

# MALADIES SYSTEMIQUES. ORIENTATIONS, CAS CLINIQUES

Loïc Guillevin

Hôpital Cochin, Université Paris Descartes

Journées Médicales Havraises  
24 janvier 2015

*Groupement d'hôpitaux Paris Centre*



# Liens d'intérêt concernant cette présentation

- Aucun

# VASCULARITES

# Une curieuse vascularite

- Jeune fille de 18 ans, vivant au Caire, adressée pour avis
- Depuis un an et demi, elle présente des ulcérations des plis de flexion, de la face antérieure des jambes et des sillons sous-mammaires
- Biopsies (2): vascularite leucocytoclasique

# Une curieuse vascularite

- Biologie: CRP > 100 mg
- Pas d'anticorps
- Décision thérapeutique: corticoïdes puis, devant l'échec des corticoïdes une succession d'immunosuppresseurs: cyclophosphamide, mycophénolate mofétil

# Une curieuse vascularite

- Décision lors de la consultation:
  - Soins locaux stricts et sans “crèmes”
  - Diminution des corticoïdes, allant vers leur arrêt
  - Arrêt du MMF

# Une curieuse vascularite

- 6 mois plus tard, début octobre 2014
  - Uniquement 3 plaies en voie de cicatrisation
  - Bon état général
  - CRP 10 mg

# Une curieuse vascularite

- 48 heures après la consultation elle revient en urgence en signalant une éruption qu'elle a dans les jours précédant les règles.

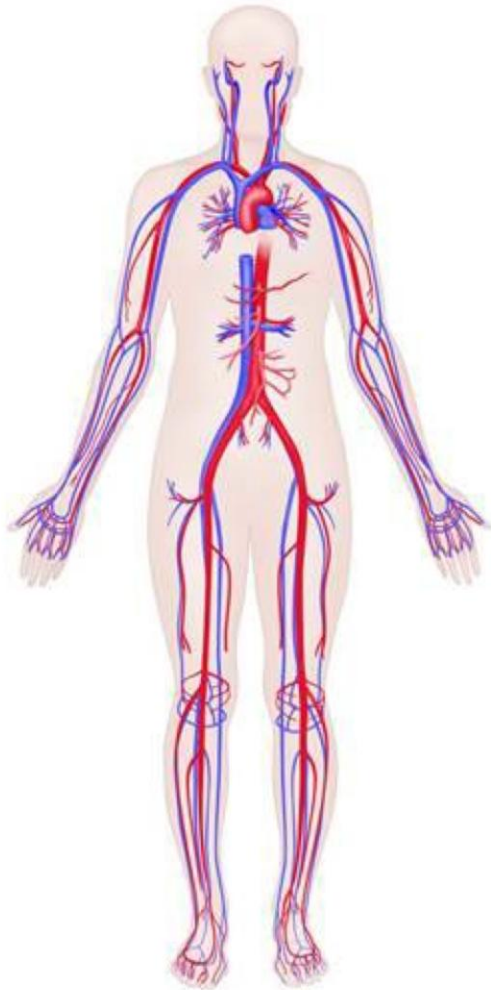


# Une curieuse vascularite

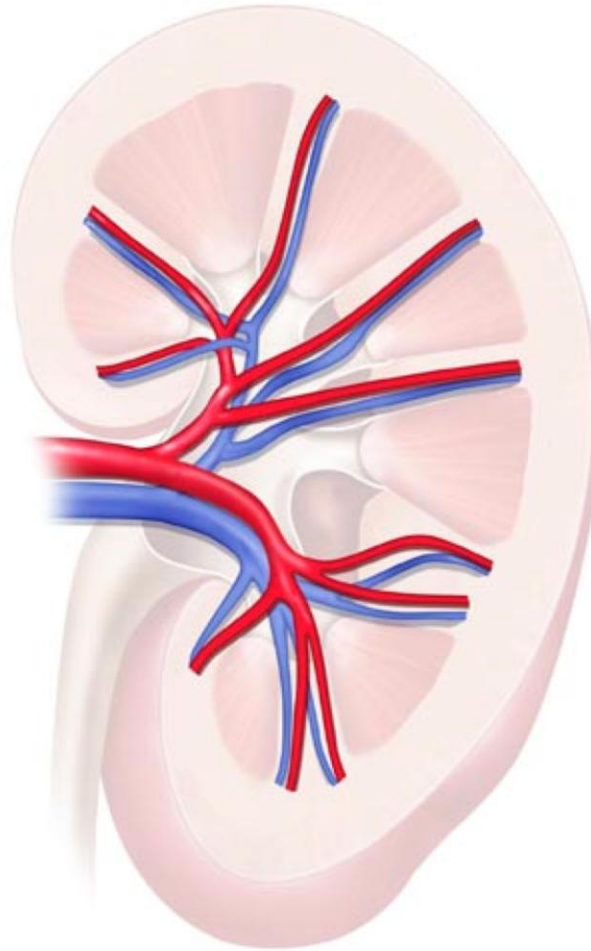


➤ **QUEL EST VOTRE DIAGNOSTIC?**

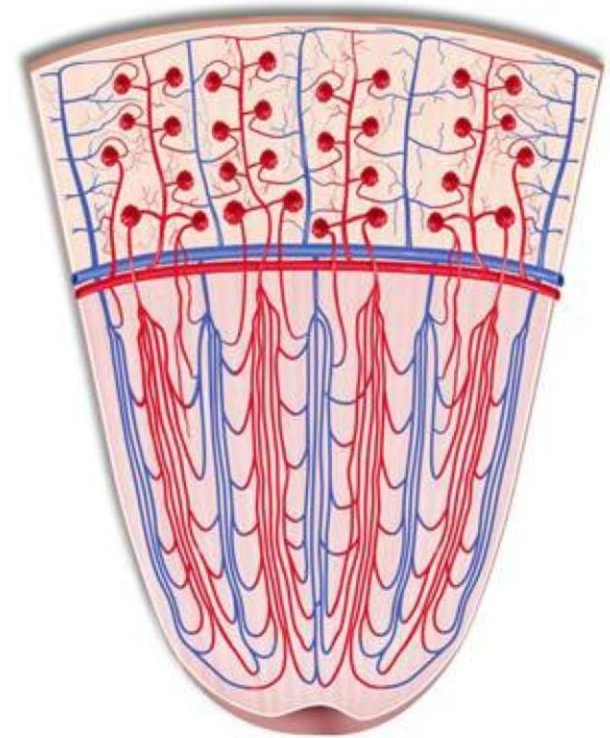
## Large Vessels



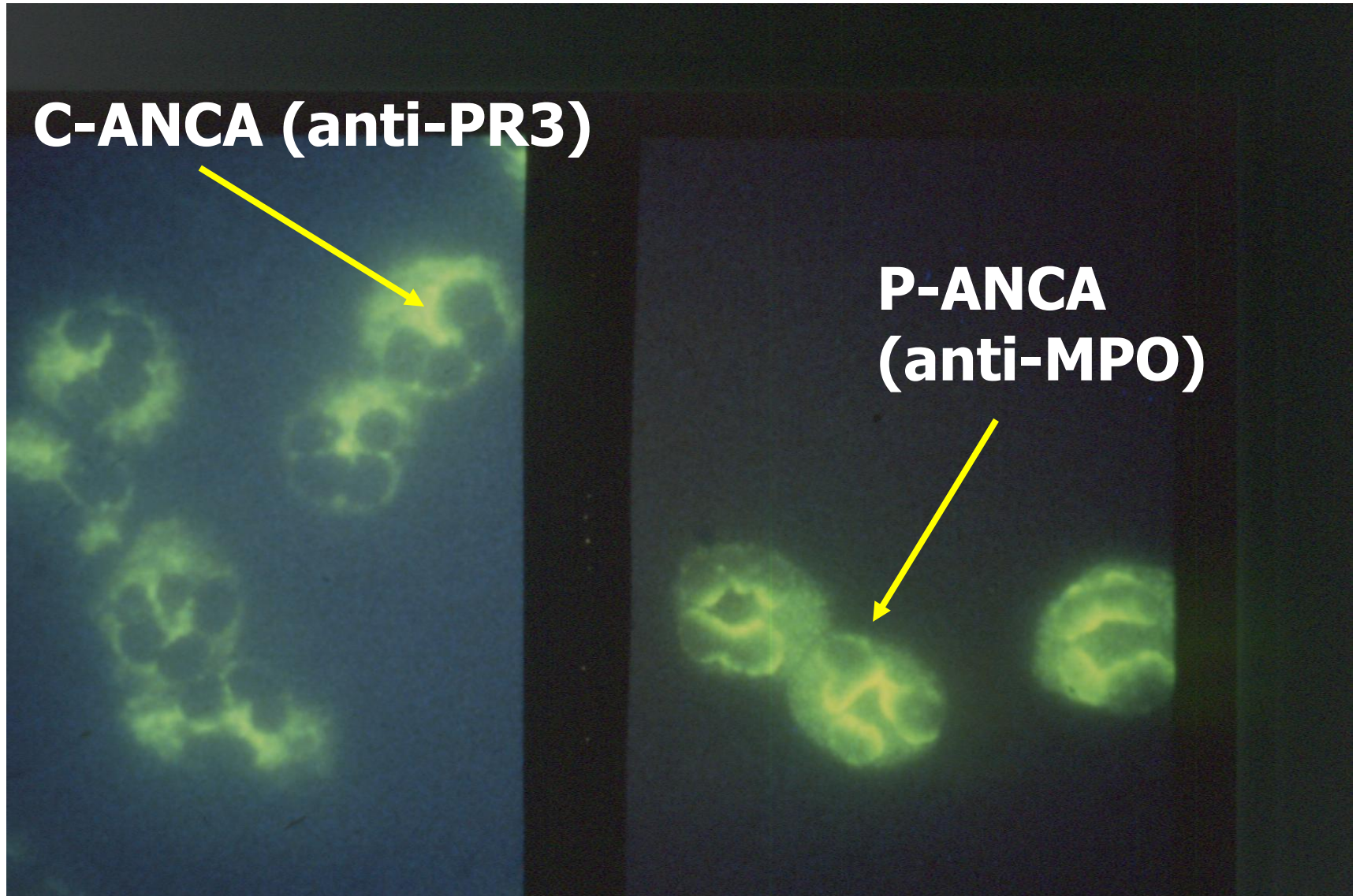
## Medium Vessels



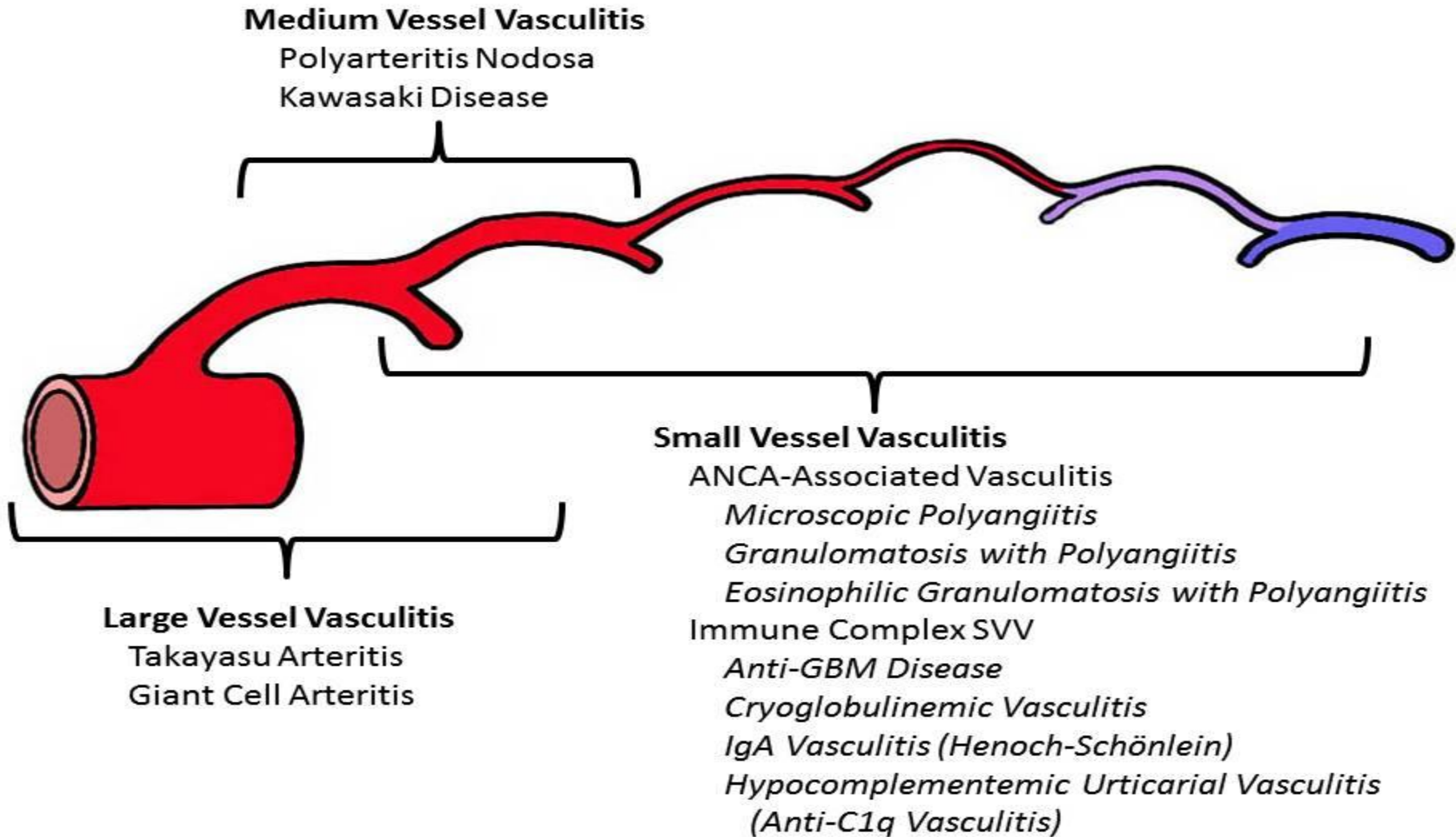
## Small Vessels



# ***ANCA***



# ***THE CHAPEL HILL NOMENCLATURE***



# ÉTUDES GÉNÉTIQUES

- ✓ Ce que l'on peut en attendre
  - ✓ Préciser le diagnostic
  - ✓ Identifier les sous-groupes de patients, rechuteurs et non rechuteurs (entre autres), en associant aux marqueurs immunologiques et aux paramètres cliniques
  - ✓ Identifier les patients qui pourraient développer des infections

British cohort  
1184 pts and 5844 controls  
European replication cohort  
1454 pts and 1666 controls

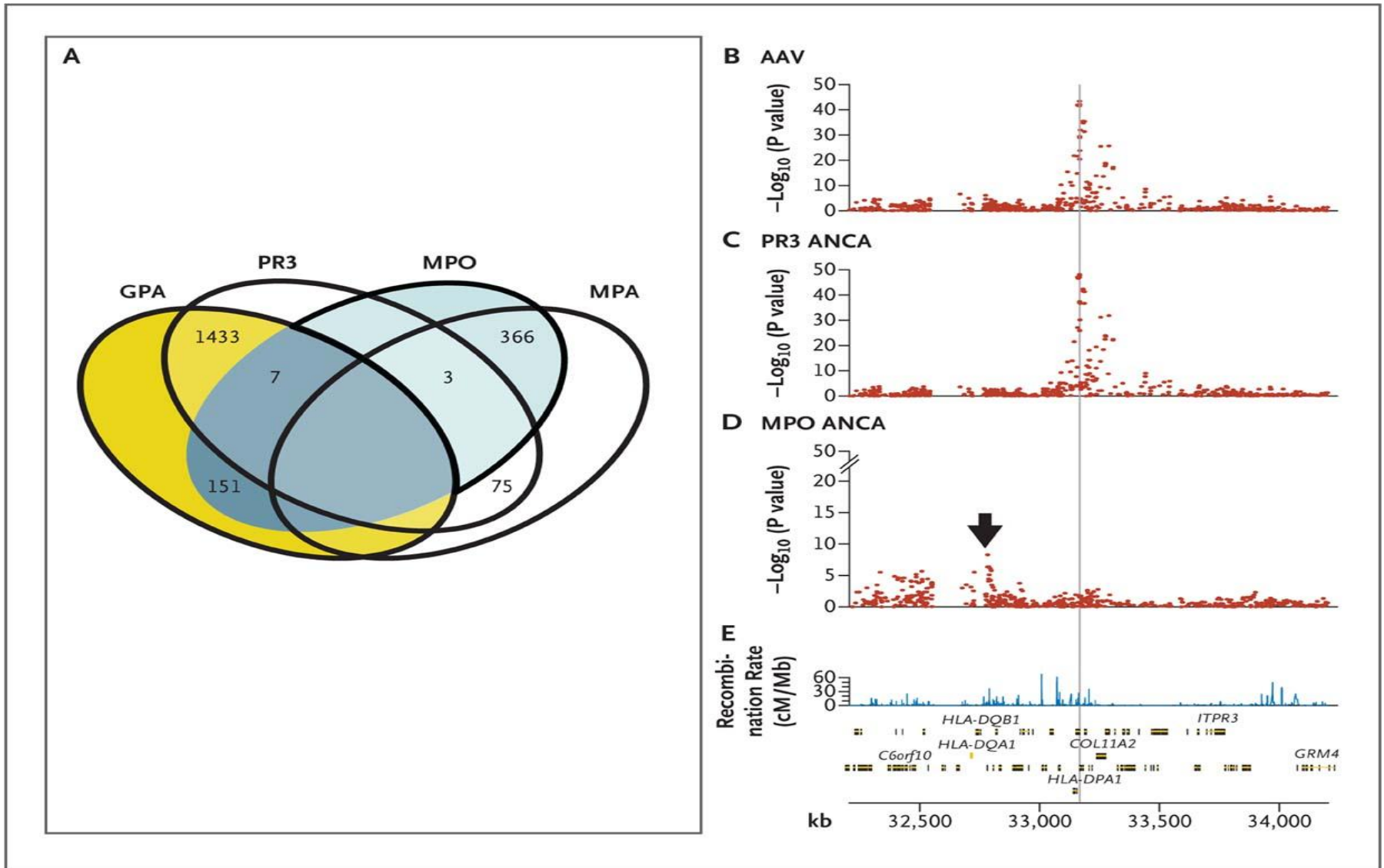
ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis

Paul A. Lyons, Ph.D., Tim F. Rayner, Ph.D., Sapna Trivedi, M.R.C.P., M.Phil.,  
Julia U. Holle, M.D., Ph.D., Richard A. Watts, D.M., F.R.C.P., David R.W. Jayne, M.D., F.R.C.P.,  
Bo Baslund, M.D., Ph.D., Paul Brenchley, Ph.D., Annette Bruchfeld, M.D., Ph.D.,  
Afzal N. Chaudhry, Ph.D., F.R.C.P., Jan Willem Cohen Tervaert, M.D., Ph.D.,  
Panos Deloukas, Ph.D., Conleth Feighery, M.D., Wolfgang L. Gross, M.D., Ph.D.,  
Loic Guillevin, M.D., Iva Gunnarsson, M.D., Ph.D., Lorraine Harper M.R.C.P., Ph.D.,  
Zdenka Hrušková, M.D., Mark A. Little, M.R.C.P.I., Ph.D., Davide Martorana, Ph.D.,  
Thomas Neumann, M.D., Sophie Ohlsson, M.D., Ph.D., Sandosh Padmanabhan, M.D., Ph.D.,  
Charles D. Pusey, D.Sc., F.Med.Sci., Alan D. Salama, F.R.C.P., Ph.D.,  
Jan-Stephan F. Sanders, M.D., Ph.D., Caroline O. Savage, F.Med.Sci., Ph.D.,  
Mårten Segelmark, M.D., Ph.D., Coen A. Stegeman, M.D., Ph.D., Vladimir Tesař, M.D., Ph.D.,  
Augusto Vaglio, M.D., Ph.D., Stefan Wiczorek, M.D., Benjamin Wilde, M.D.,  
Jochen Zwerina, M.D., Andrew J. Rees, M.B., F.Med.Sci., David G. Clayton, M.A.,  
and Kenneth G.C. Smith, F.Med.Sci., Ph.D.

Lyons et al, NEJM 2012.



Lyons et al, NEJM 2012.

# THROMBOPHILIE



# Une thrombose chez une femme de 18 ans

- Phlébite surale
- Phlébite du membre supérieur
- Une recherche d'anticoagulant circulant est prescrite (TCA allongé) ainsi que des anti-cardiolipine et des anti-Bêta2 GP1
- La malade est mise sous aspirine

# Une thrombose chez une femme de 18 ans

- Grossesse un an plus tard
- La malade arrête tout traitement
- Elle est hospitalisée en urgence à 4 mois de grossesse pour une douleur thoracique accompagnée de modifications ischémiques sur l'électrocardiogramme.





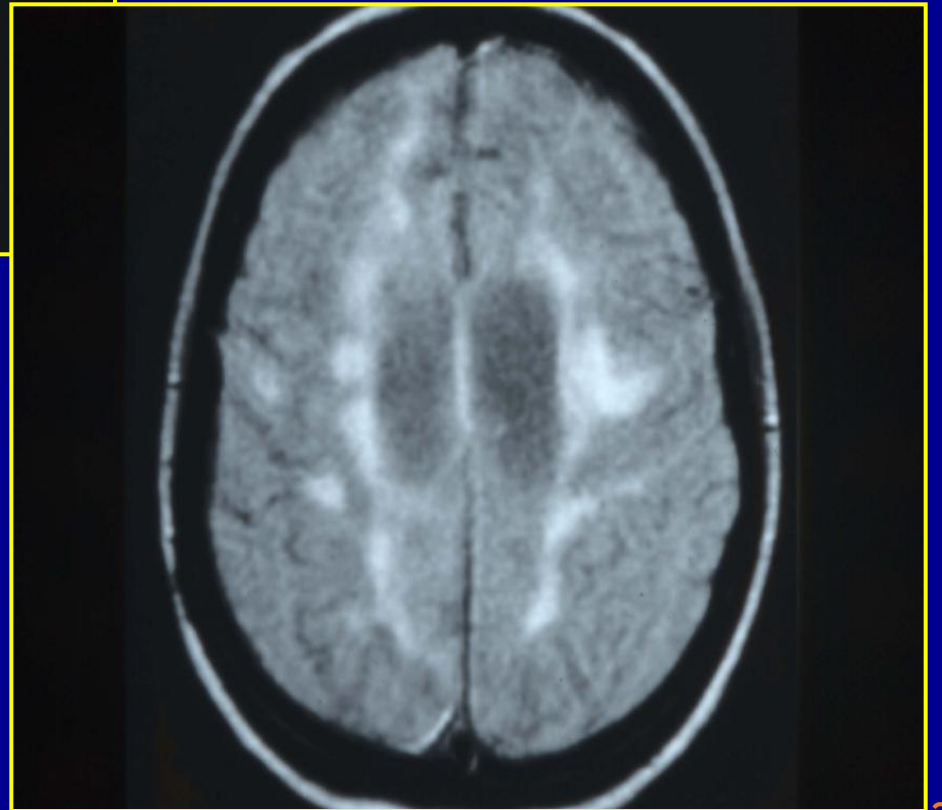
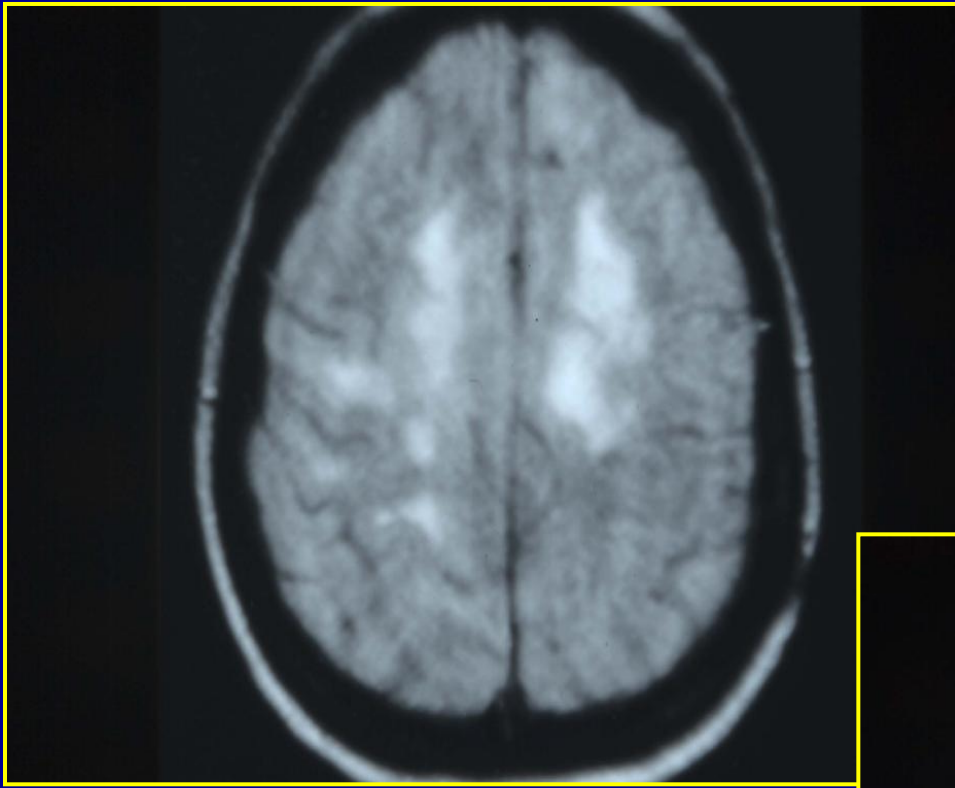
# Une thrombose chez une femme de 18 ans

- Mesure thérapeutique
  - Héparine de bas poids moléculaire
  - AVK après l'accouchement
  - Aspirine?
  - NACO: non

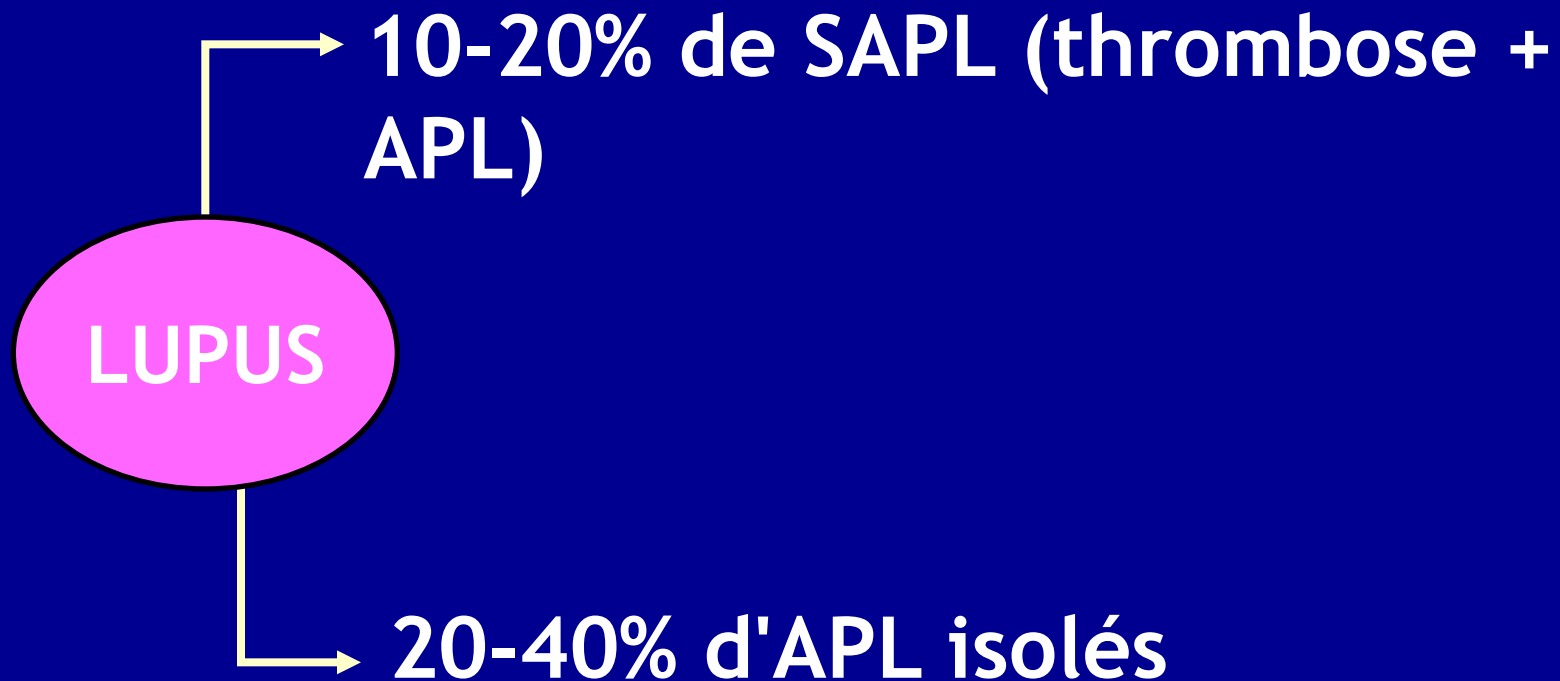
# Une thrombose chez une femme de 18 ans

## ➤ Les messages

- Mauvais traitement initial. Les AVK auraient été nécessaires
- L'arrêt du traitement au moment de la grossesse, était la seconde erreur
- Les anticoagulants doivent être prescrits A VIE....



# ***GROSSESSE ET LUPUS SYSTEMIQUE***



**50% feront un SAPL dans les 10 ans**



# Lupus : les anti-phospholipides

$\beta$ 2GP1

Prothrombine

Phospholipides anioniques

- cardiolipine
- phosphatidyl sérine et inositol
- a. phosphatidique

Protéine S + C

Annexine V

Phospholipides zwitterioniques

- phosphatidyl éthanolamine

Kininogènes

# GROSSESSE ET LUPUS SYSTEMIQUE

## Ac anti-phospholipides /co-facteurs protéiques

(1) ACC → Anti-prothrombine (30%)  
→ Anti-β2 GP1 (70%)

↓  
Tests hémostases

(2) APL → Anti-β2 GP1  
→ Anti-Protéine S, protéine C  
→ Anti-annexine V  
→ Anti-kininogène

↓  
ELISA

Les APL non dépendant de la β2 GP1



→ infection

→ médicament

# ***GROSSESSE ET LUPUS SYSTEMIQUE***

*Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. JE Salmon Nature Med 2004, 10: 1222*

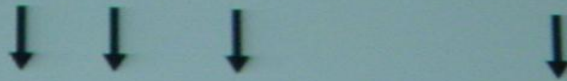
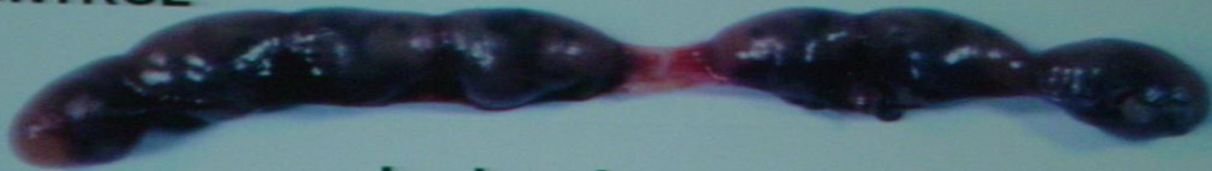
- **que font les APL?**

- Activent les cellules endothéliales, les monocytes, les neutrophiles, les plaquettes
- Ils produisent l'inflammation, la thrombose et l'atteinte tissulaire

# GROSSESSE ET LUPUS SYSTEMIQUE

Passive transfer of aPL-antibodies induced fetal loss and growth restriction in pregnant mice

CONTROL



aPL



aPL



# ***GROSSESSE ET LUPUS SYSTEMIQUE***

*Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. JE Salmon Nature Med 2004, 10: 1222*

- **Comment ont-ils ces effets ?**

- l'activation du complément est essentielle à la survenue des FC
- voie classique du complément: C3, C3a, C5a puis cellules inflammatoires placentaires

# ***GROSSESSE ET LUPUS SYSTEMIQUE***

*Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. JE Salmon Nature Med 2004, 10: 1222*

## **● L'héparine prévient l'activation du complément in vivo et in vitro**

- élévation du C3 lorsque on injecte des IgG APL; réaction abolie par l'héparine
- pas de dépôt de C3 sur les cellules déciduales si traitement par héparine (et pas sous fonda ou huridine)
- la fixation APL/trophoblastes est inhibée par l'héparine

# ***GROSSESSE ET LUPUS SYSTEMIQUE***

*Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. JE Salmon Nature Med 2004, 10: 1222*

- **l'anticogulation ne suffit pas**
  - le fondaparinux (antithrombique) et l'hirudine donnés à dose anticoagulante n'empêchent pas la survenue de pertes foétales chez la souris

# **NODULE PULMONAIRE: QUEL DIAGNOSTIC?**



# Un nodule pulmonaire qui pose bien des problèmes

- Un patient a présenté une granulomatose avec polyangéite (Wegener), à expression pulmonaire prédominante
- Evolution sous traitement

## Au diagnostic

- *A l'étage thoracique*, infiltrats en verre dépoli, diffus repérés essentiellement au niveau des lobes supérieurs
- Il s'y associe des lésions nodulaires tissulaires, d'un peu moins d'une dizaine, la plus volumineuse étant en situation sous-pleurale du lobe inférieur droit et mesure 20 mm de diamètre.

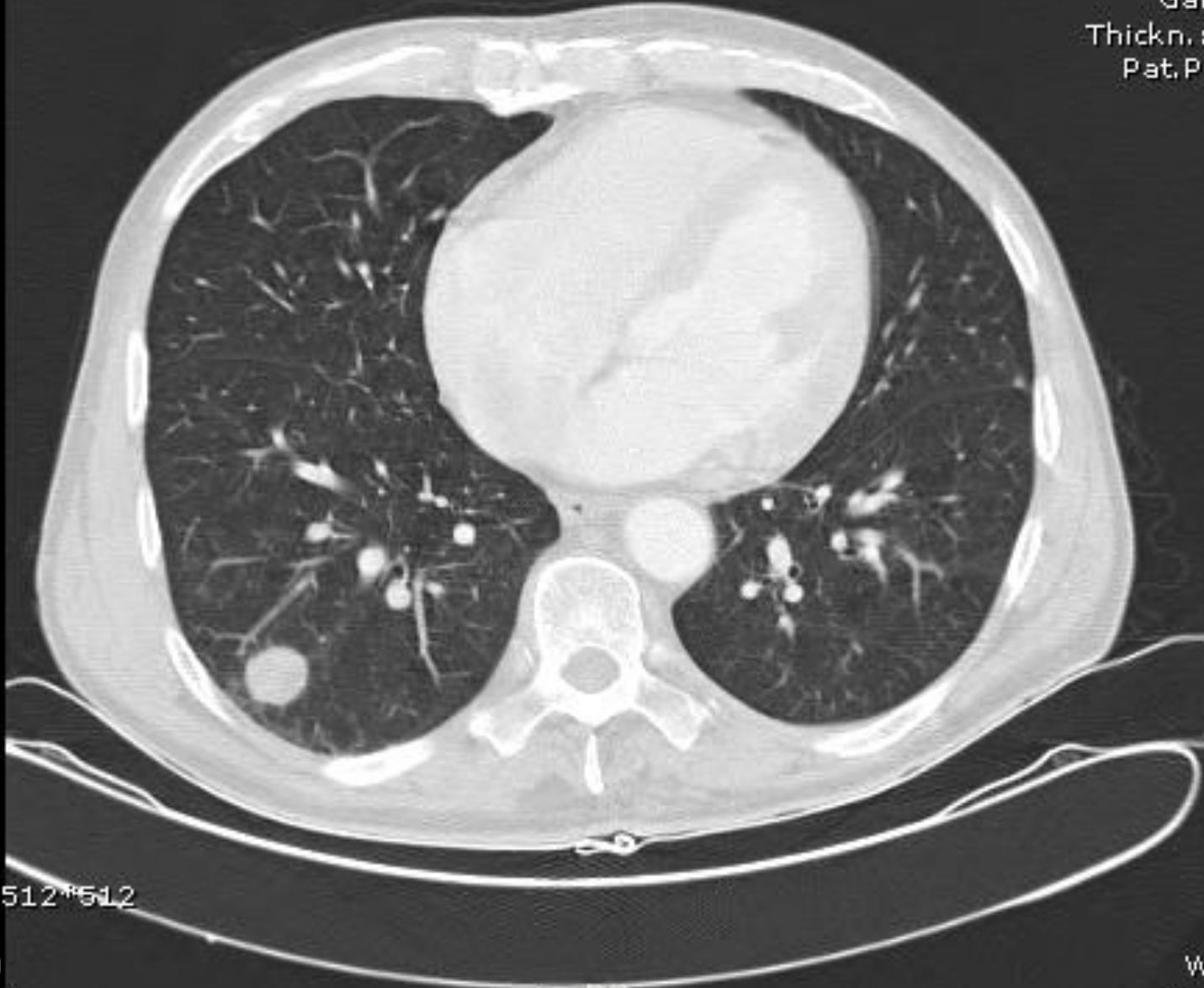
Trebossen Yves 40219  
18.04.1954 M  
54Y  
Ser./Img.: 3 / 72  
Contr:

A  1:10  
**Au diagnostic**

Volume Zoom  
08.04.2009 09:29:02  
Tab.Pos.: -257.0  
Gantry: 0.0  
Thickn.: 3.0mm  
Pat.Pos.: HFS

R

L



Matrix: 512\*512  
kV: 120  
mAs: 99

Sel: O  
WC: -500  
WW: 1600

P 

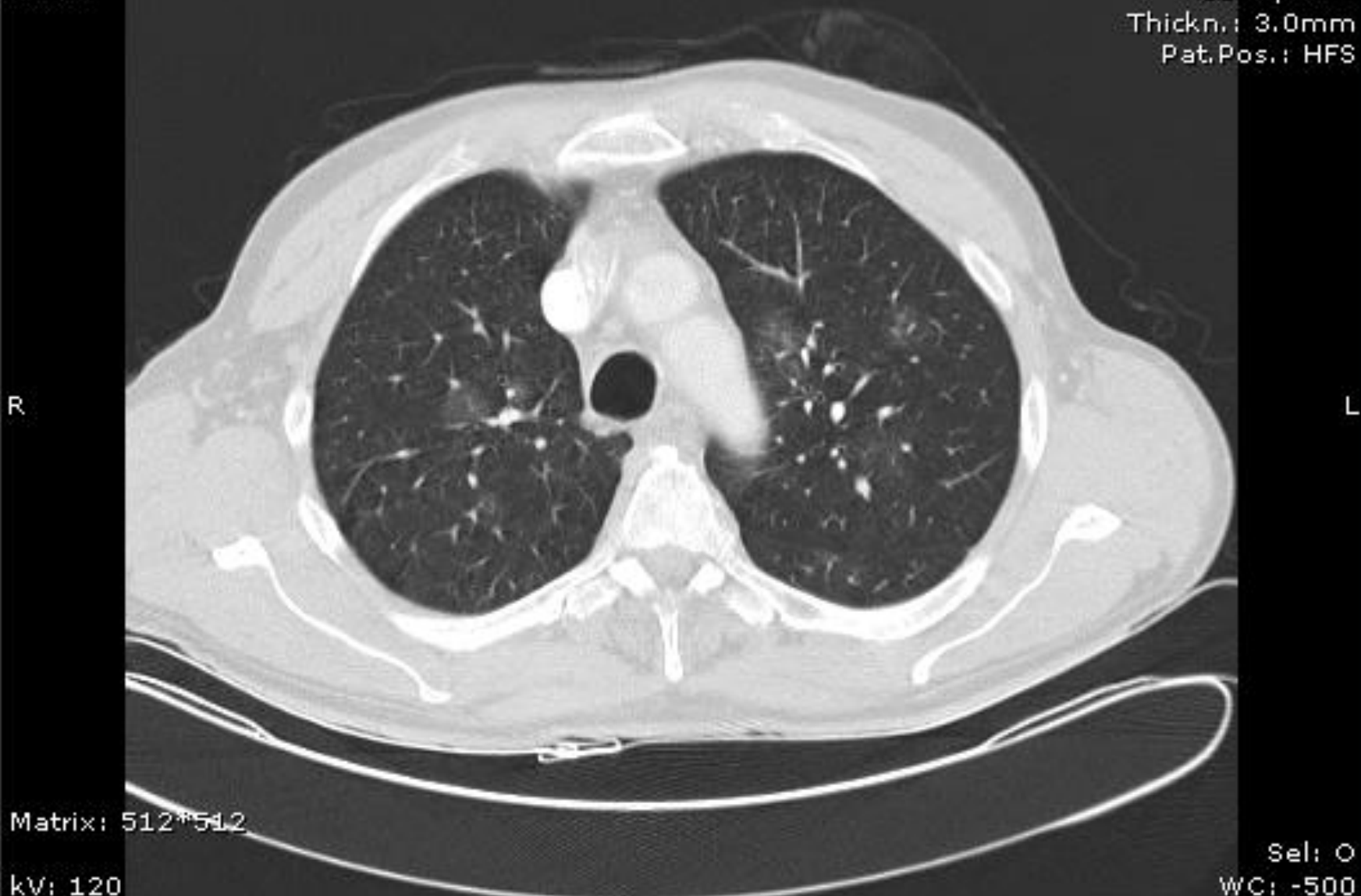
Trebossen Yves 40219  
18.04.1954 M  
54Y  
Ser./Img.: 3 / 35  
Contr:

A 1:10

# Au diagnostic

Volume Zoom  
08.04.2009 09:29:02

Tab.Pos.: -146.0  
Gantry: 0.0  
Thickn.: 3.0mm  
Pat.Pos.: HFS



Matrix: 512\*512

kV: 120  
mAs: 99

P X

Sel: 0  
WC: -500  
WW: 1600

Trebossen Yves 40219  
18.04.1954 M  
54Y  
Ser./Img.: 3 / 40  
Contr:

A  1:10

Volume Zoom  
08.04.2009 09:29:02

# Au diagnostic

Tab.Pos.: -161.0  
Gantry: 0.0  
Thickn.: 3.0mm  
Pat.Pos.: HFS

R

L



Matrix: 512\*512

kV: 120  
mAs: 99

P 

Sel: O  
WC: -500  
WW: 1600

# Après 4 bolus de cyclophosphamide (15/07)

- L'amélioration est notable aussi bien en nombre qu'en volume des différentes atteintes initialement présentes.
- Il persiste :
  - deux micro-nodules à l'apex droit de topographie centrale,
  - une opacité nodulaire à limites nettes excavées au centre de 18,8 mm de diamètre du lobe inférieur droit,
  - un nodule de tonalité calcique lobaire moyen.

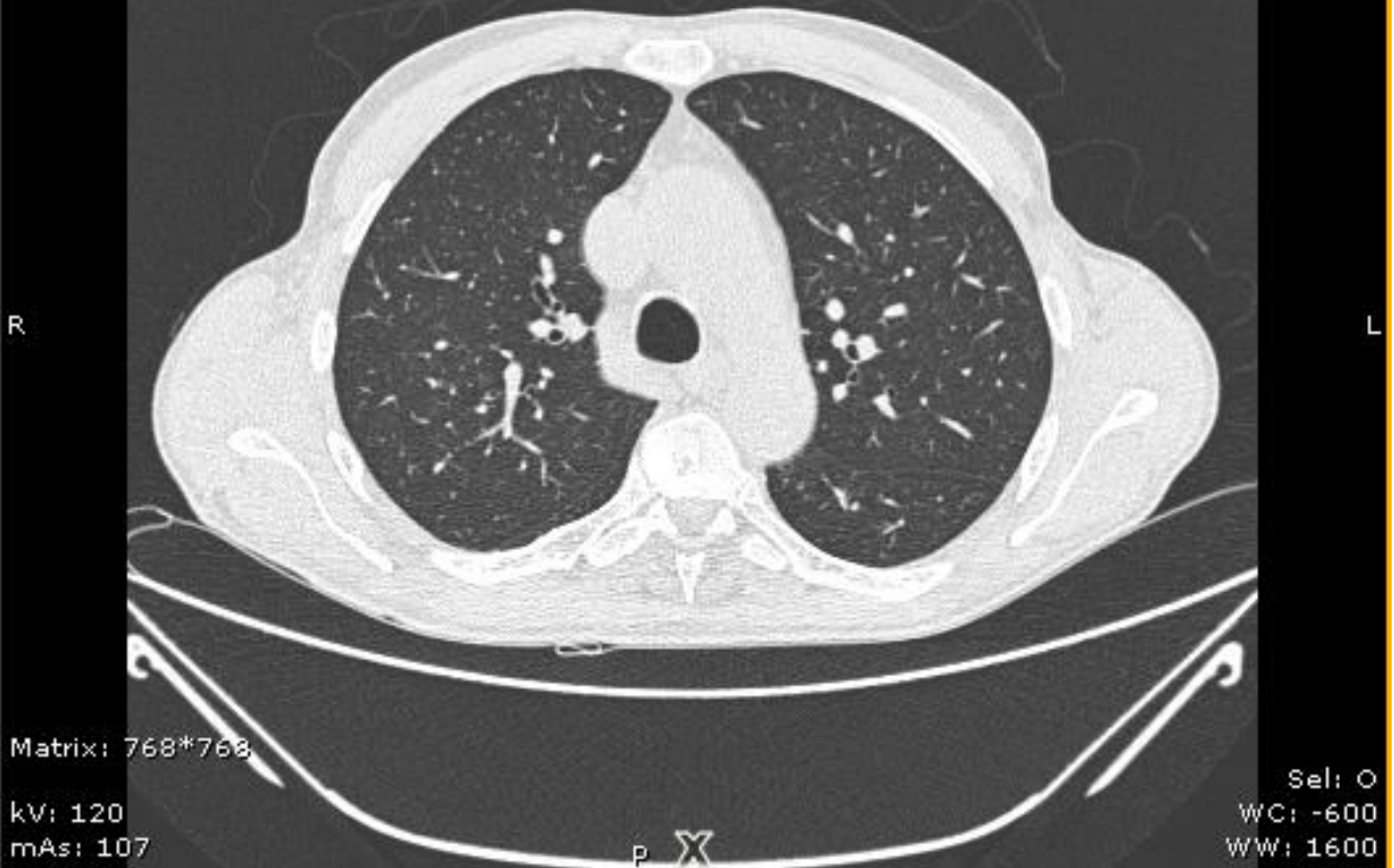
Trebossen Yves 40219  
18.04.1954 M  
55Y  
Ser./Img.: 2 / 259  
Contr:

A  1:10

Brilliance 40  
15.07.2009 09:33:40

# Après 4 bolus

Tab.Pos.: 225.9  
Gantry: 0.0  
Thickn.: 0.8mm  
Pat.Pos.: HFS



Trebossen Yves 40219  
18.04.1954 M  
55Y  
Ser./Img.: 2 / 448  
Contr:

A  1:10

Brilliance 40  
15.07.2009 09:33:40

Après 4 bolus

Tab.Pos.: 131.4  
Gantry: 0.0  
Thickn.: 0.8mm  
Pat.Pos.: HFS

R

L



Matrix: 768\*768

kV: 120  
mAs: 113

Sel: O  
WC: -600  
WW: 1600

P X



# Après 6 bolus (21/8)

- Bon état général
- Hémoptysies
- Nodule excavé
- Antigène Aspergillus négatif
- Décision: poursuite du CYC

Trebossen Yves 40219  
18.04.1954 M  
55Y  
Ser./Img.: 2 / 206  
Contr:

6 pulses 1:10

Brilliance 40  
21.08.2009 12:55:52

Tab.Pos.: 210.9  
Gantry: 0.0  
Thickn.: 1.0mm  
Pat.Pos.: FFS



R

L

Matrix: 512\*512  
kV: 120  
mAs: 80

P X

Sel: O  
WC: -600  
WW: 1600

Trebossen Yves 40219

18.04.1954 M

55Y

Ser./Img.: 3 / 12

Contr:

A



1:10

Volume Zoom

17.09.2009 10:58:18

# A j21 7ème bolus

Tab.Pos.: -329.0

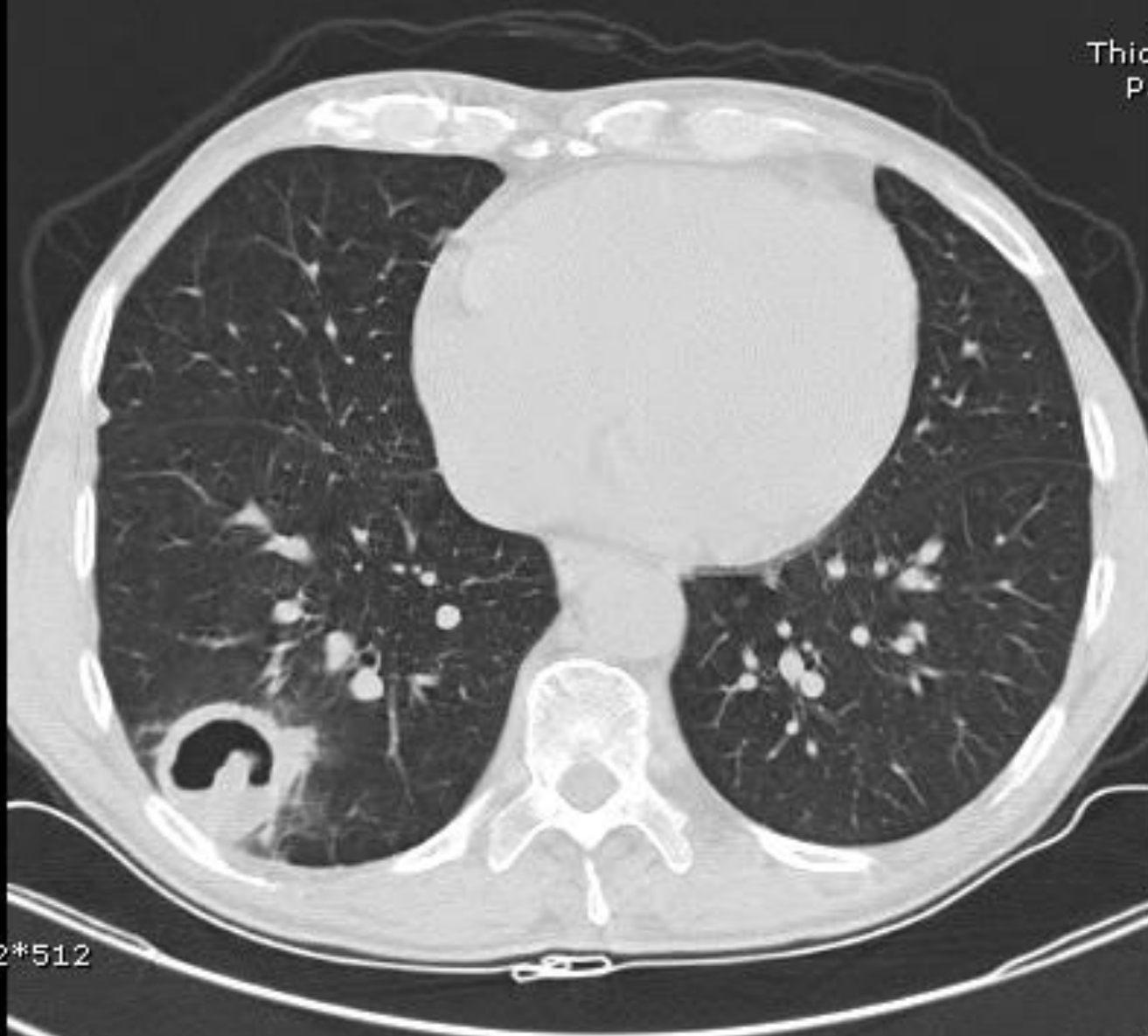
Gantry: 0.0

Thickn.: 3.0mm

Pat.Pos.: HFS

R

L



Matrix: 512\*512

kV: 120

mAs: 114

P X

Sel: O

WC: -500

WW: 1600

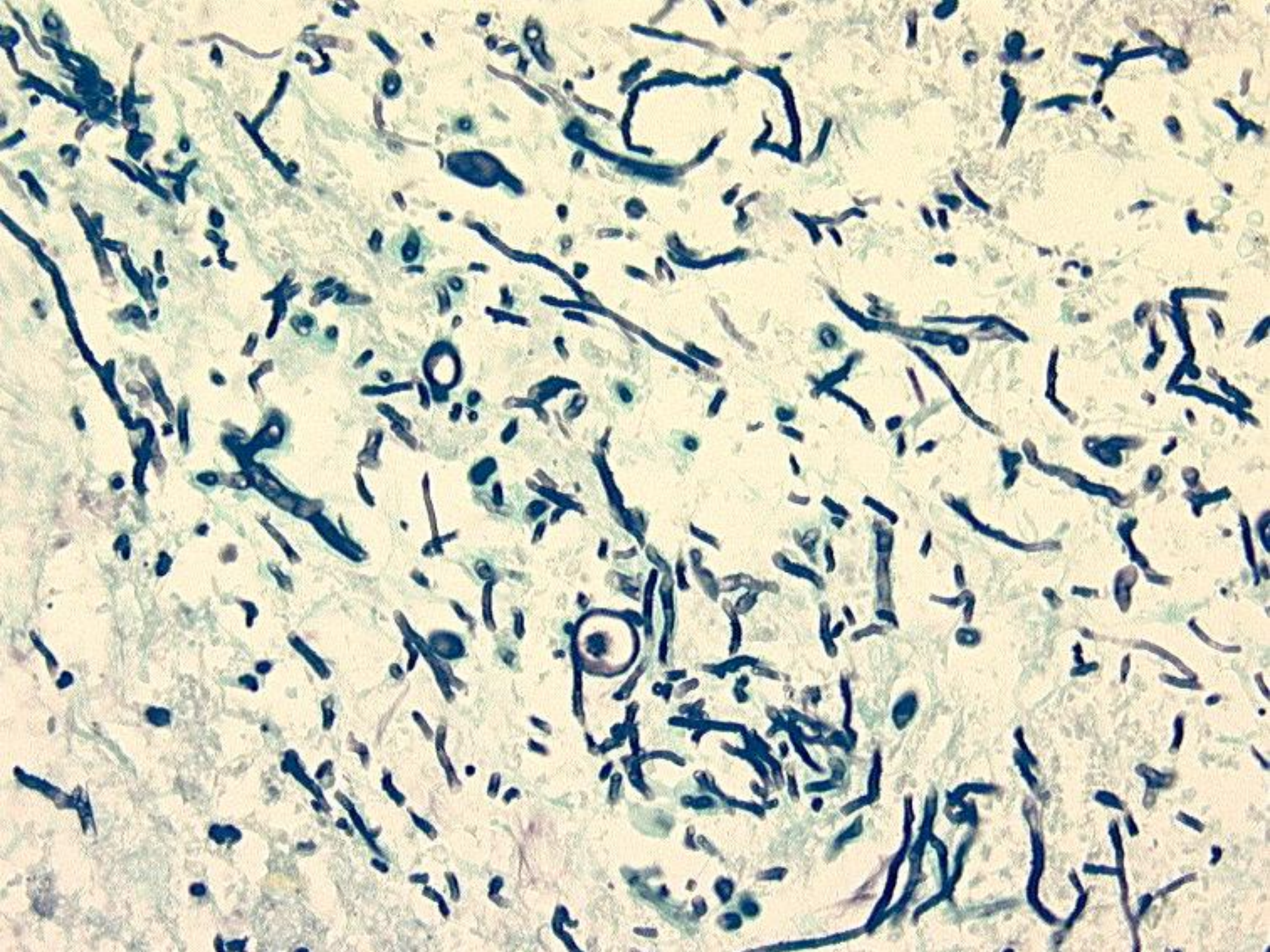
13

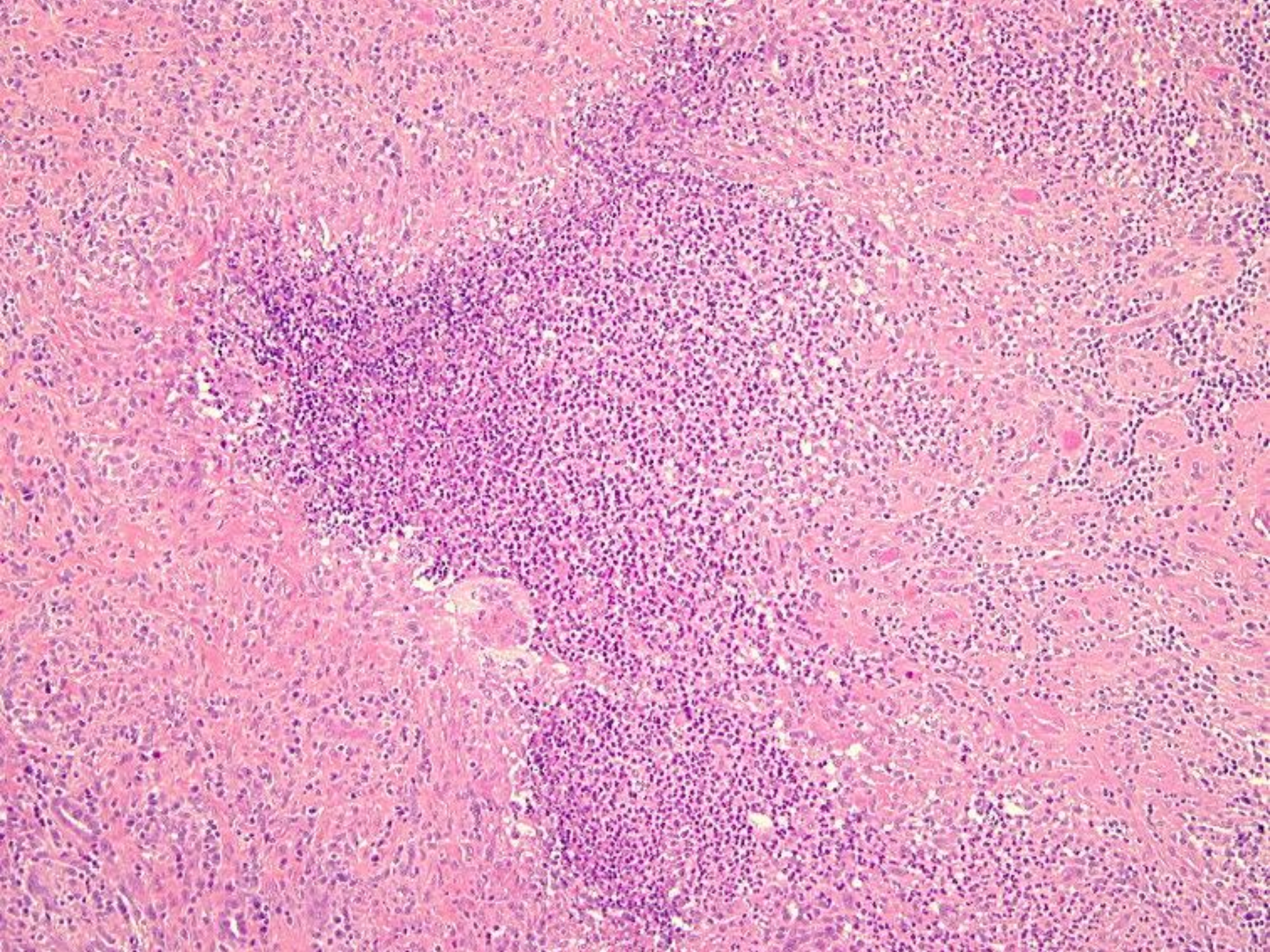
## 7<sup>ème</sup> bolus (17/9)

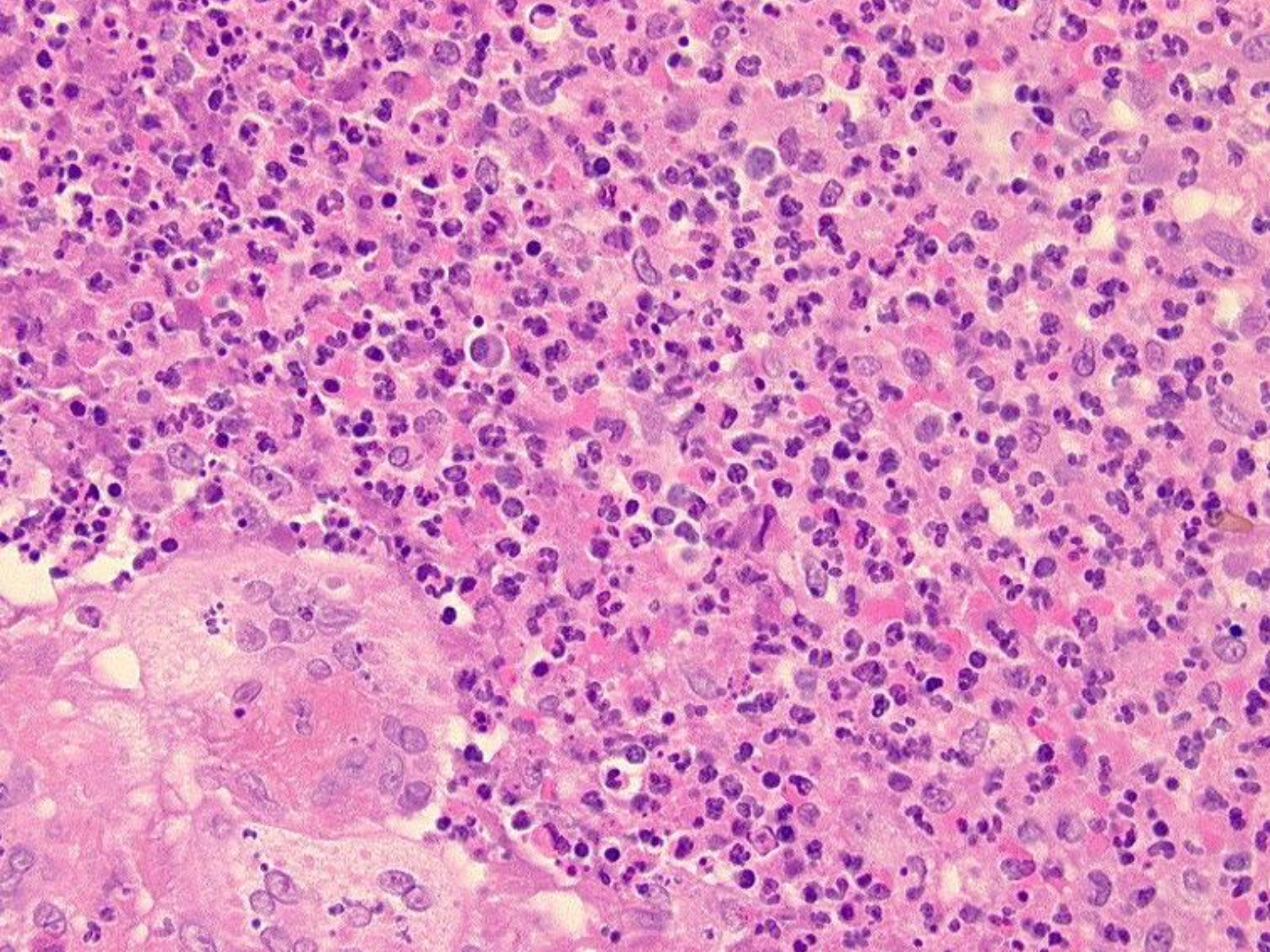
- Bon état général
- Nodule de 40 mm (augmentation de taille)

# Hypothèses

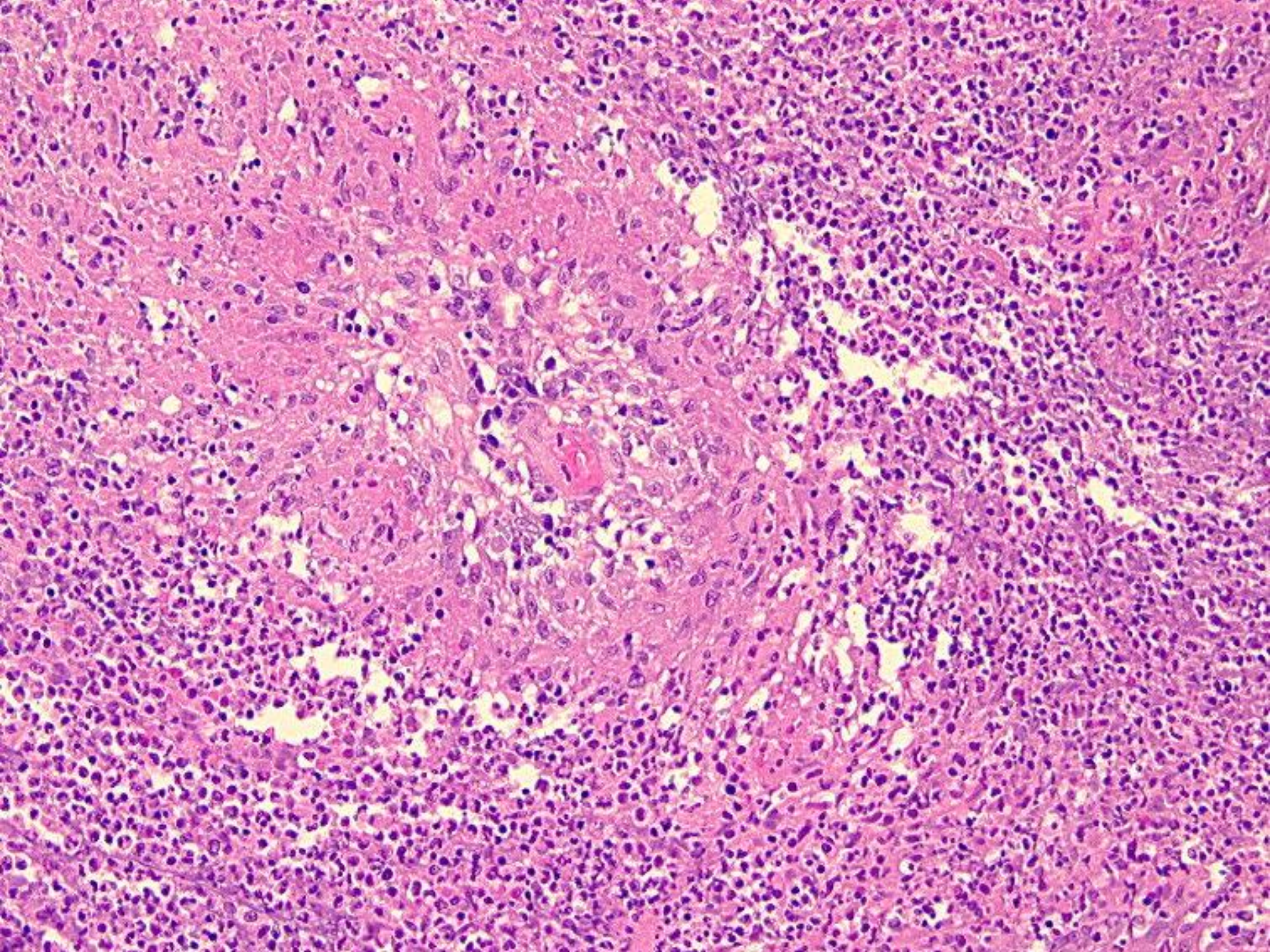
- Efficacité insuffisante du traitement
- Infection pulmonaire
- Tumeur pulmonaire: cancer?
- Erreur diagnostique (diagnostic initial)
- Que faire?
- BIOPSIE PULMONAIRE











# Conclusion

- Le diagnostic retenu est celui de maladie de Wegener non contrôlée
- Il y a une aspergillose « minime » qui n'explique pas l'évolution
- On décide alors de renforcer le traitement et d'introduire le rituximab

# **SYNDROME DE RAYNAUD**

# La main des connectivites

Le syndrome de Raynaud: ce qui doit faire penser à une maladie autoimmune

- maladie générale: mains et pieds
- début parfois limité à un ou deux doigts
- tous les doigts (y compris les pouces)

# La main des connectivites

évolution « classique » avec phases asphyxique, érythro-cyanique et normalisation progressive

- parfois ischémies distales
- sclérodactylie? Parfois, en cas de Raynaud ancien, une sclérodactylie peut être présente, sans qu'il y ait pour autant de sclérodermie

# ***SYNDROME DE RAYNAUD***

## **Primaire**

- Accès symétriques
- Absence de nécrose
- Absence d'ulcération ou de gangrène
- Absence de cause secondaire
- Pas d'AAN
- VS et capillaroscopie normales

## **Secondaire**

- Age >30 ans au début
- Episodes intenses, symétriques, douleurs et ischémies
- Aspect suggestif de CTD
- AAN
- *Capillaroscopie anormale*

# ***SYNDROME DE RAYNAUD. QUEL BILAN ?***

- ❑ parfois doppler avec manoeuvres positionnelles (raynaud unilatéral par ex)
- ❑ Examen clinique: pouls, examen de la peau, rechercher les signes « pathologiques »
- ❑ Anticorps anti-nucléaires et anti-ECT
- ❑ parfois: cryoglobulinémie, infections virales
- ❑ Signes de cancer







# Quelques repères diagnostiques

- Si il y a des ulcérations digitales: penser à la sclérodermie. Des anticorps sont probablement présents (anti centromère et anti topoisomérase 1
- Si le Raynaud est unilatéral: une cause locale doit être recherchée

# Quelques repères diagnostiques

- Un Raynaud survenant après 40 ans est toujours pathologique
- Le bilan d'autoanticorps « minimal » est: anticorps anti-nucléaires, anti-ECT (le laboratoire cherchera au moins 3 autoanticorps dans ce groupe), anticorps anti-ADN (si suspicion de lupus).

# **SECHERESSE BUCCALE**

# Une sécheresse buccale

- Une femme de 50 ans consulte pour des brûlures de la langue et des infections dentaires récidivantes
- Elle prend divers traitement symptomatiques qui ne l'améliorent pas
- Elle est déprimée et est traitée par 1 cp de Prozac par jour
- La situation s'aggrave et la patiente a de nombreuses caries et des dents qui se déchaussent
- QUE FAIRE ?

# Syndrome de Sjögren : définition

- ✓ **Maladie auto-immune de l'épithélium des glandes sécrétoires (salive par exemple)**
- ✓ **Des lymphocytes infiltrent les glandes salivaires, lacrymales etc...**
- ✓ **La conséquence est une sécheresse buccale et oculaire, bronchique, génitale...**
- ✓ **Primitif lorsqu'il est isolé (SSp)**
- ✓ **Secondaire ou associé lorsqu'il est associé à une autre maladie auto-immune.....**

# Les syndromes de Sjögren associés ou secondaires?

## ✓ Secondaire :

- ✓ survient comme une complication de la MAI sous-jacente
- ✓ Évolution parallèle à la MAI sous-jacente (poussées/rémissions)
- ✓ Les manifestations cliniques et biologiques sont moins fréquentes
- ✓ Polyarthrite rhumatoïde

## ✓ Associé :

- ✓ Présentation clinique et biologique idem / forme primitive
- ✓ Évolution propre du SS, même sévérité que dans la forme primitive
- ✓ Lupus
- ✓ Sclérodermie
- ✓ Thyroïdites auto-immunes
- ✓ Cirrhose biliaire primitive, hépatites auto-immunes

# Syndrome de Sjögren : Épidémiologie

- ✓ Prédominance féminine : 9 femmes/1 homme
- ✓ 40 ans : 1ers symptômes
- ✓ 50 ans : Diagnostic
- ✓ **Prévalence**
  - ✓ chiffres peu fiables
  - ✓ 0,02 à 3 % de la population adulte selon les études
  - ✓ Etude épidémiologique de capture-recapture en Seine-Saint-Denis : 128-202/million (0,013-0,020%)



# Syndrome de Sjögren primitif

- ✓ Très rares formes familiales
- ✓ Autres maladies auto-immunes dans la famille : thyroïdite, PR, maladie coéliquaue, lupus...

# Syndrome de Sjögren : les critères américano-européens

*Vitali, Ann Rheum Dis, 2002, 61 (554-8)*

## 1. Symptômes oculaires

- yeux secs depuis plus de 3 mois
- sable dans les yeux
- Larmes artificielles plus de 3 fois par jour

## 2. Symptômes buccaux

- bouche sèche depuis plus de 3 mois
- gonflement parotidien
- liquides pour avaler les aliments secs

## 3. S. objectifs d'atteinte oculaire

- Test de Schirmer < 5mm/5 minutes
- Score Rose Bengale > 4

## 4. S. objectifs d'atteinte salivaire

- Scintigraphie salivaire
- Sialographie parotidienne
- Flux salivaire < 1,5ml/ 15 minutes

## 5. Signes histologiques sialadénite lymphocytaire focale

(Focus score  $\geq 1$ )

## 5. Auto-anticorps

Présence d'anticorps anti-SSA  
ou anti-SSB

SS primitif : 4 critères/6 avec n°5 ou n°6  
ou 3/4 critères objectifs

# Critères 2012

## Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA)

*Shiboski, Arthritis care Res, 2012, 64 (475-487)*

### 1. Symptômes oculaires

- yeux secs depuis plus de 3 mois
- sable dans les yeux
- Larmes artificielles plus de 3 fois par jour

### 2. Symptômes buccaux

- bouche sèche depuis plus de 3 mois
- gonflement parotidien
- liquides pour avaler les aliments secs

### 3. S. objectifs d'atteinte oculaire

- Test de Schirmer < 5mm/5 minutes
- Score Rose Bengale > 4
- **Score oculaire  $\geq 3$**

### 4. S. objectifs d'atteinte salivaire

- Scintigraphie salivaire
- Sialographie parotidienne
- Flux salivaire < 1,5ml/ 15 minutes

### 5. Signes histologiques sialadénite lymphocytaire focale

(Focus score  $\geq 1$ )

### 6. Auto-anticorps

Présence d'anticorps anti-SSA  
ou anti-SSB

**FR**

**FAN  $\geq 1/320$**

**2/3 critères**

# Les critères d'exclusion

- ✓ Antécédents de radiothérapie (face et cou)
- ✓ Hépatite C
- ✓ Infection par le VIH
- ✓ Lymphome préexistant
- ✓ Sarcoïdose
- ✓ GVH
- ✓ Utilisation de médicaments anticholinergiques
- ✓ **Syndrome IgG4**

*Vitali, Ann Rheum Dis, 2002, 61 (554-8)*

*Shiboski, Arthritis care Res, 2012, 64 (475-487)***70**

# Syndrome de Sjögren: Circonstances de découvertes

- ✓ **Manifestations glandulaires**
  - ✓ Syndrome sec +++
  - ✓ Tuméfaction des glandes salivaires
  
- ✓ **Manifestations extraglandulaires**
  - ✓ Chez environ 60% des patients
  
- ✓ **Triade classique :**
  - ✓ douleurs
  - ✓ Fatigue
  - ✓ Sécheresse

# Les signes biologiques

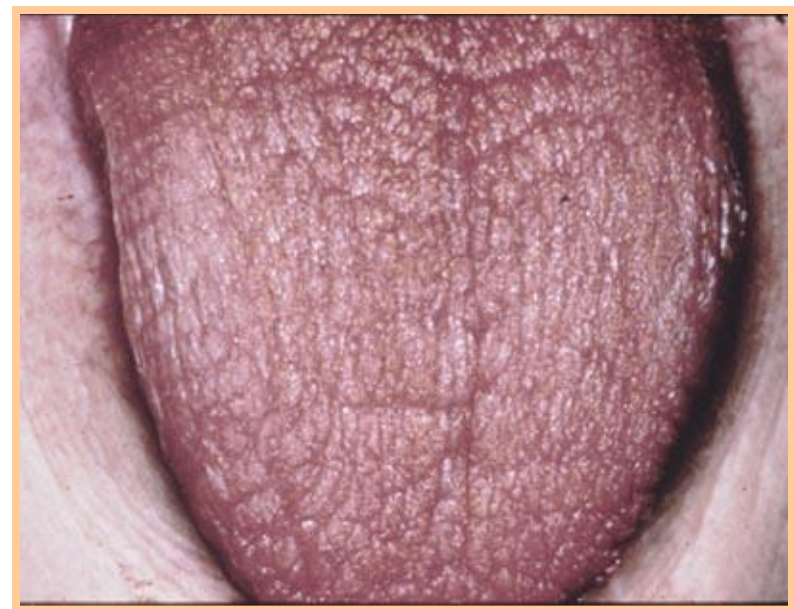
- ✓ **Les marqueurs d'autoimmunité :**
  - ✓ 1/3 : Ac anti-SSA(Ro)
  - ✓ 1/3 : Ac anti-SSA(Ro) + Ac anti-SSB(La)
  - ✓ 1/3 : Pas d'auto-Ac mais au moins 1 focus/4mm<sup>2</sup>
  
- ✓ **Les marqueurs d'activité des lymphocytes B :**
  - ✓ Hypergammaglobulinémie
  - ✓ Facteur Rhumatoïde
  - ✓ Cryoglobulinémie
  - ✓ Élévation de la b2 microglobulinémie
  - ✓ Chaines légères libres d'Ig
  - ✓ BAFF
  
- ✓ **Les cytopénies :**
  - ✓ Neutropénies
  - ✓ Lymphopénies
  - ✓ Thrombopénies

# Manifestations glandulaires

# La xérostomie

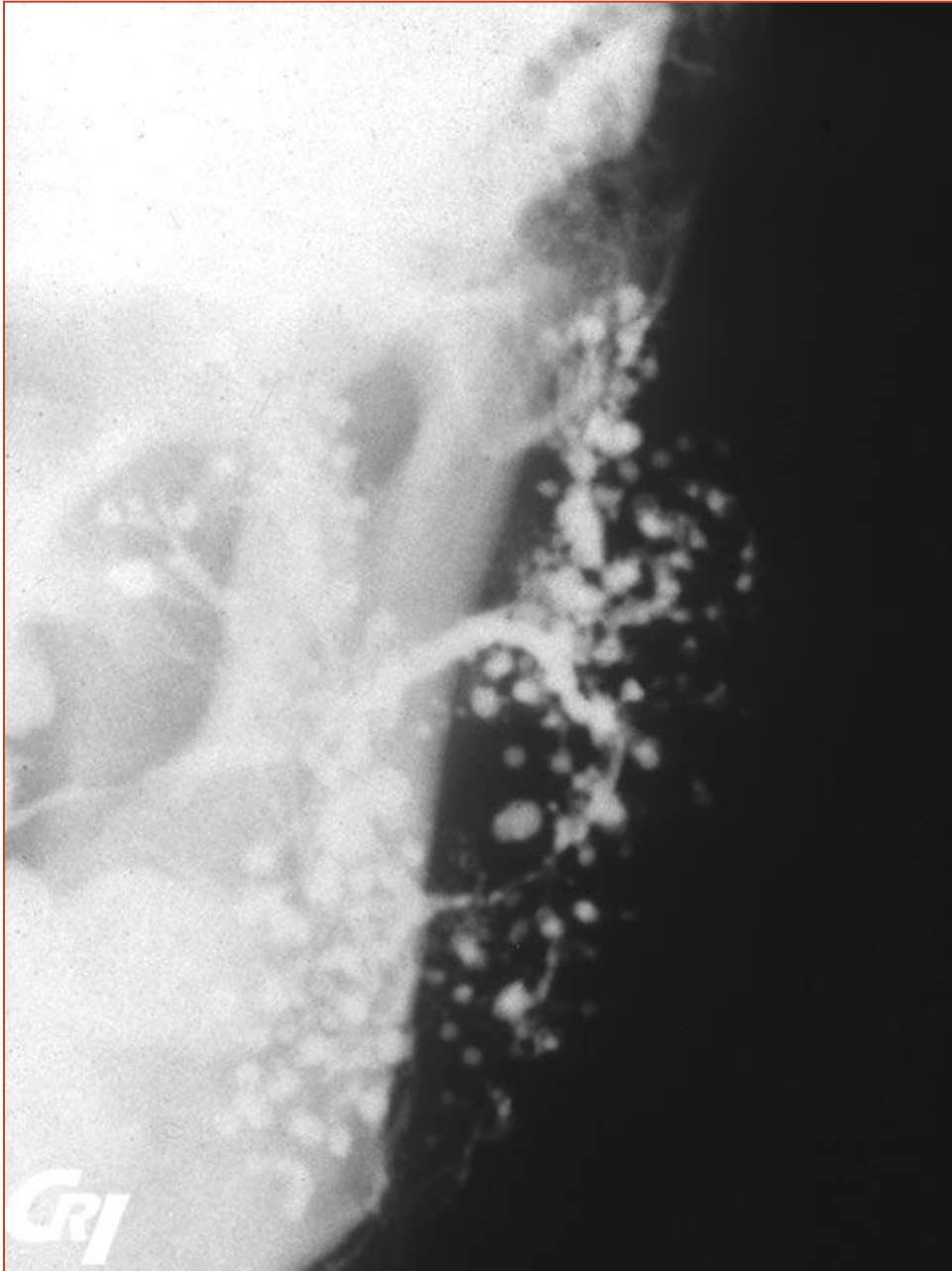






# Xérostomie = maître symptôme

- ✓ **Présente dans 96% des cas**
  - ✓ Sécheresse, brûlure de la muqueuse linguale, buccale
  - ✓ Langue dépapillée, framboisée
  - ✓ Parodontopathie, troubles gingivaux
  - ✓ Difficulté d'expression orale
  - ✓ Difficulté de mastication, d'alimentation
  - ✓ Altération ou modification du goût
  - ✓ Fissurations des commissures labiales
  - ✓ Infections secondaires (candidoses)



## SIALOGRAPHIE

# Fluxion des glandes salivaires



- ✓ Tuméfaction douloureuse aigue le plus souvent bilatérale des parotides : Mickulicz (27% des cas)
- ✓ Installation secondaire d'une tuméfaction chronique des glandes salivaires
- ✓ Asymétrie de la tuméfaction : se méfier du lymphome +++



# Xérophtalmie = maître symptôme

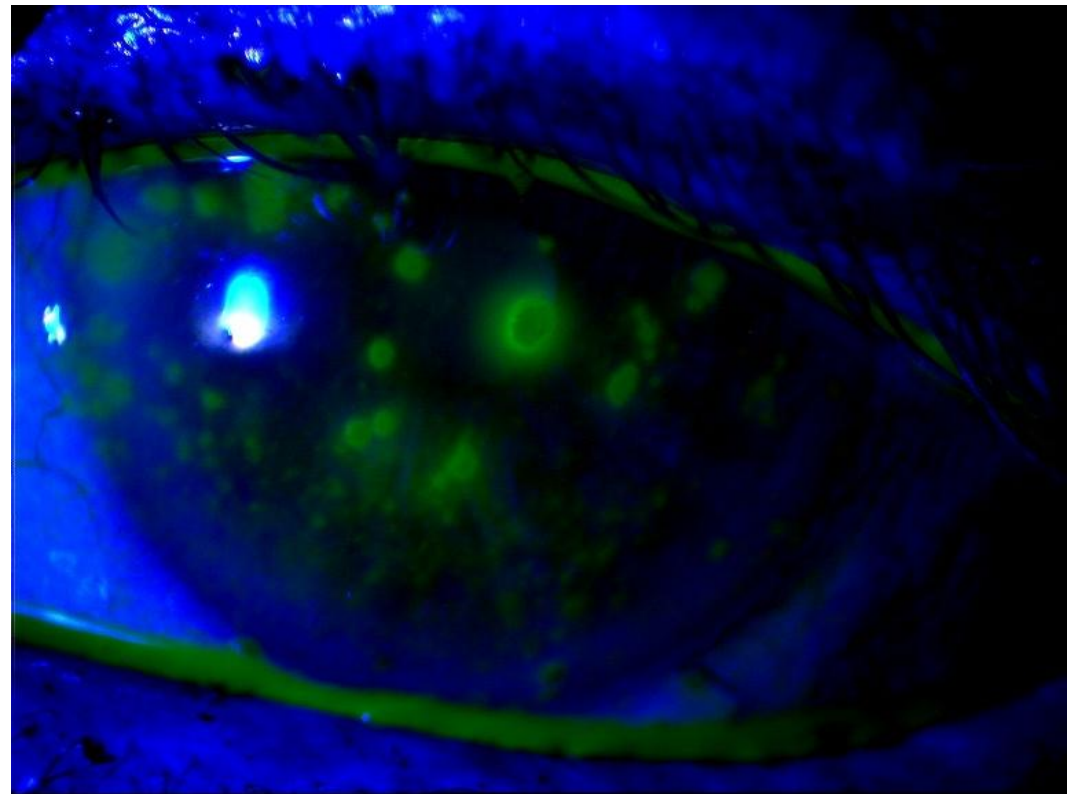
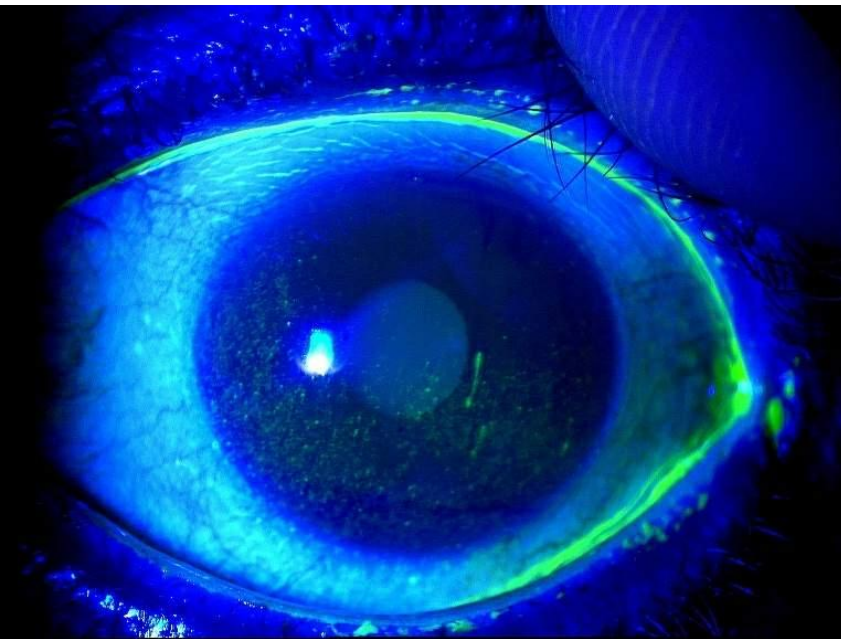
- ✓ Présent dans 93% des cas
- ✓ conséquence d'une kératoconjonctivite sèche (KCS)
  - ✓ Sensation de corps étrangers intraoculaires
  - ✓ Sensation de brûlures, photophobie, fatigue visuelle
  - ✓ Sensation de voile devant les yeux
  - ✓ Rougeur, larmoiement paradoxal
  - ✓ Risque : ulcération cornéenne

# Test de Schirmer



# Imprégnation par la fluorescéine

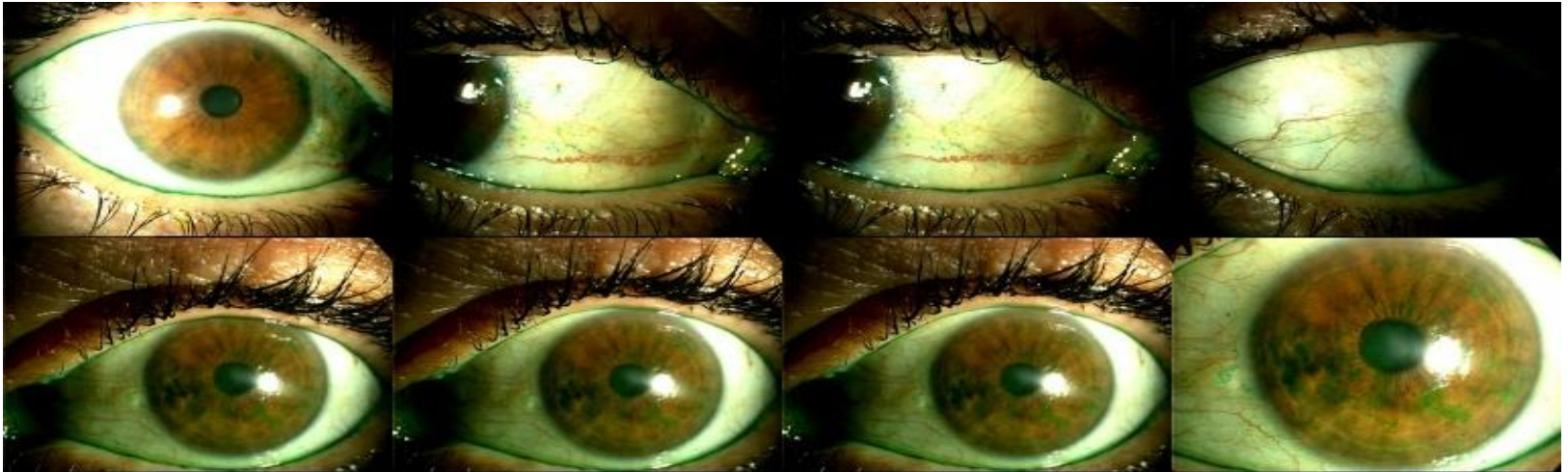
- Souligne la présence de débris épithéiliaux et muqueux





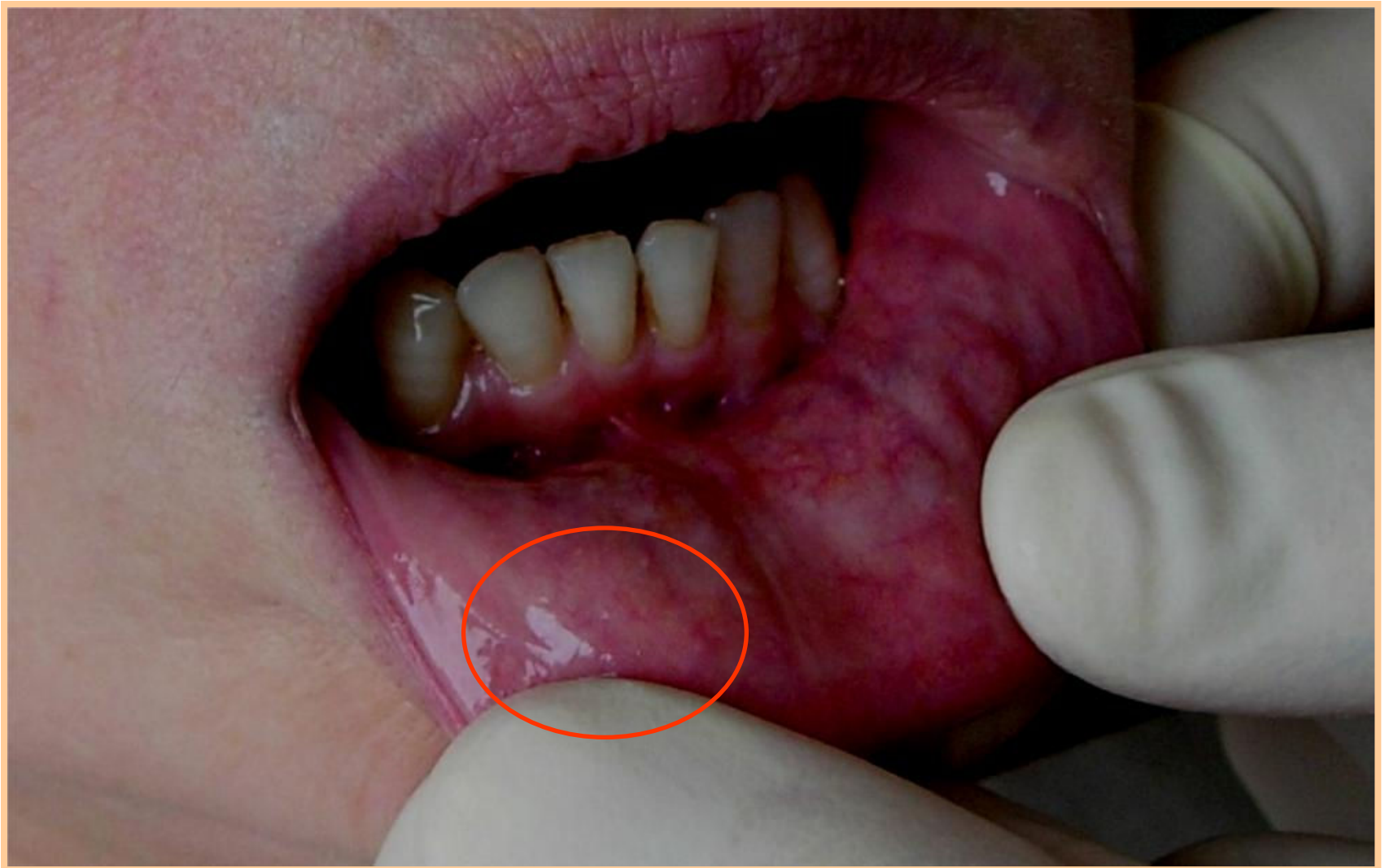
# Vert de Lissamine

- *Reflet d'un déficit en mucus*
- *Classification de Van Bisjterveld*
- *Un des critères diagnostiques du syndrome*



# La biopsie de glande salivaire accessoire

# Repérage des glandes salivaires



# Petite anesthésie locale...



# Prélèvement : 2 à 3 glandes

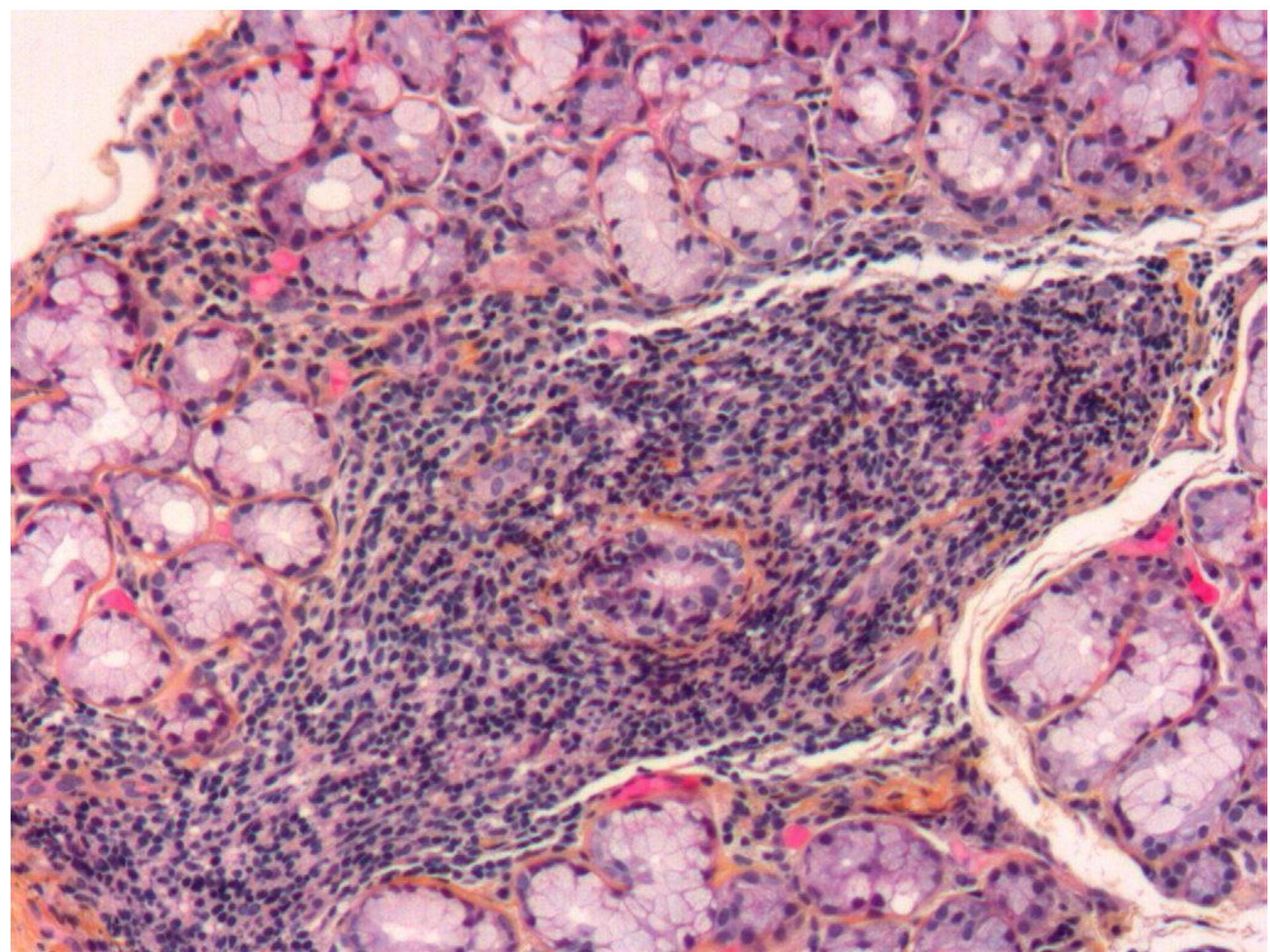


# Sialadénite lymphocytaire focale: Chisholm et Masson

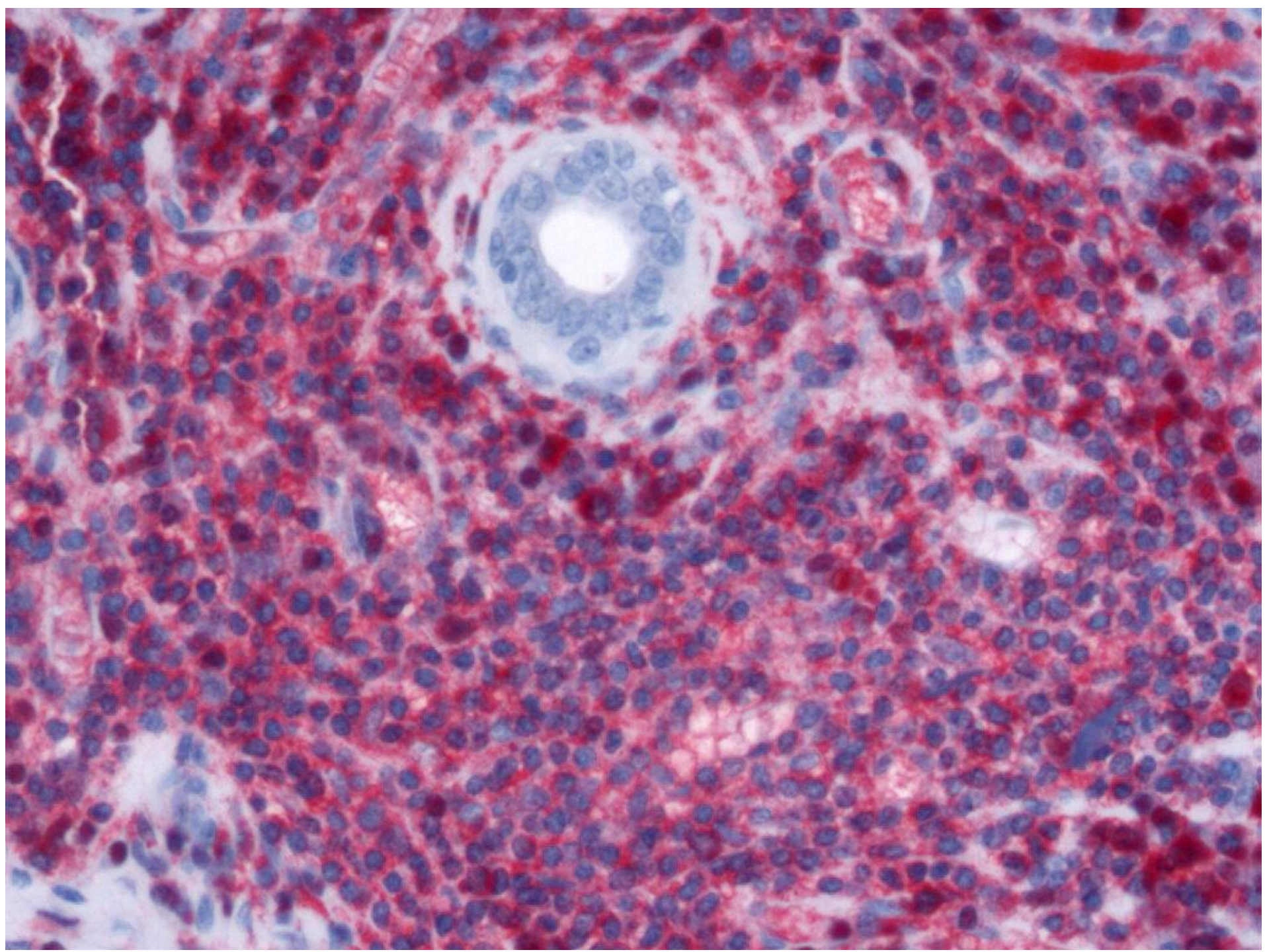
Stade	Infiltrat
0	Absence d'infiltrat
1	Infiltrat léger
2	Infiltrat moyen (- de un focus pour 4 mm <sup>2</sup> )
<b>3</b>	<b>Un foyer pour 4 mm<sup>2</sup></b>
<b>4</b>	<b>Plus de un foyer pour 4 mm<sup>2</sup></b>

# Sialadénite lymphocytaire focale: Focus score

- ✓ Nombre de foyers présents dans un champ de 4 mm<sup>2</sup>
- ✓ Focus score = 1 correspond à stade III de Chisholm







# Manifestations extraglandulaires

# 1010 patients / SSp

- ✓ Manifestations articulaires
  - ✓ Arthralgies (48%)
  - ✓ Arthrites (15%)
- ✓ Phénomène de Raynaud (18%)
- ✓ Atteinte pulmonaire (11%)
- ✓ Neuropathie périphérique (11%)
- ✓ Vascularite (9%)
- ✓ Atteinte rénale (6%)
- ✓ Atteinte neurologique centrale (2%)
- ✓ Pancréatite (0,5%)

# 1010 patients / SSp

- ✓ **Cytopénies (28%)**
  - ✓ **Anémies (18%)**
  - ✓ **Leucopénie (16%)**
  - ✓ **Thrombopénies (13%)**
- ✓ **FAN > 1/80 (85%)**
- ✓ **Anti-Ro/SSA (52%)**
- ✓ **Anti-La/SSB (34%)**
- ✓ **C3, C4 bas (9%)**
- ✓ **Cryoglobulinémie (10%)**

# Les articulations

- ✓ **La plus fréquente des manifestations extraglandulaires**
- ✓ **Arthralgies inflammatoires récidivantes (50 % des patients)**
- ✓ **Touchent chevilles, épaules, MTP, IPP, MCP, poignets, parfois les genoux, coudes,**
- ✓ **Parfois, signes fluxionnaires locaux (17,6% des patients)**
- ✓ **Classiquement : polyarthrite non érosive...**

# Peau et vaisseaux

- ✓ **Xérose cutanée :**
  - ✓ 23 à 67% des patients
  - ✓ À l'origine d'un prurit



- ✓ **Raynaud (18% des patients) associé à**
  - ✓ atteinte articulaire
  - ✓ atteinte cutanée et vasculaire
  - ✓ Présence d'auto-anticorps



# Peau et vaisseaux

## ✓ Erythème annulaire



- ✓ 6% des patients SSp
- ✓ Associé +++ aux anti-SSA et/ou SSB
- ✓ Ressemble au lupus sub-aigu+++
- ✓ Bande lupique négative



# Peau et vaisseaux

- ✓ **Purpura vasculaire**
  - ✓ Purpura hypergammaglobulinémique de Waldenström
  - ✓ Vascularite cryoglobulinémique
  - ✓ Vascularite isolée
- ✓ **Vascularites urticariennes**
  - ✓ Plaques urticariennes érythémateuses, œdémateuses
  - ✓ Persistent plus de 24h, parfois plusieurs semaines
- ✓ **Livedo (APL++)**





# Systeme nerveux peripherique et SSp

## ■ Polyneuropathies axonales

- Polyneuropathies axonales sensitivo-motrices
- Polyneuropathies sensibles distales

## ■ Neuronopathies sensibles

- Mécanisme ischémique probable (vasculite, vascularite nécrosante)
- Rôle de la cryoglobulinémie peu étudiée
  
- Ganglion rachidien postérieur (ganglionopathie)
- Infiltration lymphocytaire des ganglions spinaux et des racines dorsales
- Très évocatrices du SSp

# Systeme nerveux peripherique et SSp

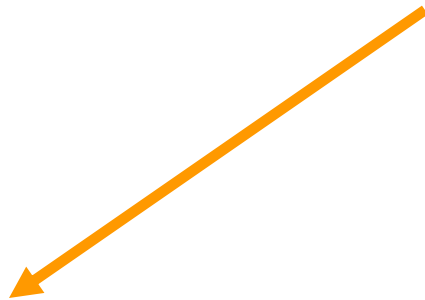
## ✓ Atteinte des nerfs craniens

- Trijumeau, atteinte unilatérale, branches inférieures, sensitive
- VII, VIII

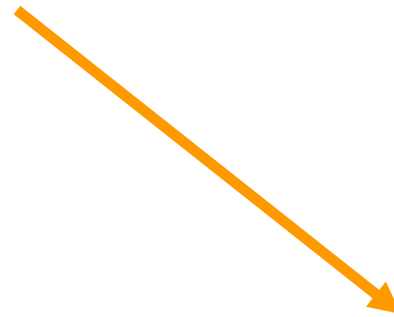
## ✓ Neuropathies autonomes

- Anhydrose/dishydrose
- Hypotension orthostatique
- Tachycardie
- Pupille tonique d'Addie

# Systeme nerveux central et SSp : Les manifestations cliniques



Atteintes neurologiques  
focales



Atteintes neurologiques  
diffuses

# Atteintes neurologiques focales

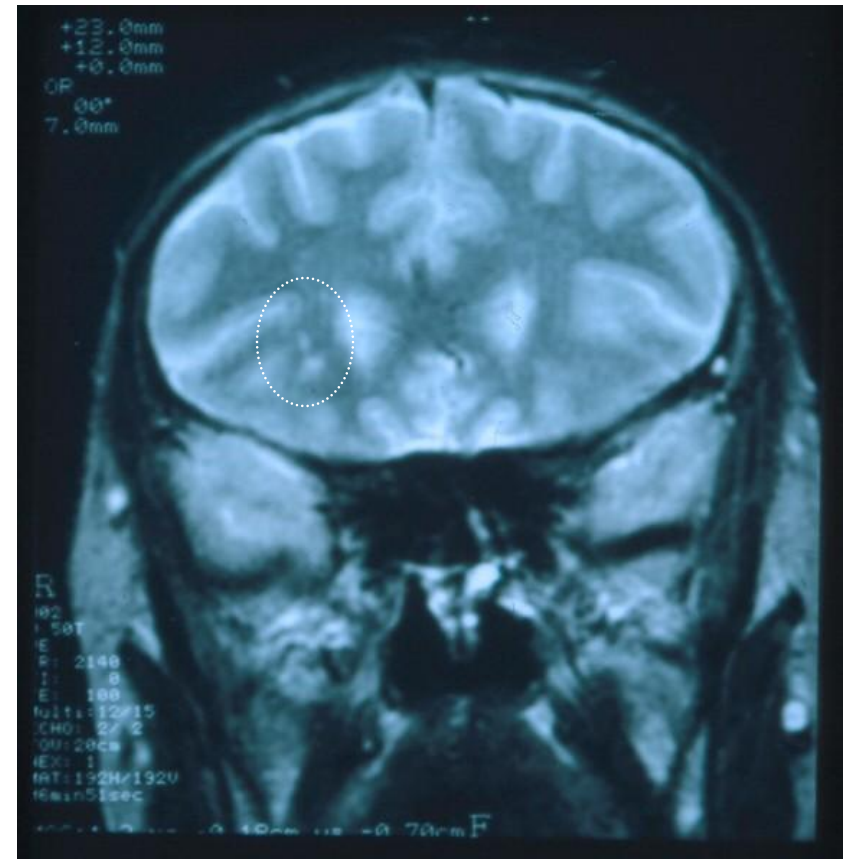
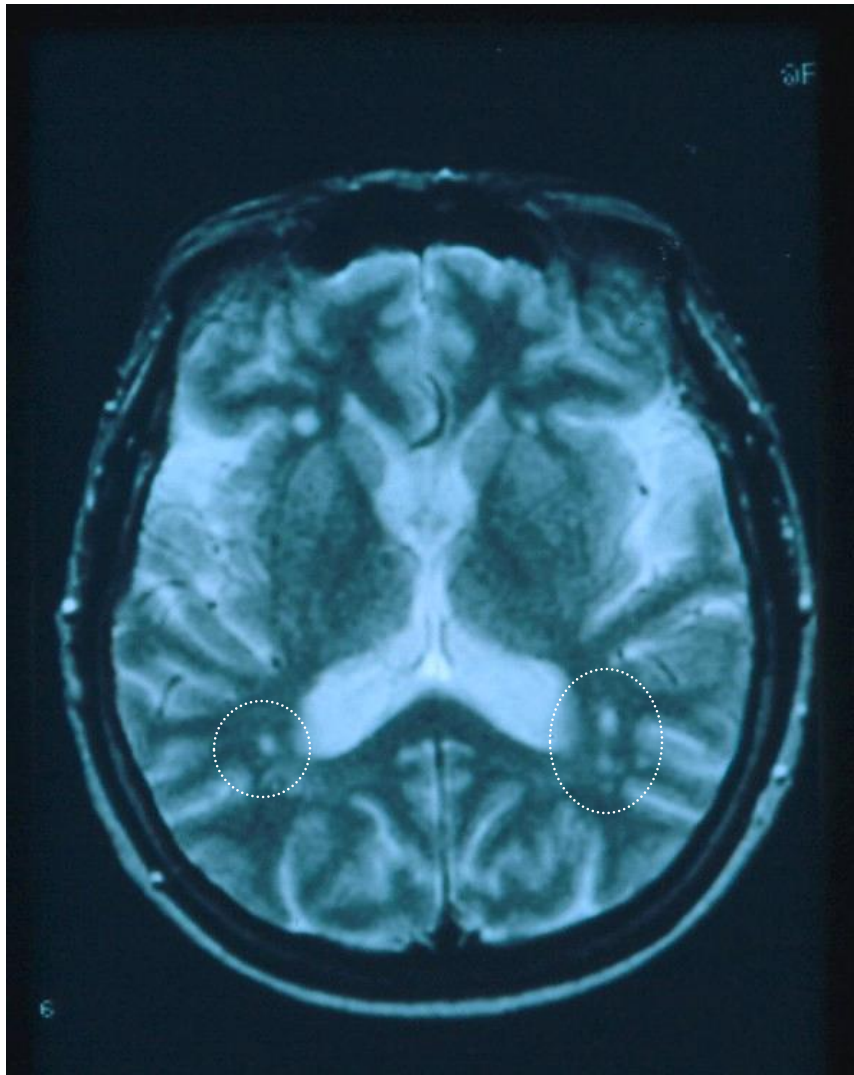
## Atteintes encéphaliques

- Les + fréquentes
- SEP « like »
- Brutales ou progressives ++
- Signes déficitaires polymorphes

## Atteintes médullaires

- Myélite transverse
- Myélopathies progressives « SEP like »
- Syndrome de Devic (NMO)

# Atteintes encéphaliques focales



Hypersignaux de la substance blanche périventriculaire

# Atteintes neurologiques diffuses

## Méningoencéphalites

- ✓ Méningite lymphocytaire
- ✓ Association à vascularite cérébrale?
- ✓ LCR : méningites lymphocytaires, bandes oligoclonales IgG

## Troubles cognitifs

- ✓ Troubles de l'attention, de la mémoire
- ✓ Troubles de l'humeur, état dépressif

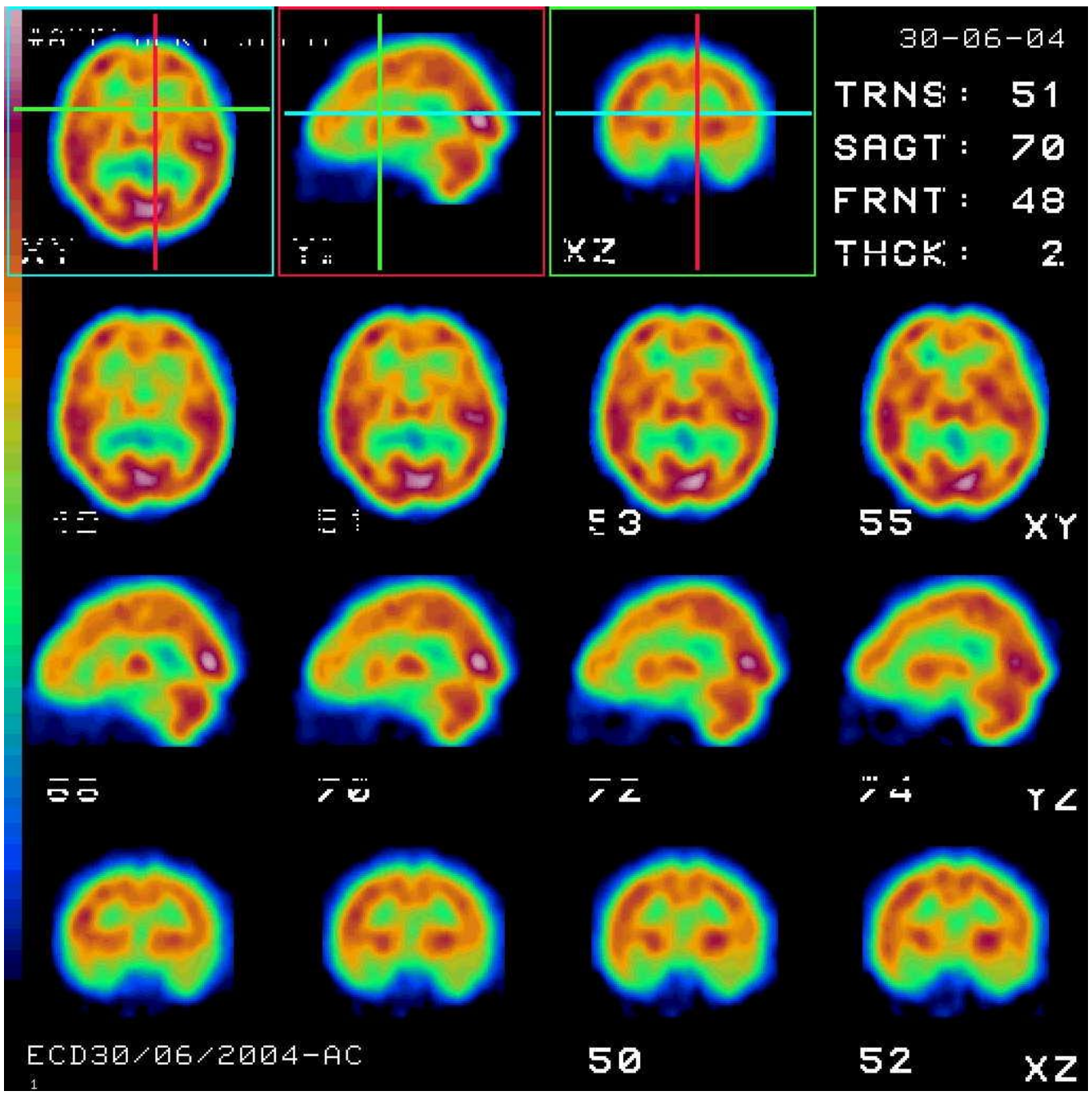
# Atteintes méningoencéphalitiques

- ✓ Représenteraient 25% des atteintes neurologiques centrales selon Alexander
- ✓ En fait, moins fréquentes
  - ✓ 2% des patients de la série lilloise



# Troubles cognitifs et psychiatriques au cours du SSp

- ✓ Ils peuvent être discrets ou réaliser un tableau de démence (rare)
- ✓ 1985 : Malinow et al
  - ✓ 40 patients avec SSp
    - ✓ 25/40 : troubles psychiatriques, dépression
    - ✓ 16/40 : détérioration intellectuelle



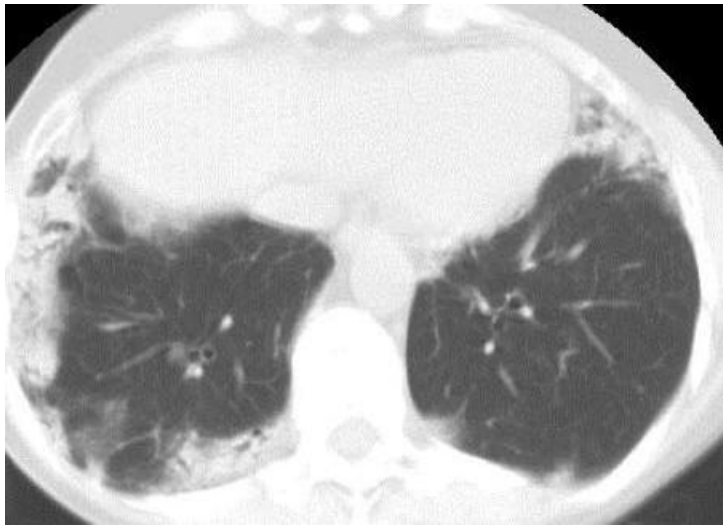
***FCD***  
***colorimetric***  
***scale:***

**0** (high uptake)  
to **3** (deficit)

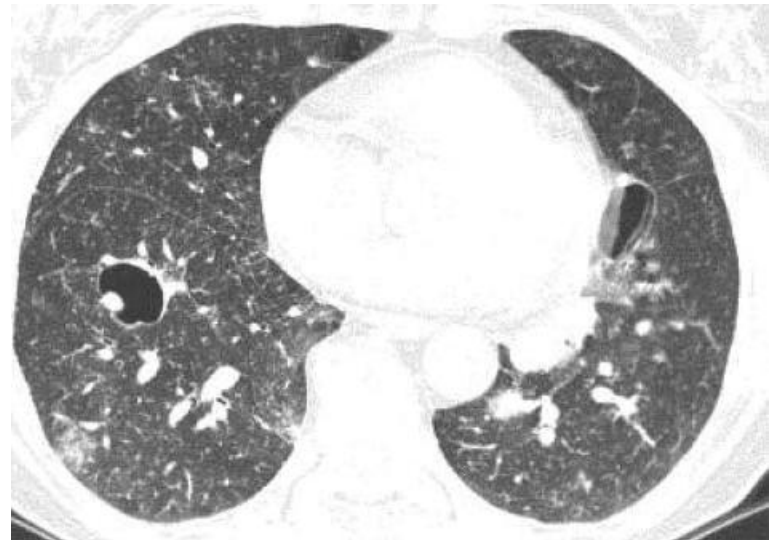
**Scoring:**

**0 & 1:** normal

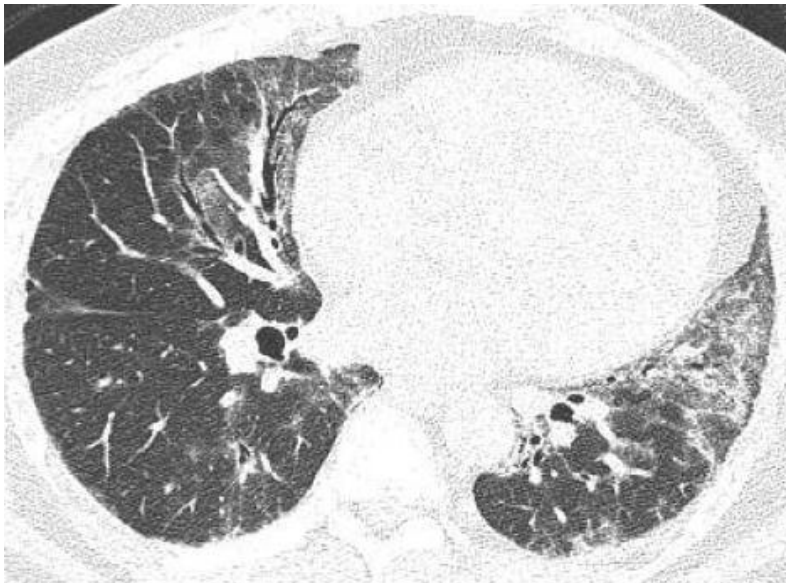
**2 & 3:** abnormal



*OP* « organizing pneumonia »



*Lymphome pulmonaire primitif*

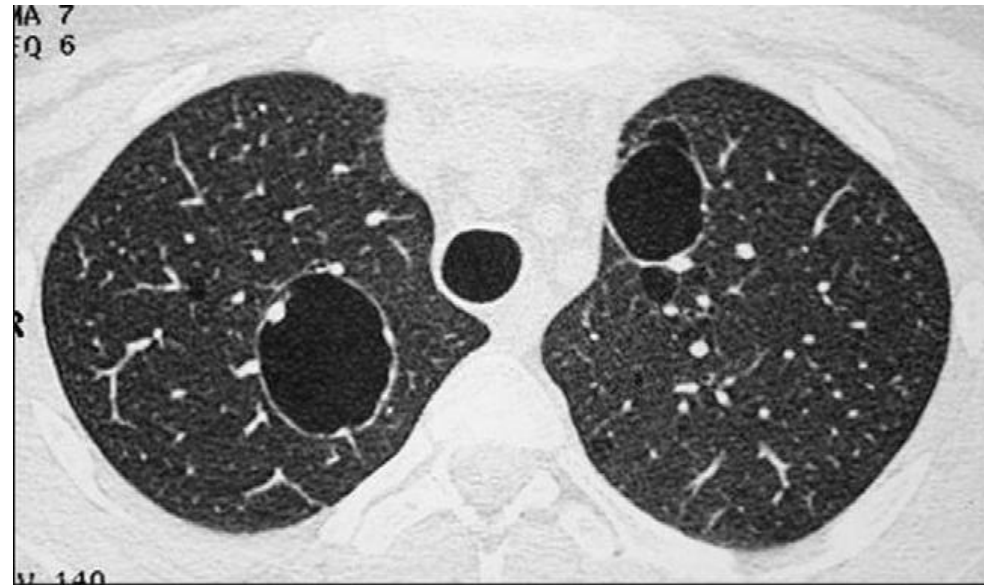
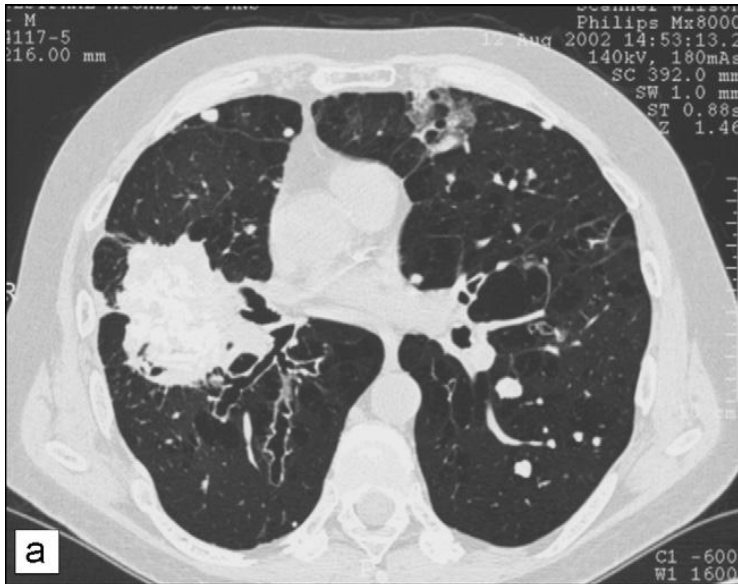


*NSIP* « nonspecific interstitial P »



*UIP* « usual interstitial P »

## Amylose nodulaire et kystes



Association de kystes à parois fines et amylose

# Atteintes rénales

- ✓ Infiltration lymphoplasmocytaire de l'interstitium aboutissant à la fibrose
- ✓ Tubulopathies
- ✓ Acidose tubulaire : hyperchlorémie, hypokaliémie
- ✓ Glomérulonéphrite, très rare

# Risque de lymphome

- ✓ 3 à 7,5 % des cas de SGS primitif
- ✓ LNH extra-ganglionnaire +++ (glandes salivaires, estomac, poumons) MALT+++
- ✓ Délai de survenue du lymphome après le diagnostic de Sjögren : 2 à 4 ans

# Lymphomes

Facteurs prédictifs de lymphomes de la zone marginale

Facteurs de risque	HR (IC 95%)	p
<i>Neutropénie</i>	8,97 (1,10-73,30)	0,04
<i>Cryoglobulinémie</i>	2,91 (1,15-6,44)	0,008
<i>Spénomégalie</i>	3,97 (1,49-10,62)	0,006
<i>Adénopathies</i>	2,62 (1,15-5,94)	0,021
<b>Taux bas de C4</b>	3,31 (1,35-8,12)	0,009

+ Lymphopénie CD4 pour les lymphomes B diffus

*Baimpa, medicine 2009, 88:284    Theander, Ann Rheum dis, 2006, 65(6); 704*

# TRAITEMENT



# Sécheresse buccale

- ✓ **L'hygiène buccodentaire**
  - ✓ Brossage de dent + hydropulseur
  - ✓ Consultation régulière chez le dentiste
  - ✓ Détartrage
  - ✓ Bains de bouche
  - ✓ Traitements des mycoses linguales
  - ✓ Traitements des perlèches

# Traitements symptomatiques : La xérostomie

- Les substituts salivaires :
  - ARTISIAL® :
    - Composition : Potassium chlorure (E508), Sodium chlorure, Magnésium chlorure, Calcium chlorure, Phosphate dipotassique, Phosphate monopotassique
    - Indiqué dans les hyposialies ou asialies iatrogènes
  - AEQUASYAL®:
    - Composition : triesters de glycérols oxydés 94,4%, dioxyde de silicium 1,5%, agents d'arôme alimentaire 4%, aspartame 0,1%
    - Indiqué dans les hyposialies ou asialies iatrogènes

# Traitements symptomatiques : La xérostomie

## ■ Scialogogues

- Bromhexine (Bisolvon<sup>®</sup>) : 16 mg X 3/j
- Anetholtriothionine (Sulfarlem S25<sup>®</sup>) : troubles digestifs
- SST

⇒ jamais de preuve d'efficacité dans des études randomisées double aveugle

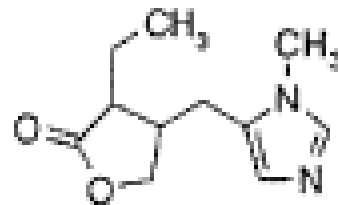
# Traitements symptomatiques : La xérostomie

- **Médicaments agonistes des récepteurs muscariniques (Pilocarpine, acétylcholine)**
  - **Ont prouvé leur efficacité**
    - ⇒ **Destruction de glandes**
    - ⇒ **Inhibition de fonctionnement des glandes restantes**
    - ⇒ **Levée d'inhibition par adjonction de doses supraphysiologiques du médiateur neurologique agissant sur les récepteurs muscariniques M1 et M3**

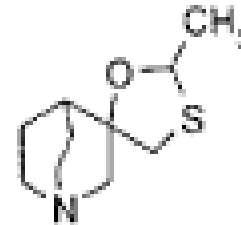
# Traitements symptomatiques : Les agonistes des récepteurs muscariniques



Acetylcholine



Pilocarpine



Cevimeline

**FIG. 3.** Structure of muscarinic agonists. Acetylcholine (ACh) is the normal neurotransmitter. Pilocarpine is an agonist of M3, with less activity on the M1 and M4 receptors. Cevimeline (originally known as AF102B), a sterically constrained analog of ACh, is an agonist of both the M1 and the M3 receptors with no detectable action on the M4 receptors.

Fox RI, Clin Immunol,  
2001, 101:249

# Traitements symptomatiques : La xérostomie

- ✓ **Médicaments agonistes des récepteurs muscariniques :**
  - ✓ Chlorhydrate de Pilocarpine (Salagen<sup>R</sup>, préparations magistrales)
  - ✓ Cevimeline (Evoxac<sup>R</sup>)
- ✓ **Salagen<sup>R</sup> : dose conseillée = 20 mg/jour**
  - ✓ 60% patients : amélioration xérostomie
  - ✓ 40% patients : amélioration xérophtalmie

# Traitements symptomatiques : La xérophtalmie

- ✓ Méthode de substitution :
  - ✓ les larmes artificielles et les gels
- ✓ Méthode de préservation:
  - ✓ les clous méatiques
- ✓ Traitements associés :
  - ✓ Cicatrisants (CACICOL)
  - ✓ Cyclines

# Traitements symptomatiques : La xérophtalmie

- **Larmes artificielles et gels lacrymaux**
  - **Dérivés du sérum phy :**
    - Refresh<sup>®</sup>, Larmabak<sup>®</sup>, Phylarm<sup>®</sup>
  - **Carbomères :**
    - Siccafluid<sup>®</sup>, Lacryfluid<sup>®</sup>, larmagel<sup>®</sup>
  - **Dérivés de l'acide hyaluronique**
    - Vismed<sup>®</sup>, Hylocomod<sup>®</sup>
  - Optive<sup>®</sup>
  
- **Ciclosporine collyre 0,05 % (Restasis®)**



# Le Gougerot Sjögren

## 100 questions

pour mieux gérer la maladie

Les réponses claires des spécialistes  
des Centres de Référence  
Maladies auto-immunes et systémiques rares



Pr Pierre-Yves Hatron hôpital Huriez - Lille • Pr Xavier Mariette hôpital Bicêtre - Kremlin Bicêtre  
Pr Zahir Amoura hôpital Pitié-Salpêtrière - Paris • Pr Eric Hachulla hôpital Huriez - Lille  
Dr Véronique Le Guern hôpital Cochin - Paris • Pr Jean Sibilia hôpital Hautepierre - Strasbourg



Hôpital Cochin  
Paris

[www.vascularites.org](http://www.vascularites.org)

Referral Center for  
Rare Systemic and  
Autoimmune Diseases





**CMR**  
CENTRE MALADIES RARES  
VASCULARITES | SCLÉRODERMIES  
GOUGEROT-SJÖGREN | LUPUS

**Hôpital Cochin  
Paris**

---

[www.maladiesautoimmunes-cochin.org](http://www.maladiesautoimmunes-cochin.org)

