

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 2018

N° 2018-144

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en neurologie

Par

Alexandre COURTOIS

Né le 22 novembre 1988 à Vannes

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2018

Syndrome de Gougerot-Sjögren et atteinte neurologique : à propos de 14 cas

Directeur du jury : Monsieur le Professeur David-Axel LAPLAUD

Directrice de thèse : Madame le Docteur Sandrine WIERTLEWSKI

Directrice de thèse : Madame le Docteur Armelle MAGOT

MEMBRES DU JURY

Directeur du jury : Monsieur le Professeur David-Axel LAPLAUD

Directrice de thèse : Madame le Docteur Sandrine WIERTLEWSKI

Directrice de thèse : Madame le Docteur Armelle MAGOT

Monsieur le Professeur Yann PEREON

Monsieur le Professeur Benoit LE GOFF

REMERCIEMENTS

À mon président du jury, Monsieur le Professeur David-Axel LAPLAUD,
je te remercie d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, pour ton enseignement, ton écoute et ton travail quotidien pour défendre les internes et notre formation.
Avec mon grand respect et mes sincères remerciements.

À ma directrice de thèse, Madame le Docteur Sandrine WIERTLEWSKI,
je te remercie de m'avoir proposé ce travail de thèse, ton soutien pour ce travail et l'ensemble de mon internat, ta disponibilité et surtout ta bienveillance.
Sois assurée de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

À ma co-directrice de thèse, Madame le Docteur Armelle MAGOT,
je te remercie d'avoir accepté de co-diriger cette thèse, de tes conseils pour cette thèse, pour la transmission de tes connaissances et la qualité de ma formation.
Sois assurée de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

À Monsieur le Professeur Yann PEREON,
je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, pour le partage de votre savoir et pour votre apprentissage de l'EMG. Pour votre humour et votre capacité à tester le réflexe cutané-sympathique de vos étudiants dont j'ai fait partie.
Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

À Monsieur le Professeur Benoît LE GOFF,
je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail, de m'avoir transmis ton savoir, ta passion et m'avoir ouvert à une autre spécialité.
Avec toute ma gratitude et mon profond respect.

À l'ensemble des médecins des services de neurologie de Nantes et Saint-Nazaire, des services d'explorations fonctionnelles ; à mes chefs de cliniques, assistants, co-internes, secrétaires et l'ensemble de l'équipe paramédicale : je vous remercie de m'avoir accompagnés et soutenus pendant toutes ces années.

À mes collègues d'externat et d'internat, Rémi, Ali, Simon, Arthur et tous ceux que j'oublie.

À Suzanne, mon épouse, pour ton soutien sans faille depuis douze ans, pour ta patience durant ces milliers d'heures que je n'ai pas passé auprès de toi, pour tes précieux conseils et la relecture de cette thèse. Pour être la meilleure mère pour mes enfants, je te remercie.

À Marin, mon fils, pour ton sourire et ton rire qui peuvent tout changer. À toi et ton/ta futur(e) petit frère ou sœur en devenir.

À mes parents, pour avoir fait de moi ce que je suis et pour tous vos sacrifices pour ma santé, je vous remercie.

À ma famille, mes grands-parents, mes beaux-parents. Merci pour tout.

SOMMAIRE

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	3
SOMMAIRE.....	5
ABREVIATIONS.....	6
INTRODUCTION.....	7
Les atteintes systémiques.....	7
L'atteinte neurologique.....	9
Physiopathologie.....	9
Critères diagnostiques.....	12
Traitement.....	14
MATERIELS ET METHODE.....	16
RESULTATS.....	17
Données démographiques.....	17
Critères glandulaires.....	18
Premiers symptômes.....	18
Atteinte extra-glandulaire.....	19
Atteinte du SNC.....	19
Atteinte du SNP.....	20
LCR.....	21
IRM.....	21
Potentiels évoqués.....	22
Paramètres biologiques.....	22
Score ESSDAI.....	23
Traitement et évolution.....	23
DISCUSSION.....	27
Epidémiologie.....	27
Atteintes systémiques.....	27
Atteinte neurologique et littérature.....	27
Evolution et traitement.....	31
CONCLUSION.....	34
ANNEXE.....	35
BIBLIOGRAPHIE.....	46

ABREVIATIONS

AAN : Anticorps anti-nucléaires

ARN : Acide ribonucléique

AECG : American-European Consensus Group

BGSA : Biopsie des glandes salivaires accessoires

CMH : Complexe majeure d'histocompatibilité

EBV : Epstein-Barr Virus

EFR : Épreuves fonctionnelles respiratoires

EMG : Électromyogramme

ESSDAI : EULAR Sjögren's syndrome disease activity index

EULAR : European League Against Rheumatism

HLA : Human leukocyte antigen

HTLV1 : Human T-lymphotropic virus type 1

IL : Interleukine

LCS : Liquide cérébro spinal

NfκB : Nuclear factor-kappa B

PEM : Potentiels évoqués moteurs

PES : Potentiels évoqués sensitifs

PEV : Potentiels évoqués visuels

PR : Polyarthrite rhumatoïde

SEP : Sclérose en plaques

SNC: Système nerveux central

SNP : Système nerveux périphérique

INTRODUCTION

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie auto-immune chronique avec pour atteintes principales une sécheresse oculaire et buccale par involution des glandes exocrines, pouvant atteindre aussi d'autres organes et systèmes. (1) La première description date de 1933 par le Dr Sjögren qui décrit une monographie de 19 patients souffrant de sécheresse oculaire dont 13 présentaient une arthrite associée. (2) L'atteinte peut être primitive et isolée dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren ou associée à une autre maladie auto-immune définissant une forme secondaire. La présentation clinique peut être modérée avec une sécheresse, une atteinte articulaire et une asthénie, à une atteinte plus sévère avec vasculopathie, atteinte rénale ou atteinte neurologique. La variabilité et l'hétérogénéité de la symptomatologie ont engendré le besoin de définir des critères pour poser le diagnostic. (3)

L'atteinte neurologique du SNP est décrite (4) tandis que l'atteinte du SNC reste moins claire avec une symptomatologie variable dont le rapport n'est pas toujours certain avec le syndrome de Gougerot. (4) (5). La thérapeutique n'est pas codifiée dans l'atteinte neurologique et ne repose que sur des études de cas ou des séries.

L'objectif de cette étude est de décrire nos patients, nos pratiques thérapeutiques et l'évolution de ces patients.

Les atteintes systémiques

La symptomatologie principale du syndrome de Gougerot-Sjögren est le syndrome sec lié à l'atteinte glandulaire retrouvée chez 96 % des patients. (6) Une infiltration de cellules mononucléées au niveau des glandes lacrymales et salivaires aboutit à une fibrose de ces glandes. Le risque de développement d'un lymphome malin non hodgkinien à point de départ salivaire est multiplié par 40. (7) La symptomatologie clinique est représentée par une sensation de sécheresse oculaire, à type de brûlure, de rougeurs oculaires et photophobie, dont l'intensité est variable selon l'atteinte de la maladie. Au niveau buccal, on retrouve une pseudo polydipsie, une fréquence accrue des caries dentaires, des candidoses buccales et des pertes dentaires précoces (8). Des parotidites peuvent fréquemment se retrouver au début de la pathologie notamment chez les jeunes adultes et les enfants. (10) Exceptionnellement, des cystites chroniques aseptiques peuvent être constatées.

La fatigue est un symptôme fréquemment décrit dans 70 % des cas. Elle est non spécifique mais 2 fois plus fréquente chez les patients avec des anticorps anti-SSA ou SSB que dans un groupe de témoin sain (11). La physiopathologie n'est pas connue, mais des hypothèses sont liées à l'hyperactivation polyclonale B, par l'intermédiaire de l'Il-6 et l'Il-10. (9)

L'atteinte articulaire est retrouvée dans 48 % des cas (6) avec une atteinte proche de la polyarthrite rhumatoïde avec moins de raideur. Une atteinte de type Jaccoud est possible dans 5 % des cas (10) : il s'agit d'une déformation indolore ou peu douloureuse des rayons digitaux avec une luxation ulnaire des tendons extenseurs dans les vallées métacarpiennes (11). Une arthrite érosive est parfois aussi constatée. La distinction avec une polyarthrite rhumatoïde est importante car la thérapeutique sera différente et les patients avec un syndrome de Gougerot ne vont pas répondre aux traitements classiques de la polyarthrite. Des tableaux de pseudopolyarthrite rhizomélisque, répondant peu à la corticothérapie peuvent survenir dans 3 % des cas. (10)

Une vasculopathie représentée principalement par le syndrome de Raynaud est présent dans 30 % des cas (10), souvent peu sévère. Un purpura vasculaire peut aussi se rencontrer surtout en cas de positivité des anticorps anti-SSA et SSB associée à une hypergammaglobulinémie.

Dans 25 % des cas, la fonction pulmonaire peut être altérée (10), en lien avec un envahissement interstitiel de lymphocytes autour des bronchioles. Il est décrit dans la littérature des tableaux de pneumopathies interstitielles ou de bronchopathies.

L'atteinte rénale est le reflet de la physiopathologie des lésions par l'exocrinopathie et les complexes immuns circulants. Une première atteinte est représentée par des néphrites interstitielles amenant à des acidoses tubulaires rénales et le second tableau, des glomérulonéphrites membraneuses. La fréquence d'atteinte est variable selon la sensibilité des tests utilisés et comprise entre 5 et 30 %. (10)

Les anomalies biologiques constatées incluent des taux élevés de sédimentation érythrocytaire, une lymphopénie, une neutropénie, la présence d'un facteur rhumatoïde et des anticorps anti-nucléaires positifs.

Les patientes enceintes présentant des anticorps anti-SSA et SSB peuvent donner naissance à un nouveau-né avec un bloc cardiaque congénital par passage placentaire des anticorps, nécessitant un monitoring cardiaque du fœtus pendant la grossesse. (10)

L'atteinte neurologique

Le syndrome de Gougerot-Sjögren peut atteindre le système nerveux dans 20 % des cas (5) mais la fréquence varie dans les études de 2,5 à 60 %. Les symptômes peuvent être variables et non spécifiques (1). L'ensemble des atteintes retrouvées est résumé dans le tableau 1. (LAFITTE et al.) (5).

Tableau 1 : Atteinte du système nerveux périphérique (SNP) et central (SNC), Selon LAFITTE et al.	
Atteinte du SNP	
	Polyneuropathie sensitivo-motrice Polyneuropathie sensitive Neuronopathie sensitive Neuropathie autonome Atteintes des nerfs crâniens Mononeuropathie multiple Neuropathies des petites fibres
Atteinte du SNC	
Atteinte encéphalique	Atteinte focale ou multifocale Déficit moteur et/ou sensitif d'un hémicorps Hémianopsie latérale homonyme aphasie Atteinte du tronc cérébral : nystagmus, ophtalmoplégie internucléaire, syndrome cérébelleux, syndrome parkinsonien Atteinte diffuse Méningoencéphalite aspetique Atteinte cognitive : troubles attentionnels, troubles mnésiques, syndrome démentiel, syndrome dépressif
Atteinte médullaire	Myélopathie chronique Myélite transverse Syndrome de Brown-Séquard
Névrite optique	

Physiopathologie

Selon des données récentes, les cellules épithéliales des glandes salivaires, initialement vues comme passives, semblent jouer un rôle actif dans la pathogénie. (12) Ces cellules épithéliales peuvent induire et promouvoir une inflammation chronique par l'expression de molécules impliquées dans l'immunité et les réponses immunitaires acquises. Ces molécules sont sécrétées en plus grande quantité par les lignées cellulaires dérivées des glandes salivaires des patients Gougerot

par rapport à des témoins. (12) Une augmentation de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH), spécialement HLA-DR, prédomine dans les zones d'infiltrat lymphocytaire, augmentant la présentation d'antigène cellulaire aux cellules T. (13) (14). La signalisation intra-cellulaire est aussi perturbée impliquant les *Toll like receptors* (15) et NfκB (16). Traditionnellement, le syndrome de Gougerot est considéré comme une pathologie avec prédominance de cellules lymphocytaires Th1, même si la balance Th1 et Th2 varie selon les stades de la maladie (17). Les caractéristiques immunologiques retrouvées telles que l'hypergammaglobulinémie, la cryoglobulinémie, les anticorps anti-nucléaires et l'augmentation de l'incidence des lymphomes sont des preuves d'une hyperactivité des cellules B associées. L'infiltration augmente avec la sévérité de l'inflammation et est d'autant plus visible dans la BGSA (18).

Les anticorps anti-SSA (*Ro-52 et Ro-60* kDa) et anti-SSB (*La*) sont des antigènes retrouvés dans le syndrome de Gougerot. La protéine *Ro-52* est ubiquitaire mais prédominante dans les cellules T. C'est une protéine intra-cytoplasmique qui est transportée dans le noyau lors d'une condition stressante ou une infection virale. Elle joue un rôle important dans la réponse anti-virale, l'auto-immunité, la prolifération cellulaire et l'apoptose. Les transcrits de *Ro-52* sont surexprimés dans la population Gougerot par rapport à des sujets contrôles. (20) Lors de l'apoptose cellulaire, des auto-antigènes incluant *Ro-52* sont exprimés à la surface des bulles apoptotiques et interagissent avec le système immunitaire qui active et amène à la formation d'auto-anticorps.

Ro-60 et *La* sont des protéines de liaison de l'ARN. *Ro-60* semble avoir un rôle de réparation des dommages intracellulaires liés aux radiations ultra-violet. (20) Il est possible qu'elles participent à l'auto-immunité en éliminant l'ARN anormale. *La* participe à la modification de l'ARN et joue un rôle antiviral. (21) 3 différents transcrits de *La* sont identifiés dans le syndrome de Gougerot sans qu'il ne soit connu si ces transcrits différents participent différemment à l'antigénicité de *La*. (22)

Le syndrome de Gougerot est une maladie multi-génique. Néanmoins, quelques HLA semblent associés à un risque plus élevé, notamment les allèles HLA DQA1*05:01, DQB1*02:01 et DRB1*03:01 avec un *odds-ratio* respectif de 3.41 ($p<0.001$), 1.85 ($p=0.011$) et 2.28 ($p<0.001$). A contrario, DQA1*02:01, DQA1*03:01 and DQB1*05:01 semblent des allèles protectrices (35)

Des facteurs environnementaux favorisant la pathologie sont suspectés, dont en premier lieu les viraux : l'Epstein-Barr virus (EBV) et l'human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). EBV est un virus ubiquitaire, qui a une prédilection pour infecter les cellules B et provoquer une

lymphoprolifération. Par rapport au sujet témoin, de hauts niveaux d'EBV ont été trouvés dans la salive, dans les glandes salivaires et lacrymales des patients Gougerot, suggérant une possible infection chronique de l'épithélium comme déclencheur d'une auto-immunité. (24). A Nagasaki, une région endémique pour HTLV1 où son rôle a été étudié, 13 patients sur 20 avec une myélite remplissaient aussi les critères de l'AECG. (25) En France, pays non endémique pour HTLV-1, la recherche systématique d'anticorps anti-HTLV1 est revenue positive dans 13 cas sur 36 dans une étude de Couderc et al. (26)

Les facteurs hormonaux sexuels semblent par ailleurs jouer un rôle du fait de l'augmentation de l'incidence chez les femmes autour de l'âge de la péri-ménopause. (27) En effet, des expérimentations sur des cellules de glandes salivaires démontrent qu'une carence en androgène entraîne une atrophie proche du syndrome de Gougerot par rapport au sujet contrôle. (28).

A noter, que l'ovariectomie provoque une pathologie ressemblante au syndrome de Gougerot chez les souris. (29) Enfin, les souris déficitaires en aromatasase, équivalent d'un déficit en oestrogène, présentent une hyperplasie cellulaire B, une infiltration des glandes salivaires et des anticorps anti-fodrine. (30)

Les effets de la ménopause ou de l'ovariectomie semblent cependant moins importants chez l'humain du fait d'une zone réticulaire surrénalienne produisant du dehydroepiandrosterone (DHEA), précurseur d'hormones stéroïdiennes. On observe également que les taux de DHEA, testosterone et dihydrotestostérone sont bas dans le sang et la salive des patients Gougerots. (31)

Enfin, les causes et effets des hormones sexuelles, comme des facteurs environnementaux viraux ne sont pas établis formellement. Une autre explication au ratio homme-femme peut s'expliquer par une dose effet liée à l'X, ce qui n'a pas été étudié. Des données non publiées (Harris V, Danda D, Kurien BT, Scofield RH) démontrent que l'on retrouve un excès de syndrome de Gougerot chez les patients Hommes 47,XXY et les Femmes 47,XXX.

Critères diagnostiques

Majoritairement, on utilise les critères révisés de l'AECG pour le diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren. (32) Ils sont basés sur 6 critères, 2 subjectifs et 4 objectifs.

La pathologie est confirmée :

- Si 4 critères sur 6 sont présents, dont au moins l'histologie (critère 5) ou la sérologie (critère 6).
- Si 3 critères objectifs (critères 3 à 6) sur 4 sont présents. (Tableau 2).

* Les critères 1 et 2 sont des critères subjectifs d'interrogatoire.

Tableau 2 : American-European Consensus Group Criteria. Revised international classification criteria for Sjögren's syndrome.	
1) Symptômes oculaires	
Au moins l'un des 3 critères suivants	Sensation quotidienne, persistante et gênante d'yeux secs depuis plus de 3 mois Sensation fréquente de « sable dans les yeux » Utilisation de larmes artificielles plus de 3 fois par jour
2) Symptômes buccaux	
Au moins l'un des 3 critères suivants	Sensation quotidienne de bouche sèche depuis plus de 3 mois À l'âge adulte : épisodes récidivants ou permanents de gonflement parotidien Consommation fréquente de liquide pour avaler les aliments secs
3) Signes objectifs d'atteinte oculaire	
Au moins l'un des 2 tests ci dessous positif	Test de Schirmer ≤ 5 mm à l'un des 2 yeux Score de Van Bijsterveld ≥ 4
4) Signes objectifs d'atteinte salivaire	
Au moins l'un des 3 tests ci dessous positif	Flux salivaire non stimulé Scintigraphie salivaire Scintigraphie parotidienne
5) Signes histologiques	
	Sialadénite lymphocytaire (focus score ≥ 1 sur la BGSA) ou grade 3 ou 4 selon Chisholm
6) Présence d'auto-anticorps	
	Présence d'anticorps anti-SSa (Ro) ou d'anti-SSb (La)

* Le critère 3 est le premier critère objectif avec une recherche de sécheresse oculaire (positivité du test de Schirmer), qui consiste à poser une bandelette de papier buvard calibrée dans le cul-de-sac lacrymal. Si le papier n'est pas humidifié d'au moins 5 mm en moins de 5 minutes, le test est en

faveur d'une xérose ophtalmique. (33) (34)

Le second test est un score ≥ 4 au score de Van Bijsterveld, qui consiste en l'utilisation d'un colorant du film lacrymal, comme le Rose Bengale, puis de scorer chaque cadran (temporal, nasal et cornéen) de 0 à 3 le degré de diminution du film. (34)

* Le critère 4 évalue l'involution des glandes salivaires défini par la positivité d'au moins un des tests :

- Une diminution du flux salivaire défini par le calcul de la quantité de salive sécrétée toutes les 2 minutes pendant 15 minutes. (37) Le test est positif en cas de sécrétion $\leq 1,5$ ml. En pratique, un test au sucre est parfois réalisé et consiste en la mesure du temps de fonte d'un sucre placé sous la langue, normalement < 5 min.

- Une sialographie, qui consiste en une radiographie des canaux salivaires avec injection d'un produit de contraste, à la recherche d'ectasies des canaux, en l'absence de calcul. (38)

- Une scintigraphie au Technetium-99m, après injection, la concentration dans le parenchyme glandulaire et dans les sécrétions salivaires est diminuée en cas de syndrome de Gougerot. (39)

* Le critère 5 concerne le critère histopathologique. Un prélèvement des glandes salivaires accessoires est effectué au niveau labial inférieur. Un examen par un anatomopathologiste expérimenté évalue le stade de Chislom et Mason (35) qui quantifie la sialadénite lymphocytaire focale, défini par la présence d'agrégats denses d'au moins 50 cellules mononuclées (principalement des lymphocytes) dans une localisation perivascularaire ou périductale, par zone de 4 mm² de tissu salivaire.

Grade de Chislom et Mason

stade 0 : absence de lymphocyte

stade 1 : infiltration légère

stade 2 : infiltration modérée ou moins de 1 foyer

stade 3 : un foyer

stade 4 : plus de un foyer

Un foyer étant défini par un agrégat d'au moins 50 cellules mononuclées.

L'examen est en faveur d'un syndrome de Gougerot-Sjögren en cas de stade 3 ou 4. La sensibilité et la spécificité sont supérieures à 80 % (36).

* Le critère 6, est le critère biologique avec la présence des anticorps anti-SSA ou SSB.

Pour retenir un diagnostic de SGS secondaire, en plus d'une pathologie de type connectivite, la présence du critère 1 ou 2 associé à au moins 2 autres critères, parmi le 3,4 et 5, sont pris en considération.

Les critères d'exclusion sont :

- Une irradiation céphalique ou cervicale.
- Une hépatite C.
- Une immunodéficience acquise.
- Un lymphome pré-existant.
- Une sarcoïdose.
- Une réaction du greffon contre l'hôte.
- L'utilisation d'anticholinergique (depuis un temps inférieur à 4 fois la 1/2 vie du médicament).

Pour évaluer l'efficacité des thérapeutiques entrepris, une échelle d'évaluation de l'activité du syndrome de Gougerot a été mis en place par un groupe de 40 experts, principalement des rhumatologues de l'EULAR. (40) 10 domaines cliniques et 2 domaines biologiques d'activités de la maladie sont retenus pour un score allant de 2 à 47. Deux domaines concernent l'atteinte neurologique, l'une centrale et l'autre périphérique.

Le score est disponible en Annexe 1. (41)

Traitement

Les traitements symptomatiques sont principalement ceux visant à compenser les symptômes liés au syndrome sec, avec une supplémentation par larmes artificielles et de la salive artificielle en spray. Le traitement des caries par un suivi dentaire régulier doit être réalisé ainsi que le traitement d'une éventuelle infection fongique. Une stimulation salivaire est également possible par Pilocarpine. La parotidite peut être traitée par corticoides mais une parotidectomie est aussi

parfois nécessaire dans les formes sévères. (42)

Malgré un manque d'études et un nombre insuffisant de patients, l'atteinte arthritique est classiquement prise en charge par methotrexate et hydroxychloroquine. (11)

L'atteinte pulmonaire peut être traitée par corticothérapie et azathioprine. (11)

Les traitements de fond pour améliorer le syndrome sec sont généralement peu efficaces, le methotrexate, la cyclosporine et l'azathioprine ne présentent pas de bénéfices. Les corticoïdes per os augmentent le débit salivaire mais ne sont pas viables au long cours du fait des effets secondaires. Le rituximab a prouvé une efficacité sur la production des glandes exocrines chez des patients traités pour un lymphome mais d'autres études sont encore nécessaires. (11)

Le traitement de l'atteinte du système nerveux est peu documenté dans la littérature. Dans les atteintes périphériques, la corticothérapie et les immunoglobulines n'ont qu'une recommandations d'expert (43). La corticothérapie est proposée en première intention avec une possible efficacité dans les polyradiculonévrites et les neuropathies axonales. (44) La plasmaphérèse (45) et le cyclophosphamide (46) sont quant à eux discutables en seconde intention. Le rituximab a prouvé une diminution des paramètres de l'ESSDAI, l'amélioration clinique est variable dans les études. (47)

En cas d'atteinte du SNC, il est souvent proposé en première intention une corticothérapie, à la dose de 1 mg/kg. L'efficacité est très variable dans la littérature, (48) variant de très efficace à sans effet (5). La plasmaphérèse est discutable soit en association à la corticothérapie (5) soit en cas d'échec. Préconisé par Alexander, le traitement retenu en cas d'atteinte sévère est le cyclophosphamide en cure mensuelle pendant un an.(42) La surveillance du risque lymphomateux chez ces patients doit être rapprochée.

Un résumé des thérapeutiques est proposé en annexe selon les *guidelines* de la société Anglaise de rhumatologie. (49)

MATERIELS ET METHODE

Nous avons inclus de façon rétrospective les patients du CHU de Nantes, allant de la période de janvier 2000 à janvier 2018 et consultant pour un syndrome de Gougerot-Sjögren avec des signes neurologiques. Ces patients ont tous été vus de façon prospective à la consultation pluridisciplinaire associant un médecin interniste et un neurologue.

Les critères d'inclusion de notre étude comportent :

- Avoir un syndrome de Gougerot-Sjögren certain ou possible, selon les critères de l'AECG
- Pas d'argument pour un diagnostic différentiel
- Présenter des signes d'atteinte du système nerveux central ou périphérique.

Les données démographiques, cliniques (critères diagnostics et signes neurologiques) et paracliniques (biologie, électrophysiologie, radiologie) ont été recueillies de manière rétrospective en utilisant le dossier informatique des patients (logiciel institutionnel du CHU de Nantes).

L'examen neurologique et général étaient réalisés conjointement par le neurologue et le médecin interniste. Les examens biologiques, radiologiques et anatomopathologiques étaient réalisés au laboratoire et centre de radiologie du CHU de Nantes. Les données cliniques qui ont été recueillies sont : l'âge, le sexe, les signes cliniques neurologiques, la présence d'un syndrome sec, les symptômes extra-neurologiques en rapport avec le syndrome de Gougerot.

Les données paracliniques qui ont été recueillies sont : les données biologiques, la biopsie des glandes salivaires accessoires, les biopsies nerveuses ou cérébrales lorsqu'elles ont eu lieu, l'analyse de l'atteinte radiologique à l'IRM cérébrale et médullaire et les données électrophysiologiques de l'électromyogramme et des potentiels évoqués.

Quatorze patients ont été inclus. Leurs évolutions générales, neurologiques et les thérapeutiques proposées ont été notées.

RESULTATS

Données démographiques

La population était constituée de 10 femmes (71%) et 4 hommes (29%) soit un ratio femme/homme de 2.5:1. La moyenne d'âge au début des symptômes était de 54 ans [29-76]. La moyenne d'âge au diagnostic était de 57,79 ans [35-80]. La moyenne de suivi était de 3.79 ans.

Les caractéristiques et les atteintes des patients sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résumé des caractéristiques et des atteintes des patients.						
Patient	Age	Sexe	Critères AECG	Atteinte neurologique centrale	Atteinte neurologique périphérique	Atteinte systémique
1	66	F	I / II / V / VI	Myélite, hypersignaux encéphalique	EMG non réalisé	Aucune
2	61	F	I / II / VI	Myélite, hypersignaux encéphalique, Syndrome dépressif	EMG normal	Asthénie
3	70	F	I / II / V	Méningo-encéphalite, troubles cognitifs, Syndrome dépressif	Neuropathie axonale sensitive	Fièvre
4	70	M	I / II / III / V	Trouble de la marche sur myélopathie chronique	Neuropathie axonale sensitivo-motrice	Asthénie, douleur articulaire
5	78	F	I / II / III / V	Hémi-parésie droite aux 3 étages, troubles cognitifs, syndrome dépressif, Délire de persécution, syndrome extra-pyramidal	EMG non réalisé	Asthénie, douleur articulaire
6	46	F	I / II / IV / V	Trouble de la marche sur myélopathie chronique, Signe de Lhermitte, hypersignaux encéphalique et médullaire	EMG normal	Asthénie
7	38	F	I / II / IV / VI	Névralgies bilatérales du trijumeau	Neuropathie axonale trigéminal	Douleur articulaire, Raynaud, Trouble ventilatoire restrictif
8	53	F	I / II / IV / VI	Névralgie du trijumeau	EMG normal	Douleur articulaire
9	72	F	I / II / V	Migraine, douleurs neuropathiques des 4 membres, syndrome tétra pyramidal, troubles cognitifs	Neuropathie axonale sensitive distale et des petites fibres	Asthénie
10	56	M	I / III / V	Douleurs neuropathiques des 4 membres	Neuropathie axonale sensitivo-motrice et des petites fibres	Asthénie
11	84	F	I / II / III / VI	Aucune	Neuropathie axonale sensitivo-motrice distale	Aucune
12	64	M	I / III / IV / VI	Aucune	Ganglionopathie	Raynaud
13	65	M	I / III / IV	Aucune	Neuropathie axonale sensitivo-motrice	Asthénie
14	66	F	I / II / V / VI	Aucune	Ganglionopathie	Raynaud

Critères glandulaires

13 patients (92%) présentaient un syndrome sec. Ce syndrome était présent au début des symptômes dans 9 cas (64 %). Dans les 5 autres cas, le délai d'apparition des signes neurologiques était de 3,25 ans. La xerostomie était retrouvée chez 11 patients, dont un seul test au sucre était réalisé. 11 patients (78%) avaient une BGSA positive, dont 6 (42%) de grade 3 et, 4 (35%) de grade 4. 13 patients (92%) rapportaient une xerophthalmie et 5 tests de Schirmer qui confirmaient un syndrome sec.

Premiers symptômes

10 patients (71%) avaient présentés des symptômes antérieurement au diagnostic avec un délai moyen de 3,79 ans [0-13]. Ces symptômes étaient neurologiques dans 9 cas (90%) et non neurologiques pour une patiente (10%) avec des douleurs articulaires antérieures révélant un syndrome de Gougerot.

Le tableau 4 résume les premiers symptômes neurologiques. Le tableau 4 bis en Annexe détaille les symptômes initiaux.

Tableau 4. Premiers symptômes neurologiques	
	N. (%)
SNC	
Myélite	2 (14)
Myélopathie progressive	2 (14)
Méningo-encéphalite	1 (7)
Hémiparésie	1 (7)
SNP	
Douleurs neuropathiques du trijumeau	2 (14)
Douleurs neuropathiques distales	2 (14)
Troubles sensitifs membres inférieurs	3 (21)
Troubles sensitifs membres supérieurs	1 (7)

Atteinte extra-glandulaire

4 patients (28%) présentaient des atteintes extra-neurologiques. Une seule patiente (7%) présentait plus de une atteinte. La fatigue était retrouvée chez 8 patients (57%) ainsi que des douleurs articulaires chez 4 patients (28%). Un syndrome de Raynaud était constaté dans 3 cas (21%), et 2 atteintes (14%) respiratoires avec un trouble ventilatoire restrictif aux EFR. Il n'était pas constaté de pathologie lymphomateuse au cours du suivi.

Atteinte du SNC

7 patients (50%) sur 14 présentaient une atteinte du SNC. Un patient pouvait avoir plusieurs atteintes.

L'atteinte médullaire était constatée dans 4 cas (28%).

2 patients (14%) présentaient une atteinte médullaire prédominante :

- Une atteinte d'une héli-moelle responsable d'un déficit moteur prédominant sur l'hémicorps droit n'incluant pas la face
- Une myélite responsable d'une paraparésie brutale avec rétention urinaire.

2 patients (14%) avaient une symptomatologie progressive avec des troubles de la marche et un syndrome tétraparalytique qui évoquait une myélopathie d'évolution chronique.

Une atteinte encéphalique était retrouvée dans 7 cas (50%) :

- Une atteinte focale avec une hémiparésie droite incluant la face avait développé secondairement une atteinte plus diffuse avec des troubles cognitifs, psychiatriques et un syndrome extra-pyramidal.

- Un tableau de méningo-encéphalite avec troubles confusionnels, fièvre et troubles cognitifs était rapporté sur un mode évolutif récurrent. Le bilan neuropsychologique retrouvait une altération de la sphère mnésique, une sphère exécutive déficitaire et une altération de la sphère instrumentale. Une biopsie neuro-méningée avait été réalisée et l'on retrouvait un épaississement lepto-méningé et un infiltrat lymphocytaire T évocateur d'une vascularite

- Une patiente présentait des migraines, un syndrome tétraparalytique et des troubles cognitifs avec une symptomatologie dominante de neuropathie à petites fibres confirmée à l'EMG.

- Les 4 autres atteintes étaient pauci-symptomatiques avec une atteinte infra-clinique

radiologique découverte dans le bilan de leurs atteintes médullaires. 2 de ces patients étaient traités pour un syndrome dépressif.

Atteinte du SNP

Le SNP était touché le plus fréquemment, chez 10 patients (71%) sur 14.

Un EMG a été réalisé chez 12 patients (85%). L'atteinte clinique et les résultats EMG sont résumés dans le tableau 5. Le tableau 5 bis en annexe résume les données pathologiques détaillées.

Tableau 5. Atteinte clinique et résultats EMG		
Clinique prédominante	N.(%)	EMG
Douleurs neuropathiques et troubles sensitifs distaux	3 (21)	- 1 Np. axonale sensitive avec atteinte des petites fibres - 2 Np. axonale sensitivo-motrice avec 1 atteinte des petites fibres
Troubles sensitifs distaux	3 (21)	- 2 neuronopathies - 1 Np. axonale sensitivo-motrice
Trijumeau	2 (14)	- Atteinte axonale trigéminal - normal
Trouble de la marche	1 (7)	- Np. axonale sensitivo-motrice
Méningo-encéphalite	1 (7)	- Np. axonale sensitive et petites fibres

- Les troubles sensitifs à prédominance distales avec abolition ou diminution des réflexes ostéo-tendineux et douleurs neuropathiques étaient les plus fréquents dans 21 % des cas, avec un EMG retrouvant une atteinte neuropathie axonale sensitive et 2 atteintes sensitivo-motrices. 2 de ces patients présentaient une neuropathie des petites fibres confirmée à la biopsie cutanée.

- Les troubles sensitifs à prédominance distale avec abolition ou diminution des réflexes ostéo-tendineux sans douleurs neuropathiques étaient aussi présents dans 3 cas (21%) avec 1 neuropathie axonale sensitivo-motrice et 2 neuronopathies. Ces 2 patients avaient une atteinte sensitive asymétrique avec des paresthésies asymétriques pour l'un, et une atteinte sensitive pure du membre

supérieur droit pour l'autre.

- 2 (14%) patients présentaient des douleurs neuropathiques du trijumeau avec une confirmation à l'EMG d'une atteinte axonale.

- 1 (7%) patient avec des troubles de la marche, dont l'imputabilité à l'atteinte centrale ou périphérique était difficile à évaluer, avait une confirmation EMG d'une neuropathie axonale sensitivo-motrice.

- 1 (7%) patiente, avec une méningo-encéphalite, était asymptomatique sur le plan clinique périphérique. Son EMG avait confirmé une neuropathie axonale et une atteinte des petites fibres infra-clinique.

D'un point de vue électrophysiologique, on retrouvait une neuropathie axonale sensitivo-motrice dans 4 cas (28%), sensitive pure dans 2 cas (14%) des petites fibres dans 3 cas (21%), et une neuronopathie dans 2 cas (14%).

Une biopsie surale avait été réalisée retrouvant 2 foyers d'infiltrats lymphocytaires péri-vasculaires. 2 biopsies cutanées avaient confirmé une raréfaction cutanée des petites fibres prédominant en distalité.

LCR

Une ponction lombaire avait été réalisée dans 11 cas. Les résultats étaient pathologiques chez 6 patients (51%). Une cellularité était retrouvée dans 2 cas (18%). La protéinorachie était augmentée chez 5 patients (45%) à 0,58 g/l en moyenne. La recherche de synthèse intra-thécale avait été réalisée 9 fois et était revenue positive dans 3 cas (33%). Un quatrième résultat était douteux. Chez les patients qui présentaient une atteinte du SNC, la ponction lombaire était anormale dans les 5 cas sur 5 (100%). 2 patients (40%) présentaient une hypercellularité, 4 (80%) une hyperprotéinorachie et 3 (60) une recherche de synthèse intra-thécale positive et une recherche douteuse. Dans l'atteinte du SNP, elle était anormale 5 fois sur 9 (55%), avec 1 hypercellularité (11%), 4 hyperprotéinorachies (44%) et 2 (22%) présentaient une recherche intra-thécale positive.

IRM

L'IRM cérébrale a été réalisée chez 10 patients (71%). Des hypersignaux de la substance blanche étaient retrouvés chez 7 patients (50%), dont 5 (35%) avec plus de 10 hypersignaux, 1

patient avait 2 hypersignaux et 1 autre patient avec plus de 5 hypersignaux et un épaississement méningé avec prise de contraste responsable d'une hydrocéphalie. 3 IRM cérébrales étaient normales.

L'IRM médullaire a été réalisée dans 5 cas (35%) avec une moyenne de 5 hypersignaux (2-10) dont 60 % des hypersignaux étaient localisés au niveau de la moelle cervicale.

Quelques exemples sont disponibles en annexe.

Potentiels évoqués

Les PEV avaient été réalisés dans 3 cas (21%) et révélés pathologiques chez 2 patients (14% du groupe et 28 % des atteintes centrales) : une neuropathie optique démyélinisante chronique bilatérale et une neuropathie optique démyélinisante gauche.

6 PES (42%) avaient été effectués : ils étaient pathologiques dans 5 cas (83%), 3 patients avaient une atteinte centrale des voies cordinales postérieures et 3 patients une atteinte périphérique, une patiente présentait les deux atteintes simultanées.

Chez les 4 patients (28%) chez qui des PEM étaient réalisés : 2 (50%) étaient pathologiques avec un allongement du temps de conduction centrale.

Paramètres biologiques

Les données détaillées sont disponibles en annexe dans le tableau 5.

Les AAN étaient présents dans 10 cas (71%) , équivoques pour 1 patiente à 1/80 et négatifs dans 3 cas.

50 % (7/14) des patients présentaient des anticorps anti-SSA ou anti-SSB, dont 42 % des patients avec une atteinte du SNC (3/7) et 50 % des patients avec une atteinte du SNP (5/10).

Les anticorps anti-SSA étaient positifs dans 5 cas (35%) [49-240 UI/ml], les anticorps anti-SSA-52 étaient compris entre 128 et 240 U/ml. Les anticorps anti SSA-60 étaient positifs dans 4 cas (28%) entre 61 et 282 U/ml. Les anticorps anti-SSB étaient positifs dans 1 cas (7%) à 18 U/ml.

Une lymphopénie était retrouvée 6 fois (42%) avec une moyenne de 0.96 g/L [0.8 à 1.2]

2 (14%) hypergammaglobulinémies étaient constatées à 19.45 et 29 g/L.

Un (7%) patient présentait des anticorps anti-MPO à 28 U/ml, un autre (7%) patient un anticoagulant circulant et un dernier (7%) une cryoglobuline.

Score ESSDAI

Le score ESSDAI moyen est à 15,5 [7-27]. Les résultats sont résumés dans le tableau 6. Les données ESSDAI ont été obtenues rétrospectivement.

Tableau 6 : Score ESSDAI								
Patient	Signes généraux	Articulaire	Pulmonaire	SNP	SNC	Hématologique	Biologique	Total
1					15			15
2					15	2		17
3	3			5	15			23
4		2		10	10			22
5			10		15	2		27
6					15			15
7		2	10	5		2	1	20
8		2		5				7
9				5	10		2	17
10				10				10
11				10		2		12
12				10				10
13				10				10
14				10			2	12
Moyenne	3	2	10	8	13,57	2	1,67	15,5

Traitement et évolution

L'ensemble des traitements qui avait été proposé est résumé dans le tableau 7. Les thérapeutiques étaient détaillés dans les tableaux 7 bis et 7 Tiers. Un même patient pouvait recevoir plusieurs traitements.

Tableau 7 : traitement de la cohorte	
SNC (7)	No.
Corticothérapie per os	4
Corticothérapie IV	5
Hydroxychloroquine	4
Cyclophosphamide	5
Azathioprine	2
Methotrexate	1
Mycophénolate mofétil	1
SNP (11)	
Corticothérapie per os	3
Hydroxychloroquine	3
Immunoglobuline	1

Concernant la tolérance des traitements, une patiente avait présenté une hépatite qui était attribuée à l'uromitexan accompagnant le traitement par cyclophosphamide.

Une autre patiente qui avait bénéficié de corticoïde, hydroxychloroquine puis methotrexate avait présenté une néoplasie mammaire nécessitant l'arrêt du traitement. Un traitement par hydroxychloroquine avait été arrêté pour suspicion de retinopathie. Une toxidermie avec à la biopsie cutanée une réaction eczématiforme diffuse avait été constatée avec les immunoglobulines.

Enfin, une dernière patiente a présenté un sepsis urinaire nécessitant une hospitalisation d'un mois après les 6 cures de cyclophosphamide.

Aucun décès n'a été constaté. Les notions de stabilité ou d'aggravation étaient retrouvées dans les courriers. 7 (50%) patients étaient stables au cours du temps, dont 3 traités et 3 non traités. 7 patients (50%) s'étaient aggravés au cours du suivi sur une forme récurrente, tous avaient été traités avec une moyenne de 3,5 traitements. Parmi les patients stables, une (14%) seule avait une atteinte du SNC au premier plan et les 6 autres (86%) avaient une atteinte du SNP. Parmi les patients qui s'aggravaient, 5 (71%) avaient une atteinte du SNC et 2 (29%) du SNP.

* Concernant les 2 patients qui avaient présenté une atteinte médullaire aiguë :

- La patiente n° 1 avait été traitée par hydroxychloroquine, après la réalisation d'une corticothérapie intraveineuse permettant une amélioration transitoire. L'évolution n'avait pas été favorable avec une dégradation clinique de la symptomatologie déficitaire à un an, ce qui avait justifié l'introduction d'une corticothérapie orale en association. Devant l'absence d'efficacité constatée à 3 mois, un traitement par cyclophosphamide avait été introduit avec 5 cures. La 6^{ème} n'avait pas été réalisée dû à un effet secondaire à type de toxicité hépatique. La symptomatologie a été stabilisée avec ce traitement et un traitement par azathioprine avait été instauré. La patiente n'avait pas présenté d'aggravation dans les suites. Une parésie prédominante sur le membre inférieur droit persistait au suivi :

- La patiente n° 2, plus sévère initialement, avec une paraparésie brutale, avait été traitée par cyclophosphamide en première intention, pendant 6 mois après l'échec d'une corticothérapie intraveineuse. La symptomatologie avait été améliorée. Un relais avec de l'azathioprine était introduit. La patiente n'avait pas présenté de rechute au cours du suivi. Un déficit sur le releveur du pied droit persistait sans autre atteinte.

* Concernant les 2 patients qui avaient présenté une atteinte médullaire chronique :

- Le patient n°4, avait été traité en première intention par hydroxychloroquine, sans

corticothérapie intraveineuse. Devant l'aggravation des troubles de la marche à un an, une corticothérapie orale était ajoutée (1 mg/kg). Au suivi à 1 an, la stabilité n'était pas obtenue avec une lente majoration de la gêne motrice, l'hydroxychloroquine était arrêté et remplacé par du cyclophosphamide pour 6 mois. La symptomatologie avait été stabilisée et le traitement poursuivi par Azathioprine. Le patient n'avait pas présenté d'aggravation dans les suites. Il persistait une gêne à la marche, une fatigabilité à l'effort et un syndrome tétrapyrimal.

- La patiente n° 6, a été améliorée initialement par une corticothérapie intraveineuse puis par une association d'une corticothérapie orale (1 mg/kg) et d'hydroxychloroquine. Une décroissance progressive de la corticothérapie avait été instaurée. A la dose de 8 mg par jour, la patiente avait ressenti une aggravation de ses troubles de marche sans nouvelle lésion visible à l'IRM. Devant l'inefficacité de 2 traitements par corticothérapie intraveineuse, il a été décidé de l'instauration d'un traitement par cyclophosphamide pour 6 mois. La symptomatologie était stabilisée ensuite au cours du suivi sous corticothérapie orale. Un arrêt complet avait été réalisé et la patiente n'avait pas présenté d'aggravation au cours du suivi sans traitement. Il persistait une paraparésie spastique responsable de trouble de la marche.

* Concernant la patiente n° 3 qui avait présenté une méningo-encéphalite :

- Un traitement par corticothérapie intraveineuse, poursuivi par une corticothérapie orale au long cours avait permis une amélioration des symptômes. A un an, la patiente avait présenté un nouvel épisode de méningo-encéphalite à la dose de 20 mg par jour de corticoïde, un traitement par cyclophosphamide était réalisé pour 6 mois. La symptomatologie ne sera pas stabilisée avec une aggravation de trouble de la marche et de troubles cognitifs avec une atteinte médullaire à l'IRM et une majoration d'une hydrocéphalie. Le traitement par cyclophosphamide était alors poursuivi pour 3 mois supplémentaires avec une reprise de la corticothérapie à la dose de 1 mg/kg. Une dérivation n'avait pas été proposée. La patiente était ensuite considérée comme stabilisée et un traitement par mycophénolate mofétil était proposé. Au cours du suivi ultérieur, elle n'avait pas présenté d'aggravation et il persistait des troubles cognitifs et de la marche.

* Concernant la patiente n° 5 , qui avait présenté une atteinte focale puis diffuse du SNC :

- Un traitement par corticothérapie intraveineuse avec relai oral avait permis une régression de la symptomatologie. Deux ans plus tard, en 2014, le traitement était arrêté avec la mise en place d'hydroxychloroquine. En 2016, il avait été constaté une majoration d'un déficit hémicorporel droit, des troubles psychiatriques et de la charge lésionnelle radiographique, ce qui avaient justifié d'une corticothérapie intraveineuse avec arrêt de l'hydroxychloroquine. Un traitement par methotrexate

était mis en place permettant une stabilité des symptômes. Il était arrêté 3 ans plus tard du fait d'une néoplasie mammaire. La patiente était ensuite stable au cours du suivi avec la persistance de troubles psychiatriques au premier plan.

* Concernant les 2 atteintes du nerf trigéminal :

- La patiente n°7 avait été traitée par hydroxychloroquine, le traitement avait permis une amélioration de la symptomatologie. La patiente avait arrêté volontairement le traitement après 4 ans. Elle n'avait pas présenté d'autre atteinte au cours du suivi.

- La patiente n°8 était déjà traitée par hydroxychloroquine et corticothérapie pour les douleurs articulaires lorsqu'en 2015 s'était installée une atteinte du V droit. L'hydroxychloroquine avait été arrêté la même année pour une suspicion d'atteinte rétinienne sur l'électrorétinogramme de contrôle.

* Concernant la patiente n° 11 avec une neuropathie axonale sensitivo-motrice :

- Un traitement par corticothérapie per os à la dose de 0,5 mg/kg avait été introduit. L'évolution et la réponse thérapeutique n'avait pas été évalué du fait d'une perte du suivi de cette patiente.

* Concernant le patient n° 12 qui avait présenté une neuronopathie :

- Devant l'aggravation progressive de la symptomatologie, un traitement par immunoglobuline était proposé. L'efficacité n'a pas été évaluable du fait d'un arrêt précoce à 5 mois pour une toxidermie cutanée. Un relai par corticothérapie per os avait été introduit sans efficacité et la discussion d'une immunosuppression par rituximab était en cours.

DISCUSSION

Epidémiologie

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une pathologie fréquente pour une atteinte immunitaire avec une incidence estimée allant de 3,9/100 000 à 5,3/100 000 habitants. (3) Elle touche principalement les femmes par rapport aux hommes, notamment caucasiennes avec une incidence respective de 6.9 [95% CI 5.0–8.8] versus 0.5 [95% CI 0.0–1.2] pour 100 000 patients (50). La population neurologique de cette étude est comparable aux cohortes de la littérature comme cela est résumé dans le tableau 8 avec une prédominance féminine (71%) à l'âge moyen à 54 ans, au début de la symptomatologie.

Atteintes systémiques

Dans la population étudiée, la fatigue (57%) et les atteintes articulaires (28%) sont moins présentes que dans la littérature avec respectivement 70% (11) et 48% (6), mais l'atteinte neurologique peut précéder les symptômes plus généraux (51). Les autres atteintes systémiques sont également moins fréquentes avec seulement 21 % de vasculopathies de type Raynaud (versus 30% (10)) et 14 % de troubles respiratoires (versus 25% (10)). Pour expliquer ce constat et malgré une évaluation par un médecin interniste, ces atteintes ne sont forcément recherchées de façon systématique et ces dernières, peuvent être pauci-symptomatiques voire infracliniques et n'être révélées qu'au moyen d'examens complémentaires appropriés (52) (53). Une systématisation de la recherche des co-morbidités chez les patients présentant une atteinte de le syndrome de Gougerot-Sjögren serait intéressante à l'avenir pour mieux identifier ces patients et l'ESSDAI pourrait être un outil d'aide pour la prise en charge.

Atteinte neurologique et littérature

Notre groupe fait apparaître un ensemble d'atteintes hétérogènes du SNC et du SNP qui présentent des similitudes avec la littérature, comme résumé dans le tableau 8. (54)

Tableau 8 : Comparaison de la cohorte à la littérature

	Laffite (2001)	Delalande (2004)	Mori (2005)	Teixeira (2013)	Série Nantaise
atteinte du SN N.	21/36	82/82	92/92 (SNP)	26	14/14
Femme N. (%)	-	65 (79)	76 (82)	26 (100)	10 (71)
Age début (années)	-	53	54,7	47,9	54
SNC No. (%)	13 (61)	56 (68)		13 (50)	7 (50)
Céphalée	-	-		3	1
crises	-	7		2	-
déficit sensitivo-moteur	-	33		2	3
mouvements anormaux	-	-		2	-
Syndrome Extra-pyramidal					1
Neuropathie optique	-	13		2	2
méningite aseptique	-	-		1	1
Encéphalite	-	2		-	1
Myélite	3	29		2	4
Motoneurone	2	1		-	-
Troubles cognitifs	8	9			2
SNP No. (%)	12 (57)	51 (62)	92 (100)	13 (46)	10 (71)
Petites fibres	-	-	18	5	3
Nerfs crâniens	-	16	20	4	2
Mononeuropathie multiple	-	7	11	1	-
Ganglionopathie	-	-	36	-	2
Neuropathie sensitivo-motrice	12	28	-	1	4
Neuropathie sensitive isolée					2
polyradiculonévrite	-	1	-		-
Radiculopathie			4		-
Dysautonomie	-	-	3	1	-
Myasthénie	-	-	-	1	-
Myosite	-	1	-	-	-

Les signes neurologiques focaux sont souvent multiples et symptomatiques d'une atteinte corticale, des noyaux gris centraux ou du tronc cérébral. L'atteinte focale peut être brutale dans 23% des cas de la série de Escudero et al. (55), mimant une pathologie vasculaire. Dans notre série, une patiente avait présenté une myélite responsable d'une paraparésie brutale tandis qu'une seconde avait présenté une hémiparésie droite aux 3 étages. Cette présentation clinique initiale fait discuter de la possibilité d'un mécanisme vasculaire initial (55).

A contrario, les manifestations récurrentes peuvent faussement orienter le diagnostic vers une sclérose en plaques, surtout en cas d'atteinte multifocale (5) (55). L'état de santé de la moitié des patients de notre groupe s'était aggravé au cours du suivi avec des rechutes posant la question de ce diagnostic différentiel. Deux de nos patients ont été diagnostiqués suite à une plainte de troubles de la marche progressifs avec la présence à l'IRM de nombreux hypersignaux médullaires mimant une forme progressive de SEP. Des névrites optiques peuvent révéler le syndrome de Gougerot (56),

découvertes de façon fortuite dans le bilan de 2 de nos patients. Delalande et al. (57) ont comparé les profils des patients par rapport aux patients porteurs d'une sclérose en plaques. Dans le syndrome de Gougerot, l'âge de début est plus tardif (> 40 ans versus 20-40 ans), la recherche de synthèse intra-thécale est positive dans 30 % des cas (versus 90 %), les PEV sont plus rarement pathologiques (40 versus 80 %) et il est retrouvé plus d'anticorps anti-SSA et SSB (50 % versus > 5%). Notre série confirme ces données avec un début de pathologie vers 50 ans : 33 % de recherche intra-thécale positive, 28 % d'atteintes aux PEV et 50 % d'anticorps.

Plus rarement, des syndromes parkinsonniens ont été décrits (58), dopa-résistants mais cortico-sensibles. Un traitement par Levodopa n'avait pas permis d'améliorer la symptomatologie extra-pyramidale d'une patiente qui présentait une atteinte multifocale encéphalique.

Il est intéressant de noter qu'une patiente avec une atteinte médullaire avait un antécédent de syndrome des jambes sans repos. Cette association avec le syndrome de Gougerot n'avait pas été observé jusqu'à maintenant.

Dans les atteintes diffuses, le syndrome de Gougerot peut se manifester par une méningoencéphalite aseptique. Alexander et al. (5) avaient décrit 5 patients avec un syndrome méningé fébrile, des frissons, des myalgies et un syndrome confusionnel ou délirant. La ponction lombaire était anormale dans tous les cas avec une réaction cellulaire importante, une hyperprotéinorachie, une synthèse intra-thécale et une hypoglycorachie possible. L'évolution est souvent favorable même s'il existe un cas fatal dans la littérature (59). Une patiente de notre groupe d'étude avait présenté un tableau de méningo-encéphalite récidivant, avec rechutes et une atteinte cognitive et psychiatrique évolutive. L'atypie chez cette patiente était la présence d'un épaississement méningé à prédominance postérieure, prenant le contraste à l'imagerie. Cette pachy-méningite avait été secondairement responsable d'une hydrocéphalie. La biopsie neuro-méningée réalisée confirmait une atteinte lymphocytaire T compatible avec une vascularite cérébrale. L'atteinte cognitive a été étudiée par Malinow (60), évocateur d'une démence sous-corticale peu spécifique qui s'est retrouvée chez notre patient avec une méningo-encéphalite. Enfin, l'atteinte psychiatrique est d'autant plus fréquente qu'il existe des anomalies du SNC. Les troubles de l'humeur prédominent, suivi des troubles de la personnalité. Une de nos patientes présentait un tableau psychiatrique délirant chronique, dont le lien avec le syndrome de Gougerot a été retenu par les psychiatres.

L'étude du LCR n'est pas décrite de façon systématique dans la littérature. Dans la revue de LAFFITE (61), 16 ponctions lombaires ont été réalisées chez 13 patients. Les résultats étaient pathologiques dans 50 % des cas, avec une réaction cellulaire modérée, à type de lymphocytes, et une protéinorachie légèrement augmentée inférieure à 1 g/l. Nous retrouvons le même profil dans cette série. Il est estimé dans une l'étude de LAFFITE et al. (5) la présence de synthèse intra-thécale d'IgG dans 50 % des examens, contre 33 % dans notre étude. L'atteinte radiologique est variable, le scanner peut être normal, présenter une atrophie cortico-sous-corticale ou des hypodensités de la substance blanche pouvant se réhausser à l'injection (5) (62). Il est décrit à l'IRM des hypersignaux T2, d'aspects non spécifiques et ne permettant pas de séparer l'origine physiopathologique, inflammatoire ou ischémique des lésions. Au niveau de l'encéphale, les hypersignaux intéressent la substance blanche sous-corticale et péri-ventriculaire, les noyaux gris centraux et le cortex cérébral. (5) La prise de contraste est rare et l'involution des lésions sous traitement est nulle, même en cas d'amélioration clinique de la symptomatologie. L'atteinte clinique n'est pas corrélée à l'atteinte radiologique (45) et souvent les hypersignaux sont comparables à ceux rencontrés dans une population témoin du même âge. (63) On peut noter chez nos patients, une prédominance des lésions IRM sur la moelle cervicale (60 % dans notre série), prédominance déjà notée dans l'étude de LAFFITE et al.(61)

Concernant l'atteinte périphérique, notre série confirme la prévalence plus importante de l'atteinte du SNP (71% des patients dans notre série) par rapport à l'atteinte du SNC (50%), ce qui est conforme aux descriptions antérieures (57) (61). La distribution de nos patients est classique avec une prédominance de neuropathie axonale sensitivo-motrice, suivie de neuropathie sensitive isolée et de neuronopathie (51) (57). Par contre, alors que ces atteintes sont décrites, nous n'avons aucun cas de mononeuropathie multiple et de polyradiculonévrite. Classiquement, les neuronopathies sont notamment rapportées avec une atteinte sensitive responsable d'une ataxie sévère (57). Or parmi nos patients, une seule ataxie modérée a été rapportée dans le cadre d'une neuropathie axonale sensitivo-motrice. Nous avons distingué les neuropathies sensitives isolées et les neuropathies à petites fibres, ce qui n'avait pas été fait dans les séries antérieures s'intéressant à l'ensemble des atteintes du syndrome de Gougerot-Sjögren (51) (57). L'équipe Sène et al. de l'hôpital Lariboisière (64) ont colligé 40 patients avec une neuropathie à petites fibres et un syndrome de Gougerot. Il est intéressant de relever que dans cette série, la neuropathie à petites fibres avait révélé un syndrome de Gougerot chez 82 % des patients.

Evolution et traitement

Dans les atteintes prédominantes du SNC, nous avons deux schémas thérapeutiques globaux qui ressortent de nos pratiques. Chez les deux patients présentant une atteinte sévère avec une myélite et une atteinte méningo-encéphalitique rapidement évolutive, un traitement par cyclophosphamide a été introduit rapidement. Les 2 patients n'ont pas présenté de rechute au cours du suivi avec une stabilité de leur symptomatologie. Quatre autres patients ont été traités initialement par de l'hydroxychloroquine, ou par des corticoïdes per os ou encore une association des deux. Aucun de ces patients n'avait été contrôlé et tous ont nécessité le recours au cyclophosphamide sauf une chez qui a été administré du méthotrexate. L'efficacité de l'hydroxychloroquine n'ayant pas été évaluée dans l'atteinte neurologique, ces cas soulèvent la question du traitement de ces patients et la discussion de l'instauration plus précoce dans la maladie du cyclophosphamide. Le cyclophosphamide avait été évalué dans une seule étude de De Sèze (65), chez 14 patients présentant 6 myélites aiguës et 8 myélopathies chroniques. La tolérance était bonne et 9 patients avaient présenté une amélioration. Il existe une tendance en faveur d'une prise en charge plus précoce par ce traitement, mais nous ne pouvons l'affirmer du fait du faible nombre de patient.

Pour nos pratiques concernant les atteintes périphériques, le traitement est le plus souvent symptomatique et conservateur du fait d'une atteinte sensitive modérée. Chez les patients traités, les thérapeutiques instaurées ont été soit non évaluables, du fait d'un arrêt précoce pour toxicité ; soit le patient a été perdu de vu. Par conséquent, nous manquons de données pour pouvoir tirer des conclusions de ces cas. Delalande et al. (57) rapportent de leurs expériences l'absence d'efficacité de la corticothérapie orale dans les neuropathies axonales et les neuronopathies, mais un intérêt en association au cyclophosphamide dans les mononeuropathies multiples. Dans des cas sévères, les immunoglobulines ont montré un intérêt dans quelques cas de neuronopathies. (66)

Physiopathologie

L'atteinte neurologique reste discutée sur la physiopathologie et il n'a pas été retrouvé de différences entre les patients présentant une atteinte neurologique et ceux n'en présentent pas. Une étude de l'équipe d'Alexander (5) retrouvait plus d'anticorps anti-SSA dans les atteintes du SNC mais ces chiffres n'ont jamais été confirmés ultérieurement. Chez les patients avec des anticorps

anti-SSA dans l'étude d'ALEXANDER et al, on retrouvait à l'angiographie une vascularite des petites vaisseaux. Dans notre groupe, 50 % des patients présentaient des anticorps anti-SSA. La patiente qui présentait une méningo-encéphalite avait une vascularite sur la biopsie, or cette patiente était SSA négatif. Ces résultats confortent l'idée que l'atteinte du SNC est liée au système immunitaire même si le rôle pathologique des anticorps anti-SSA reste indéterminé.

D'autres pathologies dysimmunitaires peuvent toucher le SNC. Dans la neuro-sarcoïdose, des atteintes proches de la pathologie de Gougerot prédominant sur le SNC plutôt que le SNP (9% des cas). (67) La physiopathologie est liée au granulome créé par une réaction immunitaire inadaptée, ce qui renforce l'hypothèse d'une pathogénie directe du système immunitaire dans ces deux pathologies. Le rehaussement lepto-méningé est évocateur d'une neuro-sarcoïdose mais une de nos patientes présentait cette atteinte radiologique (68).

Le neuro-Behçet est lié à une vascularite dont la principale atteinte est la thrombose veineuse, (69) entité non retrouvée dans le syndrome de Gougerot. Mais d'autres atteintes parenchymateuses multifocales associées similaires à des hypersignaux en IRM sont décrites (70) et ne permettent pas d'exclure formellement un mécanisme vascularitique dans la pathogénie, d'autant plus que la symptomatologie peut parfois être très brutale.

Enfin, le neuro-lupus peut s'exprimer par une atteinte psychiatrique au premier plan (71), une de nos patientes était suivie pour un syndrome délirant au long cours et ancien. La pathogénie dans le neuro-lupus est discutée par rapport au rôle d'anticorps pathogènes comme les anticorps anti-phospholipides, les anti-NMDA récepteurs et les ARP (anticorps antiribosome P). (72) Des anticorps IgG et IgA orientés contre l'alpha-fodrine (protéine exprimée dans les glandes salivaires) ont été décrits (73) mais les tests actuels manquent de sensibilité (43 à 50%) pour être utilisables (74) et ne peuvent supplanter la recherche d'anticorps anti-SSA et anti-SSB.

Limites

Plusieurs critiques peuvent être émises. Le recueil et l'analyse des données sont rétrospectives ce qui ne permet pas de donner de conclusions formelles et amène un nombre de biais systématiques. Le faible nombre de patients ne permet pas d'affirmer des fréquences significatives dans les différents tableaux cliniques même si cette série est cohérente avec la littérature (Tableau 8.) Un certain nombre de patients ayant une symptomatologie neurologique frustre à type de céphalées, troubles cognitifs ou psychiatriques n'ont pas forcément accès aux consultations de neuro-médecine interne de notre hôpital. Cela peut expliquer la variabilité de la fréquence de

l'atteinte neurologique dans les différentes études menées. Les recherches de co-morbidité clinique et biologique ne sont pas forcément exhaustives et nous gagnerions dans les descriptions de nos patients à systématiser notre recueil de données à l'aide du score ESSDAI (Annexe 1).

CONCLUSION

L'atteinte du système nerveux dans le syndrome de Gougerot-Sjögren est une pathologie diffuse et pouvant précéder l'apparition de signes plus généraux de la maladie. De ce fait, la pathologie est probablement sous-estimée, et une recherche systématique et orientée devrait être réalisée devant une atteinte focale ou diffuse du SNC.

L'objectif de cette étude était de préciser les caractéristiques de nos patients et de décrire nos pratiques concernant notre prise en charge thérapeutique et l'évolution de nos patients. Sur cette série nous pouvons souligner que :

- Nos patients avaient présenté une atteinte polymorphe telle que décrite dans les cohortes de la littérature.
- Nous améliorerons nos pratiques en systématisant la recherche neurologique, systémique et le suivi de nos patients, notamment avec le score ESSDAI.
- Dans nos pratiques, il existe une tendance en faveur d'un traitement par cyclophosphamide en première intention plutôt que la mise en place d'hydroxychloroquine dans les atteintes centrales.

Pour conclure, il serait nécessaire à l'avenir de réaliser des études sur de plus grandes populations, multi-centriques et en aveugle pour évaluer les thérapeutiques dans cette pathologie tout en assurant une sécurité suffisante sur le risque de complication.

ANNEXE

Annexe 1 : Score ESSDAI activité de la maladie

Le score de chaque domaine se calcule en multipliant le poids du domaine par le niveau d'activité. Le score total est la somme de tous les domaines.

SIGNES GENERAUX 3		
<i>Attention : coter « absence d'activité » les signes généraux non liés à la maladie (fièvre d'origine infectieuse, perte de poids volontaire).</i>		
Absence d'activité [0]	Absence de signes généraux	☐
Activité faible [1]	Fièvre (37.5° à 38.5°C) / sueurs nocturnes modérées ou intermittentes Amaigrissement involontaire (5 à 10%)	☐
Activité modérée [2]	Fièvre importante (>38.5°C) / sueurs nocturnes abondantes Amaigrissement involontaire (>10%)	☐

LYMPHADENOPATHIES 4		
Absence d'activité [0]	Absence d'adénopathie ou de splénomégalie	☐
Activité faible [1]	- Adénopathies ≥1cm (ou ≥2cm dans la région inguinale)	☐
Activité modérée [2]	- Adénopathies ≥2cm (ou ≥3cm dans la région inguinale) - Splénomégalie (cliniquement palpable ou à l'imagerie)	☐
Activité élevée [3]	- Prolifération B maligne actuelle (lymphome, myélome, Waldenström.)	☐

ATTEINTE GLANDULAIRE 2		
<i>Attention : ne pas coter les manifestations glandulaires non liées à la maladie (ex : lithiase, infection...)</i>		
Absence d'activité [0]	Absence d'hypertrophie glandulaire	☐
Activité faible [1]	Hypertrophie glandulaire modérée, avec: - Parotidomégalie (≤ 3cm), - Ou hypertrophie modérée des glandes sous-mandibulaire et lacrymales	☐
Activité modérée [2]	Hypertrophie glandulaire majeure, avec: - Parotidomégalie (>3cm) - ou importante hypertrophie des glandes sous-mandibulaire et lacrymales	☐

ATTEINTE ARTICULAIRE 2		
<i>Attention : ne pas coter les manifestations articulaires non liées à la maladie (ex : arthrose...)</i>		
Absence d'activité [0]	Absence d'atteinte articulaire active	☐
Activité faible [1]	Arthralgies des mains poignets chevilles ou pieds avec dérouillage matinal (>30 min)	☐
Activité modérée [2]	De 1 à 5 synovites sur 28	☐
Activité élevée [3]	≥ 6 synovites sur 28	☐

ATTEINTE CUTANEE 3		
<i>Attention : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires plutôt qu'à une activité de la maladie, ainsi que, les manifestations cutanées non liées à la maladie.</i>		
Absence d'activité [0]	Absence de manifestation cutanée active	☐
Activité faible [1]	Erythème polymorphe	☐
Activité modérée [2]	Vascularite cutanée limitée(y compris les vascularites urticariennes) ou purpura limité aux pieds et chevilles ou lupus cutané sub-aigu.	☐
Activité élevée [3]	Vascularite cutanée diffuse (y compris vascularites urticariennes) ou purpura diffus ou ulcère lié à une vascularite.	☐

ATTEINTE PULMONAIRE 5		
<i>Attention : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires plutôt qu'à une activité de la maladie, ainsi que les manifestations pulmonaires non liées à la maladie (ex : tabac...)</i>		
Absence d'activité [0]	Absence de manifestation pulmonaire active	☐
Activité faible [1]	Toux persistante ou, atteinte bronchique sans anomalie à la radiographie standard. Ou atteinte interstitielle confirmée par l'imagerie : - Sans dyspnée, - Avec EFR normales	☐
Activité modérée [2]	Atteinte pulmonaire modérément active: atteinte interstitielle confirmée au TDM (coupes fines) avec • Dyspnée d'effort (NHYA I, II) • Ou anomalies EFR limitées à : - 70% > DLCO ≥ 40% - ou 80% > CVF ≥ 60%	☐
Activité élevée [3]	Atteinte pulmonaire très active: atteinte interstitielle confirmée au TDM (coupes fines) avec : • Dyspnée de repos (NHYA III, IV) • Ou anomalies EFR avec: - DLCO < 40% - Ou CVF < 60%	☐

ATTEINTE RENALE 5		
<i>Attention : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires plutôt qu'à une activité de la maladie, ainsi que les manifestations néphrologiques non liées à la maladie (Si une biopsie rénale a été réalisée, ce sont les données <u>histologiques</u> qui doivent être prises en compte pour la cotation de l'activité)</i>		
Absence d'activité [0]	Absence d'atteinte rénale active: - Protéinurie < 0.5g/j, pas d'hématurie, pas de leucocyturie, pas d'acidose. - Ou protéinurie ou insuffisance rénale ancienne stable	☐
Activité faible [1]	Atteinte rénale spécifique limitée à : • Acidose tubulaire sans insuffisance rénale • Atteinte glomérulaire : - avec protéinurie (entre 0.5 et 1 g/d) - sans hématurie et sans insuffisance rénale (DFG ≥ 60ml/min)	☐
Activité modérée [2]	Atteinte rénale modérément active : • Acidose tubulaire avec insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min) • Atteinte glomérulaire : - avec protéinurie (entre 0.5 et 1 g/d) - sans hématurie et sans insuffisance rénale (DFG ≥ 60ml/min) • Ou signes histologiques : - glomérulonéphrite extra membranaire - infiltrat interstitiel important	☐
Activité élevée [3]	Atteinte rénale très active : • Atteinte glomérulaire - avec protéinurie > 1.5 g/j - ou hématurie ou insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min) • Ou signes histologiques de : - glomérulonéphrite proliférative - atteinte liée à une cryoglobulinémie	☐

ATTEINTE MUSCULAIRE 6		
<i>Attention : ne pas coter les manifestations musculaires non liées à la maladie (ex : myopathie cortisonique...)</i>		
Absence d'activité [0]	Absence d'atteinte musculaire active	☐
Activité faible [1]	Myosite active avec preuve EMG ou histologique, et : - absence de faiblesse musculaire - ou élévation des CPK (N < CPK ≤ 2N)	☐
Activité modérée [2]	Myosite modérément active avec preuve EMG ou histologique, et : - faiblesse (déficit maximal : 4/5), - ou élévation des CPK (2N < CK ≤ 4N),	☐
Activité élevée [3]	Myosite très active avec preuve EMG ou histologique, et : - faiblesse (déficit ≤ 3/5) - ou élévation des CPK (>4N)	☐

ATTEINTE NEUROLOGIQUE PERIPHERIQUE 5		
<i>Attention : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires plutôt qu'à une activité de la maladie, ainsi que les manifestations neurologiques périphériques non liées à la maladie</i>		
Absence d'activité [0]	Absence d'atteinte neurologique périphérique active	☐
Activité faible [1]	Atteinte neurologique périphérique faiblement active: - Neuropathie axonale sensitive pure (prouvée par l'ENMG) - Névralgie du Trijumeau (V)	☐
Activité modérée [2]	Atteinte neurologique périphérique modérément active prouvée par l'ENMG - Neuropathie axonale sensitivo-motrice pure sans déficit moteur - Neuropathie axonale sensitive pure associée à une cryoglobulinémie - Ganglionopathie avec ataxie modérée - Polyradiculonévrite (PIDC) avec retentissement fonctionnel modéré (déficit moteur maximal 4/5 ou ataxie modérée) Atteinte des nerfs crâniens d'origine périphérique (sauf trijumeau (V))	☐
Activité élevée [3]	Atteinte neurologique périphérique très active prouvée par l'ENMG - Neuropathie axonale sensitivo-motrice pure avec déficit moteur $\leq 3/5$ - Atteinte neurologique périphérique liée à une vascularite (ex : mononévrite multiple...) - Ganglionopathie avec ataxie sévère - Polyradiculonévrite (PIDC) avec retentissement fonctionnel sévère (déficit moteur $\leq 3/5$, ou ataxie sévère)	☐

ATTEINTE NEUROLOGIQUE CENTRALE 5		
<i>Attention : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires plutôt qu'à une activité de la maladie, ainsi que les manifestations neurologiques centrales non liées à la maladie.</i>		
Absence d'activité [0]	Absence d'atteinte neurologique centrale active	☐
Activité modérée [2]	Atteinte neurologique centrale modérément active - atteinte des nerfs crâniens d'origine centrale - névrite optique - lésions de la substance blanche mimant une SEP entraînant des troubles sensitifs ou troubles cognitifs avérés.	☐
Activité élevée [3]	Atteinte neurologique centrale très active - Vascularite cérébrale (par exemple AVC ou AIT) - convulsions - myélite transverse. - méningite lymphocytaire - lésions de la substance blanche mimant une SEP avec déficit moteur	☐

ATTEINTE HEMATOLOGIQUE 2		
<i>Attention : - pour les anémies, les neutropénies et les thrombopénies, seules les cytopénies auto-immunes sont à prendre à compte. Ne pas coter les cytopénies non liées à la maladie (ex : carenciales, ou cytopénies liées aux traitements comme par exemple les lymphopénies induites par le cyclophosphamide)</i>		
Absence d'activité [0]	Absence de cytopénie auto-immune	☐
Activité faible [1]	Cytopénie auto-immune avec: - neutropénie ($1000 < \text{neutrophiles} < 1500/\text{mm}^3$) - ou anémie ($10 < \text{Hémoglobine} < 12\text{g/dl}$) - ou thrombocytopénie ($100.000 < \text{Plaquettes} < 150.000/\text{mm}^3$) Ou lymphopénie ($500 < \text{lymphocytes} < 1000/\text{mm}^3$)	☐
Activité modérée [2]	Cytopénie auto-immune avec: - neutropénie ($500 \leq \text{neutrophiles} \leq 1000/\text{mm}^3$), - ou anémie ($8 \leq \text{Hémoglobine} \leq 10\text{g/dl}$) - ou thrombocytopénie ($50.000 \leq \text{Plaquettes} \leq 100.000/\text{mm}^3$) Ou lymphopénie ($\leq 500/\text{mm}^3$)	☐
Activité élevée [3]	Cytopénie auto-immune avec: - neutropénie (neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$), - ou anémie (Hémoglobine $< 8 \text{ g/dl}$) - ou thrombocytopénie (Plaquettes $< 50.000/\text{mm}^3$),	☐

DOMAINE BIOLOGIQUE 1		
Absence d'activité [0]	Absence des signes biologiques (se trouvant aux niveaux d'activité faible et modérée)	☐
Activité faible [1]	- composant monoclonal - ou hypocomplémentémie (C4 ou C3 ou CH50 bas) - ou hypergammaglobulinémie ou taux d'IgG compris entre 16 et 20 g/L	☐
Activité modérée [2]	- présence d'une cryoglobulinémie - ou hypergammaglobulinémie ou taux d'IgG $> 20 \text{ g/L}$ - ou apparition d'une hypogammaglobulinémie ($< 5 \text{ g/L}$)	☐

Annexe 2 : Thérapeutiques selon la littérature

Tableau : Recommandations thérapeutiques selon The British Society for Rheumatology guideline

Traitement	Maladie de Gougerot-Sjögren	Atteinte systémique neurologique	Niveau de preuve
Corticoïde per os (CTC)	Non en routine	en cas d'échec de l'HC (association avec CP)	IIB / b
Corticoïde IV		pas de donnée	
hydroxychloroquine	6 mg/kg, asthénie, atteinte cutané ou articulaire	pas de donnée	IIA / B
Azathioprine	Non recommandé (effets secondaires)	A considérer	III / C
Méthotrexate	Atteinte articulaire inflammatoire	pas de donnée	IV / D
Mycophénolate mofétil	Non en routine	A considérer	III / C
Ciclosporin A	Non recommandé, sauf articulaire	pas de donnée	III / C
Cyclophosphamide (CP)		A considérer (association avec CTC)	III / C
		A considérer si échec CTC et autres	
Rituximab	Non en routine	immunosuppresseurs	IIB / B
Anti-TNF	Non recommandé		IB / A
Interferon α	Non recommandé		IB / B
		Myosite et neuropathie si échec des autres thérapeutiques	
Immunoglobuline			III / C

Annexe 3 : Tableau 4 bis : Symptomes initiaux

Patient	Année	Symptomes initiaux	diagnostic (année)
1	2001	Trouble sensitif face et membre inférieur droit	2008
2	2012	paraparésie brutale	2012
3	2013	Méningo-encéphalite	2013
4	2010	faiblesse à la marche	2012
5	1998	hémiparésie droite	2002
6	2001	dysesthésies des mains	2007
7	2014	douleurs neuropathiques de la face	2016
8	2011	douleur du bassin et sacro illiaque, suspicion de Gougerot-Sjögren	2011
9	2000	Migraine	2013
10	2012	douleurs neuropathiques diffuses	2013
11	2008	douleurs et troubles sensitifs distaux	2013
12	2016	troubles sensitifs distaux	2016
13	2009	troubles sensitifs distaux	2013
14	1993	trouble de la déglutition et phonation	2003

Annexe 4 : Données biologiques détaillées

Patient	AAN	SSA (U/ml)	SSA-52 (U/ml)	SSA-60 (U/ml)	SSB (U/ml)	RNP (U/ml)	ANCA	Lymphopénie (G/L)
1	1/320	49	-	69	-		-	normale
2	1/1280	240	240	282	18			0,8
3	1/80	-			-			1,3
4	1/160	-			-			normale
5	-							0,8
6	1/640	-	-	61	-			normale
7	1/640	144	144	-	-	235		0,7
8	-							normale
9	1/160							1,2
10	1/160							normale
11	1/320	205	168	-	-		MPO 28 U/ml	0,94
12	-	240	241	-	-		-	normale
13	1/160	-						normale
14	1/640		128 puis 240	71 puis 282	-			normale
Pathologique No.(%)	10 (71%)	5 (35)	5 (35)	4 (28)	1 (7)	1 (7)	1 (7)	6 (42)

Patient	Gammaglobulines (g/l)	Facteur rhumatoïde	SAPL	ACC	Cryoglobuline	CH50	C3	C4
1	normale							
2	normale	-	-		-	normale	normale	normale
3	normale		-	présence			normale	normale
4	normale							
5								
6	normale							
7	19,45							
8						normale	normale	normale
9	normale				présence			
10	normale							
11			-	-	-	normale		
12	normale				-		normale	normale
13								
14	29				-	normale	normale	normale
Pathologique No.(%)	2 (14)			1 (7)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Annexe 5 : Tableau 5 bis

Tableau 4 bis: Données détaillées des atteintes pathologiques à l'ENMG		
Patient	Conclusion ENMG	Valeurs pathologiques
2	normal	
3	Np axonale sensitive distale	MC gauche (3,3 uV), Sural gauche (0 uV)
	Np petites fibres	Diminution RCS main gauche
4	Np axonale sensitivo-motrice distale	Fibulaire moteur gauche (4,4 mV), Médian moteur gauche (5 mV) MC gauche (2,7 uV)
6	normale	
7	Atteintes trigéminales bilatérales	Sensitifs trijumeau non retrouvés Absence de réponse au Blink réflexe atteinte neurogène du masséter gauche : faible amplitude et accéléré, pas d'activité de repos
8	normale	
9	Np axonale sensitive distale Np petites fibres	MC gauche (1,12) Abolition RCS membres inférieurs
10	Np axonale sensitivomotrice distale Petites fibres	Fibulaire moteur gauche (1,18 mV), Médian moteur gauche (0 mV), SPI moteur gauche (3) Sural sensitif gauche (1,94 uV) RCS abolis aux membres inférieurs
11	Np axonale sensitivomotrice distale	Fibulaire moteur gauche (0,73 mV), droit (0,52 mV) Médian sensitif droit, MC sensitif gauche, Radial sensitif droit et Ulnaire sensitif gauche non retrouvé Extenseur propre du gros orteil neurogène riche accéléré
12	Ganglionopathie	Médian sensitif gauche (4,3 uV), MC, radial et sural non retrouvé
13	Np axonale sensitivo-motrice distale	Fibulaire moteur gauche (0,051 mV), SPI moteur droit (0 mV), Ulnaire moteur droit (0,25 mV) Radial sensitif (6,2 uV), Sural sensitif droit (0 uV)
14	Ganglionopathie prédominant au membre supérieur	BCI gauche (1,31 uV), droit (0 uV), médian sensitif droit (3,5 uV), Radial droit et gauche (0 uV), Ulnaire droit (0 uV), MC droit et gauche (0 uV), Sural droit (2,5 uV)

Annexe 6 : Tableau 7 bis données thérapeutiques détaillées des atteintes du SNC

Patiente 1	Myélite 2008	Rechute (myélite) 2012	Rechute (myélite) 2015	2016
	CTC IV : 2 cures	CTC IV : 1 cure		
		CTC PO	↕ après 3 mois non efficacité	
	HC	HC	↕ : non efficacité	
			CP	↕ 5 mois hépatite
				AZA →

Patiente 2	Myélite 2012	Syndrome sec 2013	2016
	CTC IV : 1 cure		
	CP	↕ après 6 mois	
		AZA	↕ avec décroissance progressive

Patiente 3	Méningo- encéphalite et syndrome sec 2013	Rechute (Confusion, trouble de la marche) Février 2014	Rechute (myélite) Juillet 2014	Evolution 2015
	CTC IV : 1 cure 3 jours		CTC IV : 1 cure 5 jours	
	CTC PO : 1 mg/kg puis diminution à 20 mg/jr		Augmentation	↕
		CP		↕ 9 cures
				MM →

Patient 4	Déficit moteur des 2 membres inférieurs avec syndrome pyramidal 2012	Rechute 2013	Rechute 2014	Evolution 2015
	HC		↕	
		CTC PO		↕
			CP	↕ après 6 cures
				AZA →

Patiente 5	Hémiplésie droite brutale en 1998 1998	Aggravation clinico- radiologique, majoration de la charge lésionnelle 2002	2004	Rechute clinique et radiologique 2006	2007	2010
		CTC IV : 1 cure		CTC IV : 1 cure		
		CTC PO	↘ puis ↕			
			HC	↕		
					MTX	↕ pour néoplasie mammaire

Patiente 6	Myélite Fin 2008	Début 2009	2010	Rechutes à répétition 2012
	CTC IV : 1 cure			CTC IV : plusieurs cures
		CTC PO		↘ et relai hydrocortison e
			HC	↕
				CP
				↕ après 6 mois

AZA : Azathioprine ; CP : Cyclophosphamide ; CTC : Corticoïde ; MM : Mycophénolate mofétil ;
 MYX : Methotrexate

Annexe 7 : Tableau 7 tiers, données détaillées des thérapeutiques dans les atteintes périphériques

Patiente 7	Atteinte du V 2012	2016	
	HC	↕ par la patiente	

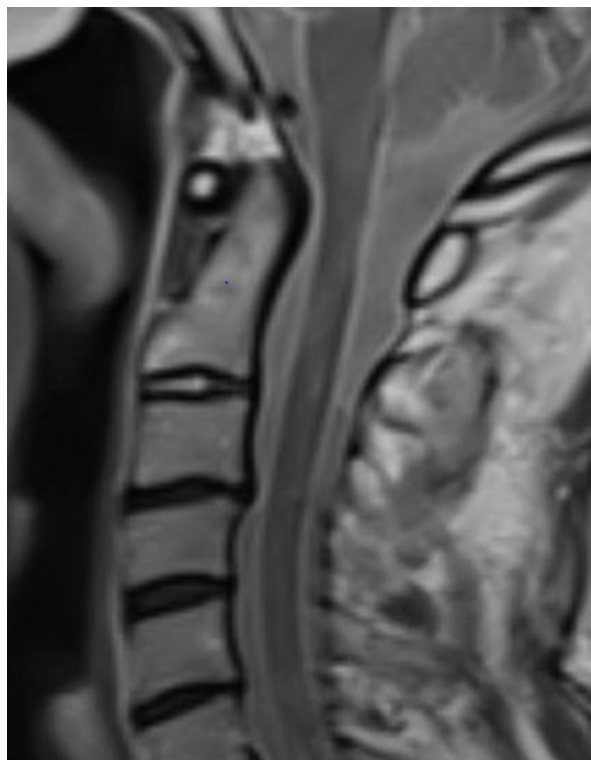
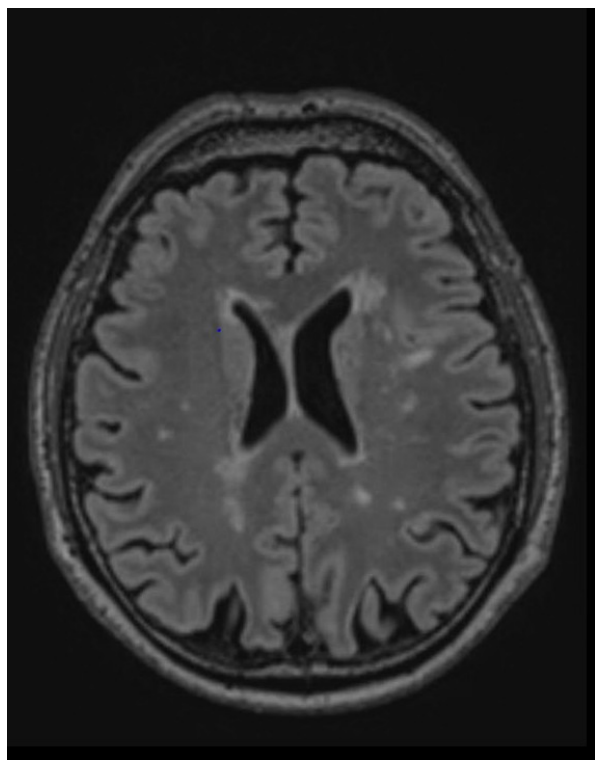
Patiente 8	Douleurs articulaires 2011	Atteinte du V 2015	2015
	HC	↕ suspicion de rétinopathie	
	CTC PO		→

Patiente 11	Symptômes sensitifs 2008	Neuropathie axonale 2012	2015
		CTC PO 0,5 mg/kg	Perte de suivi

Patiente 12	Symptômes sensitifs 2014	Ganglionopathie 2016	
		Ig IV	5 mois puis ↕ pour toxidermie
			CTC PO →

CTC : Corticoïdes ; HC : Hydroxychloroquine ; Ig : Immuno globulines

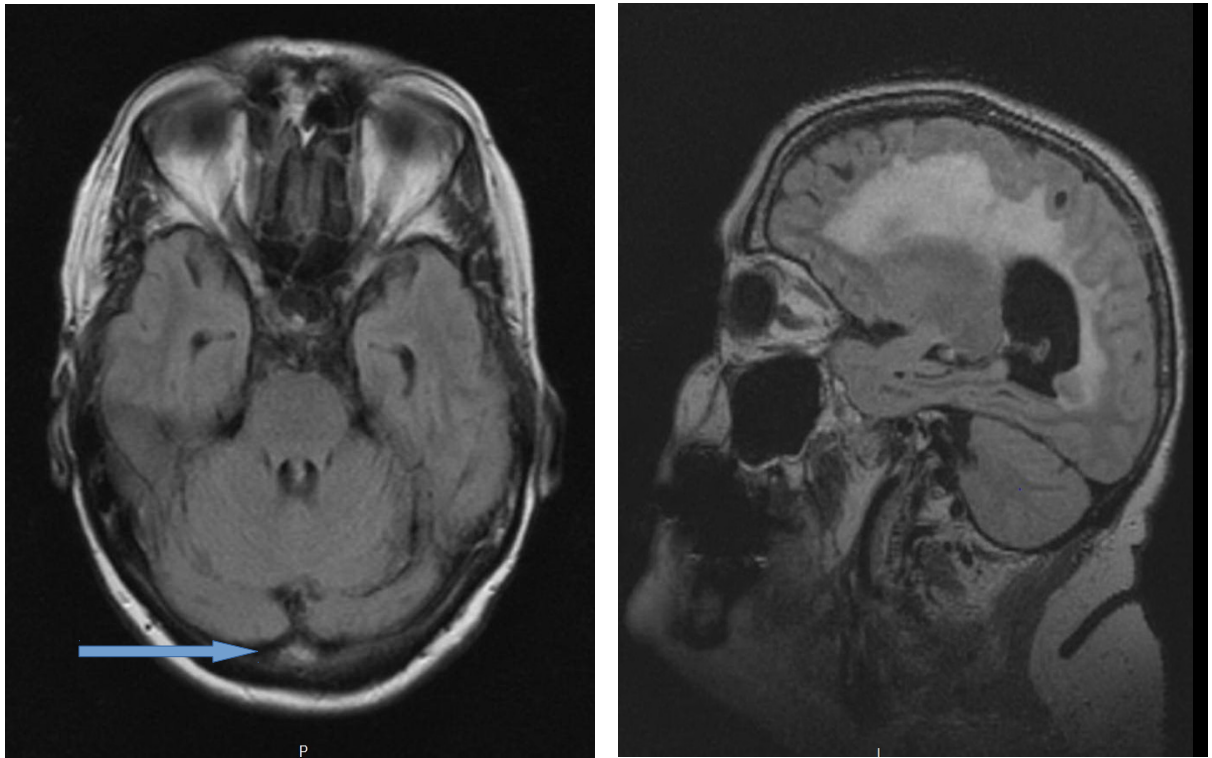
Annexe 8 : Exemples d'atteintes radiologiques



Hypersignaux cérébraux et médullaires : patient 4



Hypersignaux du cône médullaire : patient 6



Prise de contraste méningé, hypersignaux péri-calleux et hydrocéphalie : patient 3

BIBLIOGRAPHIE

1. Morreale M, Marchione P, Giacomini P, Pontecorvo S, Marianetti M, Vento C, et al. Neurological Involvement in Primary Sjögren Syndrome: A Focus on Central Nervous System. PLoS ONE [Internet]. 20 janv 2014 [cité 6 mars 2018];9(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3896357/>
2. Sjogren H. Keratoconjunctivitis sicca and chronic polyarthritis. Acta Med Scand. 10 juin 1948;130(5):484-8.
3. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. Clin Epidemiol. 30 juill 2014;6:247-55.
4. Alexander E. Central nervous system disease in Sjögren's syndrome. New insights into immunopathogenesis. Rheum Dis Clin North Am. août 1992;18(3):637-72.
5. Lafitte C. [Neurologic manifestations of primary Gougerot-Sjögren syndrome]. Rev Neurol (Paris). oct 1998;154(10):658-73.
6. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. Medicine (Baltimore). juill 2008;87(4):210-9.
7. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. Ann Intern Med. déc 1978;89(6):888-92.
8. Oeil et pathologie générale - J.FLAMANT, D.STORCK - 9782225856037 Elsevier / masson, Société Française d'Ophtalmologie Ophtalmologie [Internet]. [cité 15 août 2018]. Disponible sur: https://www.unitheque.com/Livre/elsevier_-_masson/Societe_Francaise_d_Ophtalmologie/Oeil_et_pathologie_generale-1370.html
9. Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 16 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9825745>
10. Management of patients presenting with Sjogren's syndrome. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 16 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16979538>
11. Arthropathie de Jaccoud : à propos de 4 cas [Internet]. [cité 16 août 2018]. Disponible sur: <http://www.rhumatologie.asso.fr/data/ModuleProgramme/PageSite/2009-1/Resume/4619.asp>
12. Manoussakis MN, Kapsogeorgou EK. The role of intrinsic epithelial activation in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. J Autoimmun. nov 2010;35(3):219-24.
13. Epithelial HLA-DR expression and T lymphocyte subsets in salivary glands in Sjögren's syndrome. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 16 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3907899>
14. HLA-DR expression by labial minor salivary gland tissues in Sjögren's syndrome. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 16 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3527087>

15. Spachidou MP, Bourazopoulou E, Maratheftis CI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, et al. Expression of functional Toll-like receptors by salivary gland epithelial cells: increased mRNA expression in cells derived from patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol*. mars 2007;147(3):497-503.
16. Defective feedback regulation of NF-kappaB underlies Sjogren's syndrome in mice with mutated kappaB enhancers of the IkappaBalpha promoter. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 16 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20696914>
17. The Th1/Th2 cytokine balance changes with the progress of the immunopathological lesion of Sjogren's syndrome. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 16 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12067313>
18. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's synd... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 16 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21715359>
19. Espinosa A, Zhou W, Ek M, Hedlund M, Brauner S, Popovic K, et al. The Sjogren's syndrome-associated autoantigen Ro52 is an E3 ligase that regulates proliferation and cell death. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 mai 2006;176(10):6277-85.
20. The Ro autoantigen binds misfolded U2 small nuclear RNAs and assists mammalian cell survival after UV irradiation. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 20 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14680639>
21. Autoantigen La promotes efficient RNAi, antiviral response, and transposon silencing by facilitating multiple-turnover RISC catalysis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 20 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22055194>
22. Grölz D, Bachmann M. The nuclear autoantigen La/SS-associated antigen B: one gene, three functional mRNAs. *Biochem J*. 1 avr 1997;323(Pt 1):151-8.
23. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya J-M. HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev*. févr 2012;11(4):281-7.
24. Fox RI, Pearson G, Vaughan JH. Detection of Epstein-Barr virus-associated antigens and DNA in salivary gland biopsies from patients with Sjogren's syndrome. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 nov 1986;137(10):3162-8.
25. Primary Sjögren's syndrome with antibodies to HTLV-I: clinical and laboratory features. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 20 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1352097>
26. Couderc LJ, Desgranges C, Coste J, Caubarrere I, Clauvel JP. Antibodies to HTLV-I in Sjögren's syndrome. *Lancet Lond Engl*. 7 janv 1995;345(8941):72.
27. Androgen influence on lacrimal gland apoptosis, necrosis, and lymphocytic infiltration. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 20 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10067962>
28. Androgens and integrins in salivary glands in Sjogren's syndrome. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 20 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20436081>

29. Ishimaru N, Arakaki R, Watanabe M, Kobayashi M, Miyazaki K, Hayashi Y. Development of autoimmune exocrinopathy resembling Sjögren's syndrome in estrogen-deficient mice of healthy background. *Am J Pathol.* oct 2003;163(4):1481-90.
30. Shim G-J, Warner M, Kim H-J, Andersson S, Liu L, Ekman J, et al. Aromatase-deficient mice spontaneously develop a lymphoproliferative autoimmune disease resembling Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 24 août 2004;101(34):12628-33.
31. Low salivary dehydroepiandrosterone and androgen-regulated cysteine-rich secretory protein 3 levels in Sjögren's syndrome. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 20 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17665393>
32. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos H, Alexander E, Carsons S, 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.* juin 2002;61(6):554-8.
33. Zeev MS-B, Miller DD, Latkany R. Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 20 mars 2014;8:581-90.
34. L'examen clinique du film lacrymal. /data/revues/01815512/00220004/461/ [Internet]. 8 mars 2008 [cité 9 mars 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/111185#JFO-05-1999-22-4-01815512623837-101019-ART9-ILL3>
35. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol.* sept 1968;21(5):656-60.
36. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, Bombardieri M, Brown RM, Morgan P, et al. Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* juill 2017;76(7):1161-8.
37. Speight PM, Kaul A, Melsom RD. Measurement of whole unstimulated salivary flow in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* avr 1992;51(4):499-502.
38. Aoun G, Nasseh I, Berberi A. Evaluation of the oral component of Sjögren's syndrome: An overview. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6(4):278-84.
39. Diagnostic Approaches to Sjögren's syndrome: a Literature Review and Own Clinical Experience. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 9 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Diagnostic+approaches+to+Sj%C3%B6gren%27s+syndrome%3A+A+literature+review+and+own+clinical+experience>.
40. Seror R, Ravaud P, Bowman S, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* juin 2010;69(6):1103-9.
41. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open.* 1 févr 2015;1(1):e000022.
42. Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 16 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12898241>

43. Del Papa N, Vitali C. Management of primary Sjögren's syndrome: recent developments and new classification criteria. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. févr 2018;10(2):39-54.
44. Barnes D, Hammans SR, Legg NJ. Chronic relapsing inflammatory polyneuropathy complicating sicca syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janv 1988;51(1):159-60.
45. Bakchine S, Duyckaerts C, Hassine L, Chaunu MP, Turell E, Wechsler B, et al. [Central and peripheral neurologic lesions in primary Gougerot-Sjögren syndrome. Clinicopathological study of a case]. *Rev Neurol (Paris)*. 1991;147(5):368-75.
46. Pou Serradell A, Viñas Gaya J. [3 cases of rare peripheral neuropathies associated with primary Gougerot-Sjögren syndrome]. *Rev Neurol (Paris)*. 1993;149(8-9):481-4.
47. Gottenberg J-E, Cinquetti G, Larroche C, Combe B, Hachulla E, Meyer O, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis*. juin 2013;72(6):1026-31.
48. The treatable dementia of sjögren's syndrome - Caselli - 1991 - *Annals of Neurology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 25 août 2018]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.410300117>
49. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, Sutcliffe N, Hackett KL, Barone F, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatol Oxf Engl*. 01 2017;56(10):e24-48.
50. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 15 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11393497>
51. Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain*. 1 nov 2005;128(11):2518-34.
52. Kaplan G. [Gougerot-Sjögren syndrome. Diagnostic criteria and therapeutic methods]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 19 juin 1999;28(22):1202-8.
53. Nicolas X, Ansart S, Berre RL, Pennec YL. Syndrome de Gougerot- Sjögren primitif : problèmes diagnostiques et thérapeutiques. 2004;10:8.
54. Soliotis F, Mavragani C, Moutsopoulos H. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. juin 2004;63(6):616-20.
55. Escudero D, Latorre P, Codina M, Coll-Cantí J, Coll J. Central nervous system disease in Sjögren's syndrome. Vol. 146. 1995. 239 p.
56. Wise CM, Agudelo CA. Optic neuropathy as an initial manifestation of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1988;15(5):799-802.
57. Delalande S, de Seze J, Fauchais A-L, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic Manifestations in Primary Sjögren Syndrome: A Study of 82 Patients. *Medicine (Baltimore)*. sept 2004;83(5):280.

58. Visser LH, Koudstaal PJ, van de Merwe JP. Hemiparkinsonism in a patient with primary Sjögren's syndrome. A case report and a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* juin 1993;95(2):141-5.
59. Primary sjogren's syndrome associated with systemic necrotizing vasculitis: a fatal case - Sato - 1987 - Arthritis & Rheumatism - Wiley Online Library [Internet]. [cité 25 août 2018]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780300620>
60. Malinow KL, Molina R, Gordon B, Selnes OA, Provost TT, Alexander EL. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med.* sept 1985;103(3):344-50.
61. Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, Pradat-Diehl P, Picq C, Salachas F, et al. Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *J Neurol.* juill 2001;248(7):577-84.
62. Créange A, Laplane D, Habib K, Attal N, Assuérus V. [Dementia disclosing primary Gougerot-Sjögren syndrome]. *Rev Neurol (Paris).* 1992;148(5):376-80.
63. Pierot L, Sauve C, Leger JM, Martin N, Koeger AC, Wechsler B, et al. Asymptomatic cerebral involvement in Sjögren's syndrome: MRI findings of 15 cases. *Neuroradiology.* 1993;35(5):378-80.
64. Sène D, Cacoub P, Authier F-J, Haroche J, Créange A, Saadoun D, et al. Sjögren Syndrome-Associated Small Fiber Neuropathy. *Medicine (Baltimore).* sept 2013;92(5):e10-8.
65. de Seze J, Delalande S, Fauchais A-L, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Myelopathies secondary to Sjögren's syndrome: treatment with monthly intravenous cyclophosphamide associated with corticosteroids. *J Rheumatol.* avr 2006;33(4):709-11.
66. Danieli MG, Pettinari L, Morariu R, Monteforte F, Logullo F. Intravenous Immunoglobulin and Mycophenolate Mofetil for Long-Standing Sensory Neuronopathy in Sjögren's Syndrome. *Case Rep Immunol.* 2012;2012:186320.
67. Khedher M, Said F, Lamoulou M, Ben Ghorbel I, Ben Salem T, Khanfir M, et al. La neurosarcoïdose : à propos de 21 cas. *Rev Médecine Interne.* 1 déc 2017;38:A129.
68. Hebel R, Dubaniewicz-Wybieralska M, Dubaniewicz A. [Neurosarcoidosis - diagnosis, clinical picture and therapy]. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek.* 27 mars 2018;44(261):130-4.
69. Masson E. Neuro-Behçet [Internet]. EM-Consulte. [cité 20 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/224233/neuro-behcet>
70. Miller JJ, Venna N, Siva A. Neuro-Behçet disease and autoinflammatory disorders. *Semin Neurol.* sept 2014;34(4):437-43.
71. Dyk T, Sowińska J, Frydrych K. [Neurological forms of systemic lupus erythematosus (neuro-lupus)]. *Pol Tyg Lek Wars Pol* 1960. 1 juill 1968;23(27):1027-9.
72. Netgen. Atteintes neurologiques centrales du lupus érythémateux systémique [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 20 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-337/Atteintes-neurologiques-centrales-du-lupus-erythemateux-systemique>
73. Haneji N, Nakamura T, Takio K, Yanagi K, Higashiyama H, Saito I, et al. Identification of

alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjögren's syndrome. Science. 25 avr 1997;276(5312):604-7.

74. Dubucquoi S. Anticorps anti-alpha fodrine : place dans le diagnostic des syndromes de Sjögren. Rev Médecine Interne. 1 févr 2005;26(2):85-7.

Titre de Thèse :

Syndrome de Gougerot-Sjögren et atteinte neurologique : à propos de 14 cas.

RESUME (10 lignes)

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie auto-immune touchant principalement les glandes exocrines mais aussi le système nerveux dans 20 % des cas. Le diagnostic peut être difficile et la conduite à tenir peu documentée. Notre étude rétrospective de 14 patients, pris en charge au CHU de Nantes, a pour objectif de décrire nos patients, notre prise en charge et l'évolution sous traitement. Il en ressort que la mise en place précoce d'un traitement par cyclophosphamide semble favorable sur l'évolution des patients par rapport à un traitement par hydroxychloroquine ou corticoïde dans l'atteinte du système nerveux central. La systématisation de la description de nos patients par l'intermédiaire du score ESSDAI permettrait à l'avenir une meilleure description et prise en charge globale de nos patients.

MOTS-CLES :

Syndrome de Gougerot-Sjögren, myélopathies, méningoencéphalite, polyneuropathies, neuropathies des petites fibres, thérapeutique.