

## Quel est le score échographique des glandes salivaires le plus efficace pour diagnostiquer un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif ou secondaire ?

Amélie Martel<sup>1,2</sup>, Guillaume Coiffier<sup>3,4</sup>, Aurore Bleuzen<sup>2,5</sup>, Jean Goasguen<sup>6</sup>, Michel de Bandt<sup>7</sup>, Christophe Deligny<sup>8</sup>, Julie Magnant<sup>1,2</sup>, Nicole Ferreira<sup>1,2</sup>, Elisabeth Diot<sup>1,2</sup>, Aleth Perdriger<sup>3,4</sup>, François Maillot<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Internal Medicine Department, 37000Tours,

<sup>2</sup> François-Rabelais University of Tours, 37000 Tours, France.

<sup>3</sup> Rheumatology Department, 35203 Rennes France

<sup>4</sup>INSERM UMR 1241 University of Rennes 1, 35203 Rennes France.

<sup>5</sup> Medical Imaging Department, 37000 Tours, France

<sup>6</sup> Medical Imaging Department, 97200 Fort de France, Martinique, France

<sup>7</sup> Rheumatology Department, 97200 Fort de France, Martinique, France

<sup>8</sup> Internal Medicine Department, 97200 Fort de France, Martinique, France

**Auteur correspondant** : Guillaume Coiffier, Rheumatology Department, Hôpital Sud, 16 boulevard de Bulgarie, BP90347, 35203 Rennes Cedex 2, France

E-mail : guillaume.coiffier@chu-rennes.fr.

Téléphone : +33 2 99 26 71 40.

## Résumé

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

**Méthodes :** étude transversale multicentrique sur 97 patients présentant un syndrome sec clinique. Le SGSp (n = 39) et le SGSs (n = 22) remplissaient les critères de classification du groupe de consensus américano-européen (AECG, *American-European Consensus Group*). Les témoins (n = 36) étaient des patients présentant un syndrome sec mais ne remplissant pas les critères de l'AECG. L'échostructure des quatre glandes salivaires principales a été évaluée selon quatre méthodes : le score de Salaffi (0-16), le score de Jousse-Joulin (0-4), le score de Hocevar (0-48) et le score de Milic (0-12).

**Résultats :** les résultats médians des scores échographiques étaient plus élevés dans les groupes SGSp et SGSs que chez les témoins ( $p < 0,001$ ). Selon les courbes ROC et le rapport de vraisemblance positif (RV+), les quatre scores ont montré une bonne performance diagnostique pour le SGSp et le SGSs. L'aire sous la courbe (ASC) du SGSp et du SGSs était respectivement de 0,891 (IC 95 % 0,812-0,970) et de 0,824 (IC 95 % 0,695-0,954) pour le score de Hocevar, de 0,885 (IC 95 % 0,804-0,965) et de 0,808 (IC 95 % 0,673-0,943) pour le score de Milic, de 0,915 (IC 95 % 0,848-0,982) et de 0,844 (IC 95 % 0,724-0,965) pour le score de Salaffi et de 0,897 (IC 95 % 0,821-0,973) et de 0,851 (IC 95 % 0,735-0,968) pour le score de Jousse-Joulin.

Cette étude a mis en évidence une reproductibilité interobservateur intéressante ( $\kappa = 0,714 \pm 0,131$ ) de l'évaluation échographique, avec un accord entre les lecteurs de 85,7 % pour la détermination du caractère pathologique des glandes salivaires.

**Conclusion :** l'échographie des glandes salivaires est une procédure d'imagerie simple, non invasive et performante pour le diagnostic du SGSp et du SGSs selon les scores de Salaffi, de Milic et de Jousse-Joulin.

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

## 1. Introduction

Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (SGSp) est une maladie auto-immune chronique caractérisée par une infiltration lymphocytaire et par la destruction des glandes salivaires et lacrymales provoquant une sécheresse buccale (xérostomie) et oculaire (xérophtalmie) par perte des fonctions glandulaires. Ce tableau clinique s'accompagne souvent d'asthénie et d'arthralgie inflammatoire. Près d'un tiers des patients présente une atteinte systémique incluant des troubles pulmonaires, rénaux, neurologiques, rhumatologiques, vasculaires ou lymphatiques. Le SGSp est l'affection systémique associée à la plus forte incidence de lymphome non hodgkinien (LNH) [1,2]. Les anticorps anti-SSA/SSB sont les marqueurs biologiques les plus spécifiques, mais on ne les retrouve que dans 50 à 75 % des diagnostics de SGSp. Les anticorps antinucléaires, présents dans 80 % des SGSp, et le facteur rhumatoïde, identifié dans 40 à 75 % des SGSp, sont des marqueurs non spécifiques que l'on peut retrouver dans d'autres maladies auto-immunes systémiques [3-5]. Le syndrome de Gougerot-Sjögren est considéré comme secondaire (SGSs) lorsqu'il s'accompagne d'autres connectivites.

Comme pour d'autres affections systémiques, il n'existe pas un seul test diagnostique spécifique. Le diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren s'appuie sur une série de symptômes cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques. Les critères de classification les plus utilisés, proposés par le groupe de consensus américano-européen (AECG) en 2002 [6], sont appliqués pour définir et standardiser le diagnostic du SGS primitif et secondaire. Figurant parmi ces critères, les examens morphologiques tels que la sialographie des parotides et la scintigraphie des glandes salivaires sont aujourd'hui rarement employés dans la pratique clinique en raison de l'exposition aux rayons pour la sialographie et de la faible spécificité de la scintigraphie [7]. Le caractère non invasif, économique, sans irradiation et accessible de l'échographie en fait une technique d'imagerie attrayante qui permet en outre une évaluation morphologique. L'échographie des glandes salivaires majeures (deux parotides et deux sous-mandibulaires) s'est développée au cours des vingt dernières années. Plusieurs études ont montré qu'elle fournissait des informations similaires à celles obtenues par sialographie, avec un examen considérablement moins invasif [7,8]. Des études sur l'IRM ont conclu à une performance diagnostique élevée [9-11] et à une bonne corrélation entre IRM des parotides et échographie des glandes salivaires (coefficient d'accord kappa 0,87) [9]. La disponibilité insuffisante et le coût élevé de cette technique ne permettent toutefois pas de l'utiliser à des fins diagnostiques, la réservant à l'exploration de lésions glandulaires suspectes.

Avec l'échographie en mode B, la caractéristique pathogène la plus spécifique du SGS est l'hétérogénéité du parenchyme glandulaire. Depuis le premier score échographique, proposé par De Vita *et al.* [12], plusieurs autres scores ont été mis au point, avec différents critères : taille des glandes, régularité des contours, clarté du bord postérieur de la glande, présence de zones hypo-échogènes, bandes échogènes et taille des kystes. Le fait qu'il n'existe aucun score consensuel pour le diagnostic du SGS constitue ainsi l'une des principales limites de l'utilisation de l'échographie des glandes salivaires dans la pratique clinique. Par ailleurs, peu d'études ont évalué cette méthode d'imagerie pour le diagnostic du SGSs. Enfin, l'inconvénient majeur de l'échographie est qu'elle dépend de l'opérateur, et il existe actuellement peu de données disponibles sur la reproductibilité inter- et intra-observateur.

Notre objectif était de comparer la performance diagnostique de quatre scores échographiques pour le SGSp et le SGSs et d'évaluer la reproductibilité inter- et intra-observateur de l'échographie des glandes salivaires.

## 2. Méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale multicentrique menée dans trois hôpitaux universitaires français (Rennes, Tours et Fort-de-France).

### 2.1. Patients

Tous les patients inclus présentaient un syndrome sec oculaire et/ou buccal. Un diagnostic de SGSp ou de SGSs avait déjà été posé pour certains d'entre eux selon les critères de l'AECG. Pour d'autres, une suspicion de SGS faisait l'objet d'examen supplémentaires. Le groupe témoin était constitué de patients présentant un syndrome sec mais ne remplissant pas les critères de l'AECG. L'inclusion s'est déroulée entre janvier 2014 et novembre 2016, dans les services de rhumatologie au CHU de Rennes et de médecine interne à Tours et à Fort-de-France. Tous les patients ont été informés des objectifs et de la procédure de l'étude et ont donné leur consentement pour y participer. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local de l'hôpital universitaire de Rennes.

Les critères d'exclusion étaient : **ablation chirurgicale de glandes salivaires majeures** ( $\geq 2$  sur 4), maladie du greffon contre l'hôte, antécédents de sarcoïdose, radiothérapie cervico-faciale, hépatite C et infection par HLTV-1 ou VIH.

La prise de médicaments provoquant des symptômes secs n'a pas été considérée comme un facteur d'exclusion car elle n'interfère pas avec les résultats de l'échographie des glandes salivaires.

## 2.2. Évaluations cliniques et histopathologiques et analyses biologiques

Un questionnaire standardisé noté de 1 à 6 a été utilisé pour évaluer la sévérité du syndrome sec subjectif [Annexe A, Doc S1 ; voir le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article]. L'âge, le sexe, la durée d'évolution des symptômes secs (< 5 ans, entre 5 et 10 ans, > 10 ans), les médicaments induisant un syndrome sec et le tabagisme actif ont été consignés. Le test de Schirmer (anormal si  $\leq 5$  mm/5 min), une évaluation du flux salivaire (anormale si  $\leq 0,5$  g/5 min) et une biopsie des glandes salivaires labiales mineures (anormale si grade 3 ou 4 dans la classification de Chisholm et Mason ou focus score  $\geq 1$  [13]) ont été réalisés chez les patients qui n'avaient pas encore subi ces examens. Pour les autres, les résultats ont été récupérés dans les dossiers médicaux.

Les taux d'anticorps anti-SSA/SSB, d'anticorps antinucléaires (AAN) et de facteur rhumatoïde (FR) et les résultats de l'électrophorèse des protéines sanguines ont été extraits des dossiers médicaux ou recherchés au cours de l'exploration du syndrome sec.

## 2.3. Échographie des glandes salivaires majeures

Un examen des glandes salivaires parotides et sous-mandibulaires a été réalisé sur chaque patient inclus afin d'évaluer les quatre scores échographiques, chaque centre utilisant un échographe différent (Philips, General Electrics et Esaote). L'acquisition des images des glandes salivaires a été faite dans les plans transverse et longitudinal avec une sonde linéaire de 5-18 MHz. Les symptômes cliniques et le diagnostic étaient inconnus des trois examinateurs : un rhumatologue à Rennes (GC) et un radiologue à Tours (AB) et à Fort-de-France (JG) ayant respectivement cinq, quinze et vingt ans de pratique de l'échographie des glandes salivaires. Quatre scores échographiques ont été sélectionnés pour cette étude en raison de leur performance diagnostique décrite dans la littérature : Salaffi (0-16) [14], Jousse-Joulin (0-4) [15], Hocevar (0-48) [16] et Milic (0-12) [17] (*figure 1 et annexe A, doc S1*). Les quatre scores proposent différentes descriptions pour l'évaluation du parenchyme glandulaire, avec plusieurs items (zones hypo-échogènes, bandes échogènes, kystes, clarté des bords glandulaires). Le score de Milic est une méthode simplifiée utilisant un seul de ces éléments : l'hétérogénéité du parenchyme. Le score de Salaffi évalue tous ces critères mais de manière moins précise que le score de Hocevar. Enfin, le score de Jousse-Joulin évalue la taille des kystes et la présence de bandes échogènes. Une lecture centralisée des images échographiques a été réalisée pour tous les patients inclus afin de calculer les quatre scores (GC).

Les examinateurs de Rennes (GC) et de Tours (AB) ont effectué une seconde lecture de leurs images quelques mois après la première pour évaluer la reproductibilité intra-observateur du score de Salaffi. L'examineur de Rennes (GC) a réalisé une nouvelle lecture de toutes les images du centre de Tours pour déterminer la

reproductibilité interobservateur des scores de Milic et de Salaffi. En cas de divergence entre les résultats obtenus à Tours et à Rennes, le score établi par l'examineur de Rennes (GC) a été utilisé.

#### 2.4. Analyse statistique

Le logiciel d'analyse statistique utilisé était SPSS Statistics 19.0. La sensibilité, la spécificité et le rapport de vraisemblance positif (RV+) de l'échographie des glandes salivaires pour le diagnostic du SGS ont été calculés en utilisant les critères de l'AECG comme référence. Les courbes ROC ont été établies en calculant la sensibilité et la spécificité des différents scores échographiques dans les groupes SGSp et SGSs. L'aire sous la courbe (ASC) a été déterminée pour chaque score. L'ASC a également servi à l'évaluation de la performance diagnostique. Nous avons aussi calculé le seuil optimal pour chaque score, c'est-à-dire le résultat pour la sensibilité et de la spécificité était la plus élevée et le RV+ était le plus significatif pour le diagnostic du SGS. L'accord intra- et interobservateur pour les résultats de l'échographie a été évalué par le test non paramétrique kappa de Cohen. Le test non paramétrique de Kruskal-Wallis a été utilisé pour la comparaison des variables continues. La méthode du chi-2 ajustée par Bonferroni a été appliquée pour comparer les variables qualitatives. Les différences ont été considérées comme significatives pour  $p < 0,05$ .

### 3. Résultats

#### 3.1. Caractéristiques de la population étudiée

Cinq patients ont été exclus (trois ne se sont pas rendus à la consultation d'échographie, un patient n'avait pas le questionnaire et un patient est décédé). Au total, 97 patients ont été inclus dans l'analyse. Trente-neuf remplissaient les critères de diagnostic de l'AECG pour le SGSp et 22 remplissaient ces critères pour le SGSs (9 patients présentaient un lupus systémique, 9 une polyarthrite rhumatoïde, 2 une sclérodémie systémique et 2 un syndrome de Sharp). Trente-six patients témoins présentaient des symptômes secs sans remplir les critères de l'AECG (13 patients avaient une connectivité associée et 23 n'avaient aucune maladie systémique associée).

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes quant à l'âge moyen, au sexe, au tabagisme et à la prise de médicaments causant un syndrome sec (tableau 1).

#### 3.2. Comparaison des quatre scores échographiques (tableau 2)

Le résultat médian de chacun des quatre scores échographiques (Salaffi, Hocevar, Milic, Jousse-Joulin) était significativement plus élevé dans les groupes SGSp et SGSs que chez les témoins ( $p < 0,001$ ). Les scores médians étaient plus élevés dans le groupe SGSp que dans le groupe SGSs, mais la différence n'était pas significative.

#### 3.3. Comparaison de la performance diagnostique des quatre scores pour le SGSp (figure 2)

La meilleure performance diagnostique était celle du score de Salaffi avec une ASC de 0,915 (IC 95 % 0,848-0,982), suivi du score de Jousse-Joulin avec une ASC de 0,897 (IC 95 % 0,821-0,973), du score de Hocevar avec 0,891 (IC 95 % 0,812-0,970) et du score de Milic avec une ASC de 0,885 (IC 95 % 0,804-0,965). Le RV+ était significatif ( $> 11,0$ ) pour les scores de Milic, Salaffi et Jousse-Joulin.

#### 3.4. Comparaison de la performance diagnostique des quatre scores échographiques pour le SGSs (figure 3)

La meilleure performance était celle du score de Jousse-Joulin avec une ASC de 0,851 (IC 95 % 0,735-0,968), suivi du score de Salaffi avec une ASC de 0,844 (IC 95 % 0,724-0,965), du score de Hocevar avec une ASC de 0,824 (IC 95 % 0,695-0,954) et du score de Milic avec une ASC de 0,808 (IC 95 % 0,673-0,943). La sensibilité était de 65 % pour les scores de Hocevar, Milic et Salaffi, avec des seuils optimaux respectifs  $\geq 18$ , 3 et 7. Le score de Jousse-Joulin avait un seuil optimal  $\geq 2$ , avec une sensibilité de 50 %. La spécificité des quatre scores était excellente, comprise entre 91,7 % et 94,4 %. Le RV+ n'était significatif ( $> 11,0$ ) que pour les scores de Milic et de Salaffi.

### 3.5. Reproductibilité du diagnostic échographique

La reproductibilité interobservateur a été calculée pour les scores de Salaffi et de Milic pour 28 patients. Les résultats indiquaient une faible reproductibilité pour la mesure exacte des scores de Salaffi et de Milic, soit respectivement  $0,274 \pm 0,083$  et  $0,173 \pm 0,069$ . En revanche, la reproductibilité interobservateur était meilleure lorsqu'il s'agissait de déterminer le caractère pathologique à l'échographie en fonction du seuil optimal. Pour le score de Salaffi, le coefficient kappa de l'accord interobservateur était de  $0,714 \pm 0,131$  avec un seuil optimal  $\geq 7$ . Pour le score de Milic, le coefficient kappa était de  $0,721$  avec un seuil optimal  $\geq 3$ . L'accord entre les lecteurs pour la détermination du caractère pathologique à l'échographie était de 24/28 (85,7 %).

La reproductibilité intra-observateur du score de Salaffi a été évaluée pour 79 patients. Le résultat indiquait une faible reproductibilité intra-observateur pour la mesure exacte du score de Salaffi ( $0,516 \pm 0,098$  [AB] et  $0,412 \pm 0,064$  [GC]). La reproductibilité intra-observateur était toutefois meilleure pour déterminer le caractère pathologique à l'échographie selon le seuil optimal. Le coefficient kappa de l'accord était de  $0,68 \pm 0,127$  (GC) et de  $0,714 \pm 0,132$  (AB).

## 4. Discussion

Notre étude confirme la performance diagnostique élevée de l'échographie des glandes salivaires pour discriminer les patients atteints de SGSp, de SGSs et les témoins avec trois scores échographiques (Milic, Salaffi et Jousse-Joulin). Les résultats médians étaient significativement plus élevés dans les groupes SGSp et SGSs que chez les témoins. Les scores de Milic, Salaffi et Jousse-Joulin étaient significatifs et cliniquement pertinents (RV+  $> 11,0$ ) pour le diagnostic du SGSp. Le RV+ était également supérieur à 11 pour le diagnostic du SGSs avec les scores de Milic et de Salaffi.

Pour le diagnostic du SGSp, les seuils optimaux et l'ASC étaient en accord avec de précédentes études sur trois scores (Jousse-Joulin, Hocevar et Salaffi). Jousse-Joulin *et al.* [15] ont également établi un seuil optimal  $\geq 2$ , avec une ASC inférieure (0,817) à celle de notre étude (0,897). Dans l'étude de Hocevar *et al.* [16], le seuil optimal était le même et l'ASC de  $0,860 \pm 0,031$ , à peine inférieure à notre résultat de 0,891. Zhang *et al.* [18] ont utilisé le score de Salaffi et identifié le même seuil optimal  $\geq 7$ , avec une ASC de 0,939 légèrement supérieure à celle de notre étude (0,915). En revanche, nous avons constaté une différence de résultats pour le système simplifié de Milic *et al.* [17]. L'ASC était de  $0,96 \pm 0,01$ , avec un seuil optimal  $\geq 6$  dans leur étude, contre un seuil optimal  $\geq 3$  et une ASC de 0,885 dans la nôtre.

Ces quatre études ont également utilisé les critères de l'AECG pour le diagnostic du SGSp, ce qui a permis de comparer des groupes de patients présentant un SGSp. Lin *et al.* [19] ont eux aussi évalué trois scores échographiques (Hocevar, Milic et Salaffi). Celui de Hocevar avait le meilleur RV+ (RV+ 10, ASC 0,888), tandis que le score de Milic a été recommandé pour son excellent équilibre entre valeur diagnostique (RV+ 6,3, ASC 0,866) et valeur de l'accord inter-/intra-observateur. L'ASC du score de Salaffi était de 0,851 et le RV+ de 3,8, était inférieur. À noter toutefois que cette étude n'a pas utilisé les mêmes critères d'inclusion issus de l'AECG

(scintigraphie et rose Bengale) que la nôtre. De plus, les résultats ne sont pas comparables car Lin *et al.* ont inclus des patients présentant un SGSs dans leur groupe témoin.

Pour le diagnostic du SGSs, l'ASC a été évaluée entre 0,808 et 0,851 selon la méthode. Il existe très peu d'études ayant évalué l'échographie des glandes salivaires dans le contexte d'un SGSs. En 1992, De Vita *et al.* [12] ont obtenu une sensibilité de 56,8 % et une spécificité de 92,2 %, c.-à-d. un RV+ de 6,45 par comparaison avec le groupe témoin, mais avec des critères de diagnostic différents pour le SGSs (Copenhague 1975). Wernicke *et al.* [20] ont utilisé un score échographique dérivé des travaux de De Vita *et al.* avec les critères de l'AECG en référence. Ils ont rapporté une sensibilité de 63,6 %, une spécificité de 98 % et un RV+ de 31 pour le diagnostic du SGSs, des résultats largement supérieurs aux nôtres.

Selon notre étude, l'échographie des glandes salivaires majeures permet de discriminer efficacement un patient présentant un SGSs et un patient présentant une connectivite ou un syndrome sec. Dans la pratique clinique, le diagnostic du SGSs ne modifie pas le traitement de la connectivite associée (excepté le traitement local). Une étude danoise suggérait d'ailleurs que le SGSs n'avait pas d'incidence sur l'activité de la maladie primitive ni sur le traitement [21]. Certaines études ont toutefois montré que des patients présentant un SGSs avaient un risque accru (double) de développer un LNH et une mortalité plus élevée que le groupe de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sans SGSs [22,23]. Un diagnostic de SGSs devrait par conséquent inciter à mettre en place un suivi plus régulier des patients en vue de détecter un possible LNH.

La performance diagnostique élevée de l'échographie des glandes salivaires pour discriminer le SGSp et le SGSs a été démontrée dans notre étude même si 13 (36 %) patients de notre groupe témoin présentaient une connectivite sans remplir les critères de l'AECG. Une étude transversale [24] ultérieure a inclus 109 patients (55 présentant un SGSp et 54 une connectivite indifférenciée [UCTD, *undifferentiated connective tissue disease*]) et montré un score de Milic plus élevé dans le SGSp (score moyen  $2,2 \pm 1,8$  contre  $0,2 \pm 0,5$ ). Le seuil du score de Milic  $\geq 2$  avait un RV+ de 16,25 pour le diagnostic du SGSp dans cette étude.

Il existe peu d'études ayant évalué la reproductibilité de l'échographie des glandes salivaires dans le contexte d'un SGSp. Salaffi *et al.* [14] ont mesuré la reproductibilité interobservateur de leur score calculé par deux radiologues en aveugle et obtenu un coefficient d'accord kappa de 0,88 pour les glandes sous-mandibulaires et de 0,93 pour les parotides. Hocevar *et al.* [25] ont obtenu un bon accord interobservateur (avec deux observateurs en aveugle), avec un coefficient kappa global de 0,90. L'accord entre les deux observateurs était élevé pour l'évaluation de l'échogénicité, de l'hétérogénéité et de la présence de zones hypo-échogènes ( $\kappa = 0,88, 0,90$  et  $0,88$  respectivement).

El Miedany *et al.* [9] n'ont évalué la reproductibilité intra-observateur que chez 13 patients (sept atteints de SGSp et six témoins), avec un autre score échographique (0-3) pour les glandes parotides. Les patients ont été examinés deux fois, avec un coefficient kappa de 0,8. Dans l'étude de Salaffi *et al.* [7], la reproductibilité intra-observateur n'a été évaluée que pour 12 patients présentant un syndrome sec, avec ou sans SGSp, pour l'homogénéité du parenchyme ( $\kappa = 0,852$ ), l'échogénicité ( $\kappa = 0,821$ ), la taille des glandes et la clarté du bord glandulaire postérieur ( $\kappa = 0,804$ ). La deuxième lecture a été évaluée à partir des images enregistrées.

Notre reproductibilité interobservateur était inférieure pour le score global, ce qui suggère qu'un apprentissage commun concernant l'évaluation des scores est important. La nécessité de mettre en place un système consensuel est le principal objectif du groupe d'étude international US-pSS qui a décrit une fiabilité interobservateur forte sur les images des glandes parotides ( $\kappa = 0,62$ ) pour l'échogénicité et modérée ( $\kappa = 0,52$ ) pour l'homogénéité. La fiabilité interobservateur concernant les glandes sous-mandibulaires était modérée pour l'homogénéité ( $\kappa = 0,46$ ) et faible pour l'échogénicité ( $\kappa = 0,38$ ) [26].

Nous n'avons pas identifié d'association entre la durée d'évolution du syndrome sec dans le syndrome de Gougerot-Sjögren et un score échographique élevé pour les glandes salivaires. Une étude rapportée d'ailleurs que les anomalies des glandes salivaires observées à l'échographie (score de Jousse-Joulin) ne variaient pas de

manière significative pendant un suivi (environ deux ans après une évaluation initiale) motivé par la suspicion d'un SGSp [27].

Mossel E *et al.* [28] plaide pour une classification simplifiée des zones hypo-échogènes dans une seule parotide et sous-mandibulaire afin d'améliorer la faisabilité de l'échographie dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Les performances ne diminuaient pas pour le diagnostic positif. Toutefois, une telle pratique au quotidien suscite le doute dans la mesure où les diagnostics différentiels ne prennent pas en considération des affections telles que les lymphomes des glandes salivaires, d'autres tumeurs, les lithiases ou d'autres maladies inflammatoires des glandes salivaires comme la sarcoïdose, qui exigent, à notre avis, l'évaluation des quatre glandes salivaires majeures.

Nos résultats suggèrent que le score de Jousse-Joulin offre un bon équilibre entre simplicité et performance diagnostique. Toutefois, les kystes étaient le seul critère d'hétérogénéité du parenchyme glandulaire et l'involution graisseuse, relativement fréquente dans les glandes sous-mandibulaires, n'a pas été prise en compte. L'involution graisseuse se caractérise par la difficulté à visualiser la glande salivaire dans son environnement, avec une disparition des bords de la glande et la présence de nombreuses bandes hyperéchogènes épaisses. Le score de Jousse-Joulin ne tient pas compte de ces caractéristiques, d'où un score de 2 alors que le score de Salaffi des glandes serait de 4 (*annexe A, Doc S2*).

Enfin, le score proposé par Salaffi *et al.* [14] présente l'avantage de comporter plusieurs éléments permettant de mieux définir l'échostructure du parenchyme (hétérogénéité, zones hypo-échogènes, bandes échogènes, kystes, visibilité du bord postérieur de la glande), contrairement au score de Milic qui propose une définition moins détaillée en trois grades, créant un risque plus important de subjectivité, et au score de Jousse-Joulin qui évalue de façon préférentielle la dégénérescence kystique du parenchyme glandulaire. Le score de Hocevar est très détaillé mais plus long à appliquer, alors qu'il n'apporte pas de performance supplémentaire par rapport aux scores de Salaffi et de Jousse-Joulin, selon nos résultats.

L'échographie des glandes salivaires majeures a révélé une bonne performance diagnostique pour différencier un patient présentant un SGS primitif ou secondaire d'un témoin ayant des symptômes secs. Certains auteurs suggèrent que cette technique pourrait remplacer la sialographie et la scintigraphie des glandes salivaires dans les critères de l'AECG sans les modifier [7,8]. Cornec *et al.* [15] ont montré que l'ajout de l'échographie aux critères de l'AECG améliorait la sensibilité de ces derniers, passant ainsi de 77,9 % à 87 %, sans en altérer la spécificité (96,1 % contre 98,7 %) pour le diagnostic du SGSp. Selon leurs résultats, l'ajout de l'échographie des glandes salivaires aux critères de classification de l'*American College of Rheumatology* (ACR) de 2012 améliorait également la sensibilité de ces critères, passant de 64,4 % à 84,4 %, sans en modifier la spécificité (89,3 % contre 91 %) [29]. Takagi *et al.* [30] ont suggéré que l'échographie pourrait remplacer l'ensemble des critères de l'ACR mais sans améliorer la performance diagnostique des critères de 2012 ; l'échographie pourrait également améliorer la précision du système ACR/EULAR combiné au score échographique (93 %) par comparaison avec les critères ACR/EULAR seuls (86 %) [31]. Dans une étude prospective [32] menée sur 290 patients (125 [43 %] remplissant les critères de l'ACR/EULAR et 114 [39 %] remplissant également ceux de l'AECG), l'échographie des glandes salivaires était anormale chez 12 % des 165 patients ne remplissant aucun ensemble de critères. L'ajout du score échographique des glandes salivaires aux critères de l'ACR/EULAR a amélioré la sensibilité qui est passée de 87,4 % à 91,1 % lorsque le diagnostic du médecin était la référence standard.

En conclusion, l'échographie des glandes salivaires est une méthode simple, non invasive et efficace pour diagnostiquer le SGSp et les SGSs. Toutefois, la mise en place d'un score consensuel validé et la formation des praticiens à l'évaluation de ce score échographique sont indispensables pour améliorer sa reproductibilité avant de l'utiliser dans le cadre de critères de diagnostic dans la pratique clinique.

## Annexe A. Matériel complémentaire



Du matériel complémentaire (Doc S1-S2) accompagnant cet article est disponible sur ...

### **Remerciements**

Les auteurs souhaitent remercier les patients ayant participé à l'étude et le docteur Christophe Boulnois pour son travail de relecture et de traduction en anglais.

### **Contributions**

Tous les auteurs cités ont apporté des contributions notables pour l'acquisition, l'analyse et l'interprétation des données dans le cadre de ce travail ; ils ont participé à la révision critique et ont donné leur approbation finale pour la version à publier. Tous les auteurs assument la responsabilité de tous les aspects de ce travail, en veillant à ce que les questions relatives à l'exactitude ou à l'intégrité de tous les éléments des travaux soient convenablement examinées et résolues.

### **Déclaration d'intérêts**

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en relation avec ce travail.

Journal Pre-proof

## RÉFÉRENCES

- [1] Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(6):796-803.
- [2] Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165(20):2337-44.
- [3] Cornec D, Saraux A, Pers JO, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Roguedas-Contios AM, et al. Diagnostic accuracy of blood B-cell subset profiling and autoimmunity markers in Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R15.
- [4] Fauchais AL, Martel C, Gondran G, Lambert M, Launay D, Jauberteau MO, et al. Immunological profile in primary Sjögren syndrome: clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease. *Autoimmun Rev*. 2010;9(9):595-9.
- [5] Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *J Autoimmun*. 2012;39(1-2):15-26.
- [6] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, 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*. 2002;61(6):554-8.
- [7] Salaffi F, Carotti M, Iagnocco A, Luccioli F, Ramonda R, Sabatini E et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjogren's syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1244-9.
- [8] Milic V, Petrovic R, Boricic I, Radunovic G, Marinkovic-Eric J, Jeremic P et al. Ultrasonography of major salivary glands could be an alternative tool to sialoscintigraphy in the American-European classification criteria for primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):1081-5.
- [9] El Miedany YM, Ahmed I, Mourad HG, Mehanna AN, Aty SA, Gamal HM et al. Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: can they replace the histopathologic studies in patients with Sjogren's syndrome? *Joint Bone Spine*. 2004;71(1):29-38.
- [10] Makula E, Pokorny G, Kiss M, Vörös E, Kovács L, Kovács A, et al. The place of magnetic resonance and ultrasonographic examinations of the parotid gland in the diagnosis and follow-up of primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(1):97-104.
- [11] Niemelä RK, Takalo R, Pääkkö E, Suramo I, Päivänsalo M, Salo T, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjogren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(7):875-9.
- [12] De Vita S, Lorenzon G, Rossi G, Sabella M, Fossaluzza V. Salivary gland echography in primary and secondary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1992;10(4):351-6.
- [13] Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol*. 1968;21(5):656-60.
- [14] Salaffi F, Argallia G, Carotti M, Giannini FB, Palombi C. Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. Comparison with minor salivary gland biopsy. *J Rheumatol*. 2000;27(5):1229-36.
- [15] Cornec D, Jousse-Joulin S, Pers JO, Marhadour T, Cochener B, Boisramé-Gastrin S, et al. Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjogren's syndrome: toward new diagnostic criteria? *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):216-25.
- [16] Hocevar A, Ambrozic A, Rozman B, Kveder T, Tomsic M. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjogren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(6):768-72.
- [17] Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV, Radunovic GL, Pejnovic NN, Soldatovic I, et al. Major salivary gland sonography in Sjogren's syndrome: diagnostic value of a novel ultrasonography score (0-12) for parenchymal inhomogeneity. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(2):160-6.
- [18] Zhang X, Zhang S, He J, Hu F, Liu H, Li J, et al. Ultrasonographic evaluation of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome: comparison of two scoring systems. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(9):1680-7.
- [19] Lin D, Yang W, Guo X, Cao J, Lv Q, Jin O, et al. Cross-sectional comparison of ultrasonography scoring systems for primary Sjogren's syndrome. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):19065-71.
- [20] Wernicke D, Hess H, Gromnica-Ihle E, Krause A, Schmidt WA. Ultrasonography of salivary glands -- a highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 2008;35(2):285-93.
- [21] Haga HJ, Naderi Y, Moreno AM, Peen E. A study of the prevalence of sicca symptoms and secondary Sjogren's syndrome in patients with rheumatoid arthritis, and its association to disease activity and treatment profile. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(3):284-8.
- [22] Kauppi M, Pukkala E, Isomäki H. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjogren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland). *Cancer Causes Control*. 1997;8(2):201-4.
- [23] Martens PB, Pillemer SR, Jacobsson LT, O'Fallon WM, Matteson EL. Survivorship in a population based cohort of patients with Sjogren's syndrome, 1976-1992. *J Rheumatol*. 1999;26(6):1296-300.

- [24] Luciano N, Baldini C, Tarantini G, Ferro F, Sernissi F, Varanini V, et al. Ultrasonography of major salivary glands: a highly specific tool for distinguishing primary Sjögren's syndrome from undifferentiated connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2198-204.
- [25] Hocevar A, Rainer S, Rozman B, Zor P, Tomsic M. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjogren's syndrome. Evaluation of a novel scoring system. *Eur J Radiol*. 2007;63(3):379-83.
- [26] Jousse-Joulin S, Nowak E, Cornec D, Brown J, Carr A, Carotti M, et al. Salivary gland ultrasound abnormalities in primary Sjögren's syndrome: consensual US-SG core items definition and reliability. *RMD Open*. 2017;3(1):e000364.
- [27] Gazeau P, Cornec D, Jousse-Joulin S, Guellec D, Saraux A, Devauchelle-Pensec V. Time-course of ultrasound abnormalities of major salivary glands in suspected Sjögren's syndrome. *Joint Bone Spine*. 2018;85(2):227-32.
- [28] Mossel E, Arends S, van Nimwegen JF, Delli K, Stel AJ, Kroese FGM, et al. Scoring hypoechogenic areas in one parotid and one submandibular gland increases feasibility of ultrasound in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(4):556-562.
- [29] Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Pers JO, Boisramé-Gastrin S, Renaudineau Y, et al. Salivary gland ultrasonography improves the diagnostic performance of the 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1604-7.
- [30] Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Iwamoto N, Horai Y, Kawakami A, et al. Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):1977-83.
- [31] Takaqi Y, Nakamura H, Sumi M, Shimizu T, Hirai Y, Horai Y, et al. Combined classification system based on ACR/EULAR and ultrasonographic scores for improving the diagnosis of Sjögren's syndrome. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195113.
- [32] Le Goff M, Cornec D, Jousse-Joulin S, Guellec D, Costa S, Marhadour T, et al. Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):269.