

Liste des abréviations

ACR : American Congress of Rheumatology

ANA : anticorps anti-nucléaires

Arth : arthralgies

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

B : groupe Biopsie

BGSA : Biopsie des Glandes Salivaires Accessoires

C3 : Fraction C3 du complément

C4 : Fraction C4 du complément

C5b9 : complexe d'attaque membranaire du complément

CH50 : Complément Hémolitique 50

Cl Créat : clairance de la créatinine

COX : Cytochrome c Oxydase

CPK : Créatine phospho-kinase

CRP : protéine C réactive

CST : coefficient de saturation de la transferrine

ESSDAI : EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index

EULAR : European League Against Rheumatism

EVA : Echelle visuelle analogique

FACIT-F : Functionnal Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue

FACIT-TOI : FACIT-Trial Outcome Index

FACT-G : Functionnal Assessment of Cancer Therapy-General

FIS : Fatigue Impact Scale

FMT : Fréquence cardiaque maximale théorique

FSS : Fatigue Severity Scale

GFI : Global Fatigue Index

H : heure

HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale

HLA : Human Leucocyte Antigens

IMC : indice de masse corporelle

L : Lactates

L/P : Lactates sur Pyruvates

LDH : Lactate déshydrogénase

M2 : anti-mitochondrie de type 2

MAF : Multidimensionnal Assessment of Fatigue

NAD/NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

NADH-TR : NADH Tetrazolium Reductase

NB : groupe Non Biopsie

O2 : dioxygène

P : Pyruvates

PAS : Periodic Acid Schiff

Pm-Scl : polymyositis/scleroderma

PN : puissance normalisée

QR : Quotient respiratoire

RRF : Ragged Red Fibers

SDH : Succinate Deshydrogénase

SD : écart type

SEM : écart à la moyenne

SB : Sécheresse Buccale

SO : Sécheresse Oculaire

SSA : Sicca Syndrome A

SSB : Sicca Syndrome B

SSS : Symptom Severity Scale

SV : seuil ventilatoire

T : temps

T3 : tri-iodo-thyronine

T4 : tétra-iodo-thyronine

TMPD : Tétra-Méthyl-Phénylène Diamine

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

VO2 : Consommation d'oxygène

WHOQOL : World Health Organization Quality of Life

WPI : Widespread Pain Index

Plan

Introduction	Page 25
Patients et méthodes	Page 28
Résultats	Page 34
Discussion	Page 52
Bibliographie	Page 59
Liste des figures	Page 66
Liste des tableaux	Page 67
Table des matières	Page 68

Introduction

La fatigue peut se définir comme une sensation subjective d'épuisement généralisé, gênant une personne dans ses activités quotidiennes. Alors que la fatigue occasionnelle fait partie de la vie de chacun, une fatigue permanente ou persistante est considérée anormale ^{1,2}.

Le syndrome de Sjögren (SS) est une maladie auto-immune appartenant au registre des connectivites. Sa physiopathologie se rapproche en de nombreux points du lupus érythémateux systémique avec toutefois un âge au diagnostic plus élevé, 5^{ème} ou 6^{ème} décade. Son incidence est estimée à 4/100 000/an (comté d'Olmsted, USA)³ pour une prévalence de 0,2% (100-150 000 patients en France). Ce syndrome peut être secondaire, c'est-à-dire associé à une autre connectivite (lupus, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde, myopathie inflammatoire, ...) ou primaire. Son diagnostic repose sur une triade clinique : syndrome sec oculo-buccal, arthralgies-myalgies et fatigue. Les critères diagnostiques actuellement en vigueur sont dits Américano-Européens, modifiés en 2002 (adapté de Vitali et al ⁴) :

- I. Présence de symptômes secs oculaires subjectifs (une réponse positive) :
 - a. Présentez-vous une sécheresse oculaire quotidienne, gênante, persistante depuis plus de 3 mois ?
 - b. Présentez-vous une sensation récurrente de sable ou de graviers dans les yeux ?
 - c. Utilisez-vous des substituts lacrymaux au moins 3 fois par jour ?
- II. Présence de symptômes secs buccaux subjectifs (une réponse positive) :
 - a. Présentez-vous une sécheresse buccale quotidienne depuis plus de 3 mois ?
 - b. Présentez-vous de façon persistante ou récurrente une tuméfaction des glandes salivaires ?
 - c. Devez-vous fréquemment boire afin de pouvoir avaler les aliments secs ?
- III. Présence d'un critère objectif de sécheresse oculaire (un test positif) :
 - a. Test de Schirmer sans anesthésie, ≤ 5 mm en 5 minutes
 - b. Score au Rose Bengale ≥ 4 selon les critères de Van Bijsterveld ou autre score de sécheresse oculaire objectif
- IV. Présence d'un critère objectif de sécheresse buccale (un test positif) :
 - a. Débit salivaire non stimulé $\leq 1,5$ ml en 15 minutes

- b. Présence de sialectasies sur la sialographie parotidienne, sans obstruction des canaux principaux
- c. Scintigraphie salivaire montrant un défaut de prise de contraste, une concentration réduite et/ou une excrétion retardée
- V. Présence d'un critère anatomopathologique : sur la biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA), présence d'une sialadénite lymphocytaire focale définie par un focus score ≥ 1 (≥ 50 lymphocytes par 4 mm^2 de tissu glandulaire) correspondant aux stades III et IV de la classification de Chisholm
- VI. Présence d'auto-anticorps : anti-SSA et/ou anti-SSB

Le diagnostic de syndrome de Sjögren est retenu, en l'absence d'autre hypothèse étiologique et après élimination des critères d'exclusion, devant la présence de 4 des 6 critères dont au moins un critère paraclinique (V ou VI) ou devant la présence de 3 des 4 critères objectifs (III, IV, V et VI).

La fatigue ne fait pas partie des critères diagnostiques mais constitue toutefois la seconde plainte des patients souffrant de SS ⁵. Même si elle peut concerner jusqu'à 20% de la population générale ^{6,7}, à divers degrés, 67% des patients atteints de SS présentent une fatigue modérée à sévère ⁵. De nombreuses variables peuvent influencer cette fatigue (dépression et anxiété ⁸, troubles du sommeil ⁹, fibromyalgie ¹⁰) mais leur responsabilité respective fait toujours débat. Récemment, un lien entre fatigue et cytokines pro-inflammatoires a été mis en évidence ¹¹. Dans cette même idée, plusieurs équipes ont démontré l'efficacité de biothérapies anti-CD20 ^{12,13}, anti-IL1 ¹⁴ et anti-CTLA4 ¹⁵ sur la fatigue, laissant envisager un lien entre fatigue et activité inflammatoire de la maladie.

La mitochondrie a un rôle central dans le métabolisme énergétique. Les complexes de la chaîne respiratoire mitochondrial ont pour fonction la phosphorylation de l'ADP (adénosine di-phosphate) en ATP (adénosine tri-phosphate), produit du métabolisme aérobie et source d'énergie principale. Le dysfonctionnement de la chaîne respiratoire aboutit à un déficit en ATP et à la mise en route précoce du métabolisme anaérobie avec production excessive de lactates ¹⁶. Le muscle est un siège majeur des symptômes des cytopathies mitochondriales, avec diversément myalgies, intolérance à l'effort ou fatigue ¹⁷. L'expérience du service dans le domaine des maladies métaboliques nous a amené à faire un parallèle entre la fatigue musculaire ressentie par les patients atteints de cytopathie mitochondriale ¹⁸ et les patients présentant un SS. En effet, dans ces affections sont retrouvés une difficulté à réaliser des

activités intenses, un nombre limité d'activités à intensité modérée, une fatigabilité cumulative au fil de la journée et une restauration partielle des capacités durant la nuit. Il n'existe à notre connaissance aucune littérature concernant des interactions entre dysfonction mitochondriale et SS. Dans le lupus, connectivite dont la physiopathologie est proche du SS (implication des lymphocytes auto-réactifs, des corps apoptotiques et des interférons de type I), de nombreuses interactions ont été mises en évidence. Sont ainsi démontrés dans les lymphocytes T de patients lupiques un excès de mitochondries et une augmentation du volume mitochondrial associés à une hyperpolarisation de leur membrane ¹⁹, cette dernière étant liée à l'émergence de lymphocytes T auto-réactifs et à l'inhibition de l'apoptose au profit de la nécrose, plus immunogène ²⁰. D'autres auteurs ont également démontré un défaut de synthèse d'ATP au cours du lupus, témoignant d'un déficit fonctionnel mitochondrial ²¹. De par la proximité physiopathologique entre lupus et SS, il nous semble légitime d'explorer l'hypothèse d'une interaction entre SS et mitochondries.

Afin d'apprécier les liens entre fatigue du SS et fonctionnement mitochondrial, nous avons réalisé une étude métabolique chez des patients atteints du SS et souffrant de fatigue chronique invalidante. Nous avons évalué la fatigue à l'aide de différents scores (EVA, FACIT-F, FIS, FSS, MAF) mais également divers facteurs pouvant influencer dessus : anxiété et dépression (HADS), fibromyalgie (Fibromyalgia ACR 2010), activité de la maladie (ESSDAI) et qualité de vie (WHOQOL). D'autres facteurs pouvant participer à la fatigue ont été évalués à l'aide d'éléments biologiques (dysthyroïdie, carence martiale, défaut d'hématopoïèse). Les patients présentant des anomalies du bilan métabolique compatibles avec une cytopathie mitochondriale ¹⁶ ont eu une biopsie musculaire avec étude de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Patients et méthodes

Population de l'étude

Nous avons inclus de façon prospective, entre septembre 2013 et août 2014, des patients, âgés de moins de 75 ans, atteints de SS répondant aux critères américano-européens modifiés exprimant une fatigue invalidante.

Les critères d'exclusion sont : âge supérieur ou égal à 75 ans, grossesse en cours, cancer solide (hors cutané non mélanome) de moins de 5 ans, lymphome de moins de 5 ans, insuffisance cardiaque modérée à sévère, hypertension artérielle sévère ou non contrôlée, artériopathie oblitérante des membres inférieurs au-delà du stade I, diabète déséquilibré ou diabète avec microangiopathie modérée à sévère, insuffisance respiratoire chronique modérée à sévère, épisode dépressif majeur de moins de 2 ans ou maladie psychiatrique instable et pathologie mitochondriale connue.

Les patients ont tous bénéficié d'une information orale et écrite objective et éclairée sur le protocole et ses objectifs, information validée par un accord manuscrit.

Le protocole a obtenu l'aval du comité de bioéthique local (n° de traitement 2014-5) et a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (n° de traitement 01-2014).

Au sein de notre population, les patients ont été répartis en 2 groupes, « en intention de biopsier »:

- Patients sans indication de biopsie musculaire
- Patients avec indication théorique de biopsie musculaire ou avec biopsie effectivement réalisée

Protocole d'étude

Le protocole se déroule entre 3 étapes :

- Etape 1 : recueil des données cliniques, réalisation d'un test de Schirmer et d'un débit salivaire, électrocardiogramme, recueil des données biologiques usuelles et de biochimie spécialisée, recueil des différents scores.

- Etape 2 : réalisation d'une épreuve d'effort métabolique triangulaire pour les patients ne présentant pas de contre-indications relatives ou absolues. Ont également été exclus de cette étape les patients pour lesquels une absence de rentabilité de l'épreuve d'effort était prévisible.
- Etape 3 : réalisation d'une biopsie musculaire en territoire deltoïdien gauche pour les patients présentant une suspicion de cytopathie mitochondriale selon les critères de la Mitochondrial Medicine Society (présence d'une hyperlactacidémie supérieure à 2 mmol/l)¹⁶ ou sur avis du clinicien responsable selon la sévérité du tableau clinico-biologique.

Echelles d'évaluation

Evaluation de la fatigue

EVA fatigue (Echelle Visuelle Analogique) : hétéro-questionnaire évaluant la sévérité de la fatigue sur une échelle analogique de 0 à 100. L'emploi d'EVA est validé dans le SS²².

FACIT-F (Functionnal Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) : auto-questionnaire avec 40 items cotés de 0 à 4 évaluant les dimensions suivantes : bien-être physique (PWB de 0 à 28), social (SWB de 0 à 28), émotionnel (EWB de 0 à 24), fonctionnel (FWB de 0 à 28), fatigue (FS de 0 à 52) et déterminant 2 scores composites : FACIT-Trial Outcome Index (FACIT-TOI, somme de PWB, FWB et FS de 0 à 108), FACT-General (FACT-G, somme de PWB, SWB, EWB et FWB de 0 à 108)²³. Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie. Les droits d'utilisation de la version 4 française du score ont été obtenus auprès du Dr Cella (FACIT.org).

FIS (Fatigue Impact Scale) : auto-questionnaire de 40 items cotés de 0 à 4 évaluant les dimensions physique (de 0 à 40), sociale (de 0 à 80) et cognitive (de 0 à 40) de la fatigue, dont le score total est sur 160. Plus le score est élevé, pire est l'impact de la fatigue²⁴. Nous avons indexé les scores sur le nombre de réponses afin d'obtenir un score de 0 à 4 pour rendre comparables les domaines, selon une méthode précédemment validée²⁵. Les droits d'utilisation de la version française ont été obtenus auprès de Mapi Research Trust (Mapi Research Trust, Lyon, France. E-mail: PROinformation@mapi-trust.org – Internet: www.proqolid.org).

FSS (Fatigue Severity Scale) : auto-questionnaire de 9 items cotés de 1 à 7 évaluant la sévérité de la fatigue par ses conséquences, dont le score est une moyenne sur 7 des 7 items.

Plus le score est élevé, pire est la fatigue. Un score supérieur à 4 définit une fatigue sévère ²⁶. Les droits d'utilisation de la version française ont été obtenus auprès du Dr Krupp.

MAF (Multidimensional Assessment of Fatigue) : auto-questionnaire de 16 items, 14 cotés de 1 à 10 et de 2 (temporalité) cotés de 1 à 4 évaluant les dimensions suivantes de la fatigue : sévérité, détresse, interférence avec les activités de la vie quotidienne et temporalité. Un score composite Global Fatigue Index (GFI) est établi sur 50. Plus le score est élevé, pire est la fatigue ²⁷. Dans une étude comparative avec des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la population de contrôles présentait un GFI à 17 +/-11 ²⁸. Les droits d'utilisation de la version française ont été obtenus auprès de Mapi Research Trust (Mapi Research Trust, Lyon, France. E-mail: PROinformation@mapi-trust.org – Internet: www.proqolid.org).

Activité de la maladie

EVA sécheresse oculaire – sécheresse buccale – arthralgies : hétéro-questionnaire évaluant l'activité de la maladie sur une échelle analogique de 0 à 100.

ESSDAI (EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index) : échelle évaluant 12 domaines (Signes généraux, Adénopathies, Glandulaire, Articulaire, Cutanée, Pulmonaire, Rénale, Musculaire, Système nerveux périphérique, Système nerveux central, Hématologique et Biologique) du SS cotés selon l'activité (absence = 0 ; faible = 1 ; modérée = 2 ; élevée = 3). Chaque domaine est pondéré afin d'obtenir un score sur un maximum de 123. Plus le score est élevé, pire est l'activité de la maladie ²⁹. Les droits d'utilisation ont été obtenus auprès du Dr Seror.

Facteurs influençants

Fibromyalgia Scale ACR 2010 : échelle combinant 2 indices : le Widespread Pain Index (WPI : testant 19 zones corporelles douloureuses, cotées de 0 à 19) et le Symptom Severity Scale (SSS coté de 0 à 12) évaluant 3 symptômes (fatigue, troubles du sommeil et troubles cognitifs) de 0 à 3 chacun, selon leur sévérité, associés à la présence de 3 autres symptômes (céphalées, douleurs abdominales, dépression) dont chacun compte pour un point. Le score est donc coté sur 31 ³⁰. Le diagnostic de fibromyalgie peut être retenu si le score est supérieur ou égal à 12, avec un WPI supérieur ou égal à 5 et un SSS supérieur ou égal à 3. Le score est libre d'utilisation.

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) : auto-questionnaire de 7 items cotés de 0 à 3 dans chacun des deux domaines (anxiété et dépression) soit un total de 21 pour chacun³¹. Le diagnostic d'anxiété et/ou de dépression peut être retenu si le score est supérieur ou égal à 11³². Les droits d'utilisation de la version française ont été obtenus auprès de GL Assessment, Freepost London 16517, Swindon SN2 8DR.

Qualité de vie

WHOQOL-Bref (World Health Organization Quality of Life) : auto-questionnaire de 26 items cotés de 1 à 5 définissant 4 domaines (physique, psychologique, sociale et environnemental). Le score d'un domaine est normalisé afin d'obtenir un total sur échelle de 0 à 100³³. Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie. Les droits d'utilisation de la version française ont été obtenus auprès de Health Statistics and Information Systems (HSI), The World Health Organization, 20 Avenue Appia, CH-1211 Geneva 27, Suisse.

Recueil de données

Les données cliniques suivantes ont été recueillies : données démographiques, mesures anthropomorphiques, antécédents personnels et familiaux, consommation de toxiques, traitements actuels et passés, données de l'examen clinique avec une attention particulière aux manifestations spécifiques des connectivites, test de Schirmer et débit salivaire.

Les résultats des scores suivants ont été recueillis : évaluation de la fatigue (FACIT-F, FIS, FSS, MAF), évaluation de l'activité de la maladie (ESSDAI, EVA), évaluation de la qualité de vie (WHOQOL), recherche d'une fibromyalgie (Fibromyalgia ACR 2010) et recherche d'anxiété et de dépression (HADS).

Les données biologiques suivantes ont été recueillies : hémogramme, ionogramme sanguin, fonction rénale avec étude du sédiment urinaire, marqueurs hépatiques standards, hémostase standard, protéine C réactive (CRP), bilan martial, bilan thyroïdien, bilan lipidique, lactate déshydrogénase (LDH) et β 2-microglobuline, créatine phospho-kinase (CPK), sérologies hépatites B et C, sérologie VIH, électrophorèse des protéines plasmatiques, recherche d'anticorps anti-nucléaires, d'anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles, d'anticorps spécifiques des myopathies inflammatoires (immunodot : Myosite Dot Euroline® 15 spécificités), d'anticorps anti-muscles striés, d'anticorps anti-mitochondries,

dosage du facteur rhumatoïde, des fractions du complément (C3, C4 et CH50) et recherche de cryoglobulinémie.

Les données suivantes de biochimie métabolique spécialisée ont été recueillies : cycle de réduction-oxydation (REDOX) sur une journée (sur sang veineux), à 4 temps pré-prandiaux et 4 temps post-prandiaux, (sur les figures, les temps seront marqués par H0, H1, H4, H5, H8, H9, H12, H13 correspondant respectivement à avant le petit-déjeuner, après le petit-déjeuner, avant le déjeuner, après le déjeuner, avant le goûter, après le goûter, avant le dîner et après le dîner) avec dosage des lactates (L), pyruvates (P), acides cétoniques (3-OH-butyrates et acéto-acétate) et acides gras libres, chromatographies des acides aminés plasmatiques et urinaires, chromatographie des acides organiques urinaires, dosage de carnitine libre et totale sanguine et urinaire et étude du profil des acylcarnitines.

Les données suivantes ont été recueillies lors de l'épreuve d'effort triangulaire : caractère maximal ou sous-maximal, intensité et durée de la charge, étude de la VO₂ (repos, premier et second seuil, maximum, théorique), données métaboliques : dosages des L, P, rapport lactates sur pyruvates (L/P) au début (T0), 5 minutes après la fin de l'effort (T5) et 15 minutes après la fin de l'effort (T15) avec calcul de la décroissance des lactates entre T5 et T15 (Décroissance = $(L\ T5 - L\ T15) / L\ T5 \times 100$). Le caractère maximal de l'épreuve a été évalué par le médecin du sport selon : l'épuisement clinique, le pourcentage atteint de la FMT (> 90%), le QR (>1,15) et la présence ou non d'un plateau de VO₂ maximale. Trois de ces critères étaient nécessaires pour considérer l'épreuve comme maximale. Les épreuves dont le taux de lactates à T5 ne dépasse pas le seuil de 5 mmol/l sont considérées comme sous-maximales et ne sont pas étudiées.

Les données suivantes ont été recueillies par l'étude anatomopathologique des biopsies musculaires : présence d'irrégularité, d'atrophie, de nécrose, de régénération, de lobulation, de centralisations nucléaires au sein des fibres musculaires, de fibres rouges déchiquetées (RRF : ragged red fibers), d'un infiltrat cellulaire, état des vaisseaux, colorations spécifiques (trichrome de Gomori, PAS, rouge Soudan, rouge Congo), marquages d'activité enzymatiques (activité myosine ATPasique / activités oxydatives : SDH, NADH-TR, Menadione / phosphorylases / phosphatases acides / cytochrome c oxydase : COX) et marquages immuno-histochimiques (anticorps anti-HLA I et anti-C5b9).

Les données suivantes ont été recueillies par l'étude de la phosphorylation oxydative sur tissu musculaire : données oxygraphiques en présence de substrats (pyruvate et malate,

substrats du complexe I / succinate, substrat du complexe II / TMPD, substrat du complexe IV), activités enzymatiques des complexes mitochondriaux (Complexe I = NADH ubiquinone réductase, Complexe II = succinate ubiquinone réductase, Complexe III = ubiquinol cytochrome c réductase, Complexe IV = cytochrome c oxydase) et de la citrate synthase (CS). Les conclusions des études oxygraphiques et enzymatiques sont basées sur les rapports d'activités et rendues par avis d'expert.

Seules les données les plus pertinentes sont présentées.

Toutes les données ont été obtenues de façon prospective à l'exception de résultats de biopsies musculaires de deux patients ayant été réalisées préalablement au commencement des inclusions et dont l'étude avait été identique à l'évaluation protocolaire.

Analyses statistiques

Dans les tableaux, les données qualitatives sont exprimées en valeur absolue et pourcentage (n (%)). Les données quantitatives sont sous forme de moyenne +/- écart-type (m+/-SD). Sur les figures, les données qualitatives sont présentées sous forme de moyenne +/- écart à la moyenne (+/-SEM) ou écart-type (+/-SD). Sur les figures, la population globale est intitulée « Total », le groupe Biopsie noté « B » et le groupe Non Biopsie noté « NB ».

Les données qualitatives ont été comparées à l'aide du test du χ^2 , du χ^2 corrigé de Yates ou du test exact de Fisher selon le nombre de patients par groupe. Pour les données quantitatives, la répartition selon la loi normale a été vérifiée à l'aide du test de D'Agostino-Pearson. Les données quantitatives suivant la loi normale ont été comparées par 2 à l'aide du t test de Student pour données non appariées ou appariées selon, avec ou sans correction de Welch selon l'égalité de variances. Les données quantitatives ne suivant pas la loi normale ont été comparées à l'aide du test de Mann-Whitney.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel Graphpad Prism v6.01 (GraphPad Software, Inc., 2236 Avenida de la Playa, La Jolla, CA 92037 USA).

Une valeur de $p < 0,05$ est retenue comme statistiquement significative. Dans les tableaux, les valeurs de p sont présentées en valeur numérique jusqu'à 0,15 puis sont non significatives, notées « ns », lorsque $p > 0,15$. Sur les figures, les valeurs sont présentées sous forme d'étoiles (*) (1 étoile pour $0,05 < p < 0,01$, 2 étoiles pour $0,01 < p < 0,001$, 3 étoiles pour $p < 0,001$), les différences non significatives ne sont pas signifiées.

Résultats

Nous avons étudié les dossiers de 46 patients incluables sur les critères diagnostiques américano-européens du SS. Cinq patients n'ont pas donné de réponse à nos sollicitations. Sur les 41 patients restants, 3 présentaient des contre-indications à l'inclusion protocolaire et 4 n'exprimaient de gêne quotidienne liée à la fatigue. Trente-quatre patients ont finalement été inclus mais deux se sont désistés. Sur nos 41 patients sollicités, 38 (92,7%) présentent une fatigue gênant les activités quotidiennes.

Caractéristiques de la population

Les caractéristiques épidémiologiques sont résumées dans le tableau I. Il n'existe pas de différence au niveau du sex ratio, de l'âge des patients et des antécédents.

Tableau I : Données épidémiologiques et antécédents des patients.

	Total	Non Biopsie	Biopsie	
	n(%) ou m+/-SD	n(%) ou m+/-SD	n(%) ou m+/-SD	<i>p</i>
Nombre de patients	32 (100)	15 (46,9)	17 (53,1)	ns
Nombre de femmes	27 (84,4)	13 (86,7)	14 (82,4)	ns
Âge à l'inclusion (années)	56,7 +/- 12	58,3 +/- 12,4	55,4 +/- 11,8	ns
Antécédents personnels auto-immuns	8 (25)	4 (26,7)	4 (23,5)	ns
Dont thyroïdite auto-immune	6 (18,8)	4 (26,7)	2 (11,8)	ns
Antécédents personnels psychiatriques	4 (12,5)	1 (6,7)	3 (17,6)	ns
Dont épisode dépressif majeur	4 (12,5)	1 (6,7)	3 (17,6)	ns

Les critères diagnostiques sont comparables entre les groupes (tableau II). Même si cette différence n'apparaît pas significative, il semble exister un débit salivaire plus faible dans le groupe Biopsie.

Tableau II : Répartition des critères diagnostiques. Résultats des tests de Schirmer et débits salivaires à l'inclusion.

	Total	Non Biopsie	Biopsie	
	n(%) ou m+/-SD	n(%) ou m+/-SD	n(%) ou m+/-SD	<i>p</i>
Syndrome sec subjectif oculaire	32 (100)	15 (100)	17 (100)	ns
Syndrome sec subjectif buccal	30 (93,8)	14 (93,3)	16 (94,1)	ns
Syndrome sec objectif oculaire	26 (81,3)	14 (93,3)	12 (70,6)	ns
Syndrome sec objectif buccal	18 (56,3)	8 (53,3)	10 (58,8)	ns
BGSA : stade III ou IV	31 (96,9)	15 (100)	16 (94,1)	ns
Dont stade IV	21 (65,6)	10 (66,7)	11 (64,7)	ns
Présence d'anticorps spécifiques	11 (34,4)	4 (26,7)	7 (41,2)	ns
Dont anticorps anti-SSA	10 (31,3)	4 (26,7)	6 (35,3)	ns
Dont anticorps anti-SSB	8 (25)	3 (20)	5 (29,4)	ns
Test de Schirmer (mm)	12 +/- 8,6	13,1 +/- 9,7	11 +/- 7,8	ns
Débit Salivaire (ml)	2,36 +/- 1,84	2,8 +/- 2,08	1,96 +/- 1,55	ns

Les données pertinentes issues du bilan clinique et radiologique de la maladie sont résumées dans le tableau III. Dans le groupe Biopsie, les arthralgies sont quasi-exclusivement de rythme inflammatoire (90,9% des patients). Les durées moyennes des manœuvres de Barré et Mingazzini ne diffèrent pas, toutefois, on remarque une forte prévalence des myalgies, qu'elles soient spontanées ou provoquées dans le groupe Biopsie. Cinq patients présentent des CPK supérieures à la norme, 3 dans le groupe Non Biopsie et 2 dans le groupe Biopsie (données non montrées). Un seul patient, appartenant au groupe Non Biopsie, a un taux de CPK supérieure à 2 fois la norme, à 461 UI/l (N < 190 UI/l). Ce patient ne présente pas de stigmata d'auto-immunité musculaire.

Tableau III : Répartition des principales manifestations et complications du SS.

	Total	Non Biopsie	Biopsie	
	n(%) ou m+/-SD	n(%) ou m+/-SD	n(%) ou m+/-SD	<i>p</i>
Signes généraux	13 (40,6)	6 (40)	7 (41,2)	ns
Dont amaigrissement	4 (30,8)	1 (16,7)	3 (42,9)	ns
Dont fébricule	2 (15,4)	0 (0)	2 (28,6)	ns
Complications oculaires de la sécheresse	6 (18,8)	3 (20)	3 (17,6)	ns
Complications buccales de la sécheresse	18 (60)	9 (64,3)	9 (56,3)	ns
Sécheresse cutanée	24 (75)	11 (73,3)	13 (76,5)	ns
Sécheresse nasale	17 (53,1)	7 (46,7)	10 (58,8)	ns
Sécheresse vulvo-vaginale	16 (59,3)	8 (61,5)	8 (57,1)	ns
Constipation chronique	13 (40,6)	7 (46,7)	6 (35,3)	ns
Arthralgies	22 (68,8)	11 (73,3)	11 (64,7)	ns
Dont rythme inflammatoire	17 (77,3)	7 (63,6)	10 (90,9)	ns
Myalgies spontanées	14 (43,8)	4 (26,7)	10 (58,8)	0,1408
Myalgies à la pression	13 (40,6)	4 (26,7)	9 (52,9)	ns
Faiblesse musculaire	13 (40,6)	6 (40)	7 (41,2)	ns
Manœuvre de Barré (secondes)	123,8 +/- 48,6	124,5 +/- 48,3	123,1 +/- 50,5	ns
Dont patients avec < 150 s	8 (25)	4 (26,7)	4 (23,5)	ns
Manœuvre de Mingazzini (secondes)	52,1 +/- 28	53,9 +/- 27,5	50,4 +/- 29,3	ns
Dont patients avec < 75 s	15 (46,9)	7 (46,7)	8 (47,1)	ns
Paresthésies des extrémités	17 (53,1)	8 (53,3)	9 (52,9)	ns
Aréflexie ostéo-tendineuse	3 (9,4)	0 (0)	3 (17,6)	ns
Neuropathie périphérique objectivée	9 (28,1)	3 (20)	6 (35,3)	ns
Atteinte parenchymateuse pulmonaire	4 (12,5)	1 (6,7)	3 (17,6)	ns

Les caractéristiques immunologiques des patients sont regroupées dans le tableau IV. Les marqueurs immunologiques ne diffèrent pas entre les groupes. Trois patients présentent des anticorps rencontrés dans les myopathies inflammatoires sur l'immunodot myosites, toutefois avec des positivités faibles, sans qu'aucun n'ait présenté de stigmate de rhabdomyolyse ni ne réponde aux critères de classification de Troyanov des myopathies inflammatoires. Un patient du groupe Non Biopsie a des anticorps anti-M2, anticorps anti-mitochondrie rencontré dans la cirrhose biliaire primitive, sans toutefois présenter de cholestase. Aucun anticorps anti-muscles striés n'a été détecté (données non montrées).

Tableau IV : Principales caractéristiques immunologiques des patients. ANA : anticorps anti-nucléaires, Ac : anticorps.

	Total	Non Biopsie	Biopsie	
	n(%) ou m+/-SD	n(%) ou m+/-SD	n(%) ou m+/-SD	<i>p</i>
Gammaglobulines (g/l)	12,3 +/- 4,7	11,9 +/- 3,8	12,6 +/- 5,5	ns
ANA \geq 1/200	17 (53,1)	8 (53,3)	9 (52,9)	ns
Ac anti-TRIM21 (multiplex)	10 (31,3)	4 (26,7)	6 (35,3)	ns
Dot myosites positif	3 (9,4)	1 (6,7)	2 (11,8)	ns
Dont résultat modéré ou fort	0 (0)	0 (0)	0 (0)	ns
Dont résultat faible	3 (9,4)	1 (6,7)	2 (11,8)	ns
Dont Spécificité Pm-Scl	3 (9,4)	1 (6,7)	2 (11,8)	ns
Ac anti-M2	1 (3,1)	1 (6,7)	0 (0)	ns
Facteur rhumatoïde positif	5 (15,6)	2 (13,3)	3 (17,6)	ns
Cryoglobuline positive	6 (18,8)	2 (13,3)	4 (23,5)	ns

Tableau V : Principaux traitements utilisés dans la population.

	Total	Non Biopsie	Biopsie	
	n(%)	n(%)	n(%)	<i>p</i>
Substituts lacrymaux	19 (59,4)	7 (46,7)	12 (70,6)	ns
Substituts salivaires	2 (6,3)	1 (6,7)	1 (5,9)	ns
Stimulants sécrétoires	3 (9,4)	0 (0)	3 (17,6)	ns
Anxiolytiques et/ou antidépresseurs	7 (21,9)	5 (33,3)	2 (11,8)	ns
Antalgiques neuropathiques	5 (15,6)	2 (13,3)	3 (17,6)	ns
Hydroxychloroquine	11 (34,4)	5 (33,3)	6 (35,3)	ns
Immunosuppresseurs	4 (12,5)	0 (0)	4 (23,5)	0,1041

Les principaux traitements sont résumés dans le tableau V. Nous notons un recours passé aux immunosuppresseurs uniquement dans le groupe Biopsie, ce recours témoignant habituellement d'une maladie plus active. Les substituts salivaires ne sont employés que chez 6,3% des patients alors que 93,8% souffrent d'une sécheresse buccale compliquée chez 60% d'entre eux. Les traitements psychotropes (anxiolytiques, antidépresseurs, antalgiques

neuropathiques) pouvant influencer sur certains scores utilisés sont répartis de façon équilibrée dans les 2 groupes.

Sévérité de la fatigue

L'EVA fatigue est plus élevée que les EVA sécheresse oculaire et arthralgies mais ne diffère pas de l'EVA sécheresse buccale (Figure 1). Entre les groupes Biopsie et Non Biopsie, nous n'observons pas de différence sur les différentes EVA, y compris pour l'EVA fatigue avec respectivement 60 +/- 14 mm contre 56 +/- 22 mm (données non montrées).

Les résultats du GFI, score composite du MAF sont respectivement de 32,7 +/- 6,9, 33,9 +/- 5,6 et 31,3 +/- 8,2 dans la population totale, le groupe Biopsie et le groupe Non Biopsie (données non montrées). Il n'y a pas de différence entre les groupes.

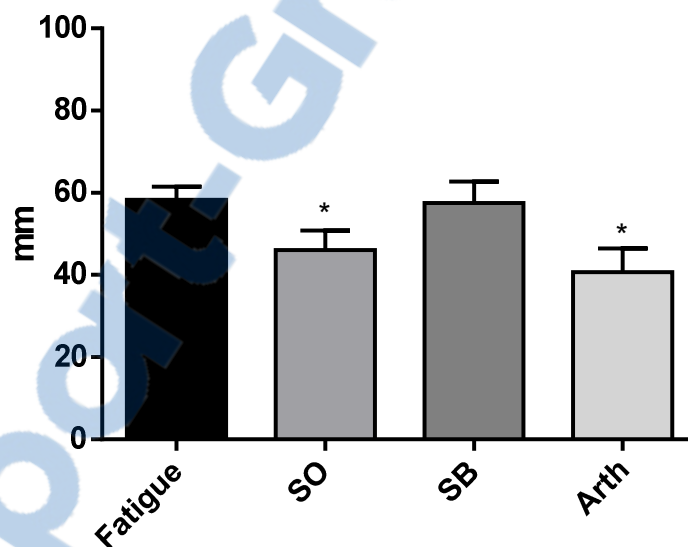


Figure 1 : EVA des symptômes fatigue, sécheresse oculaire (SO), sécheresse buccale (SB) et arthralgies (Arth). Les symboles réfèrent aux comparaisons avec l'EVA fatigue.

Le score moyen du FSS dans la population est de 4,8 +/- 1,4 et n'apparaît pas différent entre les groupes Biopsie et Non Biopsie. Soixante-quinze pour cent des patients présentent un score supérieur à 4, seuil indiquant une fatigue sévère.

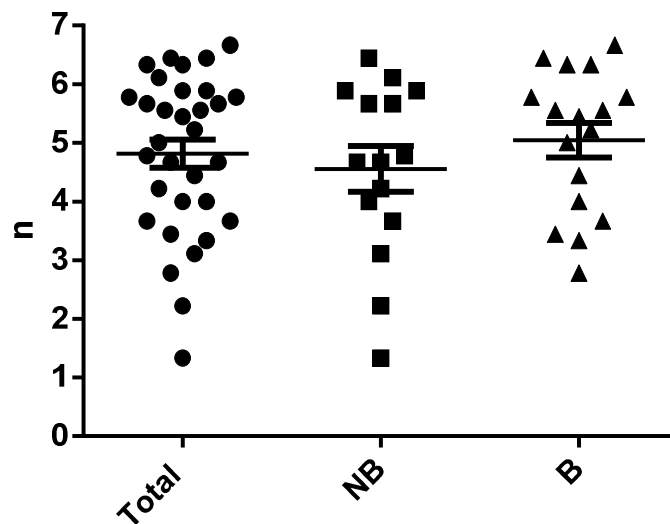


Figure 2 : Score FSS, coté sur 7, dans la population totale et les 2 groupes.

Dimensions de la fatigue

La dimension Fatigue (FS) du FACIT-F (plus le score est faible, pire est l'impact de la fatigue) trouve des scores de $26,1 \pm 9$, $29,3 \pm 9,2$ et $23,2 \pm 7,9$ respectivement dans la population globale, le groupe Non Biopsie et le groupe Biopsie. Le FS n'est pas statistiquement différent entre les 2 groupes ($p=0,051$) (données non montrées).

Le score composite FACIT-TOI, composé des dimensions physiques, fonctionnelles et fatigue, représente la dimension « organique » du FACIT-F alors que le FACT-G comprend, en plus des dimensions physiques et fonctionnelles, les dimensions sociales et émotionnelles. Le score FACIT-TOI est inférieur au FACT-G dans la population totale et dans le groupe Biopsie, indiquant une fatigue physique plus sévère (Figure 3). Les scores FACIT-TOI ne diffèrent pas entre les groupes.

La dimension physique du score WHOQOL (plus le score est bas, moins bonne est la qualité de vie) est inférieure dans la population totale aux dimensions psychologique, sociale et environnementale (Figure 4A). Aucune des dimensions n'apparaît différente entre les groupes Biopsie et Non Biopsie (données non montrées).

Le score FIS (plus le score est élevé, plus important est l'impact de ce domaine) donne des résultats similaires, avec un score du domaine physique supérieur aux domaines cognitif et social (Figure 4B). Nous n'observons pas de différence dans les domaines du score FIS entre les groupes Biopsie et Non Biopsie (données non montrées).

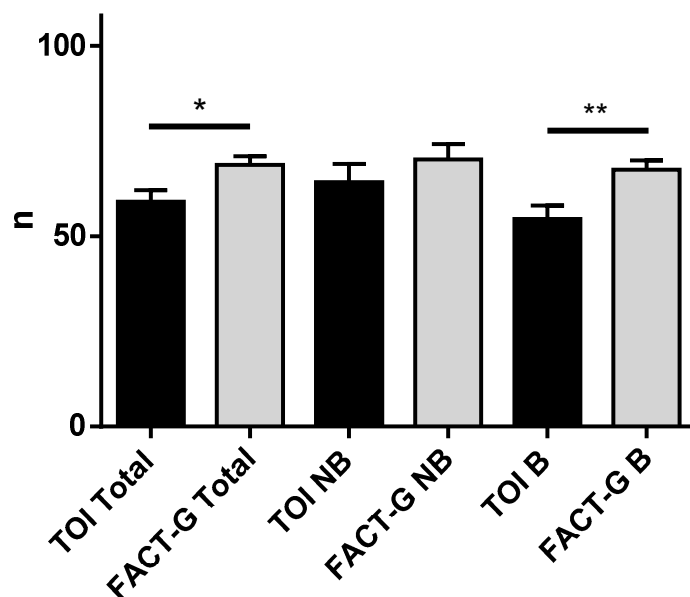


Figure 3 : Scores FACIT-TOI (TOI) et FACT-G du FACIT-Fatigue dans la population totale et les 2 groupes.

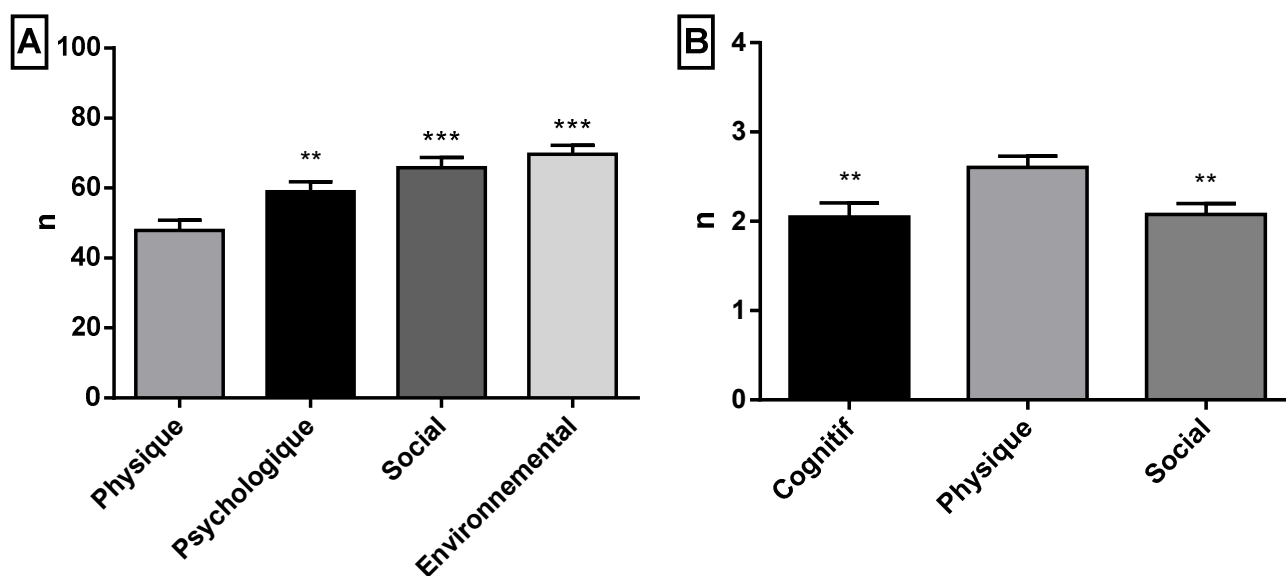


Figure 4 : Scores WHOQOL (A) et FIS (B) de la population totale. En A, les dimensions Psychologique, Sociale, Environnementale sont comparées à la dimension Physique. En B, les dimensions Cognitive et Sociale sont comparées à la dimension Physique.

Facteurs influençant la fatigue

Les scores globaux Fibromyalgia ACR 2010 sont respectivement de $9,7 \pm 5,4$, $10,8 \pm 5,3$ et $8,5 \pm 5,3$ dans la population totale, le groupe Non Biopsie et le groupe Biopsie et ne diffèrent pas (Figure 5). Le score WPI (composante points douloureux du score global), de $5,4 \pm 4,7$ pour le groupe Biopsie, ne diffère pas statistiquement du groupe Non Biopsie avec $3,6 \pm 3,6$ (données non montrées). Cinq patients dans chaque groupe (Biopsie et Non Biopsie) répondent aux critères de fibromyalgie.

Le score HADS dépression ne diffère pas entre les groupes. Un patient dans chaque groupe a un score supérieur au seuil diagnostique de dépression certaine. Le score HADS anxiété est identique entre les groupes (données non montrées). Cinq patients dans le groupe Biopsie et trois dans le groupe Non Biopsie répondent aux critères diagnostiques d'anxiété.

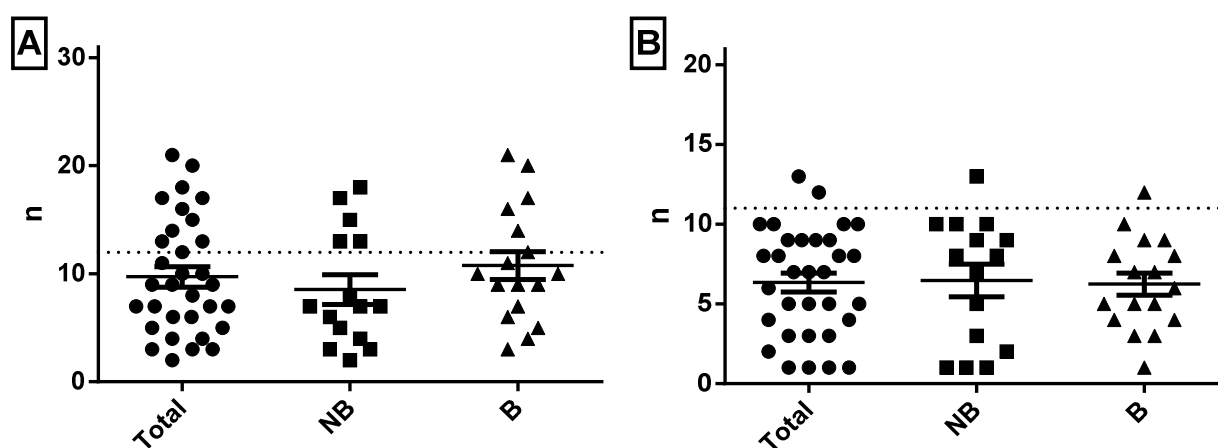


Figure 5 : Scores Fibromyalgia ACR 2010 (A) et HADS dépression (B). Les seuils diagnostiques sont marqués d'une ligne pointillée.

Les données biologiques en lien avec les étiologies usuelles de fatigue chronique sont répertoriées dans le tableau VI. Un seul patient présente une hémoglobininémie inférieure à 12 g/dl (11,7 g/dl), dans le groupe Biopsie. Cinq patients au sein de la population présentent une lymphopénie inférieure à 1 G/l, toutefois sans infection récurrente. Trois patients ont une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min/1,73m², mais elle n'est inférieure à 45 chez aucun patient. Aucun patient ne présente de taux de LDH supérieur à 2 fois la norme (données non montrées) ni d'argument clinique pour évoquer un lymphome sous-jacent. Aucun patient n'a d'hypocalcémie inférieure à 2,10 mmol/l, d'albuminémie en deçà de la norme ou

d'hypothyroïdie. Deux patients ont une carence martiale certaine avec un CST inférieur à 20% avec une ferritinémie inférieure à 100 µg/l (contexte de maladie inflammatoire).

Tableau VI : Données biologiques liées à une pathologie pouvant être responsable de fatigue chronique. Les tests statistiques font référence aux comparaisons entre Non Biopsie et Biopsie. Cl Créat : clairance de la créatinine (formule MDRD), CST : coefficient de saturation de la transferrine.

	Total	Non Biopsie	Biopsie		
	m+/-SD	m+/-SD	m+/-SD	Normes	<i>p</i>
Hémoglobine (g/dl)	13,4 +/- 0,89	13,3 +/- 0,84	13,5 +/- 0,95	12 à 15	ns
Lymphocytes (G/l)	1,81 +/- 0,73	1,83 +/- 0,73	1,7- +/- 0,75	1 à 4,5	ns
Cl Créat (ml/min/1,73m ²)	85,8 +/- 18,7	85,9 +/- 18,4	85,7 +/- 19,4	> 60	ns
Calcémie corrigée (mmol/l)	2,27 +/- 0,09	2,24 +/- 0,08	2,29 +/- 0,1	2,2 à 2,6	ns
Albuminémie (g/l)	40 +/- 2,1	40 +/- 1,5	40,1 +/- 2,5	35 à 50	ns
Fer sérique (µmol/l)	19,2 +/- 6,2	18,6 +/- 5,5	19,8 +/- 6,9	9 à 30	ns
Ferritine (µg/l)	100 +/- 70,5	107,4 +/- 73	93,5 +/- 69,8	10 à 125	ns
CST (%)	33,6 +/- 12,8	32,6 +/- 10,4	34,4 +/- 14,8	15 à 35	ns
TSH (mUI/l)	1,72 +/- 1,02	1,45 +/- 0,72	1,96 +/- 1,19	0,35 à 4,9	ns
T4 (pmol/l)	14,0 +/- 1,75	13,7 +/- 1,60	14,3 +/- 1,87	9 à 19	ns

Activité de la maladie

Le score ESSDAI, d'activité du SS, est statistiquement plus élevé dans le groupe Biopsie avec une valeur à 11,4 +/- 7,7 contre 6 +/- 5,3 dans le groupe Non Biopsie.

Les résultats des marqueurs biologiques d'inflammation sont répertoriés dans le tableau VII. La protéine C réactive n'apparaît pas élevée dans notre population. Toutefois, les connectivites sont rarement associées à son élévation. Même si la fibrinogénémie reste dans les normes, on observe dans le groupe Biopsie un taux plus élevé bien que la différence n'apparaisse pas significative. La fraction C3 du complément apparaît significativement supérieure dans le groupe Biopsie, avec des taux restant dans les normes. Quinze patients ont

un CST supérieur à la norme du laboratoire (35%), 8 dans le groupe Non Biopsie et 7 dans le groupe Biopsie (données non montrées). Parmi eux, 4 ont un CST supérieur à 45%, seuil habituel pour marquer une surcharge en fer importante, et tous appartiennent au groupe Biopsie. Aucun des 4 patients ne présente d'étiologie évidente à cette anomalie.

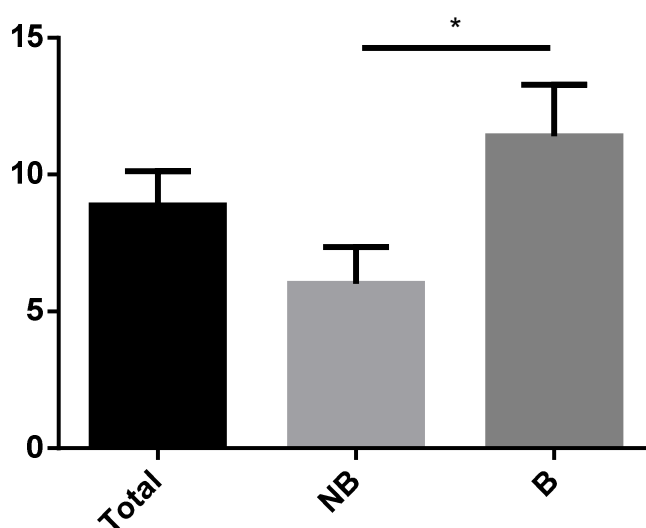


Figure 6 : Score ESSDAI.

Tableau VII : Marqueurs biologiques d'inflammation.

	Total	Non Biopsie	Biopsie		
	n(%) ou m+/-SD	n(%) ou m+/-SD	n(%) ou m+/-SD	Normes	p
CRP (mg/l)	1,94 +/- 3,4	2,1 +/- 3,8	1,8 +/- 3,1	< 3	ns
Patients avec CRP > 3 mg/l	9 (28,1)	4 (26,7)	5 (29,4)		ns
Fibrinogénémie (g/l)	2,83 +/- 0,52	2,67 +/- 0,46	2,98 +/- 0,54	2 à 4	0,094
C3 (mg/dl)	105,7 +/- 23,2	96,9 +/- 27,4	113,5 +/- 15,8	69 à 140	0,04
C4 (mg/dl)	22,7 +/- 7,4	21,1 +/- 8,4	24,2 +/- 6,4	13 à 35	ns
Patients avec Ferritinémie > 125 µg/l	10 (31,3)	5 (33,3)	5 (29,4)		ns
Patients avec CST > 45%	4 (12,5)	0 (0)	4 (23,5)		0,1041

Explorations métaboliques de repos

Nous rappelons que les L et rapports L/P sont le reflet du ratio NAD/NADH cytosolique alors que les corps cétoniques et leur rapport (3-hydroxybutyrate sur acétoacétate) reflètent le ratio NAD/NADH mitochondrial.

Le taux de prélèvements rendus « hémolysés », donc non interprétables, pour le dosage des lactates (L) est de 15,2%. Les figures 7 et 8 présentent les résultats du cycle de L et les rapports L/P aux différents temps.

Au sein de la population totale, nous constatons une valeur moyenne des L supérieure à la norme du laboratoire sur 4 temps du cycle : après le petit-déjeuner ($L=1,65 \pm 0,39$ mmol/l, $N<1,60$ mmol/l), après le déjeuner ($L=1,56 \pm 0,45$ mmol/l, $N<1,40$ mmol/l), avant le goûter ($L=1,15 \pm 0,46$ mmol/l, $N<1,06$ mmol/l) et après le dîner ($L=1,68 \pm 0,54$ mmol/l, $N<1,45$ mmol/l). Les rapports L/P sont compris entre 14 et 18 et varient peu à l'exception du dernier prélèvement du cycle (H13, $L/P=17,9 \pm 4,4$), qui est significativement différent des dosages à H4, H5, H9 et H12.

Au sein du groupe Biopsie, 12 patients (70,6%) présentent une hyperlactacidémie supérieure à 2 mmol/l à au moins une reprise. Parmi eux, 4 patients (12,5%) présentent 2 points de lactates supérieurs à 2 mmol/l et 2 patients (6,3%) en présentent 5 sur les 8 temps de prélèvements. Dans le groupe Biopsie, au sein des patients ne présentant de taux de lactates supérieur à 2 mmol/l, deux patients présentent des taux supérieurs à 1,90 mmol/l, et les 3 derniers patients de ce groupe ont été biopsiés devant la sévérité du tableau clinique. Ces 5 (29,4%) patients sans hyperlactacidémie supérieure à 2 mmol/l ont tous des rapports lactates sur pyruvates (L/P) supérieurs à 20 en regard de leurs valeurs de L les plus élevées. Au sein du groupe Non Biopsie, 3 (20%) patients présentent chacun une valeur de lactates comprise entre 1,8 et 2 mmol/l avec un seul des 3 patients ayant un rapport L/P supérieur à 20.

Nous observons une valeur des L significativement plus élevée dans le groupe Biopsie à jeun avant le petit-déjeuner (H0) et après le dîner (H13) mais uniquement à H0 pour le rapport L/P.

Même si ces résultats des L sont construits par la répartition des groupes, ils nous permettent de constater les valeurs plus élevées de L durant les périodes post-prandiales.

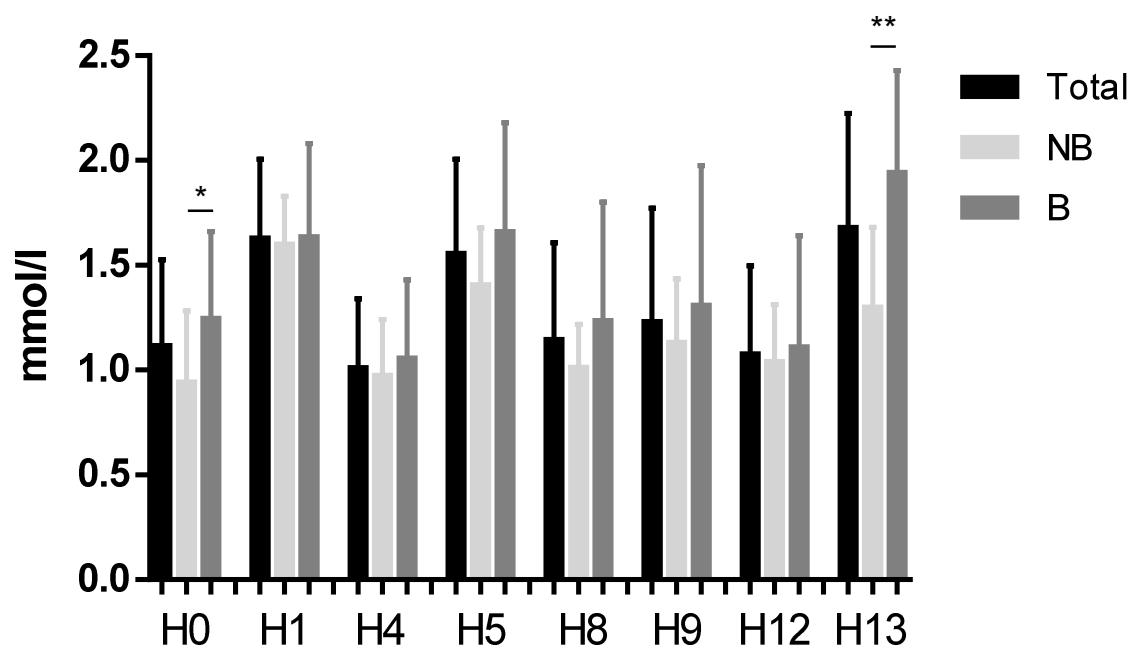


Figure 7 : Dosages de lactates veineux au cours du cycle. Les bar-graphs sont présentés avec +/- SD.

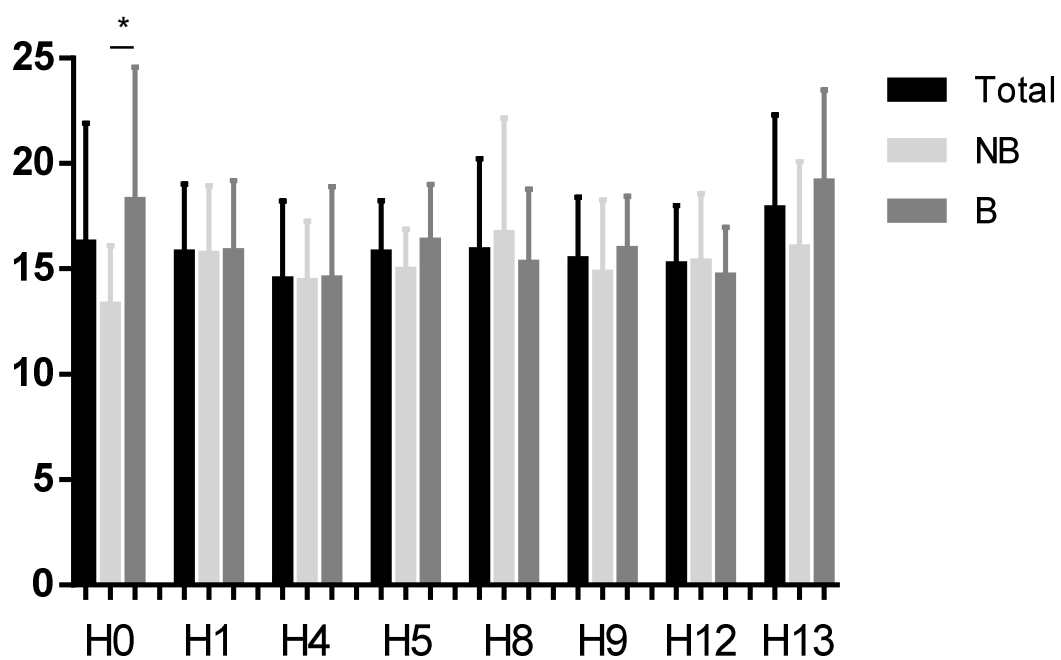


Figure 8 : Rapports L/P veineux au cours du cycle. Les bar-graphs sont présentés avec +/- SD.

Six patients (18,8%) présentent, à au moins une reprise, une valeur du rapport 3-hydroxy-butyrates sur acétoacétate supérieur à 2, quatre dans le groupe Non Biopsie et deux dans le groupe Biopsie. L'étude des taux de corps cétoniques totaux (addition des acétoacétates et 3-hydroxybutyrates) ne montre pas de cétonémie paradoxale (données non montrées).

Dans la population totale, nous observons sur la chromatographie des acides aminés plasmatiques que 5 patients (15,6%) présentent une alaninémie supérieure à 450 $\mu\text{mol/l}$, seuil reconnu comme critère diagnostique dans les cytopathies mitochondriales (Figure 9). Trois patients (17,6%) appartiennent au groupe Biopsie et 2 (13,3%) au groupe Non Biopsie. Les taux de proline et glycine semblent également intéressants dans la littérature pour les cytopathies mitochondriales, toutefois sans seuil identifié. Quatre patients (12,5%) ont une prolinémie supérieure à la norme du laboratoire (227 $\mu\text{mol/l}$), dont 2 (11,8%) dans le groupe Biopsie. Douze patients (37,5%) ont une glycinémie supérieure à la norme du laboratoire (273 $\mu\text{mol/l}$), dont 7 (41,2%) dans le groupe Biopsie.

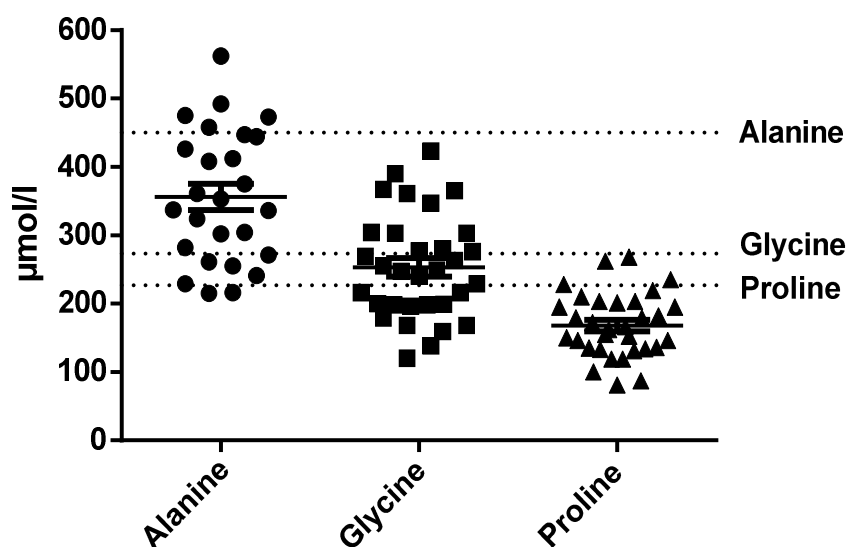


Figure 9 : Acides aminés plasmatiques, associés aux pathologies mitochondriales, dans la population totale. Les seuils de valeur anormale sont marqués par des lignes en pointillés.

Trois (17,6%) patients du groupe Biopsie présentent un ratio alanine sur lysine plasmatique supérieur à 3 contre aucun dans l'autre groupe (données non montrées). Chez deux

(11,8%) patients du groupe Biopsie, nous notons un rapport alanine sur phénylalanine plus tyrosine supérieur à 4 (données non montrées).

Aucun patient ne présente de dosage de carnitine plasmatique libre inférieur à 20 $\mu\text{mol/l}$. Nous trouvons par contre 3 (9,4%) patients avec un taux d'estérification de la carnitine plasmatique supérieur à 25%, dont 2 (11,8%) dans le groupe Biopsie.

Quatre (12,5%) patients ont une accumulation des acylcarnitines à longues chaînes, dont 3 (17,6%) patients du groupe Biopsie.

Epreuves d'effort métaboliques

Dix-neuf patients ont réalisé une épreuve d'effort métabolique, 10 dans le groupe Biopsie et 9 dans le groupe Non Biopsie. Sept (36,8%) épreuves d'efforts ont été exclues : quatre sont considérées comme sous-maximales, interrompues en raison d'un épuisement précoce ou de douleurs musculaires, l'épreuve du seul patient homme a été exclue afin de préserver une homogénéité des groupes et deux autres épreuves car le seuil de L à T5 de 5 mmol/l n'a pas été atteint.

Douze (63,2%) épreuves d'effort ont donc pu être étudiées, 7 (70%) dans le groupe Biopsie et 5 (55,6%) dans le groupe Non Biopsie. Les résultats sont résumés dans le tableau VIII.

Les données épidémiologiques, à savoir âge et indice de masse corporelle (IMC) ne diffèrent pas de façon significative entre les 2 groupes. Les caractéristiques : puissance maximale, puissance normalisée, SV1, SV2 et QR sont comparables. Un seul patient présente un SV1 inférieur à 40%, il appartient au groupe Non Biopsie. Aucune hypoglycémie n'a été constatée. Sur le plan métabolique, nous notons une tendance à des rapports L/P plus élevés à T5 et T15 dans le groupe Biopsie, groupe auquel appartiennent les 2 patients qui ont des rapports L/P supérieurs à 40 contre aucun dans le groupe Non Biopsie. Nous retenons une tendance à la décroissance des lactates inférieure dans le groupe Biopsie, de 8,1%, contre 19,8% dans le groupe Non Biopsie.

Tableau VIII : Résumé des principales données issues des épreuves d'effort métaboliques.
IMC : indice de masse corporelle, SV : seuils ventilatoires 1 et 2, QR : quotient respiratoire,
PN : puissance normalisée (W/kg).

	Total	Non Biopsie	Biopsie	
	n(%) ou m+/-SD	n(%) ou m+/-SD	n(%) ou m+/-SD	<i>p</i>
Nombre de patients (n)	12	5	7	<i>ns</i>
Âge (années)	53,9 +/- 13	54,4 +/- 13,5	54,9 +/- 13,2	<i>ns</i>
IMC (kg/m ²)	26,1 +/- 4,2	26,3 +/- 4,7	25,8 +/- 4,1	<i>ns</i>
Puissance maximale (W)	102 +/- 28	102 +/- 37	102 +/- 23	<i>ns</i>
Puissance normalisée (W/kg)	1,49 +/- 0,34	1,48 +/- 0,4	1,51 +/- 0,32	<i>ns</i>
SV1 (%)	54 +/- 9	54 +/- 13	55 +/- 5	<i>ns</i>
Patients avec SV1 < 40%	1 (8,3)	1 (20)	0 (0)	<i>ns</i>
SV2 (%)	84 +/- 6	81 +/- 5	86 +/- 5	0,13
VO2 max (% théorique)	101 +/- 8	101 +/- 12	102 +/- 5	<i>ns</i>
QR	1,28 +/- 0,1	1,26 +/- 0,1	1,29 +/- 0,1	<i>ns</i>
L T0 (mmol/l)	0,90 +/- 0,29	0,93 +/- 0,33	0,87 +/- 0,28	<i>ns</i>
L/P T0	15,0 +/- 5,8	14,5 +/- 3,9	15,4 +/- 7,1	<i>ns</i>
L T5 (mmol/l)	7,48 +/- 2,12	7 +/- 1,76	7,82 +/- 2,42	<i>ns</i>
L/PN (mmol/W/kg) T5	5,26 +/- 1,91	4,96 +/- 1,59	5,48 +/- 2,21	<i>ns</i>
L/P T5	33,3 +/- 10,2	27,4 +/- 5,9	37,6 +/- 10,8	0,0859
Patients avec L/P > 40 T5	3 (25)	0 (0)	3 (42,9)	<i>ns</i>
L T15 (mmol/l)	6,48 +/- 2,14	5,65 +/- 2,20	7,07 +/- 2,04	<i>ns</i>
L/P T15	30,8 +/- 10	5,5 +/- 7,1	34,5 +/- 10,4	0,1267
L/PN (mmol/W/kg) T15	4,62 +/- 1,92	4,12 +/- 1,92	4,97 +/- 1,99	<i>ns</i>
Patients avec L/P > 40 T15	2 (16,7)	0 (0)	2 (28,6)	<i>ns</i>
Décroissance des L (%)	13,0 +/- 18,1	19,8 +/- 20,5	8,1 +/- 16	<i>ns</i>

Biopsies musculaires

Dans le groupe Biopsie, 11 (64,7%) patients sur 17 ont effectivement eu une biopsie musculaire. Les 6 (35,3%) patients restants ont tous une indication de biopsie musculaire sur les critères du bilan métabolique. Deux patients n'ont pu l'avoir pour des raisons intercurrentes : un pour événement médical et un par nécessité d'introduction rapide de traitement immunosuppresseur, susceptible de modifier les résultats entre l'étude métabolique et la biopsie musculaire. Les 4 autres patients n'ont pas eu de biopsie musculaire en raison de contraintes techniques. Toutes les biopsies ont été réalisées en territoire deltoïde gauche.

Sur les 11 patients ayant effectivement eu une biopsie musculaire, 6 patients présentent une hyperlactacidémie supérieure à 2 mmol/l selon les critères de dépistage de la Mitochondrial Medicine Society, 2 patients présentent des hyperlactacidémies comprises entre 1,90 et 2 mmol/l associées à d'autres anomalies suspectes de dysfonctions mitochondriales et les 3 derniers patients de ce groupe ont été biopsiés devant la sévérité du tableau clinique. Ces 3 (27,3%) patients sans hyperlactacidémie supérieure à 1,90 mmol/l ont tous des rapports lactates sur pyruvates (L/P) supérieurs à 20 en regard des valeurs de L les plus élevées.

L'étude anatomopathologique des biopsies musculaires révèle les anomalies suivantes : taille anormale des fibres musculaires chez 7 (63,6%) patients, irrégularité des fibres chez 6 (54,5%) patients, atrophie des fibres chez 2 (18,2%) patients, aspect de régénération et nécrose chez un (9,1%) patient, centralisations nucléaires chez 2 (18,2%) patients et fibres lobulées chez 4 (36,4%) patients. Quatre (36,4%) patients ont une prédominance de fibres de type I. Toutes ces anomalies évoquent une myopathie sans spécificité étiologique. Trois patients présentent un infiltrat cellulaire : lymphohistiocytaire périvasculaire dans un cas, lymphohistiocytaire endomysial dans un cas et un lymphocytaire périmysial dans le troisième cas. Aucun aspect de vascularite n'est retrouvé. Deux biopsies (18,2%) présentent des images de RRF, dont une chez un patient n'ayant pas d'hyperlactacidémie supérieure à 2 mmol/l, et cinq (45,5%) biopsies présentent des fibres musculaires dénuées de marquage pour la Cytochrome c oxydase (COX), nombreuses chez 3 (27,3%) patients. Ainsi, six (64,5%) patients ont des anomalies fréquemment retrouvées dans les cytopathies mitochondriales (RRF et fibres COX négatives). Aucun patient ne présente une biopsie musculaire strictement normale.

En immunohistochimie, 3 (27,3%) patients expriment le HLA de classe I et aucun le complexe d'attaque membranaire du complément. Sur les critères histologiques, un patient présente un aspect compatible avec une polymyosite, avec aspect de nécrose-régénération,

expression membranaire HLA de classe I et infiltrat lymphohistiocytaire endomysial mais il présente également des fibres COX négatives.

Tableau IX : Résultats des oxygraphies musculaires. Activités en nmol/min/mg.

	Patients	Normes
	n(%) ou m+/-SD	
Pyruvate+malate (O2 basale)	0,25 +/- 0,16	0,15 à 0,55
Dont n < 0,15 (nombre de patients)	3 (27,3)	
Pyruvate+malate (O2 stimulée)	1,20 +/- 0,52	1 à 2,20
Dont n < 1 (nombre de patients)	4 (36,4)	
Succinate (O2 basale)	0,95 +/- 0,37	0,11 à 0,60
Succinate (O2 stimulée)	1,65 +/- 0,38	1 à 2,55
TMPD (O2 stimulée)	3,47 +/- 0,94	1,25 à 4
Pyruvate+Malate/Succinate (I/II)	0,72 +/- 0,19	0,80 à 1,30
Dont n < 0,80 (nombre de patients)	7 (63,6)	
TMPD/Pyruvate+Malate (IV/I+III)	3,40 +/- 2	1,20 à 2,70
TMPD/Succinate (IV/II+III)	2,15 +/- 0,45	1,60 à 2,90
Dont n < 1,60 (nombre de patients)	1 (9,1)	

Sur l'étude polarographique (tableau IX), la moyenne de l'ensemble des patients est normale basse pour les tests Pyruvate+Malate et normale haute ou élevée pour les tests au Succinate et TMPD par rapport aux normes. Sur le rapport Pyruvate+Malate/Succinate, la moyenne de la population apparaît inférieure à la norme. Les mesures oxygraphiques combinées Pyruvate+Malate et rapport Pyruvate+Malate/Succinate sont en faveur d'une respiration faible du complexe I chez 8 (72,7%) patients. Les résultats du rapport TPMD/Succinate sont en faveur d'une respiration faible du complexe IV chez un (9,1%) patient.

Les mesures d'activités enzymatiques montrent une activité réduite du complexe I chez 4 (36,4%) patients, du complexe III chez 2 (18,2%) patients et du complexe IV chez 2 (18,2%)

patients (tableau X). Aucun patient ne présente d'activité Citrate Synthase (CS) en dehors des normes, confortant son intérêt référentiel pour évaluer les complexes dans notre population.

Tableau X : Rapports d'activités enzymatiques des complexes mitochondriaux sur l'activité Citrate Synthase (CS). Activité Citrate Synthase. Activités en nmol/min/mg.

	Patients	Normes
	n(%) ou m+/-SD	
I/CS	0,12 +/- 0,04	0,10 à 0,30
Dont n ≤ 0,10 (nombre de patients)	4 (36,4)	
II/CS	0,23 +/- 0,05	0,15 à 0,45
III/CS	1 +/- 0,34	0,70 à 1,80
Dont n ≤ 0,70 (nombre de patients)	2 (18,2)	
II+III/CS	0,19 +/- 0,06	0,10 à 0,36
IV/CS	0,72 +/- 0,10	0,60 à 1,40
CS (nmol/min/mg)	246,3 +/- 64,7	115 à 480
Dont patients hors normes	0 (0)	

L'évaluation globale des études oxygraphiques et enzymologiques par l'équipe experte aboutit à la conclusion d'une activité réduite du complexe I chez 8 (72,7%) patients, du complexe III chez un (9,1%) patient et du complexe IV chez un (9,1%) patient. Trois patients n'ont pas d'anomalie décelée par l'étude musculaire des complexes mitochondriaux et ce sont les 3 patients du groupe Biopsie qui ne présentent pas d'hyperlactacidémie supérieure à 1,9 mmol/l. A l'inverse, tous les patients ayant une hyperlactacidémie supérieure à 1,9 mmol/l ont des anomalies des explorations métaboliques mitochondriales sur tissu musculaire.

Discussion

Avec l'avènement des traitements immunosuppresseurs et des biothérapies, nous sommes capables de maîtriser la majorité des problématiques aiguës des maladies de système. Toutefois, au sein de ces maladies, les manifestations aiguës ne sont pas seules et s'y associent d'autres problématiques plus chroniques, comme la prévention des complications, la gestion des effets indésirables des thérapeutiques, la qualité de vie ...

La fatigue chronique se définit comme une sensation subjective anormale, persistante ou permanente d'épuisement généralisé, gênant les activités de la vie quotidienne ². Sa subjectivité rend son analyse difficile mais elle constitue un symptôme de premier plan dans les connectivites et particulièrement dans le SS ¹. Diverses hypothèses ont été avancées pour tenter de l'expliquer, dépression ⁸, fibromyalgie ¹⁰, troubles du sommeil ⁹ mais aucune n'apparaît totalement satisfaisante. La fatigue dans le SS est responsable d'une détérioration de la qualité de vie ^{34,35}, justifiant à notre sens la poursuite des investigations physiopathologiques. Grâce à l'expérience du service dans le domaine des maladies métaboliques et notamment mitochondriales, nous avons émis l'hypothèse d'un lien entre la fatigue ressentie par les malades atteints de cytopathies mitochondriales et ceux atteints de SS. Nous avons donc réalisé, de façon prospective, une étude des paramètres métaboliques mitochondriaux chez 32 patients atteints de SS et souffrant de fatigue chronique invalidante. Les paramètres de la fatigue ont été évalués à l'aide de scores et d'échelles validés, et les différentes étiologies connues pour être responsables de fatigue chronique ont parallèlement été recherchées.

Caractéristiques de la population

Notre population de patients atteints de SS ne diffère pas des populations décrites dans la littérature sur les critères diagnostiques, les caractéristiques épidémiologiques et cliniques, à l'exception du groupe Non Biopsie où l'on retrouve une présence moindre des anticorps anti-SSA (26,7%) contre des taux habituels autour de 40% ^{36,37}. Entre les groupes Biopsie et Non Biopsie ne se dégagent pas de différences significatives sur les éléments cliniques et épidémiologiques mais nous observons une tendance à une présence plus importante des marqueurs immunologiques et un syndrome sec buccal plus sévère dans le groupe Biopsie. Sur les données cliniques, nous notons une fréquence supérieure des arthralgies de rythme inflammatoire dans le groupe Biopsie, ainsi qu'une symptomatologie musculaire subjective

plus fréquente, sans différence sur les éléments musculaires objectifs. Les caractéristiques immunologiques de la maladie sont semblables entre les 2 groupes. Les immunodots myosites retrouvent chez 3 patients, à titre faible, des anticorps impliqués dans les myopathies inflammatoires, tous trois de type Pm-Scl mais ces patients ne présentent, par ailleurs, pas d'élément clinique ou biologique en faveur d'une sclérodermie. Sur les examens cliniques et biologiques, aucun patient ne présente de tableau compatible avec une myopathie inflammatoire³⁸. Les traitements employés dans les 2 groupes sont semblables à l'exception des thérapeutiques immunosuppressives, qui ont été utilisées chez 4 patients dans le groupe Biopsie contre aucun dans l'autre groupe. Le recours aux immunosuppresseurs témoigne habituellement de maladies plus actives et plus sujettes aux complications.

La fatigue, un symptôme majeur

Les patients décrivent la fatigue et la sécheresse buccale comme les symptômes les plus sévères sur l'EVA, devant la sécheresse oculaire et les arthralgies. Ces données sur l'EVA fatigue sont comparables à celles de la littérature²².

La valeur moyenne du GFI, score composite du MAF, est de 32,7 +/- 6,9. A notre connaissance, aucune étude publiée n'a utilisé le score MAF dans le SS. Toutefois, celui-ci a été validé dans d'autres connectivites, où l'on retrouve des scores comparables, de 31,1 +/- 11,4 dans le lupus érythémateux systémique³⁹, de 29,2 +/- 9,9 dans la polyarthrite rhumatoïde contre un score moyen de 17,3 +/- 11,3 dans une population de contrôles sains²⁸. Au sein de notre étude, le score FSS, score largement utilisé dans les connectivites, montre que 75% des patients souffrent d'une fatigue sévère, dépassant le score seuil de 4²⁶. La dimension FS du FACIT-F avec un score de 26,1 +/- 9 dans notre population est comparable aux données d'une autre série de SS avec un score moyen de 30,1⁴⁰ contre un score moyen de 43,6 dans une population de 1010 sujets sains⁴¹. Ces 4 échelles d'évaluation de la fatigue confirment la place majeure de la fatigue dans le SS et sa sévérité.

Dimension physique de la fatigue

Les scores composites du FACIT-F et les résultats des différentes dimensions du WHOQOL et du FIS démontrent que la dimension physique est la plus sévèrement atteinte des

dimensions de la fatigue dans notre population. Nos résultats du FIS (dimension physique à 26,1 +/- 7 avant indexation sur 4) sont superposables aux données obtenues dans une population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde où la dimension physique est également la plus altérée avec un score de 26,3 +/- 4,9 ⁴². Au sein de cette même étude, les patients souffrant de fibromyalgie ont une dimension cognitive plus sévèrement touchée que la dimension physique. Les données physiques issues de l'échelle WHOQOL apparaissent comparables à d'autres populations de SS de la littérature ⁴³. Les résultats des scores FACIT-F, WHOQOL et FIS démontrent une composante essentiellement physique de la fatigue chez les patients de notre population.

Facteurs influençant la fatigue

La place de la fibromyalgie dans le SS suscite toujours le débat ⁴⁴. Au sein de notre population, 31% des patients répondent aux critères actuels de fibromyalgie selon le score Fibromyalgia ACR 2010. Toutefois, les entités SS et Fibromyalgie présentent des manifestations communes traduites au sein de ce score. Ainsi l'item Fatigue est coté sur 3 points et les points douloureux sur 19, dont 10 concernent des masses musculaires pouvant être le siège de myalgies, symptôme touchant 44% des patients de cette étude. Le diagnostic de fibromyalgie donne une explication satisfaisante à la fatigue pour quelques patients mais pas pour l'essentiel d'entre eux.

L'autre facteur confondant de la fatigue chronique dans le SS est la dépression ⁸. Au sein de notre population, seuls 2 patients répondent aux critères de dépression certaine selon l'échelle HADS.

Aucune des étiologies habituelles de fatigue chronique (hypothyroïdie, carence martiale, insuffisance rénale chronique, dénutrition, infections répétées) n'a été mise en évidence dans notre population ⁴⁵.

En résumé, nous avons démontré au sein de cette population que la fatigue ne pouvait être expliquée ni par les étiologies usuelles du syndrome de fatigue chronique ni par la dépression. Seule la fibromyalgie concerne 31% des patients avec les limites inhérentes au score Fibromyalgia ACR 2010 dans le SS, ce d'autant plus que le dernier critère diagnostique de fibromyalgie est de ne pouvoir l'affirmer qu'après exclusion des autres diagnostics possibles.

Activité de la maladie

Le score ESSDAI, spécifique de l'activité du SS, montre une activité plus importante de la maladie dans le groupe Biopsie. Les scores obtenus semblent dans les gammes de séries de la littérature ^{46,47}.

Le SS est une maladie inflammatoire avec une signature interféron de type I ^{48,49}. L'interleukine 6 n'est donc pas au premier plan et il n'est pas surprenant de ne pas observer de protéine C réactive élevée. Par contre, nous avons observé dans le groupe Biopsie, dans lequel se trouvent les maladies plus actives (ESSDAI), une tendance à une fibrinogénémie plus élevée mais surtout une fraction C3 du complément significativement plus élevée, toutes deux marqueurs d'inflammation.

Ces résultats mettent en évidence une activité inflammatoire de la maladie plus importante dans le groupe Biopsie.

La constatation de CST élevés au sein de notre population est troublante. Il est difficile de conclure avant d'avoir exploré les étiologies habituelles d'élévation du CST (hémochromatose, syndrome métabolique). Néanmoins, nous savons que les métabolismes mitochondriaux et martiaux sont intimement liés ⁵⁰ et cela pourrait constituer une piste d'explorations.

Explorations métaboliques de repos

Sur l'étude du cycle Redox, 37,5% de la population de l'étude présentent au moins une valeur de L supérieure à 2 mmol/l, évocatrice d'anomalies du fonctionnement mitochondrial ¹⁶. Nous avons fixé le seuil à 2 mmol/l de lactacidémie car il semble le plus consensuel pour la suspicion diagnostique de cytopathie mitochondriale, cependant il a été défini chez des enfants avec une pathologie marquée. Nous pouvons ainsi nous interroger sur la sensibilité de ce seuil au sein d'une population plus âgée présentant comme seul symptôme une fatigue pathologique. Nous avons ainsi également retrouvé 5 autres patients (15,6%) présentant au moins une valeur de lactates supérieure à 1,80 mmol/l.

Les anomalies concernent essentiellement les L et les rapports L/P, 6 patients seulement ayant un rapport des corps cétoniques pathologique. Nous n'avons pas retrouvé de cétonémie paradoxale après les repas mais plutôt une élévation permanente de l'acétoacétate, alors que l'élévation concerne habituellement le 3-hydroxy-butyrat dans les déficits de la chaîne

respiratoire mitochondriale⁵¹. Les L et L/P sont le reflet de l'équilibre NAD/NADH cytosolique alors que les corps cétoniques reflètent l'équilibre NAD/NADH intra-mitochondriale. Les résultats de notre étude vont donc dans le sens d'une perturbation de l'équilibre cytosolique du NAD⁵².

L'étude des chromatographies des acides aminés plasmatiques a mis en évidence une élévation des prolines, glycines et alanines chez certains patients. Le seuil de 450 µmol/l pour l'alanine est considéré comme évocateur de dysfonction mitochondriale¹⁶. Cinq patients ont un taux supérieur à ce seuil. Le profil des acylcarnitines est anormal chez 5 patients, avec accumulation des acylcarnitines à longues chaînes, anomalie également retrouvée dans les cytopathies mitochondriales. Parallèlement aux anomalies du cycle des lactates, nous avons donc mis en évidence des éléments indirects témoins d'un dysfonctionnement des mitochondries.

Epreuves d'effort métaboliques

Les explorations métaboliques de repos peuvent méconnaître des anomalies modérées du métabolisme énergétique. La provocation de situations de stress est donc parfois nécessaire pour révéler ces anomalies. L'épreuve d'effort fait partie de l'arsenal diagnostique des anomalies du métabolisme énergétique^{53,54}. L'interprétation de nos résultats est limitée par le faible nombre de patients dans chaque groupe, 7 dans le groupe Biopsie contre 5 dans le groupe Non Biopsie, notamment en raison d'un fort taux d'épreuves sous-maximales (31,6%). La principale anomalie notée lors des épreuves d'effort de nos patients est la faible décroissance des lactates, entre T5 et T15 après l'effort, de 8,1% dans le groupe Biopsie contre 19,8% dans le groupe Non Biopsie. Même si cette différence n'est pas significative, ces données sont cohérentes avec celles d'une étude menée dans notre laboratoire, retrouvant, dans une population de patients avec cytopathie mitochondriale avérée, une décroissance faible des lactates de l'ordre de 10% contre 35% chez des patients témoins appariés (données non publiées). Il n'existe, à notre connaissance, aucune étude publiée d'évaluation de l'intolérance à l'effort chez des patients atteints de SS. Toutefois, quelques données sont accessibles chez des patientes lupiques et montrent une réduction de leur capacité aérobie⁵⁵. Les différences démographiques et de méthodes d'évaluation ne nous permettent pas de comparaison avec notre population. Il nous semble donc indispensable de recueillir les données d'une population de témoins appariés. Nous pensons que l'épreuve d'effort pourrait constituer un outil complémentaire d'exploration mitochondriale chez ces patients.

Biopsies musculaires

Six biopsies sur les 11 réalisées présentent des anomalies anatomopathologiques (RRF et fibres négatives pour la COX) fréquemment retrouvées dans les cytopathies mitochondriales⁵⁶. Un patient présente des éléments compatibles avec une myopathie inflammatoire mais également des fibres COX négatives. Les anomalies histologiques évocatrices de cytopathies mitochondriales ne concernent pas exclusivement les patients avec hyperlactacidémie supérieure à 2 mmol/l.

L'étude polarographique montre une respiration faible du complexe I chez 7 patients. Parmi eux, 2 patients présentent des atteintes doubles, complexes I et III pour l'un et I et IV pour l'autre. L'étude métabolique du tissu musculaire montre donc l'existence d'anomalies du fonctionnement mitochondrial chez 73% de nos patients ayant eu une biopsie, tous présentant sur leurs dosages au repos au moins une hyperlactacidémie supérieure à 1,90 mmol/l.

A l'aide de multiples échelles d'évaluation reconnues, nous avons démontré au sein de notre population représentative du SS que la fatigue est un symptôme majeur, d'origine physique et non psychologique. Cette fatigue ne peut être expliquée par les causes habituelles de fatigue chronique ni par une dépression sous-jacente. Seule la fibromyalgie semble être un diagnostic parfois associé, avec la réserve liée aux difficultés diagnostiques de ce syndrome au sein d'une pathologie présentant de multiples symptômes communs. La fatigue semble être liée à l'activité inflammatoire de la maladie. Nous avons par ailleurs montré qu'une proportion non négligeable de patients au sein de cette population présentait des anomalies du métabolisme mitochondrial. Ces anomalies sont essentiellement représentées par des troubles des substrats cytosoliques et non intra-mitochondriaux et l'on peut donc se poser la question d'un effet des éléments du cytosol sur les premières étapes de la chaîne respiratoire. Nous avons démontré que les patients présentant des anomalies du cycle du lactate étaient ceux qui avaient une activité plus intense de la maladie et des marqueurs d'inflammation plus importants. Une hypothèse serait que les cytokines pro-inflammatoires⁴⁹ puissent interférer avec le fonctionnement mitochondrial. Une autre possibilité ferait intervenir le système immunitaire inné dont on démontre actuellement qu'il est impliqué dans les connectivites^{57,58} mais aussi qu'il semble interagir avec les mitochondries⁵⁹. Ces hypothèses nécessitent des explorations plus approfondies et plus spécifiques. Toutefois, si la preuve d'une conséquence directe de l'inflammation dans le syndrome de Sjögren sur le métabolisme mitochondrial se vérifiait, cela

pourrait avoir un intérêt d'instaurer des thérapeutiques anti-inflammatoires ou immunosuppressives chez les patients dont la qualité de vie est altérée par leur fatigue.

Notre étude a de nombreuses limites. Tout d'abord les effectifs sont faibles, ce qui limite les comparaisons statistiques. Par ailleurs, la structuration de l'étude sous forme de preuve de concept n'a pas permis l'élaboration d'un groupe de patients témoins et même si nous avons réalisé des comparaisons avec les patients du groupe Non Biopsie, ceux-ci ne s'avèrent pas être des témoins sains, étant atteints du SS et souffrant eux-mêmes de fatigue invalidante. L'absence d'hyperlactacidémie chez certains patients pourrait être due au fait qu'ils sont en dehors d'une poussée évolutive de la maladie ou présentent une maladie de moindre activité ne nous permettant pas de mettre en évidence une dysfonction modérée avec les outils calibrés pour des tableaux plus sévères.

Ce protocole a le mérite de s'intéresser à un symptôme complexe, invalidant pour les patients, parfois sévèrement handicapant dans leur vie quotidienne, et d'apporter de nouvelles hypothèses physiopathologiques pour cette manifestation habituellement considérée comme d'origine psychologique. Pour compléter ce travail, nous allons poursuivre l'inclusion de nouveaux patients afin d'obtenir des groupes plus importants permettant la mise en évidence de différences plus marquées. Nous nous intéresserons également aux interactions possibles entre inflammation et mitochondries.

Pour conclure, ce travail démontre que la fatigue dans le SS est un symptôme majeur, d'origine physique et non psychologique, possiblement liée à un dysfonctionnement mitochondrial. D'éventuelles interactions entre mitochondries et inflammation pourraient expliquer cette dysfonction et nécessitent de plus amples explorations.

Bibliographie

1. Barendregt PJ, Visser MR, Smets EM, Tulen JH, van den Meiracker AH, Boomsma F, et al. Fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:291–295.
2. Goldenberg DL. Fatigue in rheumatic disease. *Bull Rheum Dis.* 1995;44:4–8.
3. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, Martens PB, Melton LJ, O'Fallon WM, et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:593–599.
4. 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;61:554–558.
5. Segal B, Thomas W, Rogers T, Leon JM, Hughes P, Patel D, et al. Prevalence, severity, and predictors of fatigue in subjects with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1780–1787.
6. Chen MK. The epidemiology of self-perceived fatigue among adults. *Prev Med.* 1986;15:74–81.
7. Loge JH, Ekeberg O, Kaasa S. Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *J Psychosom Res.* 1998;45:53–65.
8. Theander L, Strömbeck B, Mandl T, Theander E. Sleepiness or fatigue? Can we detect treatable causes of tiredness in primary Sjögren's syndrome? *Rheumatol Oxf Engl.* 2010;49:1177–1183.
9. Tishler M, Barak Y, Paran D, Yaron M. Sleep disturbances, fibromyalgia and primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15:71–74.
10. Giles I, Isenberg D. Fatigue in primary Sjögren's syndrome: is there a link with the fibromyalgia syndrome? *Ann Rheum Dis.* 2000;59:875–878.

11. Haldorsen K, Bjelland I, Bolstad AI, Jonsson R, Brun JG. A five-year prospective study of fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R167.
12. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, Ikeda K, Pease CT, Hamburger J, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1541–1544.
13. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot J-M, Perdriger A, Puéchal X, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160:233–242.
14. Norheim KB, Harboe E, Gøransson LG, Omdal R. Interleukin-1 inhibition and fatigue in primary Sjögren's syndrome--a double blind, randomised clinical trial. *PloS One*. 2012;7:e30123.
15. Meiners PM, Vissink A, Kroese FGM, Spijkervet FKL, Smitt-Kamminga NS, Abdulahad WH, et al. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1393–1396.
16. Mitochondrial Medicine Society's Committee on Diagnosis, Haas RH, Parikh S, Falk MJ, Saneto RP, Wolf NI, et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. *Mol Genet Metab*. 2008;94:16–37.
17. Lindholm H, Löfberg M, Somer H, Näveri H, Sovijärvi A. Abnormal blood lactate accumulation after exercise in patients with multiple mitochondrial DNA deletions and minor muscular symptoms. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2004;24:109–115.
18. Siciliano G, Volpi L, Piazza S, Ricci G, Mancuso M, Murri L. Functional diagnostics in mitochondrial diseases. *Biosci Rep*. 2007;27:53–67.
19. Nagy G, Barcza M, Gonchoroff N, Phillips PE, Perl A. Nitric oxide-dependent mitochondrial biogenesis generates Ca²⁺ signaling profile of lupus T cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2004;173:3676–3683.
20. Perl A, Gergely P, Nagy G, Koncz A, Banki K. Mitochondrial hyperpolarization: a checkpoint of T-cell life, death and autoimmunity. *Trends Immunol*. 2004;25:360–367.

21. Gergely P, Grossman C, Niland B, Puskas F, Neupane H, Allam F, et al. Mitochondrial hyperpolarization and ATP depletion in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002;46:175–190.
22. Lwin CTT, Bishay M, Platts RG, Booth DA, Bowman SJ. The assessment of fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2003;32:33–37.
23. Lai J, Cella D, Chang C-H, Bode RK, Heinemann AW. Item banking to improve, shorten and computerize self-reported fatigue: an illustration of steps to create a core item bank from the FACIT-Fatigue Scale. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2003;12:485–501.
24. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1994;18:S79–83.
25. Huet PM, Deslauriers J, Tran A, Faucher C, Charbonneau J. Impact of fatigue on the quality of life of patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:760–767.
26. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46:1121–1123.
27. Belza BL, Henke CJ, Yelin EH, Epstein WV, Gilliss CL. Correlates of fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Nurs Res.* 1993;42:93–99.
28. Belza BL. Comparison of self-reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *J Rheumatol.* 1995;22:639–643.
29. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1103–1109.
30. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 2010;62:600–610.

31. Chandarana PC, Eals M, Steingart AB, Bellamy N, Allen S. The detection of psychiatric morbidity and associated factors in patients with rheumatoid arthritis. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 1987;32:356–361.
32. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361–370.
33. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med*. 1998;28:551–558.
34. Strömbeck B, Ekdahl C, Manthorpe R, Wikström I, Jacobsson L. Health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis and fibromyalgia compared to normal population data using SF-36. *Scand J Rheumatol*. 2000;29:20–28.
35. Sutcliffe N, Stoll T, Pyke S, Isenberg DA. Functional disability and end organ damage in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), SLE and Sjögren's syndrome (SS), and primary SS. *J Rheumatol*. 1998;25:63–68.
36. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:270–280.
37. Gottenberg J-E, Ravaud P, Puéchal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:249–258.
38. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay J-L, Goulet J-R, Raymond Y, Senécal J-L. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:231–249.
39. Goligher EC, Pouchot J, Brant R, Kherani RB, Aviña-Zubieta JA, Lacaille D, et al. Minimal clinically important difference for 7 measures of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008;35:635–642.

40. Segal B, Bowman SJ, Fox PC, Vivino FB, Murukutla N, Brodscholl J, et al. Primary Sjögren's Syndrome: health experiences and predictors of health quality among patients in the United States. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:46.
41. Cella D, Lai J-S, Chang C-H, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer*. 2002;94:528–538.
42. Oncü J, Başoğlu F, Kuran B. A comparison of impact of fatigue on cognitive, physical, and psychosocial status in patients with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013;33:3031–3037.
43. Hyphantis TN, Tsifetaki N, Siafaka V, Voulgari PV, Pappa C, Bai M, et al. The impact of psychological functioning upon systemic sclerosis patients' quality of life. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37:81–92.
44. Pendarvis WT, Pillemer SR. Widespread pain and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2001;28:2657–2659.
45. Baker R, Shaw EJ. Diagnosis and management of chronic fatigue syndrome or myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007;335:446–448.
46. Moerman RV, Arends S, Meiners PM, Brouwer E, Spijkervet FKL, Kroese FGM, et al. EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) is sensitive to show efficacy of rituximab treatment in a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:472–474.
47. Seror R, Gottenberg JE, Devauchelle-Pensec V, Dubost JJ, Le Guern V, Hayem G, et al. European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Disease Activity Index and European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Patient-Reported Index: a complete picture of primary Sjögren's syndrome patients. *Arthritis Care Res*. 2013;65:1358–1364.
48. Nguyen CQ, Peck AB. The Interferon-Signature of Sjögren's Syndrome: How Unique Biomarkers Can Identify Underlying Inflammatory and Immunopathological Mechanisms of Specific Diseases. *Front Immunol*. 2013;4:142.

49. Yao Y, Liu Z, Jallal B, Shen N, Rönnblom L. Type I interferons in Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2013;12:558–566.
50. Richardson DR, Lane DJR, Becker EM, Huang ML-H, Whitnall M, Suryo Rahmanto Y, et al. Mitochondrial iron trafficking and the integration of iron metabolism between the mitochondrion and cytosol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:10775–10782.
51. Munnich A, Rötig A, Chretien D, Saudubray JM, Cormier V, Rustin P. Clinical presentations and laboratory investigations in respiratory chain deficiency. *Eur J Pediatr.* 1996;155:262–274.
52. Debray F-G, Mitchell GA, Allard P, Robinson BH, Hanley JA, Lambert M. Diagnostic accuracy of blood lactate-to-pyruvate molar ratio in the differential diagnosis of congenital lactic acidosis. *Clin Chem.* 2007;53:916–921.
53. Tarnopolsky M. Exercise testing as a diagnostic entity in mitochondrial myopathies. *Mitochondrion.* 2004;4:529–542.
54. Volpi L, Ricci G, Orsucci D, Alessi R, Bertolucci F, Piazza S, et al. Metabolic myopathies: functional evaluation by different exercise testing approaches. *Musculoskelet Surg.* 2011;95:59–67.
55. Keyser RE, Rus V, Cade WT, Kalappa N, Flores RH, Handwerger BS. Evidence for aerobic insufficiency in women with systemic Lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;49:16–22.
56. Bourgeois JM, Tarnopolsky MA. Pathology of skeletal muscle in mitochondrial disorders. *Mitochondrion.* 2004;4:441–452.
57. Baldini C, Rossi C, Ferro F, Santini E, Seccia V, Donati V, et al. The P2X7 receptor-inflammasome complex has a role in modulating the inflammatory response in primary Sjögren's syndrome. *J Intern Med.* 2013;274:480–489.
58. Kyriakidis NC, Kapsogeorgou EK, Gourzi VC, Konsta OD, Baltatzis GE, Tzioufas AG. TLR3 stimulation promotes Ro52/TRIM21 synthesis and nuclear redistribution in salivary gland epithelial cells, partially via type I interferon pathway. *Clin Exp Immunol.* 2014;in press.

59. Arnoult D, Soares F, Tattoli I, Girardin SE. Mitochondria in innate immunity. *EMBO Rep.* 2011;12:901–910.

Liste des figures

Figure 1 : EVA des symptômes fatigue, sécheresse oculaire (SO), sécheresse buccale (SB) et arthralgies (Arth). Les symboles réfèrent aux comparaisons avec l'EVA fatigue.

Figure 2 : Score FSS, coté sur 7, dans la population totale et les 2 groupes.

Figure 3 : Scores FACIT-TOI (TOI) et FACT-G du FACIT-Fatigue dans la population totale et les 2 groupes.

Figure 4 : Scores WHOQOL (A) et FIS (B) de la population totale. En A, les dimensions Psychologique, Sociale, Environnementale sont comparées à la dimension Physique. En B, les dimensions Cognitive et Sociale sont comparées à la dimension Physique.

Figure 5 : Scores Fibromyalgia ACR 2010 (A) et HADS dépression (B). Les seuils diagnostiques sont marqués d'une ligne pointillée.

Figure 6 : Score ESSDAI.

Figure 7 : Dosages de lactates veineux au cours du cycle. Les bar-graphs sont présentés avec +/- SD.

Figure 8 : Rapports L/P veineux au cours du cycle. Les bar-graphs sont présentés avec +/- SD.

Figure 9 : Acides aminés plasmatiques associés aux pathologies mitochondriales, dans la population totale. Les seuils de valeur anormale sont marqués par des lignes en pointillés.

Liste des tableaux

Tableau I : Données épidémiologiques et antécédents des patients.

Tableau II : Répartition des critères diagnostiques. Résultats des tests de Schirmer et débits salivaires à l'inclusion.

Tableau III : Répartition des principales manifestations et complications du SS.

Tableau IV : Principales caractéristiques immunologiques des patients. ANA : anticorps anti-nucléaires, Ac : anticorps.

Tableau V : Principaux traitements utilisés dans la population.

Tableau VI : Données biologiques liées à une pathologie pouvant être responsable de fatigue chronique. Les tests statistiques font référence aux comparaisons entre Non Biopsie et Biopsie. Cl Créat : clairance de la créatinine (formule MDRD), CST : coefficient de saturation de la transferrine.

Tableau VII : Marqueurs biologiques d'inflammation.

Tableau VIII : Résumé des principales données issues des épreuves d'effort métaboliques. IMC : indice de masse corporelle, SV : seuils ventilatoires 1 et 2, QR : quotient respiratoire, PN : puissance normalisée (W/kg).

Tableau IX : Résultats des oxygraphies musculaires. Activités en nmol/min/mg.

Tableau X : Rapports d'activités enzymatiques des complexes mitochondriaux sur l'activité Citrate Synthase (CS). Activité Citrate Synthase. Activités en nmol/min/mg.

Table des matières

<u>Introduction</u>	<u>Page 25</u>
<u>Patients et méthodes</u>	<u>Page 28</u>
Population de l'étude	Page 28
Protocole d'étude	Page 28
Echelles d'évaluation	Page 29
Recueil de données	Page 31
Analyses statistiques	Page 33
<u>Résultats</u>	<u>Page 34</u>
Caractéristiques de la population	Page 34
Sévérité de la fatigue	Page 38
Dimensions de la fatigue	Page 39
Facteurs influençant la fatigue	Page 41
Activité de la maladie	Page 42
Explorations métaboliques de repos	Page 44
Epreuves d'effort métaboliques	Page 45
Biopsies musculaires	Page 49
<u>Discussion</u>	<u>Page 52</u>
Caractéristiques de la population	Page 52
La fatigue, un symptôme majeur	Page 53
Dimension physique de la fatigue	Page 53
Facteurs influençant la fatigue	Page 54
Activité de la maladie	Page 55
Explorations métaboliques de repos	Page 55
Epreuves d'effort métaboliques	Page 56
Biopsies musculaires	Page 57

<u>Bibliographie</u>	<u>Page 59</u>
<u>Liste des figures</u>	<u>Page 66</u>
<u>Liste des tableaux</u>	<u>Page 67</u>
<u>Table des matières</u>	<u>Page 53</u>

