥ 2 dans les groupes Salaffi ≥ 7 et Salaffi < 7 . Dans le groupe de patients avec une échographie pathologique, nous n'avons malheureusement pas pu récupérer le FS de 7 patients avec des scores échographiques élevés. Ceci contribue probablement à l'absence de différence de sévérité du FS entre les 2 groupes de score échographique.

4.1.8 Echographie pathologique et fonction glandulaire

La positivité du test de Schirmer et du flux salivaire était associée à un score pathologique à l'échographie ($p < 0,005$).

Le caractère pathologique de l'échographie est donc associé à l'altération de la fonction glandulaire.

4.1.9 Corrélation entre l'activité auto-immune et le score échographique

La présence d'une activité auto-immune était significativement associée à un score échographique pathologique.

Cette donnée est décrite à plusieurs reprises dans la littérature [25], [38], [44], [47]. L'explication histologique rapporte une sur-expression de Fas et FasL par les cellules inflammatoires infiltrant les glandes salivaires. Celles-ci induisent alors l'apoptose des cellules épithéliales glandulaires avec extériorisation des antigènes SSA et SSB dans les bulles apoptotiques. La présentation persistante des antigènes SSA/SSB induit une rupture de tolérance et une réponse auto-immune humorale par les anticorps anti-SSA/SSB [11]. L'infiltrat inflammatoire glandulaire et la réponse auto-immune sont donc liés. L'hétérogénéité du parenchyme glandulaire à l'échographie est la conséquence de cet infiltrat. Elle est donc indirectement corrélée à la réponse auto-immune.

On constatait par ailleurs que dans le groupe SGSp, les patients sans anti-SSA/SSB avaient des moyennes de scores échographiques significativement inférieures aux patients anti-SSA/SSB positifs. Ces moyennes étaient bien inférieures au cut-off pathologique pour les 4 systèmes de score. Ce qui signifie que les patients avec un SGSp et des anti-SSA/SSB négatifs ont des résultats échographiques non pathologiques. L'échographie des glandes salivaires n'aurait donc pas d'intérêt diagnostique pour les patients avec une suspicion de SGS sans anti-SSA/SSB.

4.1.10 Corrélation entre la durée des symptômes et le score échographique

Le caractère pathologique du score échographique n'était pas corrélé à la durée d'évolution des symptômes

Cela sous-entend que l'échographie peut être pathologique même à un stade précoce de la maladie, au moment du diagnostic. Ce résultat était en accord avec les études de Luciano et al. [47] et Theander et al. [44]. La sévérité de l'inflammation à la BGSA ne dépendait pas non plus de la durée d'évolution du SGS.

4.2 Les points forts de l'étude

L'évaluation multicentrique de la reproductibilité de l'échographie inter et intra-observateur en aveugle du diagnostic est un point fort, car peu d'études l'ont étudiée.

Notre travail a permis de comparer la pertinence de quatre scores par un même observateur, ce qui n'a pas été fait dans les études antérieures.

Certains résultats n'ont pas été retrouvés dans la littérature comme la corrélation entre le focus score et les complications systémiques, l'absence de caractère pathologique de l'échographie chez les patients sans anticorps anti-SSA/SSB.

4.3 Les limites de l'étude

La mesure des scores échographiques était très différente entre les deux observateurs. Elle aurait pu être améliorée si les observateurs avaient auparavant partager un apprentissage commun, afin de mesurer les scores de la façon la plus homogène possible. Une discussion à

posteriori des résultats discordants aurait aussi été optimale pour corriger d'éventuelles erreurs d'interprétation.

Pour le calcul de la reproductibilité intra-observateur, la 2^e lecture a été réalisée à partir d'images échographiques. L'examen n'a pas été réalisé une deuxième fois. Une étude de la reproductibilité intra-observateur avec deux examens différents et le même examinateur serait nécessaire.

Les complications viscérales répertoriées n'étaient pas toutes attribuables au SGSp dans notre évaluation statistique. Huit patients avaient une atteinte viscérale sévère parmi les SGSs et 3 patients parmi les témoins. Ces complications pouvaient être en lien avec la connectivité associée. Rappelons effectivement que parmi nos 36 témoins, 13 patients avaient une connectivité associée avec parfois plusieurs atteintes systémiques. Ceci s'explique par un recrutement particulier de nos témoins, dans des services de médecine interne et de rhumatologie.

Les anticorps anti-SSA et SSB n'ont pas été pris en compte distinctement dans les calculs de statistique, alors qu'une étude récente de Quartuccio et al. [50] montre que les anti-SSB positifs sont associés au développement de LNH dans le SGSp.

4.4 Comment utiliser l'échographie des glandes salivaires en pratique courante ?

4.4.1 Quel score proposer ?

Le score proposé par Salaffi et al. [34] a l'avantage d'avoir plusieurs items pour définir au mieux l'hétérogénéité du parenchyme (les zones hypo-échogènes, les bandes hyper-échogènes, les kystes, les calcifications, la visibilité de la bordure postérieure). Ces lésions sont décrites pour chaque grade, contrairement au score de Milic qui propose une définition moins précise pour ses 3 grades avec un risque de subjectivité. L'évaluation du score de Salaffi est rapide et prend en compte le grade des quatre glandes salivaires contrairement au score de Jousse-Joulin. Le score d'Hocevar est exhaustif, plus long à réaliser, avec une moindre performance d'après nos résultats.

Le score de Salaffi semble donc le plus rentable en termes de performance diagnostique, de facilité et de rapidité d'utilisation. Une définition plus précise des anomalies sémiologiques de chacun des grades permettrait d'améliorer sa reproductibilité.

4.4.2 Quelle procédure diagnostique ?

L'échographie des glandes salivaires principales montre une bonne performance diagnostique pour différencier un SGS primitif ou secondaire d'un patient témoin avec un syndrome sec. Elle pourrait donc être incluse dans les critères de classification.

L'étude de Cornec et al. [37] démontrait en 2013 que l'ajout de l'échographie aux scores de l'AECG permettait d'augmenter la sensibilité des critères AECG de 77,9 % à 87 % sans modifier la spécificité (96,1% vs 98,7%), pour le diagnostic de SGSp. En 2014, le même auteur montrait que l'ajout de l'échographie des glandes salivaires aux critères de classification ACR permettait d'augmenter leur sensibilité de 64,4 % à 84,4% et la spécificité ne changeait pas (89,3 % vs 91%) [51]. D'après Takagi et al. [52], l'échographie pouvait remplacer n'importe quel critère ACR, mais elle n'augmentait pas la performance diagnostique.

Il n'y a pas eu d'étude comparative entre les critères AECG originaux et les critères AECG + échographie, pour le diagnostic de SGSs.

D'après nos résultats, l'échographie n'a cependant pas d'intérêt pour le diagnostic de SGS lorsque les anticorps anti-SSA/SSB sont négatifs. La BGSA devra alors être réalisée en premier lieu.

Avant d'être utilisée en pratique courante, l'échographie des glandes salivaires doit encore être validée par un groupe international de travail. Une étude multicentrique internationale est en cours pour bâtir un score échographique consensuel, qui devra ensuite être validé au cours d'une étude prospective multicentrique internationale incluant des patients suspects de SGSp. Lorsque l'examen sera validé après ces deux études, il pourra éventuellement être intégré à de nouveaux critères de classification de la maladie.

4.4.3 Quelle est la place de l'échographie dans le suivi du SGSp et SGSs ?

On sait que la valeur diagnostique de l'examen est élevée même chez les patients ayant une courte durée d'évolution de la maladie.

Il a aussi été constaté une amélioration significative des lésions échographiques à six mois d'une première cure de Rituximab, à partir de l'étude contrôlée randomisée TEARS

(*Tolerance and Efficacy of Rituximab in Primary Sjögren's syndrome*) [53]. Cette donnée confirme l'origine inflammatoire des lésions glandulaires en parti réversibles sous traitement.

Néanmoins, il n'existe pour le moment aucune donnée sur l'évolution naturelle des anomalies des glandes salivaires décrites en échographie. Des études longitudinales doivent encore être menées afin de déterminer si ces lésions s'aggravent au cours du temps sans traitement.

Nous avons vu dans notre étude que la sévérité des lésions échographiques est associée à la présence d'atteintes systémiques sévères et de LNH. Ainsi en présence d'images échographiques pathologiques sévères, les facteurs de risque de LNH et les autres complications viscérales doivent être recherchés régulièrement. La BGSA mérite aussi d'être réalisée chez ces patients pour évaluer la sévérité du focus score et rechercher des pseudo-centres germinatifs.

4.5 Intérêt potentiel de nouvelles techniques échographiques

La technique *Acoustic radiation force imaging* (ARFI) permet d'évaluer les caractéristiques tissulaires des organes étudiés. Des études préliminaires l'ont appliquée aux glandes salivaires dans le contexte du SGSp. Une étude allemande de Knopf et al. [54] a notamment décrit que la technique ARFI appliquée aux parotides montrait des valeurs plus élevées chez le SGSp ($p < 0,0001$) et permettait de distinguer les SGSp (n=70) du groupe témoin (n=87) avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 67%. L'étude des glandes sous-mandibulaires n'était pas informative.

La technique de sono-élastographie est aussi encore à l'étude.

Ces techniques pourraient à l'avenir compléter l'échographie des glandes salivaires standard en mode Bi-dimensionnel.

5 CONCLUSION

L'échographie des glandes salivaires est un examen simple, non invasif et performant pour le diagnostic du SGS primitif et secondaire. Elle apporte des informations supplémentaires sur la morphologie, la fonction glandulaire, l'activité auto-immune, le risque de LNH et de complications viscérales. Un score échographique élevé est associé à une maladie plus agressive. Cela impose la recherche des facteurs de risque de LNH et une surveillance clinique plus régulière chez ces patients.

La mise en place d'un score consensuel validé, la formation des médecins pour évaluer ce score, seront encore nécessaires avant de l'utiliser en pratique courante au sein de critères diagnostiques.

6 BIBLIOGRAPHIE

- [1] D. Cornec et L. Chiche, « Is primary Sjögren's syndrome an orphan disease? A critical appraisal of prevalence studies in Europe: Table 1 », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 74, n° 3, p. e25-e25, mars 2015.
- [2] R. Seror *et al.*, « Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI) », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 74, n° 5, p. 859-866, mai 2015.
- [3] E. Theander, G. Henriksson, O. Ljungberg, T. Mandl, R. Manthorpe, et L. T. H. Jacobsson, « Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 65, n° 6, p. 796-803, juin 2006.
- [4] E. Zintzaras, M. Voulgarelis, et H. M. Moutsopoulos, « The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis », *Arch. Intern. Med.*, vol. 165, n° 20, p. 2337-2344, nov. 2005.
- [5] J. P. A. Ioannidis, V. A. Vassiliou, et H. M. Moutsopoulos, « Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome », *Arthritis Rheum.*, vol. 46, n° 3, p. 741-747, mars 2002.
- [6] M. V. Jonsson, E. Theander, et R. Jonsson, « Predictors for the development of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren's syndrome », *Presse Med.*, vol. 41, 2012.
- [7] E. Theander, L. Vasaitis, E. Baecklund, G. Nordmark, G. Warfvinge, et R. Liedholm, « Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome », *Ann Rheum Dis*, vol. 70, 2011.
- [8] J. Gottenberg *et al.*, « Correlation of serum B lymphocyte stimulator and $\beta(2)$ microglobulin with autoantibody secretion and systemic involvement in primary Sjögren's syndrome », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 64, n° 7, p. 1050-1055, juill. 2005.
- [9] J.-E. Gottenberg *et al.*, « Serum immunoglobulin free light chain assessment in rheumatoid arthritis and primary Sjögren's syndrome », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 66, n° 1, p. 23-27, janv. 2007.
- [10] D. Cornec, V. Devauchelle-Pensec, G. J. Tobón, J.-O. Pers, S. Jousse-Joulin, et A. Saraux, « B cells in Sjögren's syndrome: From pathophysiology to diagnosis and treatment », *J. Autoimmun.*, vol. 39, n° 3, p. 161-167, sept. 2012.
- [11] C. Martel, M.-O. Jauberteau, E. Vidal, et A.-L. Fauchais, « Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif », *Rev. Médecine Interne*, vol. 35, n° 8, p. 524-530, août 2014.
- [12] D. Cornec *et al.*, « Diagnostic accuracy of blood B-cell subset profiling and autoimmunity markers in Sjögren's syndrome », *Arthritis Res. Ther.*, vol. 16, n° 1, p. R15, 2014.
- [13] A. L. Fauchais *et al.*, « Immunological profile in primary Sjögren syndrome », *Autoimmun. Rev.*, vol. 9, n° 9, p. 595-599, juill. 2010.
- [14] C. Vitali *et al.*, « Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 61, n° 6, p. 554-558, juin 2002.
- [15] D. M. Chisholm et D. K. Mason, « Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease », *J. Clin. Pathol.*, vol. 21, n° 5, p. 656-660, sept. 1968.
- [16] S. Shiboski *et al.*, « American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the SICCA Cohort », *Arthritis Care Res.*, vol. 64, n° 4, p. 475-487, avr. 2012.
- [17] D. Cornec *et al.*, « Level of agreement between 2002 American-European Consensus Group and 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome and reasons for discrepancies », *Arthritis Res. Ther.*, vol. 16, n° 2, p. R74, 2014.
- [18] A. Rasmussen *et al.*, « Comparison of the American-European Consensus Group Sjögren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in

- a large, carefully characterised sicca cohort », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 73, n° 1, p. 31-38, janv. 2014.
- [19] C. M. Stewart *et al.*, « Labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome: still the gold standard? », *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology*, vol. 106, n° 3, p. 392-402, sept. 2008.
 - [20] D. Guellec, D. Cornec, S. Jousse-Joulin, T. Marhadour, P. Marcorelles, et J. O. Pers, « Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjogren's syndrome: a systematic review », *Autoimmun Rev*, vol. 12, 2013.
 - [21] F. Salaffi, M. Carotti, A. Iagnocco, F. Luccioli, R. Ramonda, et E. Sabatini, « Ultrasonography of salivary glands in primary Sjogren's syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy », *Rheumatology*, vol. 47, 2008.
 - [22] K. Obinata, T. Sato, K. Ohmori, M. Shindo, et M. Nakamura, « A comparison of diagnostic tools for Sjögren syndrome, with emphasis on sialography, histopathology, and ultrasonography », *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology*, vol. 109, n° 1, p. 129-134, janv. 2010.
 - [23] Y. M. El Miedany *et al.*, « 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*, vol. 71, n° 1, p. 29-38, janv. 2004.
 - [24] E. Makula, « The place of magnetic resonance and ultrasonographic examinations of the parotid gland in the diagnosis and follow-up of primary Sjogren's syndrome », *Rheumatology*, vol. 39, n° 1, p. 97-104, janv. 2000.
 - [25] R. K. Niemela, R. Takalo, E. Paakko, I. Suramo, M. Paivansalo, et T. Salo, « Ultrasonography of salivary glands in primary Sjogren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands », *Rheumatology*, vol. 43, 2004.
 - [26] L. S. de Clerck *et al.*, « Ultrasonography and computer tomography of the salivary glands in the evaluation of Sjögren's syndrome. Comparison with parotid sialography », *J. Rheumatol.*, vol. 15, n° 12, p. 1777-1781, déc. 1988.
 - [27] V. Milic, R. Petrovic, I. Boricic, G. Radunovic, J. Marinkovic-Eric, et P. Jeremic, « Ultrasonography of major salivary glands could be an alternative tool to sialoscintigraphy in the American-European classification criteria for primary Sjogren's syndrome », *Rheumatology*, vol. 51, 2012.
 - [28] D. Cornec, V. Devauchelle-Pensec, A. Saraux, et S. Jousse-Joulin, « Apport de l'échographie des glandes salivaires dans la prise en charge du syndrome de Sjögren : où en sommes-nous ? », *Rev. Médecine Interne*, vol. 37, n° 3, p. 186-194, mars 2016.
 - [29] S. Jousse-Joulin, V. Devauchelle-Pensec, J. Morvan, B. Guias, Y. Pennec, et J. O. Pers, « Ultrasound assessment of salivary glands in patients with primary Sjogren's syndrome treated with rituximab: quantitative and Doppler waveform analysis », *Biologics*, vol. 1, 2007.
 - [30] C. Martinoli, L. E. Derchi, L. Solbiati, G. Rizzatto, E. Silvestri, et M. Giannoni, « Color Doppler sonography of salivary glands. », *Am. J. Roentgenol.*, vol. 163, n° 4, p. 933-941, oct. 1994.
 - [31] S. De Vita, G. Lorenzon, G. Rossi, M. Sabella, et V. Fossaluzza, « Salivary gland echography in primary and secondary Sjögren's syndrome », *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 10, n° 4, p. 351-356, août 1992.
 - [32] S. Jousse-Joulin *et al.*, « Is salivary gland ultrasonography a useful tool in Sjögren's syndrome? A systematic review », *Rheumatology*, vol. 55, n° 5, p. 789-800, mai 2016.
 - [33] B. Hervier, A. Mouchere, F. Colonna, M. Rimbart, M. Hamidou, et M. Audrain, « Anticorps anti-Ro/SSA 52 kDa et maladies auto-immunes (MAI) : étude rétrospective monocentrique », *Rev. Médecine Interne*, vol. 29, p. S29, juin 2008.
 - [34] F. Salaffi, G. Argalia, M. Carotti, F. B. Giannini, et C. Palombi, « Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. Comparison with minor salivary gland biopsy », *J. Rheumatol.*, vol. 27, n° 5, p. 1229-1236, mai 2000.
 - [35] A. Hocevar, A. Ambrozic, B. Rozman, T. Kveder, et M. Tomsic, « Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjogren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system », *Rheumatol. Oxf. Engl.*, vol. 44, n° 6, p. 768-772, juin 2005.
 - [36] V. D. Milic, R. R. Petrovic, I. V. Boricic, G. L. Radunovic, N. N. Pejnovic, et I. Soldatovic, « Major salivary gland sonography in Sjogren's syndrome: diagnostic value of a novel

- ultrasonography score (0–12) for parenchymal inhomogeneity », *Scand J Rheumatol*, vol. 39, 2010.
- [37] D. Cornec, S. Jousse-Joulin, J. O. Pers, T. Marhadour, B. Cochener, et S. Boissière-Gastrin, « Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjögren's syndrome: toward new diagnostic criteria? », *Arthritis Rheum*, vol. 65, 2013.
 - [38] X. Zhang *et al.*, « Ultrasonographic evaluation of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome: comparison of two scoring systems », *Rheumatology*, mai 2015.
 - [39] D. Wernicke, H. Hess, E. Gromnica-Ihle, A. Krause, et W. A. Schmidt, « Ultrasonography of salivary glands -- a highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjögren's syndrome. », *J. Rheumatol.*, vol. 35, n° 2, p. 285-293, févr. 2008.
 - [40] H.-J. Haga, Y. Naderi, A. M. Moreno, et E. Peen, « A study of the prevalence of sicca symptoms and secondary Sjögren's syndrome in patients with rheumatoid arthritis, and its association to disease activity and treatment profile. », *Int. J. Rheum. Dis.*, vol. 15, n° 3, p. 284-288, juin 2012.
 - [41] M. Kauppi, E. Pukkala, et H. Isomaki, « Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjögren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland). », *Cancer Causes Control CCC*, vol. 8, n° 2, p. 201-204, mars 1997.
 - [42] P. B. Martens, S. R. Pillemer, L. T. Jacobsson, W. M. O'Fallon, et E. L. Matteson, « Survivorship in a population based cohort of patients with Sjögren's syndrome », *J. Rheumatol.*, vol. 26, n° 6, p. 1296-1300, juin 1999.
 - [43] A. Hocevar, S. Rainer, B. Rozman, P. Zor, et M. Tomsic, « Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome. Evaluation of a novel scoring system. », *Eur. J. Radiol.*, vol. 63, n° 3, p. 379-383, sept. 2007.
 - [44] E. Theander et T. Mandl, « Primary Sjögren's syndrome: diagnostic and prognostic value of salivary gland ultrasonography using a simplified scoring system », *Arthritis Care Res*, vol. 66, 2014.
 - [45] V.-K. Bournia et P. G. Vlachoyiannopoulos, « Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles », *J. Autoimmun.*, vol. 39, n° 1-2, p. 15-26, août 2012.
 - [46] L. Quartuccio *et al.*, « Anti-SSA/SSB-negative Sjögren's syndrome shows a lower prevalence of lymphoproliferative manifestations, and a lower risk of lymphoma evolution », *Autoimmun. Rev.*, vol. 14, n° 11, p. 1019-1022, nov. 2015.
 - [47] N. Luciano *et al.*, « Ultrasonography of major salivary glands: a highly specific tool for distinguishing primary Sjögren's syndrome from undifferentiated connective tissue diseases », *Rheumatology*, p. kev253, juill. 2015.
 - [48] D. S. Hammenfors, J. G. Brun, R. Jonsson, et M. V. Jonsson, « Diagnostic utility of major salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome. », *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 33, n° 1, p. 56-62, févr. 2015.
 - [49] C. Baldini *et al.*, « Salivary gland ultrasonography: a highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome », *Arthritis Res. Ther.*, vol. 17, n° 1, p. 146, 2015.
 - [50] L. Quartuccio *et al.*, « Biomarkers of lymphoma in Sjögren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: Results of a multicenter study », *Sjögrens Syndr. Autoimmune Epithelitis*, vol. 51, p. 75-80, juin 2014.
 - [51] D. Cornec *et al.*, « Salivary gland ultrasonography improves the diagnostic performance of the 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome », *Rheumatology*, vol. 53, n° 9, p. 1604-1607, sept. 2014.
 - [52] Y. Takagi *et al.*, « Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome », *Rheumatology*, vol. 53, n° 11, p. 1977-1983, nov. 2014.
 - [53] S. Jousse-Joulin *et al.*, « Brief Report: Ultrasonographic Assessment of Salivary Gland Response to Rituximab in Primary Sjögren's Syndrome: ULTRASONOGRAPHIC RESPONSE TO RITUXIMAB IN PRIMARY SS », *Arthritis Rheumatol.*, vol. 67, n° 6, p. 1623-1628, juin 2015.
 - [54] A. Knopf *et al.*, « Diagnostic utility of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging in primary Sjögren's syndrome », *Eur. Radiol.*, vol. 25, n° 10, p. 3027-3034, oct. 2015.

ANNEXE 1 : AVIS DU COMITE D'ETHIQUE



COMITE D'ETHIQUE DU CHU

Dr Vincent MOREL

Praticien Hospitalier

☎ 02 99 87 35 53

Fax 02 99 87 35 54

comite.ethique@chu-rennes.fr

**Dr Amélie MARTEL interne
Service de médecine interne
CHU Bretonneau
2 Boulevard Tonnellé
37000 Tours**

Avis n° 16.75

Rennes, le 18/05/16/16

Madame et chère Consœur,

Après étude du projet de recherche

« Evaluation des performances diagnostiques de l'échographie des glandes salivaires principales au cours du syndrome de Gougerot Sjögren primitif et secondaire.»

Le comité d'éthique du CHU de Rennes estime que ce projet de recherche ne contrevient pas à l'éthique médicale.

Cet avis du comité d'éthique a été émis à l'unanimité de ses membres présents.

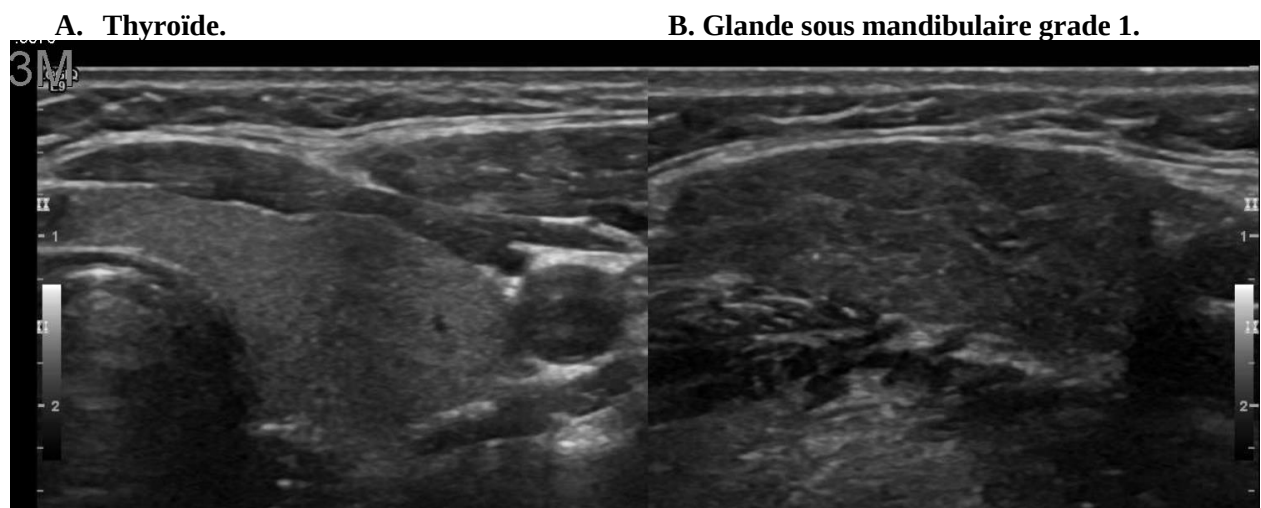
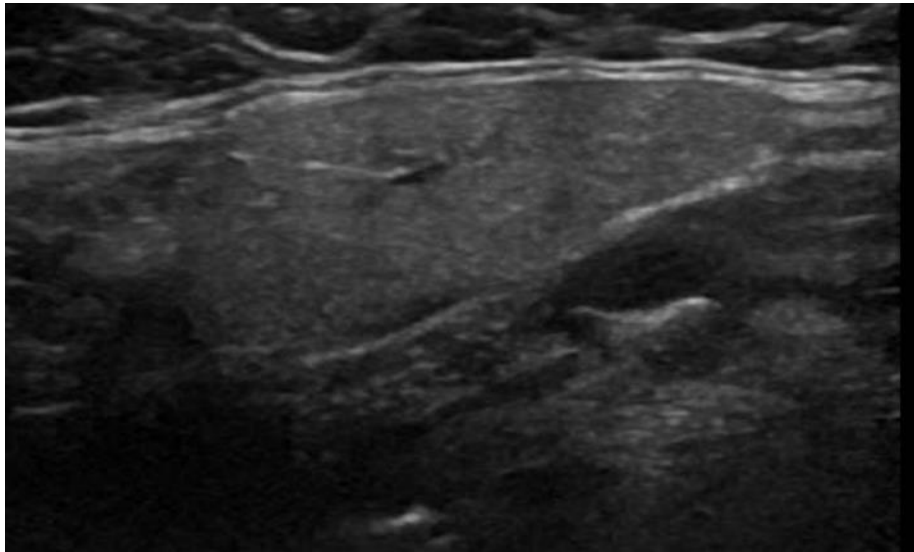
En vous souhaitant bonne réception.

Veillez agréer, Madame et chère Consœur, l'expression de ma considération la meilleure.

Pour le comité d'éthique
Vincent Morel

ANNEXE 2 : ASPECT ECHOGRAPHIQUE DES GLANDES SALIVAIRES SELON LE GRADE DE SALAFFI

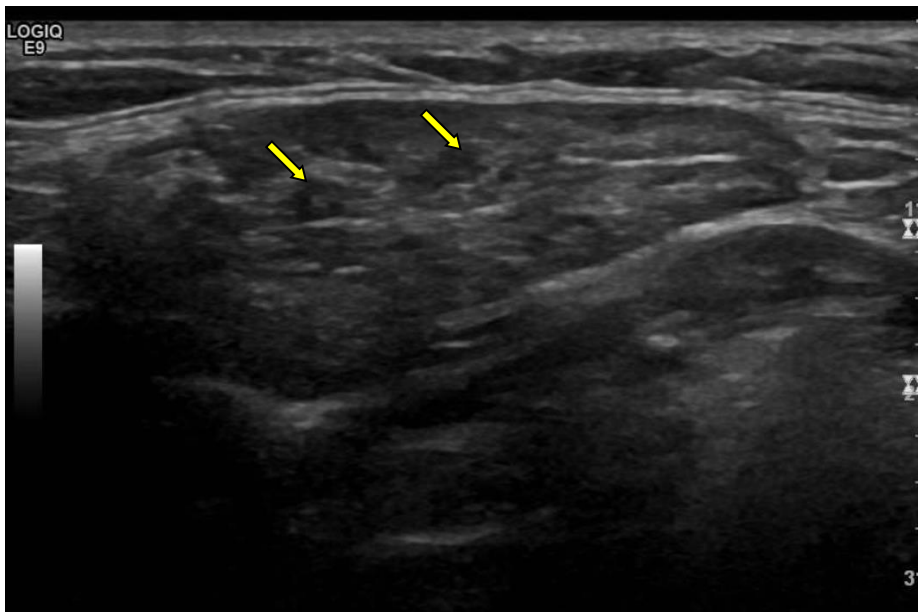
- **Glande sous mandibulaire grade 0** : parenchyme normal, homogène, limite de la glande nette et bien visible



Aspect d'une glande sous mandibulaire de grade 1 :

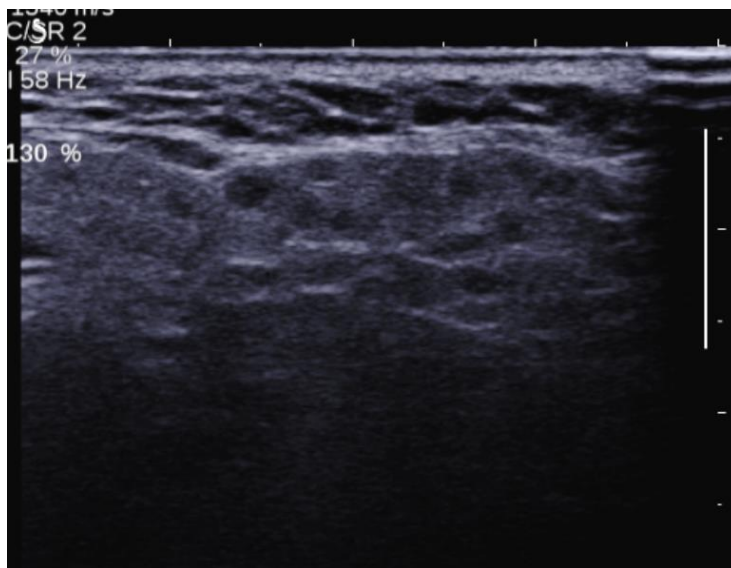
- Limite de la glande nette et bien visible
- Parenchyme discrètement hétérogène et hypo-échogène par rapport à la thyroïde
- Pas de kyste, ni de zone hypo-échogène individualisable

Aspect d'une glande sous mandibulaire de grade 2 :



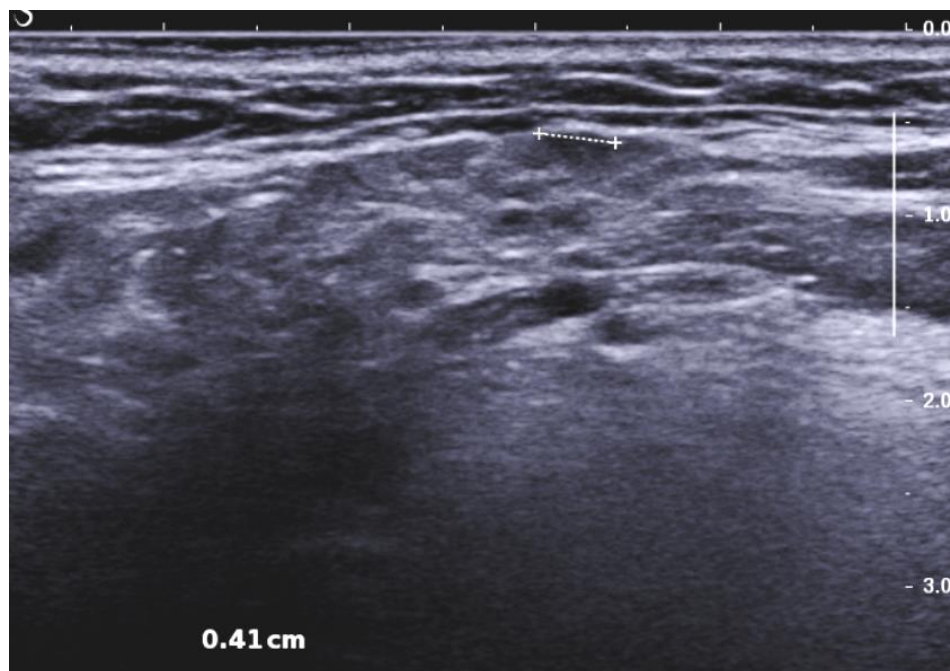
- Limite de la glande nette et visible.
- Parenchyme hétérogène hypo-tyroïde et iso-digastrique
- Kyste individualisable de moins de 2 mm.

Aspect pathologique d'une glande parotide de grade 3



- Limite de la glande nette
- Parenchyme hétérogène hypo-tyroïde et iso-digastrique
- Kyste individualisable > 2 mm, et < 6 mm

Aspect d'une glande sous mandibulaire de grade 4:



- Involution de la glande.
- parenchyme glandulaire déstructuré, hétérogène hypo-thyroïde et iso-graisse
- bandes hyper-échogènes
- Kyste individualisable > 6 mm

MARTEL Amélie

64 pages – 13 tableaux – 6 figures – 2 annexes

Résumé :

Objectif : Évaluer la performance de l'échographie des glandes salivaires pour le diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (SGSp) et secondaire (SGSs).

Méthodes : Parmi les 97 patients inclus, les SGSp (n=39) et les SGSs (n=22) remplissaient les critères diagnostiques de l'American-European Consensus Group (AECG). Les témoins (n=36) avaient un syndrome sec sans les critères de l'AECG. Quatre scores ont été utilisés pour évaluer l'hétérogénéité du parenchyme: le score de Salaffi (0-16), Jousse-Joulin (0-4), Hoyer (0-48) et Milic (0-12).

Résultats : Les moyennes des scores échographiques étaient plus élevées dans les groupes SGSp et SGSs par rapport au groupe témoin ($p < 0,05$). Les courbes (*receiver-operating characteristic*) ROC des 4 scores montraient une bonne performance diagnostique de l'échographie pour le diagnostic de SGS primitif et secondaire. L'évaluation de la reproductibilité montrait une bonne concordance kappa pour déterminer le caractère pathologique de l'échographie. Les patients avec des formes sévères, des auto-anticorps avaient plus souvent un score de Salaffi pathologique ($p < 0,05$). La positivité du flux salivaire et du test de Schirmer était aussi associée à un score pathologique ($p < 0,005$). Le score échographique n'était pas corrélé à la durée d'évolution des symptômes.

Conclusion : L'échographie des glandes salivaires est un examen simple, non invasif et performant pour le diagnostic du SGS primitif et secondaire. Elle apporte des informations sur la morphologie, la fonction, l'auto-immunité et le risque de complications.

Mots clés : *syndrome de Gougerot-Sjögren, échographie, glandes salivaires, diagnosis.*

Jury :

Président du Jury : Professeur François MAILLOT

Membres du Jury : Professeur Frédéric PATAT
Professeur Michel de BANDT
Docteur Aurore BLEUZEN

Directeur de thèse : Docteur Guillaume COIFFIER