

Diagnostic et suivi du Gougerot

Valérie Devauchelle-Pensec

SRO 2013

Epidémiologie

Fréquence du SGS

- 0,1 à 0,4% (50 000 à 200 000 malades en France?)
- Atteint surtout les femmes (9/1)
- Pic de fréquence vers 50 ans

Fréquence de la sécheresse oculaire

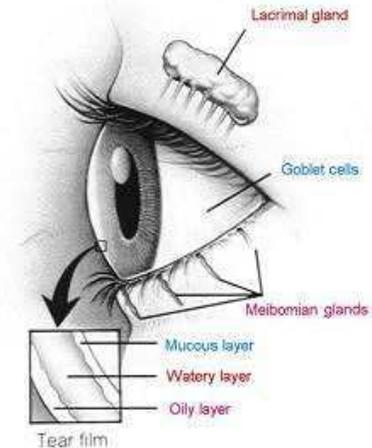
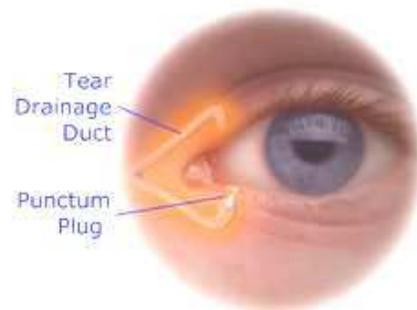
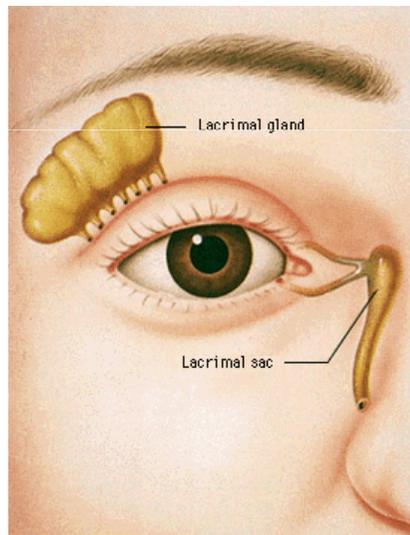
- Selon les études de 7,4 à 33% de la population générale
 - 10% > 50 ans
 - Femmes (17% vs 11%)

Le film lacrymal

Mucine: cellules à gobelet

Aqueuses: glandes lacrymales principales et accessoires

Lipidique: glandes meibomiennes et de Moll



Instabilité du film lacrymal
Épaisseur de la couche lipidique
Inflammation du liquide

Mode d'entrée et diagnostic

Mode d'entrée			
Sécheresse	Parotidomégalie	Fatigue/Polyalgies	Signes extra-glandulaires
↓			
Bilan diagnostique			
Principaux diagnostics différentiels		Diagnostic positif	
Syndrome sec	Médicaments	Sécheresse buccale (question 1 des critères <i>tableau I</i>)	
Parotidomégalie	Lymphome Sarcoïdose	Sécheresse oculaire (question 2 des critères <i>tableau I</i>)	
Fatigue, polyalgies	Fibromyalgie Autres connectivités	Flux salivaire Test de Shirmer	
Signes extra-articulaires	Hépatite C VIH GVH	Biopsies glandes salivaires Auto-anticorps (SSA-SSB) ± Echo glandes salivaires	
↓			

ACTION IMPORTANTE	ACTION MODEREE
<p>Atropine</p> <p>Antidépresseurs imipraminiques <u>ex</u> : ANAFRANILR, LAROXYLR, LUDIOMILR, TOFRANILR...</p> <p>Antidépresseurs IMAO</p> <p>Tous les neuroleptiques Phénothiazines (<u>ex</u> : LARGACTILR, TERCIANR) butyrophénones (<u>ex</u> : HALDOLR) benzamides <u>ex</u> : TIAPRIDALR, DOGMATIL,</p> <p>Antiparkinsoniens atropiniques <u>ex</u> : LEPTICURER</p> <p>Tous les antalgiques morphiniques</p> <p>Antalgiques opiacés faibles Codéine, dextropropoxyphène, tramadol</p> <p>Toxine botulique de type A</p> <p>Anti-arythmiques de classe 1A : Disopyramide (RYTHMODANR)</p> <p>Antihistaminiques anticholinergiques : <u>ex</u> : ATARAXR, POLARAMINER, THERALENER, PRIMALANR PHENERGANR,</p> <p>Antiacnéiques avec de l'isotrétinoïne : <u>ex</u> : ROACUTANE,</p> <p>Toxiques, substances addictives : Tabac, ectasy, cannabis, cocaïne.</p>	<p>Bêtabloquants</p> <p>Alphabloquants</p> <p>Inhibiteurs calciques</p> <p>Toutes les benzodiazépines Anxiolytiques, hypnotiques ou anti-Epileptiques</p> <p>Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de sérotonine (très peu d'effet) <u>ex</u> : SEROPRAM^R, PROZAC^R, FLOXYFRAL^R, DEROXAT^R, ZOLOFT^R,</p> <p>Antihistaminiques H1 <u>ex</u> : ZYRTECR, CLARITYNER,</p> <p>Certains antirétroviraux <u>ex</u> : CRIXIVANR, NORVIRR, VIDEXR</p>

Bilan initial			
Activité lymphocytaire B	Critères de mauvais pronostiques	Atteinte viscérale (ESSDAI)	Fatigue, sécheresse, douleur
Facteurs rhumatoïdes Ac anti-SS-A, SS-B β2-microglobuline Electrophorèse des protéines plasmatiques Complément Cryoglobulinémie Sous populations lymphocytaires (Bm2/Bm5)	Parotidomégalie Polyadénopathie Purpura Vascularite Anémie Lymphopénie C4 bas Cryoglobulinémie Pic electrophorese FLT3?	Pulmonaires Cutanées Parotidiennes Neurologiques Articulaires Pancréatique Rénales Cytopénies Musculaires Adénopathies Autres	EVA fatigue, sécheresse et douleur Consultation stomatologique Consultation ophtalmologique
Selon ce bilan initial, la part d'activité et de séquelles			
↓ Traitement		↓ Rythme de surveillance	

Consultation multidisciplinaire

Biologie, schirmer, flux salivaire, BGSA

**Cs ophtalmologie, odontologie, dermatologie,
rhumatologie, psychiatrie**

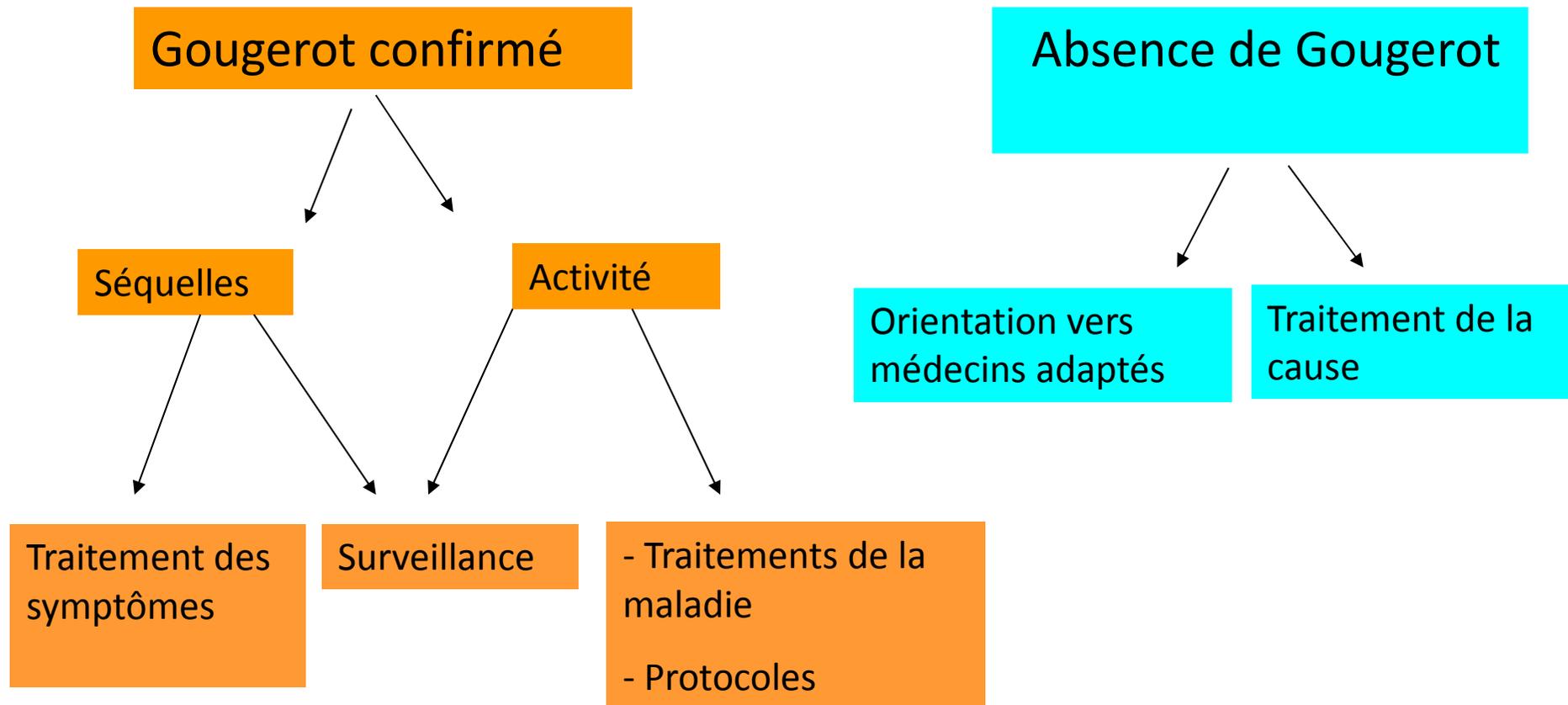
Fiches standardisées

Biospie cutanée (cs neuro dermato)

environ 250 patients

50% de Sjogren

Consultation multidisciplinaire



Gravité	périodicité	Type de cs
Sécheresse, pas d'atteinte viscérale pas de signes de mauvais pronostic	1/ an	ophtalmologie et odontologie
	1/ an ou tous les deux ans	Rhumatologie/médecine interne
Atteinte viscérale	Selon gravité	Selon atteinte
Signes de mauvais pronostic Anticorps atypiques	tous les 6 mois avec biologie Tous les ans	Rhumatologie/médecine interne
Atteinte récente, sujet < 65 ans	Nouveau bilan à deux ans	multidisciplinaire

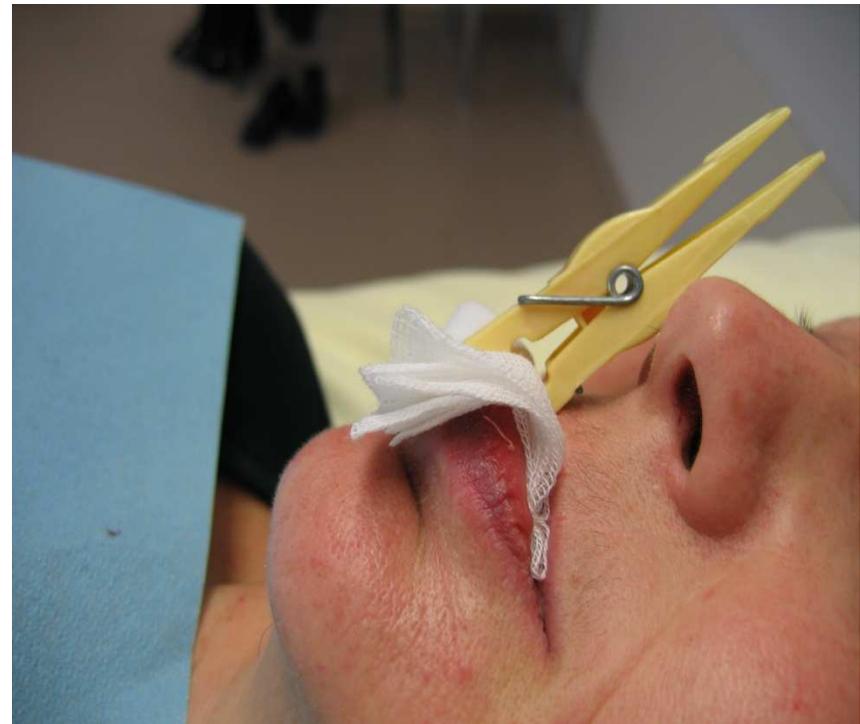
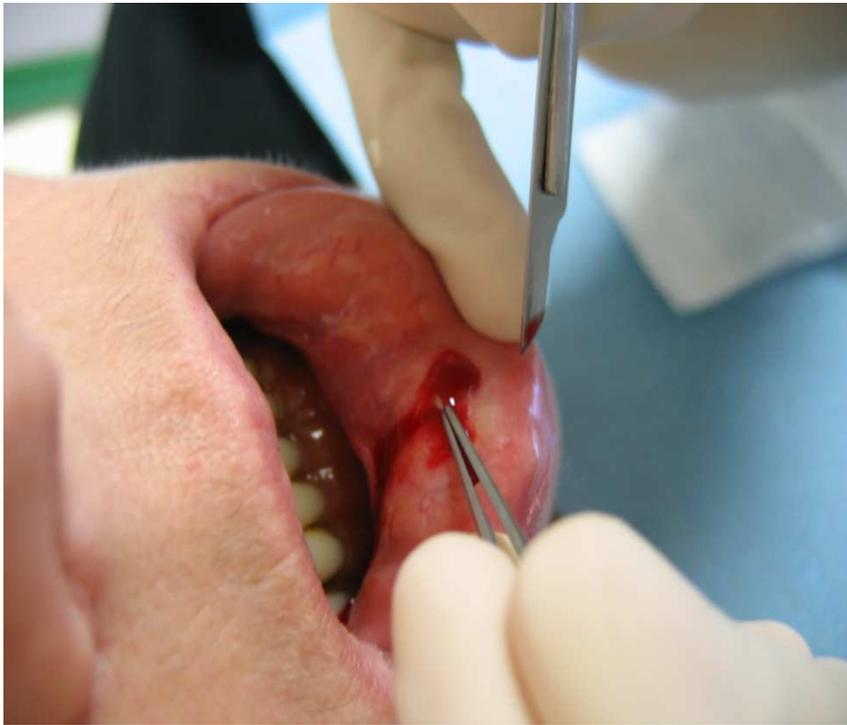
Diagnostic: place de la BGSA

- Comment la faire
- Quelle valeur diagnostique
- Comment faire l'analyse anatomopathologique

La biopsie de glande salivaire



Technique



Valeur diagnostique de la BGSA

Critère de classification

Auteurs	Nombre de patients	SGS	Se%	Sp%
(3)	452	124	69,3	97,7
(13)	216	111	79	100
(14)	41	16	73	96
Groupe d'études européen sur le SGS,1993	693	447	83,5	81,8

Focus score

-Rôle de l'âge:

Sujet âgé, fibrose+++ ,7 à 35% ont un Focus score >1

Sujets jeunes: Focus score de stade 1 chez 3% des sujets jeunes de moins de 35 ans.

-Rôle du tabac: diminue le focus score

Guellec D, J Autoimmunity, 2013

Examen anatomopathologique

1968 Chisholm

Grading de 1 à 4

Notion de **FOCUS**

Tarpley 1974

Autre
classification

Prise en compte
de la destruction
glandulaire et de
l'infiltrat
inflammatoire

Greespan 1974

FS > 2 significatif
pour SGS

FS de 12
arbitraire

Baisse du
nombre de
plasmocytes

Chomette 1982

Trois degrés avec
gradation de la
fibrose des ectopies
canalaires et de la
destruction
glandulaire

Daniels 1994:

fibrose, ectasie,
atrophie sont non
spécifique

The Chisholm and Mason grading scale for assessing inflammation in LSG biopsies applied both qualitative and semiquantitative assessments of lymphocytic infiltration to LSGs that were still embedded in mucosal epithelium and connective tissue (5). It introduced the useful SS-associated threshold value of "more than one focus of 50 or more lymphocytes per 4 mm² of salivary tissue," but its grades 0–4 are now obsolete. It is

Table 2 Revised international classification criteria for Sjögren's syndrome

I. Ocular symptoms: a positive response to at least one of the following questions:

1. Have you had daily, persistent, troublesome dry eyes for more than 3 months?
2. Do you have a recurrent sensation of sand or gravel in the eyes?
3. Do you use tear substitutes more than 3 times a day?

II. Oral symptoms: a positive response to at least one of the following questions:

1. Have you had a daily feeling of dry mouth for more than 3 months?
2. Have you had recurrently or persistently swollen salivary glands as an adult?
3. Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry food?

III. Ocular signs—that is, objective evidence of ocular involvement defined as a positive result for at least one of the following two tests:

1. Schirmer's I test, performed without anaesthesia (≤ 5 mm in 5 minutes)
2. Rose bengal score or other ocular dye score (≥ 4 , according to some; *Diagnosis of Sjögren's syndrome*)

IV. Histopathology: In minor salivary glands (obtained through normal-appearing mucosal focal lymphocytic sialoadenitis, evaluated by an expert histopathologist, with a focus score ≥ 1 , defined as a number of lymphocytic foci (which are adjacent to normal-appearing mucous acini and contain more than 50 lymphocytes) per 4 mm^2 of glandular tissue)¹⁸

V. Salivary gland involvement: objective evidence of salivary gland involvement defined by a positive result for at least one of the following diagnostic tests:

1. Unstimulated whole salivary flow (≤ 1.5 ml in 15 minutes)
2. Parotid sialography showing the presence of diffuse sialectasias (punctate, cavitory or destructive pattern), without evidence of obstruction in the major ducts¹⁹
3. Salivary scintigraphy showing delayed uptake, reduced concentration and/or delayed excretion of tracer²⁰

VI. Autoantibodies: presence in the serum of the following autoantibodies:

1. Antibodies to Ro(SSA) or La(SSB) antigens, or both

Examen anatomopathologique

ACR 2012

Table 7. Proposed classification criteria for SS*

The classification of SS, which applies to individuals with signs/symptoms that may be suggestive of SS, will be met in patients who have at least 2 of the following 3 objective features:

1. Positive serum anti-SSA/Ro and/or anti-SSB/La or (positive rheumatoid factor and ANA titer $\geq 1:320$)
2. Labial salivary gland biopsy exhibiting focal lymphocytic sialadenitis with a focus score ≥ 1 focus/4 mm²†
3. Keratoconjunctivitis sicca with ocular staining score ≥ 3 (assuming that individual is not currently using daily eye drops for glaucoma and has not had corneal surgery or cosmetic eyelid surgery in the last 5 years)‡

Prior diagnosis of any of the following conditions would exclude participation in SS studies or therapeutic trials because of overlapping clinical features or interference with criteria tests:

History of head and neck radiation treatment
Hepatitis C infection
Acquired immunodeficiency syndrome
Sarcoidosis
Amyloidosis
Graft versus host disease
IgG4-related disease

* We excluded participants with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, scleroderma, or other connective tissue disease from these analyses since there were only 87 (6%) such participants. SS = Sjögren's syndrome; ANA = antinuclear antibody.

† Using histopathologic definitions and focus score assessment methods as previously described (15).

‡ Using ocular staining score as previously described (17).

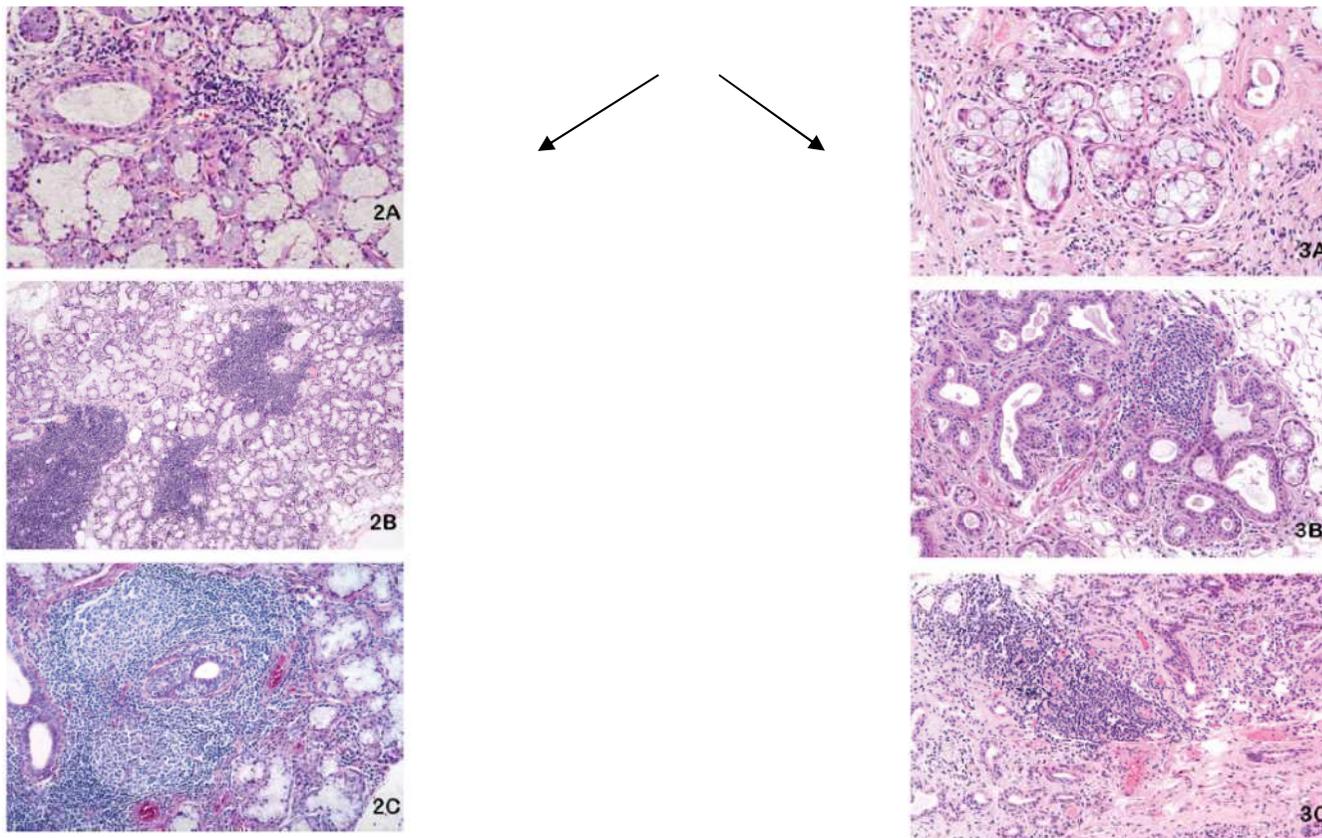


Associations Between Salivary Gland Histopathologic Diagnoses and Phenotypic Features of Sjögren's Syndrome Among 1,726 Registry Participants

Troy E. Daniels,¹ Darren Cox,¹ Caroline H. Shiboski,¹ Morten Schiødt,² Ava Wu,¹

Critères d'analyse des BGS

- Distinguer la **Sialadénite lymphocytaire et focale** (SLF) de la Sialadénite non spécifique ou sclérosante (SCNS) avant de faire le focus score



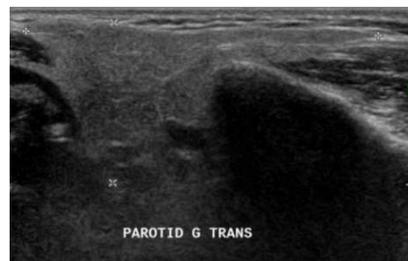
Rôle de l'échographie des glandes salivaires



Parotide G longitudinale



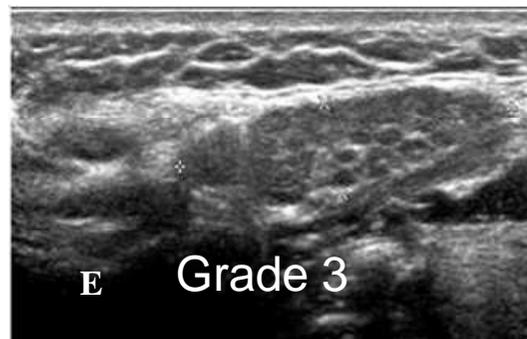
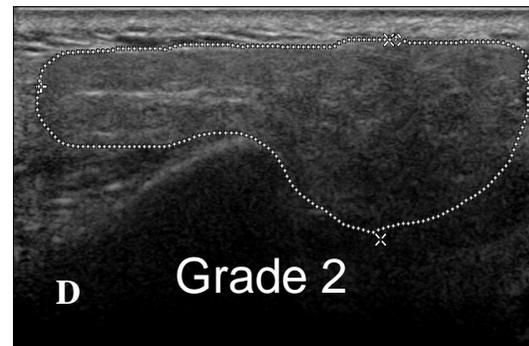
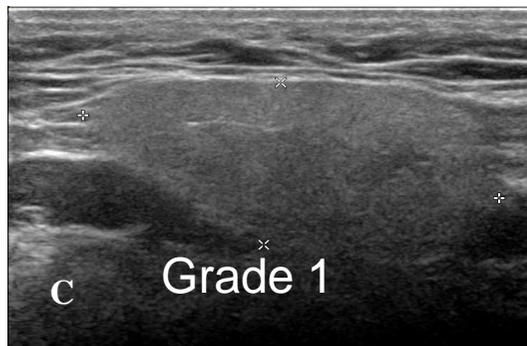
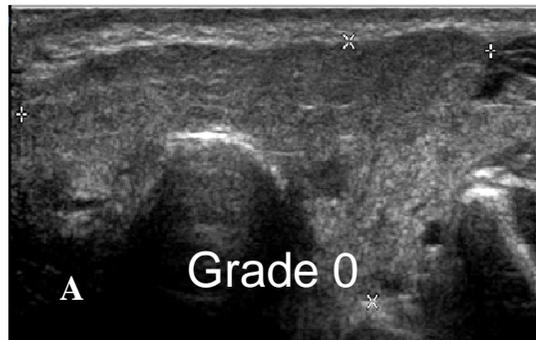
Parotide G transversale



Sous mandibulaire

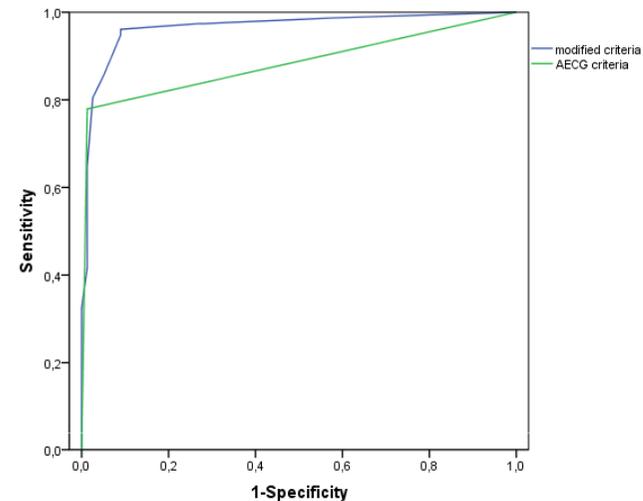


Rôle de l'échographie des glandes salivaires



Intégration de l'échographie aux critères diagnostiques

- Régression logistique multivariée intégrant tous les items des critères AECG et le score d'hétérogénéité échographique
- Sélection de 5 items indépendants :
 - flux salivaire ($\text{Exp}\beta=1.5$)
 - test de Schirmer ($\text{Exp}\beta=1.5$)
 - BGSA ($\text{Exp}\beta=3$)
 - Anti-SSA/SSB ($\text{Exp}\beta=4.5$)
 - score échographique ≥ 2 ($\text{Exp}\beta=2$)
- Score pondéré de 0 à 12,5



- **Critères AECG :**
 - Se 77,9 %
 - Sp 98,7 %
- **Critères AECG + US**
 - Se 85,7%
 - Sp 94,9 %

Les auto-anticorps suivants peuvent-ils être présents et sont-ils spécifiques du Sjögren ?

- Anti-Ro/SSA 52kDa
- Anti-nucléaires
- Anti-CCP
- Anti-RNP
- Anti-ADN double brin
- Anti-Ro/SSA 60kDa
- Anti-SSB/La

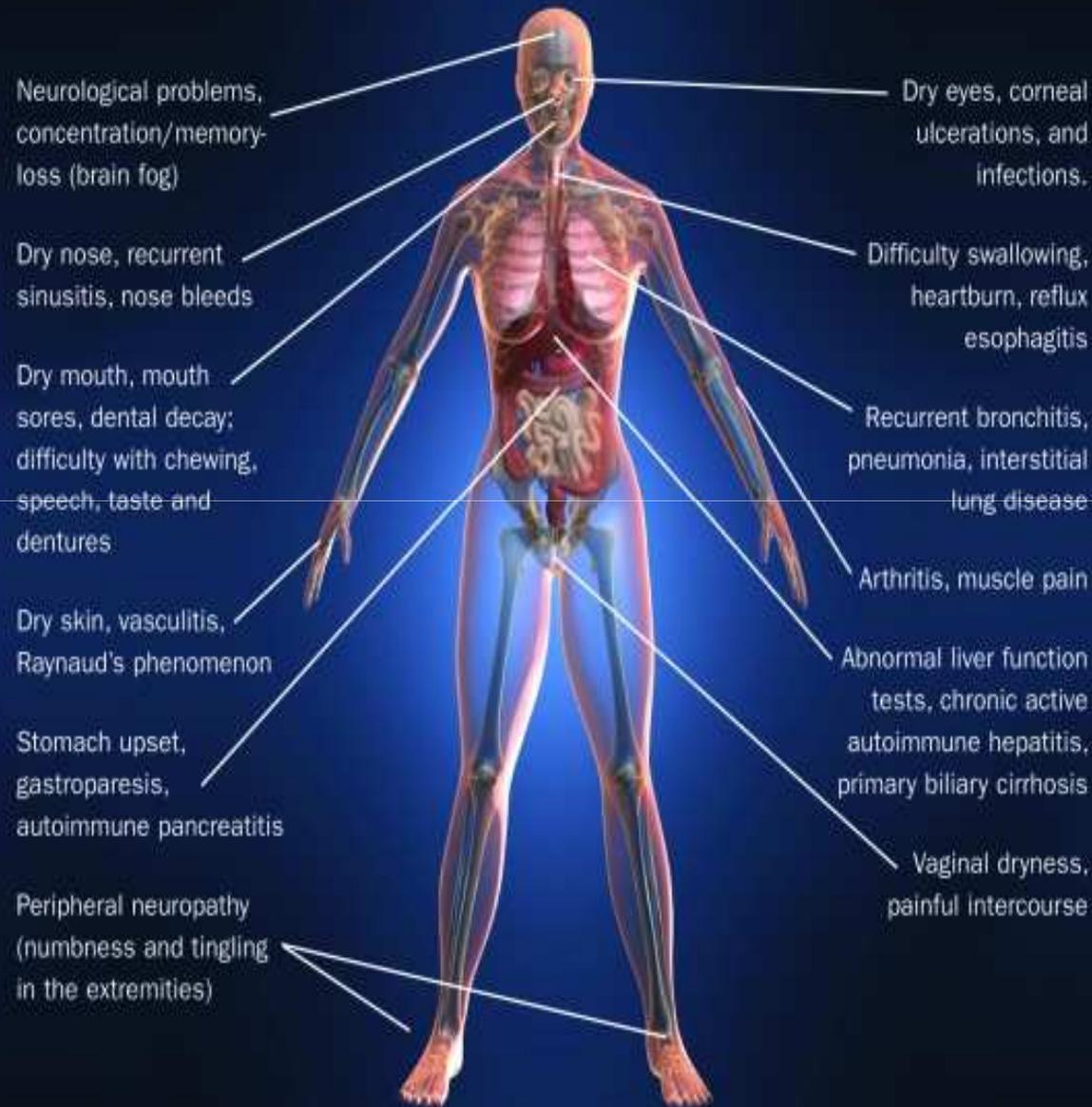
Les auto-anticorps suivants sont-ils spécifiques du Sjögren ?

- Anti-SSA 52kDa: pas d'association avec le Sjogren (parfois présents dans le lupus) ou des maaldies auto-immunes. Localisé dans le cytoplasme
- Anti-SSA 60kDa: Ag nucléaire ou nucléolaire
 - A demander en plus des anticorps antinucléaires
- Anti-SSB: rarement isolés (1 %)
- 12 % d'antinucléaires atypiques dans les séries, 3% évolueront vers une autre MAI (anticentromères, RNP, DNA)
- Anti-CCP: Gougerot secondaire? Formes avec arthralgies sans destruction

Nouveau score d'activité:
ESSDAI (0 à 127)
Sjögren's syndrome disease activity
index

- ✓ 12 domaines
- ✓ 0, 1, 2 ou 3 selon l'activité

Ways Sjögren's syndrome may affect the body



SJOGRENS

is a multisystem disease which may also affect:

- Skin
- Joints
- Nose
- Lymph nodes
- Gastrointestinal system
- Lungs
- Heart
- Liver
- Spleen
- Pancreas
- Gallbladder
- Kidney
- Bladder
- Peripheral and Central Nervous System

.....
These are the extraglandular manifestations of Sjogrens

Sjogrens causes

FATIGUE

Domaines	Niveau d'activité	Description
Constitutionnel (sauf fièvre infectieuse et amaigrissement volontaire)	Aucune=0	
	Faible = 1	
	Modérée = 2	
Lymphadenopathies	Aucune=0	
	Faible = 1	
	Modérée = 2	
	Élevée = 3	
Atteintes ganglionnaires	Aucune=0	
	Faible = 1	
	Modérée = 2	
Atteintes articulaires	Aucune=0	
	Faible = 1	
	Modérée = 2	
	Élevée = 3	
Atteintes cutanées	Aucune=0	
	Faible = 1	
	Modérée = 2	
	Élevée = 3	
Atteinte pulmonaires	Aucune=0	
	Faible = 1	
	Modérée = 2	
	Élevée = 3	

conclusion

- Confirmer le diagnostic en s'assurant de la fiabilité des examens
- Séparer l'activité des séquelles
- En l'absence de traitement, rassurer le patient et proposer un suivi

Domaines	Niveau d'activité	Description
Rein	Aucune=0	
	Faible = 1	
	Modérée = 2	
	Élevée = 3	
Atteintes musculaires	Aucune=0	
	Faible = 1	
	Modérée = 2	
	Élevée = 3	
Système nerveux périphérique	Aucune=0	
	Faible = 1	
	Modérée = 2	
	Élevée = 3	
Système nerveux central	Aucune=0	
	Faible = 1	
	Modérée = 2	
	Élevée = 3	
Atteintes hématologiques	Aucune=0	
	Faible = 1	
	Modérée = 2	
	Élevée = 3	
Anomalies biologiques	Aucune=0	
	Faible = 1	
	Modérée = 2	Seror R, ARD, 2010.

Back up

IgG4 ou Sjogren ?

Syndrome des IgG4

IgG4 élevé et
Rhinite allergique
Pancréatite sclérosante

Biopsie: normale

50% sans sécheresse

Homme=Femme

Gonflement des glandes salivaires

Corticoïdes très efficaces

Scanner du pancréas: pseudo kystes

Syndrome de Sjogren

Syndrome sec occulo-buccal
sévère et arthralgie

Biopsie: infiltrat et sclérose

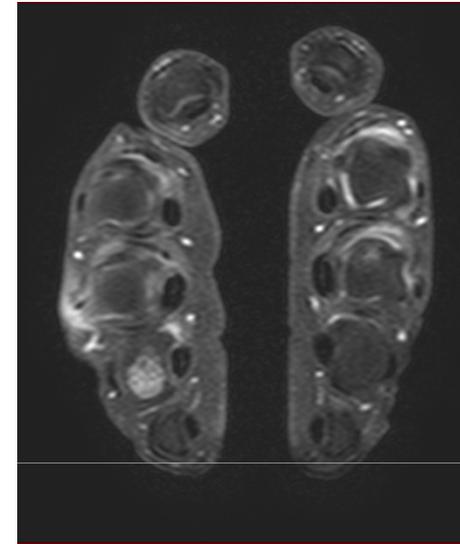
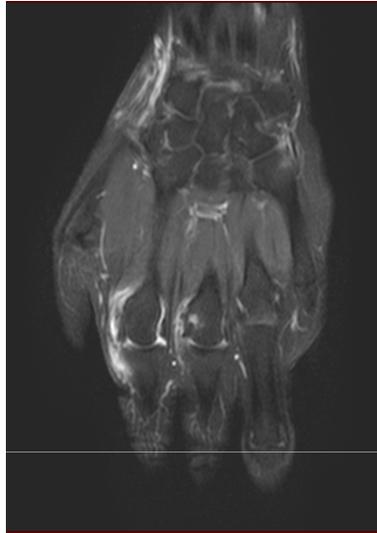
Femme>>Homme

Plus de sécheresse que
de gonflement

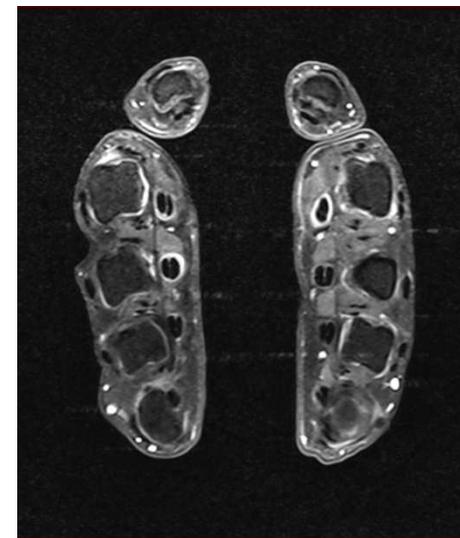
Corticoïdes peu efficaces

Polyarthrite lupique

Polyarthrite
rhumatoïde



Lupus
érythémateux
systémique



Érosions en IRM chez les Sjogren?

- Objectifs
 - Comparer le score et la localisation des érosions chez LEAD, pSS, PR et des témoins sains
 - Deux types de lecture RAMRIS

Exemple de foramen vasculaire du lunatum



- Résultats
 - Patients : 30 PR, 21 lupus, 19 Sjögren, 20 témoins sains
 - Courbe ROC : RAMRIS érosion à 9 est discriminant pour la PR/non PR (SE = 68 %, SP = 84 %)
 - Tous les patients présentent de érosions selon la définition RAMRIS

	Lupus	SS	Témoins sains	PR	LED/SS vs PR p	LED/pSS vs TSp
Une rupture corticale dans deux plans, n (%)	21 (100 %)	19 (100 %)	20 (100 %)	30 (100 %)	NS	NS

Case 1



Case 2



