HAL open science

Infections rapportées chez 109 patients avec syndrome de Gougerot-Sjögren primaire suivis au CHU de Montpellier

Kim Henry, Christophe N. Deligny, Philine Witkowski Durand Viel, Jacques Morel, Philippe Guilpain, Radjiv Goulabchand

To cite this version:

Kim Henry, Christophe N. Deligny, Philine Witkowski Durand Viel, Jacques Morel, Philippe Guilpain, et al.. Infections rapportées chez 109 patients avec syndrome de Gougerot-Sjögren primaire suivis au CHU de Montpellier. La Revue de Médecine Interne, 2022, 10.1016/j.revmed.2022.08.010 . hal-03851012

HAL Id: hal-03851012

https://hal.science/hal-03851012v1

Submitted on 15 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Infections rapportées chez 109 patients avec syndrome de Gougerot-Sjögren primaire suivis au CHU de Montpellier

Infections in primary Sjögren's syndrome patients: "Real-life" study of 109 patients from Montpellier university hospital

K. Henry [a,b], C. Deligny [b], P. Witkowski Durand Viel [a,c], J. Morel [c,e,f], P. Guilpain [a,c,d], R. Goulabchand [c,d,g,*]

[a] *Département de médecine interne et maladies multi-organiques (MIMMO), CHU de Montpellier, hôpital Saint-Éloi, Montpellier, France*
[b] *Service de médecine interne, CHU de Pierre-Zobda-Quitman, Fort-de-France, Martinique, France*
[c] *Université Montpellier, Montpellier, France*
[d] *Inserm, IRMB, université Montpellier, Montpellier, France*
[e] *Département de rhumatologie, CHU de Montpellier, hôpital Lapeyronie, Montpellier, France*
[f] *Inserm, PhyMedExp, CNRS, université de Montpellier, Montpellier, France*
[g] *Médecine interne, CHU de Nîmes, Nîmes, France*

Mots clés :
Syndrome de Gougerot-Sjögren primaire
Infections
Vaccination
Hydroxycholoroquine

R É S U M É

Introduction. – Les infections impactent la mortalité des patients avec syndrome de Gougerot-Sjögren primaire (SGSp). Notre étude rétrospective unicentrique visait à décrire les infections survenues au sein d'une population de patients avec SGSp hospitalisés au CHU, ainsi que les caractéristiques de leur maladie.
Méthodes. – Les patients présentant un SGS ont été sélectionnés aléatoirement par l'intermédiaire du codage PMSI du CHU, entre 2009 et 2018. Après analyse exhaustive des dossiers, seuls les patients avec SGSp et respectant les critères ACR/EULAR 2016 ont été inclus. Les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques du syndrome de Gougerot-Sjögren, ainsi que les caractéristiques des infections survenues au cours de la maladie, ont été recueillies. Nous avons comparé les caractéristiques du syndrome de Gougerot-Sjögren selon la présence d'infection en hospitalisation.
Résultats. – Cent neuf patients avec SGSp ont été inclus (93 % de femmes, âge moyen 53,6 ± 14,3 ans, durée moyenne de suivi de 8,2 ± 8,4 ans). Cinquante et un pour cent des patients avaient reçu de l'hydroxychloroquine. Au total, 78 épisodes infectieux ont été rapportés chez 47 (43 %) patients. On dénombrait 25 infections en hospitalisation chez 20 (18 %) patients, de causes urinaires (28 %), pulmonaires (24 %), ORL (16 %) et digestives (12 %). Ces patients avec infections en hospitalisation étaient plus âgés au diagnostic, avec plus d'hypocomplémentémie, moins de prise d'HCQ, sans différence de traitements immunomodulateurs.
Conclusion. – L'impact de l'hydroxychloroquine sur le risque infectieux nécessite plus d'investigations. Vaccination et lutte contre le syndrome sec pourraient être bénéfiques.

Keywords:
Primary Sjögren's syndrome
Infections
Vaccination
Hydroxycholoroquine

A B S T R A C T

Introduction. – Infections are responsible for a part of the overall mortality in primary Sjögren's syndrome patients (pSS). Our retrospective monocentric study aimed at describing infections reported in a population of pSS hospitalized patients, along with the characteristics of their disease.

* Auteur correspondant.
Adresses e-mail : kim.henry@chu-martinique.fr (K. Henry), radjiv.goulabchand@chu-nimes.fr (R. Goulabchand).

Methods. – Patients with SS have been randomly selected from our hospital database claim, between 2009 and 2018. After careful analysis of their medical chart, only patients with pSS and fulfilling ACR/EULAR 2016 diagnosis criteria were included. We collected main clinical, biological and pathological characteristics of SS, along with all the reported infections during the follow-up. The characteristics of the disease were compared according to the presence of an infection in hospitalization.
Results. – In total, 109 pSS patients were included (93% of women, mean age 53.6 ± 14.3 years, mean follow-up 8.2 ± 8.4 years). Fifty-one percent had been exposed to hydroxychloroquine (HCQ). Seventy-eight infections were recorded in 47 (43%) patients. Twenty-five infections were recorded in hospitalization (5 in critical care) in 20 (18%) patients, whom leading causes were urinary tract (28%), pulmonary (24%), ENT (16%), and intestinal (12%) infections. pSS patients with infections in hospitalization were older, exhibited more hypocomplementemia, and were less exposed to HCQ. We found no difference in immunosuppressive treatments exposure.
Conclusions. – The impact of HCQ exposure on infectious risk needs further investigations. Broad vaccination campaign and tight control of sicca syndrome could lead to a better control of infection risk.

1. Introduction

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une maladie auto-immune systémique dont le pronostic est associé à la survenue de lymphomes. Cependant, d'autres comorbidités impactent le pronostic et la consommation de soins de ces patients [1–3]. Ainsi, les infections, notamment bronchopulmonaires [4–7], expliquent une partie de la mortalité des patients avec syndrome de Gougerot-Sjögren et peuvent constituer jusqu'à 30 % des causes d'hospitalisation [6,8,9].

Notre étude visait, ici, à décrire le type des infections ambulatoires rapportées et des infections en hospitalisation, chez une population « vraie-vie » de patients avec syndrome de Gougerot-Sjögren primaire (SGSp), en parallèle des caractéristiques démographiques, de la maladie et des traitements entrepris, afin d'identifier de potentiels facteurs associés à la survenue de ces infections.

2. Méthodes

2.1. Population d'étude

La population d'étude a été sélectionnée de manière aléatoire à partir des données PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) du CHU de Montpellier : sélection aléatoire de patients hospitalisés entre 2009 et 2018, avec un codage d'un syndrome de Gougerot-Sjögren « M350 » (selon la classification internationale des maladies (CIM-10)). Les patients ayant eu un codage d'une autre maladie auto-immune (Supplément en ligne Tableau S1) sur la même période d'étude étaient exclus d'emblée (potentiels syndromes de Gougerot-Sjögren secondaires, SGSs).

Les dossiers médicaux informatisés (DxCare®) ont été expertisés : seuls les patients présentant un SGSp respectant les critères ACR/EULAR 2016 [10] ont été inclus. Ont été exclus les patients présentant un SGSs, notamment en cas de diagnostic d'une autre connectivite (lupus systémique, sclérodermie, myosite inflammatoire, polyarthrite rhumatoïde, connectivite mixte ou indifférenciée) sur toute la durée de suivi disponible, ainsi que les patients avec dossiers incomplets.

2.2. Recueil

Concernant le syndrome de Gougerot-Sjögren, les caractéristiques démographiques, cliniques (atteintes pulmonaires, adénopathies), biologiques, immunologiques (positivité des autoanticorps, dysgammaglobulinémie) et histologiques (incluant la biopsie des glandes salivaires accessoires, BGSA) ont été recueillies. Selon les domaines du score ESSDAI (*Eular Sjögren Syndrome Disease Activity Index*), cliniques et biologiques [11], un score maximal rétrospectif d'activité a été calculé (« ESSDAI max »). Les traitements entrepris (corticoïdes, hydroxychloroquine (HCQ), méthotrexate (MTX) ou rituximab (RTX)) ont été consignés, ainsi que les autres facteurs d'immunodépression (éthylisme, diabète, insuffisance rénale chronique, néoplasie, autres maladies auto-immunes), et certaines comorbidités d'intérêt (tabagisme, comorbidités cardiovasculaires), selon les diagnostics posés par les praticiens en charge des patients. Le statut vaccinal a été renseigné lorsqu'il était disponible (vaccination antigrippale ou antipneumococcique).

Concernant les épisodes infectieux, ont été recueillis tous les épisodes infectieux rapportés dans les courriers, ainsi que leurs caractéristiques : nombre, type d'atteinte (en cas de plusieurs atteintes concomitantes, la plus grave a été préférée), la gravité de l'épisode (ambulatoire, hospitalisation en médecine ou hospitalisation en soins critiques), et la documentation microbiologique selon sa disponibilité. Les infections en hospitalisation concernaient des infections nécessitant une hospitalisation ou prolongeant une hospitalisant pour un autre motif.

2.3. Cadre légal et éthique

Les inclusions ont été réalisées après obtention d'un avis favorable du comité d'éthique local (*Institutional Review Board* [IRB] du CHU de Montpellier, 2019_IRB-MTP_05-22).

2.4. Analyses statistiques

Les caractéristiques et les antécédents médicaux des patients ont été décrits globalement, puis en fonction de la présence d'épisodes infectieux identifiés, et de leur niveau de sévérité. Les variables catégorielles ont été présentées avec leur fréquence et les proportions associées, et comparées entre les groupes à l'aide du test du χ^2 ou du test exact de Fisher. Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne et écart-type ou de médiane et d'interquartile, et comparées entre les groupes à l'aide du test de la somme des rangs de Mann-Whitney. Une valeur de $p < 0{,}05$ a été considérée comme significative. Les analyses ont été effectuées sur les données disponibles (pas d'imputation des données manquantes). Les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel SAS (SAS® Studio, v 3.71 ; SAS institute inc., Cary, NC, USA).

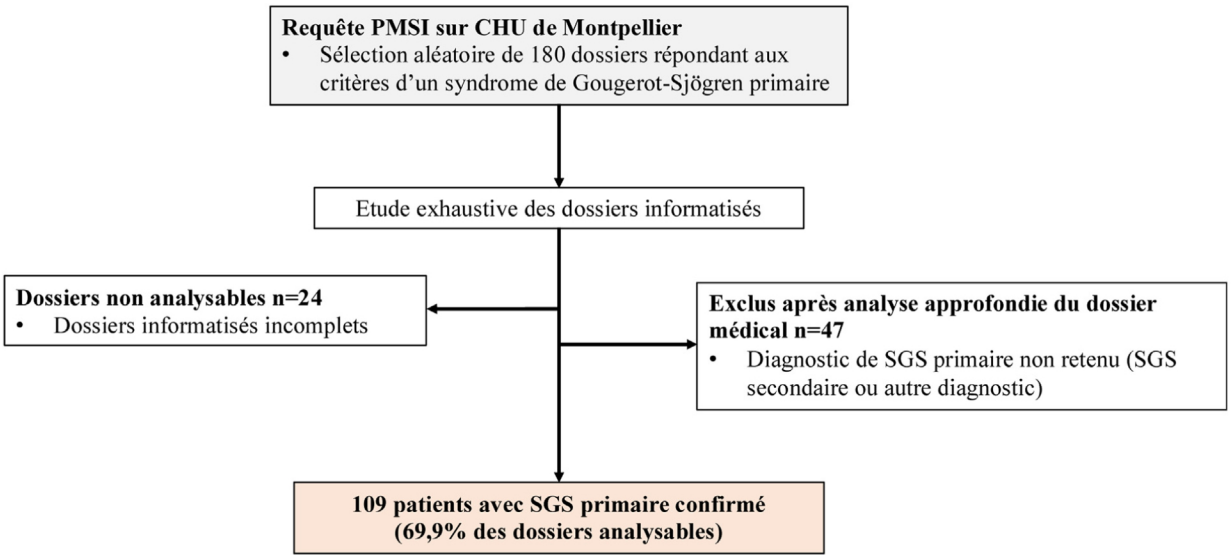

Fig. 1. Flow chart de sélection de la population d'étude de patients avec syndrome de Gougerot-Sjögren primaire à partir des données PMSI du CHU de Montpellier entre 2009 et 2018. PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information ; SGS : syndrome de Gougerot-Sjögren.

3. Résultats

3.1. Population d'étude

Nous avons sélectionné aléatoirement à partir des données du PMSI, entre 2009 et 2018, 180 dossiers d'intérêt (sélection aléatoire via le logiciel SAS). Après évaluation exhaustive de leurs dossiers médicaux informatisés, ont été exclus 71 sujets (24 dossiers non analysables et 47 ne présentant pas de SGSp selon les critères ACR/EULAR 2016) (Fig. 1).

Les principales caractéristiques de la population sont présentées dans le Tableau 1. Parmi ces 109 patients, on comptait 93 % de femmes, avec une moyenne d'âge au diagnostic de 53,6 ± 14,4 ans. Les antécédents révélaient 3 % de consommation éthylique, 27 % de tabagisme, 6 % de diabète, et 8 % d'insuffisance rénale chronique ; 7 % avaient une vaccination antigrippale affichée, et 12 % une vaccination antipneumococcique.

Trois patients étaient décédés sur la période de suivi (durée moyenne de suivi de 8,2 ± 8,4 ans).

Sur le plan du SGSp, les anticorps (SSa et/ou SSb) étaient positifs dans 47 % des patients (23 % d'anti-SSa et anti-SSb), et la BGSA dans 90 %. On relevait une atteinte ganglionnaire dans 6 %, et une atteinte pulmonaire interstitielle de la maladie dans 8 % des patients. L'ESSDAI maximal moyen était de 5,6 ± 5,0. Trente-deux pour cent des patients avaient reçu un traitement immunosuppresseur et/ou immunomodulateur autre que l'HCQ (méthotrexate, azathroprine, cyclophosphamide ou rituximab).

3.2. Patients avec syndrome de Gougerot-Sjögren primaire et infections rapportées

Sur les 109 patients inclus, 47 (43 %) ont présenté au moins une infection rapportée. On dénombrait 78 épisodes infectieux parmi eux (soit 9,2 infections pour 100 personnes-années).

On notait plus d'atteinte ganglionnaire et pulmonaire de la maladie dans ce groupe que dans le groupe de 62 patients sans infection rapportée (respectivement $p = 0{,}002$ et $p = 0{,}005$) (Tableau 1). En revanche, on ne notait pas de différence significative dans les facteurs d'immunodépression (éthylisme, insuffisance rénale chronique, néoplasie), ni dans le statut vaccinal. Il n'y avait pas d'utilisation accrue d'immunomodulateurs et/ou immunosuppresseurs dans ce groupe avec infections rapportées. On notait plus d'exposition à l'HCQ dans le groupe sans infection ($p = 0{,}046$).

Vingt (18 %) SGSp avaient présenté une infection en hospitalisation. Lorsque l'on comparait leurs caractéristiques à celles des 89 autres patients (Tableau 1), on constatait qu'ils étaient plus âgés au moment du diagnostic de SGSp (59,9 versus 52,1 ans, $p = 0{,}028$), qu'ils présentaient des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) plus nombreux, sans différence significative sur la présence d'un diabète, d'un éthylisme ou d'une insuffisance rénale chronique. Concernant le syndrome de Gougerot-Sjögren, les atteintes cliniques étaient semblables, tout comme le profil immunologique et la positivité de la BGSA. En revanche, il y avait plus d'hypocomplémentémie dans le groupe avec infection en hospitalisation ($p = 0{,}001$).

Il n'y avait pas de différence concernant l'utilisation d'immunomodulateurs entre les 2 groupes, à l'exception de la prise d'HCQ qui était plus fréquente dans le groupe sans infection (56,2 % versus 30,0 %, $p = 0{,}034$). Deux patients étaient décédés dans ce groupe, tous deux de chocs septiques.

3.3. Caractéristiques de l'ensemble des épisodes infectieux

Parmi les 78 épisodes infectieux : 26 (55 %) patients avaient présenté un seul épisode, 10 (21 %) entre deux et trois épisodes, et 11 (24 %) plus de trois épisodes (Fig. 2A). Soixante-huit pour cent des infections rapportées étaient ambulatoires, 26 % avaient nécessité une hospitalisation, et 8 % avaient nécessité une hospitalisation en soins critiques (Fig. 2B).

Concernant le type de pathogène, une documentation microbiologique a été retrouvée dans 44 % des cas : on observait une prédominance bactérienne (28, soit 36 %), puis virale (3, soit 4 %), puis mycologique (3, soit 4 %), sans infection parasitaire documentée.

La distribution des 78 types d'épisodes infectieux est détaillée sur la Fig. 2C. On retrouve une prédominance d'infections urinaires (32 %), puis pulmonaires (21 %), puis ORL et/ou dentaire (21 %) (otite, sous-maxillite, sialadénite, oreillons et otomycose à aspergillus), et digestives (12 %) (gastrite à HP, péritonite appendiculaire, péritonite sur perforation digestive perendoscopique, colite).

Tableau 1
Caractéristiques démographiques, clinicobiologiques, comorbidités et traitements des patients avec syndrome de Gougerot-Sjögren primaire, selon la présence d'infections rapportées et selon le niveau de sévérité des infections.

	Total *n* = 109	SGSp avec infections rapportées *n* = 47	SGSp sans infection rapportée *n* = 62	*p*	SGSp avec infections en hospitalisation *n* = 20	SGSp sans infection en hospitalisation *n* = 89	*p*
Caractéristiques démographiques							
Femmes (*n*, %)	101 (93 %)	44 (94 %)	57 (92 %)	1,000	18 (90 %)	83 (93 %)	0,637
Âge moyen au diagnostic (ans) (moyenne, ±SD)	53,6 (±14,39)	55,6 ±13,33	51,9 ±15,12	0,196	59,9 (±13,35)	52,1 (±14,29)	0,028
Durée de suivi (ans) (moyenne, ±SD)	8,2 ±8,42	9,0 ±8,2	7,5 ±8,6	0,201	8,8 (±7,6)	8,0 (±8,6)	0,530$
Décès (*n*, %) (*n* = 97)	3 (3 %)	2 (4 %)	1 (2 %)	0,583	2 (10 %)	1 (1 %)	0,088
Comorbidités							
Hypertension artérielle (*n*, %)	41 (37 %)	18 (38 %)	23 (37 %)	0,898#	10 (50 %)	31 (35 %)	0,206#
Accident vasculaire cérébral (*n*, %)	8 (7 %)	6 (13 %)	2 (3 %)	0,073	5 (25 %)	3 (3 %)	0,005
Diabète (*n*, %)	7 (6 %)	1 (2 %)	6 (10 %)	0,138	0 (0 %)	7 (8 %)	0,195#
Insuffisance rénale chronique (*n*, %)	9 (8 %)	5 (11 %)	4 (6 %)	0,495	3 (15 %)	6 (7 %)	0,362
Antécédent personnel de maladie auto-immune (*n*, %)	30 (28 %)	13 (28 %)	17 (27 %)	0,978#	8 (40 %)	22 (25 %)	0,167#
Tabagisme (*n*, %) (*n* = 89)	24 (27 %)	10 (21 %)	14 (23 %)	0,804#	3 (15 %)	21 (24 %)	0,270#
Consommation éthylique (*n*, %) (*n* = 89)	3 (3 %)	3 (6 %)	0 (0 %)	0,080	1 (5 %)	2 (2 %)	0,497
Néoplasie (dont hémopathie) (*n*, %)	9 (8 %)	6 (13 %)	3 (5 %)	0,170	2 (10 %)	7 (8 %)	0,669
Caractéristiques du syndrome de Gougerot-Sjögren							
Signes généraux (*n*, %)	16 (15 %)	5 (11 %)	11 (18 %)	0,284#	2 (10 %)	14 (16 %)	0,731
Atteinte ganglionnaire (*n*, %)	7 (6 %)	7 (15 %)	0 (0 %)	0,002	3 (15 %)	4 (5 %)	0,114
Atteinte rénale (*n*, %)	2 (2 %)	2 (4 %)	0 (0 %)	0,184	1 (5 %)	1 (1 %)	0,335
Atteinte pulmonaire (*n*, %)	9 (8 %)	8 (17 %)	1 (2 %)	0,005	3 (15 %)	6 (7 %)	0,362
Atteinte neurologique centrale (*n*, %)	4 (4 %)	3 (6 %)	1 (2 %)	0,313	2 (10 %)	2 (2 %)	0,153
BGSA positive (*n*, %) (*n* = 103)	93 (90 %)	38 (81 %)	55 (89 %)	0,738	16 (80 %)	77 (87 %)	0,686
Positivité des SSa et/ou SSb (*n*, %) (*n* = 108)	51 (47 %)	25 (53 %)	26 (42 %)	0,275#	11 (55 %)	40 (45 %)	0,440#
Cytopénies (*n*, %)	8 (7 %)	2 (4 %)	6 (10 %)	0,462	2 (10 %)	6 (7 %)	0,637
Hypocomplémentémie (*n*, %) (*n* = 95)	4 (4 %)	4 (9 %)	0 (0 %)	0,027	4 (20 %)	0 (0 %)	0,001
Cryoglobulinémie (*n*, %) (*n* = 87)	3 (4 %)	1 (2 %)	2 (3 %)	1,000	1 (5 %)	2 (2 %)	0,532
Pic monoclonal (*n*, %) (*n* = 106)	10 (10 %)	6 (13 %)	4 (7 %)	0,311	3 (15 %)	7 (8 %)	0,370
AAN (*n*, %) (*n* = 108)	78 (72 %)	35 (75 %)	43 (69 %)	0,647#	17 (85 %)	61 (69 %)	0,158#
FR (*n*, %) (*n* = 108)	25 (23 %)	13 (28 %)	12 (19 %)	0,329#	5 (25 %)	20 (23 %)	0,828#
ESSDAI maximal moyen (*n*, %)	5,6 ±5,0	7,3 ±6,4	4,2 ±2,9	0,045$	8,6 (±7,4)	4,9 (±4,0)	0,097$
Traitements entrepris							
Hydroxychloroquine (*n*, %)	56 (51 %)	19 (40 %)	37 (60 %)	0,046#	6 (30 %)	50 (56 %)	0,034#
Méthotrexate (*n*, %)	20 (18 %)	6 (13 %)	14 (23 %)	0,190#	2 (10 %)	18 (20 %)	0,357
Rituximab (*n*, %)	8 (7 %)	2 (4 %)	6 (10 %)	0,462	2 (10 %)	6 (7 %)	0,637
Traitements immunomodulateurs autre que l'HCQ (*n*, %)	35 (32 %)	13 (28 %)	22 (36 %)	0,386#	6 (30 %)	29 (33 %)	0,823#
Vaccinations rapportées							
Vaccination antigrippale	8 (7 %)	6 (13 %)	2 (3 %)	0,547	1 (5 %)	7 (8 %)	1,000
Vaccination antipneumococcique	13 (12 %)	8 (17 %)	5 (8 %)	1,000	3 (15 %)	10 (11 %)	0,541

SGSp : syndrome de Gougerot-Sjögren primaires ; SD : standard deviation ; BGSA : biopsie des glandes salivaires accessoires ; AAN : anticorps antinucléaires ; FR : facteur rhumatoïde ; ESSDAI : *EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index* : les analyses statistiques étaient effectuées avec un test de Fisher pour les variables qualitatives (sauf celle marquées d'un # : effectuées avec un test de X^2) : et avec un test de Student pour les variables quantitatives (sauf celles marquées d'un $: effectuées avec un test de Mann-Withney-Wilcoxon). En cas de données manquantes, l'effectif pris en compte dans le calcul de la proportion est indiqué entre parenthèses.

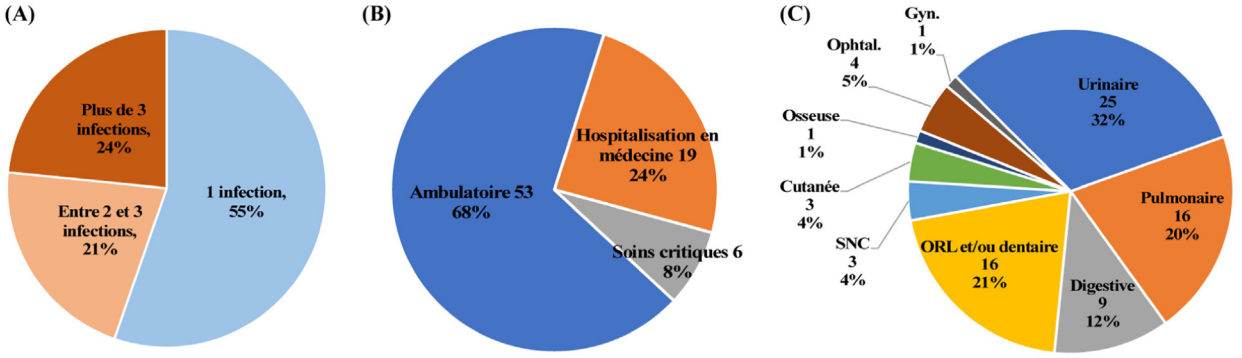

Fig. 2. Caractéristiques des 78 épisodes infectieux rapportés chez 47 patients avec syndrome de Gougerot-Sjögren primaire : (A) nombre d'infections par patient ; (B) niveau de gravité des infections rapportées ; (C) distribution des types d'infections rapportées. SNC : système nerveux central ; ORL : oto-rhino-laryngologique et dentaire ; Gyn. : gynécologique ; Ophtal. : ophtalmologique.

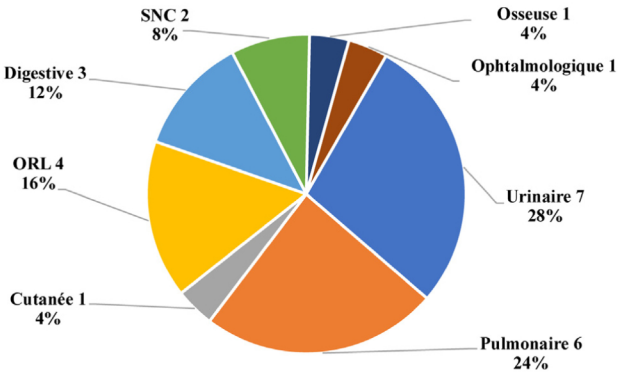

Fig. 3. Distribution des types d'infections sévères en hospitalisation ($n = 25$) survenues chez 20 patients avec syndrome de Gougerot-Sjögren primaire. SNC : système nerveux central ; ORL : oto-rhino-laryngologique et dentaire.

3.4. Caractéristiques des infections en hospitalisation

On dénombrait 25 infections en hospitalisation, soit 3,0 infections pour 100 personnes-années. La distribution de ces infections, survenues chez 20 patients, est détaillée sur la Fig. 3.

On dénombrait 19 épisodes en secteur de médecine : prédominance d'infections urinaires (26 %) et ORL ± dentaire (21 %), alors que les infections pulmonaires arrivaient en troisième position (16 %). En détail, on relevait 5 infections urinaires : deux pyélonéphrites à *E. coli*, deux pyélonéphrites à *Pseudomonas aeruginosa* chez la même patiente (à 1 mois d'intervalle) et une infection urinaire basse. Trois épisodes infectieux pulmonaires étaient rapportés sans documentation, ainsi que 4 infections ORL, 1 infection cutanée et 1 infection osseuse. Deux infections digestives (une péritonite appendiculaire, une perforation colique perendoscopique) et deux infections du SNC (1 méningite et 1 encéphalite) étaient rapportées. Enfin, on relevait un zona ophtalmique avec kératite et uvéite zostérienne.

Parmi les 6 épisodes infectieux en réanimation, on retient 3 infections chez une même patiente (présentant une atteinte articulaire isolée, sans recours à des traitements immunosuppresseurs ni hémopathie) avec une pneumopathie d'inhalation compliquée d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique à *Pseudomonas aeruginosa* et une pyélonéphrite à *Proteus mirabilis*, ces deux derniers sous corticothérapie à 1 mg/kg/jour. Deux autres hospitalisations en réanimation étaient liées soit à une infection pulmonaire survenant sur une atteinte pulmonaire du SGSp, soit une infection à porte d'entrée urinaire. Enfin, on notait la survenue d'un choc septique et cardiogénique sur porte d'entrée digestive, sans documentation, ayant mené au décès, en l'absence de traitement immunosuppresseur au moment de l'infection, mais un traitement antérieur par azathioprine et corticothérapie 4 ans auparavant et cyclophosphamide 2 ans auparavant.

Concernant la distribution temporelle des infections, on ne retrouvait pas de tendance spécifique permettant de définir des périodes « à risque » sur cet échantillon de patients.

4. Discussion

Dans ce travail rétrospectif sur une cohorte de taille moyenne de patients présentant un SGSp suivis au CHU de Montpellier, seuls 20 patients (18 %) ont présenté des infections nécessitant une hospitalisation, dont 4 en réanimation.

Concernant la répartition des infections, nos résultats sont concordants avec les données de la littérature : les deux causes principales d'hospitalisation pour infections étant les infections bronchopulmonaires et urinaires [5,6,8]. Parmi 69 239 hospitalisations de patients américains avec SGS, les pneumonies représentaient 37 % des hospitalisations pour infections, avant les septicémies (34 %), et les infections des tissus mous, de la peau et sous-cutanées (19 %) [4]. En revanche, la proportion retrouvée ici d'infections à tropisme digestif est originale et nécessite confirmation.

Concernant les infections urinaires, les facteurs de risque locaux (sécheresse périnéale) et les caractéristiques démographiques (patientes ménopausées avec de possible troubles périnéaux statique ou fonctionnels surajoutés) peuvent en partie en expliquer leur prévalence. Le syndrome sec peut aussi expliquer en partie la prévalence des infections ORL et dentaires.

En revanche, les infections bronchopulmonaires peuvent être la conséquence d'autres facteurs : (i) le syndrome sec, y compris trachéal, peut participer à la colonisation bactérienne ; (ii) une atteinte du parenchyme pulmonaire peut contribuer à ce risque infectieux. Ainsi, dans notre étude, 2 infections survenues en réanimation concernaient des patients avec atteinte pulmonaire de la maladie. L'atteinte interstitielle et/ou fibrosante pulmonaire pourrait ainsi influencer le risque infectieux, notamment via les traitements immunosuppresseurs engagés (incluant une corticothérapie prolongée) [12,13].

La comparaison des caractéristiques des patients avec infection en hospitalisation avec celles des autres patients suggère qu'un groupe de patients plus âgés, au diagnostic du SGSp (et donc plus âgés au terme du suivi), avec des comorbidités plus importantes (AVC) et une hypocomplémentémie (traduisant une maladie plus active selon certains auteurs), serait associé à la survenue d'infections sévères. Nous n'avons pas observé d'association entre ces infections et les facteurs d'immunodépression habituels (diabète, insuffisance rénale, éthylisme), les cancers ou hémopathies, ni l'utilisation d'immunosuppresseur. Cette dernière information paraît rassurante, mais doit être pondérée par le probable biais de recueil des infections ambulatoires et le faible nombre de patients avec infection en hospitalisation.

En revanche, on observait ici une tendance vers plus d'utilisation d'HCQ dans le groupe des patients sans infection rapportée. Cette observation est concordante avec une autre étude portant sur 339 patients avec maladies auto-immunes : les patients avec polyarthrite rhumatoïde sous hydroxychloroquine présentaient un moindre risque infectieux que les autres [5]. On retrouvait aussi cette différence lorsqu'on analysait les infections en hospitalisation. Ceci pourrait s'expliquer par une maladie mieux contrôlée, moins active, et donc associée à moins d'autres immunosuppresseurs. Un effet propre de l'HCQ n'est pas suggéré ici. Les patients suivant un traitement chronique sont aussi probablement plus sensibles aux politiques vaccinales et de prévention, diminuant peut-être un peu leur risque infectieux.

Nos résultats à partir de ces 109 patients avec SGSp ne retrouvent pas d'infection opportuniste de l'immunodéprimé, à l'exception d'un zona ophtalmique. Ces résultats sont concordants avec un travail précédent ayant identifié uniquement 3 % d'infections opportunistes sur les 69 239 hospitalisations de patients américains avec SGS [4]. Une étude taïwanaise, intégrant 77 000 patients avec maladies auto-immunes, avait montré que 18 000 patients avec SGSp présentaient la plus faible incidence d'infections opportunistes (herpès, aspergillus, candidose, pneumocystis, mycobactéries, etc.) par rapport aux patients atteints de dermatomyosite, de sclérodermie ou de polyarthrite rhumatoïde [14]. Ces résultats peuvent être le témoin d'une moindre exposition aux immunosuppresseurs ou immunomodulateurs dans cette population de SGSp [2]. Enfin, une incidence augmentée d'infection par mycobactérie chez les patients avec SGSp a été rapportée dans des études épidémiologiques taïwannaises [15,16], sans que ce signal n'apparaisse dans notre population.

En mettant en perspective les données de la littérature et celles de notre étude, nous pouvons proposer quelques axes simples de prévention de ces infections.

Un strict contrôle du syndrome sec, tant au niveau ORL que périnéal, pourrait permettre de contrôler une partie des infections visant ces localisations. Les mesures de maintien de trophicité pelvienne devraient être proposées facilement à ces patientes ménopausées, tout comme les règles hygiénodiététiques de prévention des infections urinaires.

Concernant les infections bronchopulmonaires, une étude portant sur 111 patients avec SGSp avait montré que seuls 31,5 % d'entre eux étaient vaccinés contre la grippe, et 11,7 % contre le pneumocoque [17]. Dans ce travail, les patients vaccinés avaient plus souvent une atteinte pulmonaire de la maladie. La vaccination était associée à une démarche médicale par le spécialiste (rhumatologue), alors que l'absence de vaccination était associée à l'absence de proposition par le corps médical. Ces éléments, associés à une probable bonne réponse vaccinale chez les patients avec SGS [18–20], nous engagent au quotidien à plus largement informer nos patients sur les vaccinations disponibles, et particulièrement chez ceux avec un traitement immunosuppresseur lourd ou une atteinte pulmonaire de la maladie.

4.1. Limites

Les principales limites de notre travail résident dans la méthodologie. Notre population est de petite taille pour étudier des évènements « rares » tels que des hospitalisations pour infections sévères. De plus, notre population d'étude n'est pas représentative de l'ensemble des patients suivis au quotidien pour SGSp. En effet, les modalités de constitution de la population sous-tendent un suivi en milieu hospitalier, qui n'est pas obligatoire chez tous les patients avec SGSp. Les patients avec SGSp « peu sévères », et sans infection en hospitalisation, n'ont pas été inclus ici.

Notre recueil a probablement souffert d'un biais de recueil concernant les infections ambulatoires. Ces infections non sévères pourraient concerner un nombre important de patients et mériteraient d'être plus largement étudiées, comme suggéré par cette étude sur les infections non sévères survenues chez des patients avec polyarthrite rhumatoïde [21]. Un autre biais de recueil a pu concerner le statut vaccinal, mal renseigné dans la plupart des dossiers.

Nos analyses statistiques ont été réalisées uniquement à visée descriptive, raison pour laquelle il n'y a pas eu de correction pour analyses multiples [22].

Enfin, des données chronologiques précises entre les expositions thérapeutiques, les périodes d'activité de la maladie, et la survenue d'infections sévères pourraient permettre de mieux appréhender la physiopathologie de ces infections.

5. Conclusion

Notre étude portant sur une population de patients avec syndrome de Gougerot-Sjögren primaire hospitalisés au CHU de Montpellier rapporte que seuls 18 % des patients ont présenté une infection en hospitalisation, principalement de cause urinaire et pulmonaire. Les infections à tropisme digestif ne sont cependant pas rares. De manière notable, il y avait plus de patients sous HCQ dans le groupe de patients sans infection avec hospitalisation.

Une politique active de promotion de la vaccination par les spécialistes en charge des patients pourrait influencer ces hospitalisations pour infections, ainsi qu'un strict contrôle du syndrome sec. Ces données doivent être confrontées à des études prolongées plus larges, intégrant des données ambulatoires.

Contribution

Conceptualisation (KH, RG, PG) ; collection et conservation des données (RG, PWDV, KH) ; analyse formelle (RG, PWDV, KH, PG, JM, CD) ; recherche de financement (N/A) ; enquête (RG, PWDV, KH) ; méthodologie (RG, PG) ; direction du travail (PG) ; ressources (RG, PG, JM, CD) ; software (RG, KH) ; supervision (PG, JM, CD) ; validation (RG, JM, PG, CD) ; vue d'ensemble du projet (RG, JM, PG, CD) ; écriture et édition du manuscrit original (KH, RG, JM, PG, CD) ; revue et édition du manuscrit final (KH, RG, PWDV, JM, PG, CD).

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Maciel G, Servioli L, Nannini C, Berti A, Crowson CS, Achenbach SJ, et al. Hospitalisation rates among patients with primary Sjögren's syndrome : a population-based study, 1995–2016. RMD Open 2018;4:e000575.

[2] Birt JA, Tan Y, Mozaffarian N. Sjögren's syndrome: managed care data from a large United States population highlight real-world health care burden and lack of treatment options. Clin Exp Rheumatol 2017;35:98–107.

[3] Albrecht K, Dörner T, Redeker I, Karberg K, Marschall U, Zink A, et al. Comorbidity and health care utilisation in persons with Sjögren's syndrome: a claims data analysis. Clin Exp Rheumatol 2020;38(Suppl 126):78–84.

[4] Singh JA, Cleveland JD. Serious infections in Sjögren's syndrome patients: a national U.S. study. Clin Exp Rheumatol 2020;38(Suppl 126):47–52.

[5] Consani Fernández SA, Díaz Cuña CL, Fernández Rey L, Rostán Sellanes S, Maciel Oleggini G, Facal Castro JA. Infections in systemic auto-immune diseases. Reumatol Clin 2020.

[6] Atisha-Fregoso Y, Rivera-Vicencio Y, Baños-Pelaez M, Hernández-Molina G. Main causes and risk factors for hospitalisation in patients with primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 2015;33:721–5.

[7] Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suárez-Cuervo C, Casanovas A, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. Ann Rheum Dis 2016;75:348–55.

[8] Ruiz-Ordoñez I, Aragón CC, Padilla-Guzmán A, Rosero F, Gallego A, Quintana JH, et al. Sjögren syndrome in the intensive care unit: an observational study. J Clin Rheumatol 2020.

[9] Pego-Reigosa JM, Restrepo Vélez J, Baldini C, Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa Í. Comorbidities (excluding lymphoma) in Sjögren's syndrome. Rheumatology (Oxford) 2021;60:2075–84.

[10] Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. Ann Rheum Dis 2017;76:9–16.

[11] Seror R, Theander E, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dörner T, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). Ann Rheum Dis 2015;74:859–66.

[12] Luppi F, Sebastiani M, Silva M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, et al. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a clinical review. Clin Exp Rheumatol 2020;38(Suppl 126):291–300.

[13] Hsu H-C, Chang Y-S, Hou T-Y, Chen L-F, Hu L-F, Lin T-M, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in auto-immune rheumatic diseases: a nationwide population-based study. Clin Rheumatol 2021.

[14] Hsu C-Y, Ko C-H, Wang J-L, Hsu T-C, Lin C-Y. Comparing the burdens of opportunistic infections among patients with systemic rheumatic diseases: a nationally representative cohort study. Arthritis Res Ther 2019;21:211.

[15] Chao W-C, Lin C-H, Liao T-L, Chen Y-M, Hsu C-Y, Chen J-P, et al. The risk of nontuberculous mycobacterial infection in patients with Sjögren's syndrome: a nationwide, population-based cohort study. BMC Infect Dis 2017;17:796.

[16] Chao W-C, Lin C-H, Liao T-L, Chen Y-M, Chen D-Y, Chen H-H. Association between a history of mycobacterial infection and the risk of newly diagnosed Sjögren's syndrome: a nationwide, population-based case-control study. PLoS One 2017;12:e0176549.

[17] Morel J, Letaief H, Guilpain P, Mariette X, Combe B, Lukas C. Low influenza, pneumococcal and diphtheria-tetanus-poliomyelitis vaccine coverage in patients with primary Sjögren's syndrome: a cross-sectional study. Vaccines (Basel) 2019;8.

[18] Zhou X, Liu Y, Jin Y, Wang Y, Miao M, Chen J, et al. Immune responses after influenza vaccination in patients of primary Sjögren's syndrome. Rheumatology (Oxford) 2020.
[19] Brauner S, Folkersen L, Kvarnström M, Meisgen S, Petersen S, Franzén-Malmros M, et al. H1N1 vaccination in Sjögren's syndrome triggers polyclonal B cell activation and promotes autoantibody production. Ann Rheum Dis 2017;76:1755–63.
[20] Nived P, Saxne T, Geborek P, Mandl T, Skattum L, Kapetanovic MC. Antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine is not impaired in patients with rheumatoid arthritis or primary Sjögren's syndrome without disease modifying treatment. BMC Rheumatol 2018;2:12.
[21] Bechman K, Halai K, Yates M, Norton S, Cope AP, et al., BSRBR-RA Contributors Group. Non-serious infections in patients with rheumatoid arthritis; results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol 2021.
[22] Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing – when and how? J Clin Epidemiol 2001;54:343–9.