

## Introduction :

Dr. CHAIB.H

- ☐ Le syndrome de sjogren (SS) est une affection générale : **maladie de système**.
- ☐ Le syndrome de sjogren (SS) est une **épithélite auto-immune**.
- ☐ Caractérisé par :
  - **Infiltration lymphoplasmocytaires** des glandes **exocrines** (lacrymale ,salivaire)
  - **syndrome sec** : sécheresse oculaire et buccale.
  - **Manifestations extra glandulaires** systémiques (articulaire++++)
- ☐ La complication la plus redoutable est le **lymphome**, observé chez 5% des patients.
- ☐ Le SS peut être :
  - **primitif (isolé)**
  - **secondaire** :
    - associé à une autre **malade systémique**.
    - associé à d'autres maladies **auto-immunes spécifique d'organes**

| MALADIES ASSOCIEES AU SYNDROME DE<br>GOUGEROT-SJOGREN  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Polyarthrite rhumatoïde</li> <li>● Lupus érythémateux systémique</li> <li>● Sclérodémie</li> <li>● Connectivite mixte+</li> <li>● Périartérite noueuse</li> <li>● Syndrome de Mc Duffie</li> <li>● Polymyosite</li> <li>● Polychondrite</li> <li>● Syndrome de Shulman</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Affections auto-immunes</li> <li>● Cirrhose biliaire primitive+++</li> <li>● Hépatite chronique active++</li> <li>● Thyroïdite de Hashimoto++</li> <li>● Hypo et hyperthyroïdie</li> </ul> |

## Historique:

- 1888: Mikulicz =>un prussien de 42 ans avec un gonflement des glandes.
- 1925: Henri **Gougerot** (dermato français )individualisa son syndrome: **sécheresses muqueuses**.
- 1933: Henrik **Sjögren** (ophtalmo suédois) la kératoconjonctivite sèche et l'association à la PR.
- 1966: Talal => les complications lymphomateuses.
- 1975: Tan, Alsbaugh => **les anti-SSA/SSB**.
- 1984: Daniels insista sur la valeur de l'histologie.
- 1993: Vitali => critères de classification transdisciplinaires



## Épidémiologie:

- La connectivité la plus fréquente après la polyarthrite rhumatoïde.
- Prévalence : 0,2 à 0,5 % .
- Touche 9 F / 1 H.
- Survenue :
  - À tout âge.
  - Pic entre 40 et 60 ans.
  - Rare cas pédiatrique avant 15 ans

## Physiopathologie :

- Une étiologie **virale a été suspectée de manière plus** importante que dans d'autres maladies auto-immunes (herpès virus, EBV, hépatite C).

- **Hérédité : car formes familiales**
- **Infiltration lymphocytaire des tissus glandulaires exocrines** et de certains viscères par les lymphocytes T et B.
- **Dysfonctionnement de la synapse neuro-exocrine.**

## La clinique :

### I/ Circonstance de découverte: en dehors de sd sec oculo- buccal

- Douleurs articulaires : arthralgies , synovites
- Douleurs musculaires : myalgies , myosite
- Douleurs diffuses et fatigue
- Atteinte pulmonaire obstructive ou fibrosante
- Purpura vasculaire
- Neuropathie sensitive
- Vascularite
- Acrosyndrome
- Lymphome

## A/Manifestations glandulaires :

### 1/ Atteinte oculaire (xérophtalmie) : 85% des patients.

- **Signes fonctionnels:** kérato-conjonctivite sèche :
  - Sensation de corps étranger, de sable dans les yeux,
  - Brulures.
  - Impression de voile devant les yeux.
  - Des paupières collées le matin
  - Des douleurs aigues font rechercher une complication
- **Formes sévères :**
  - Conjonctives rouges et enflammées
  - Fréquence des clignements augmentée
  - Ulcération cornéenne rare
    - Le sd sec objectivé par :
- **Test de Schirmer**
  - Mesure la lacrymation
  - Papier filtre dans le CDS conjonctivale inf pendant 5min
  - Longueur imprégnée: -Normal si  $5 > \text{mm}$  -Positif si  $< 5 \text{ mm}$
- **Le rose bengale** : kératoconjonctivites (aniline, n'est plus utilisé), douloureux
- **Examen au vert de Lissamine** (moins irritant).



Il montre des lésions épithéliales, focalisées dans la fente palpébrale.

**Score de Van Bijsterveld** : très spécifique (92%) , normale  $< 4$  plages par oeil

- **Temps de rupture du film lacrymale** break up time (BUT) est raccourci.

### 2/Atteinte buccale : Xérostomie : 80% des cas

- Souvent latente
- Sensation de la bouche sèche (prise répétée de liquide lors des repas, polydipsie nocturne)
- Parfois gêne à l'élocution et la déglutition des aliments secs

#### -Xérostomie sévère :

- Muqueuse jugale et linguale ternes et vernissées.
- Langue dépapillée et fissurée
- Caries +déchaussement des dents
- Douleurs buccales : surinfection candidosique (perlèche)
- Candidose est présente chez 75 % des SS
- Hypertrophie des glandes parotides : 40%, surtout dans le SGS primitif





4 Parodontopathies : atteinte prédominant au collet des dents, particulièrement des incisives inférieures, respectées dans les autres types de caries.



5 Perlèche au cours d'un syndrome de Cougerot-Sjögren (SGS) : irritation des coins des lèvres, langue rouge dépapillée, due à la conjonction de la sécheresse et d'une surinfection par Candida.



- Le sd sec buccal est objectivé par :
- **Test au sucre**
- **Test de compresse:** test sensible pesé la compresse avant et après 5 mn de mastication.
- Normal : imbibition de 1.5 ml de salive.      Sensibilité 72 % spécificité 75%
- NB : Diminution du flux salivaire avec l'âge.
- **Sialographie parotidienne** : n'est plus utilisé/ peu spécifique
- **Scintigraphie des glandes salivaires au Technétium 99** : insuffisance de captation du Technétium ; retard à l'élimination
- **Echographie** : hypochogénicité des glandes, avec souvent une hétérogénéité de la parotide et la sous-maxillaire.
- **IRM** : alternance d'hyper et d'hypo signal ; parfois pseudotumeurs (formes évoluées)
- Autres manifestations glandulaires :**
- Voies respiratoires :
  - Sécheresse nasale : rhinite, douleur faciale, sinusite
  - Autres : toux sèche, voix rauque, infection bronchique
- Tube digestif :
  - douleurs pharyngé, dysphagie.
  - gastrite atrophique
  - pancréatite, insuffisance pancréatique(rare)
- Muqueuse génitale :
  - sécheresse vaginale.
- Peau:
  - sécheresse. démangeaisons, rougeurs

## B/Manifestations extra glandulaires:

### 1-signes généraux:

- Fatigue fréquemment retrouvé
- Pas de fièvre ni amaigrissement
- Si présence ; complication **lymphome**

### 2/articulaire: fréquente(75%)

- Poly arthralgie: inflammatoire++++

- Polyarthrite:
  - Distale
  - Bilatérale ,symétrique ,fugace
  - Sans signes de destruction articulaire** # Polyarthrite rhumatoïde

### 3/musculaire: 35%

- Myosite non spécifique

### 4-Vasculaire 25% 50%

- phénomène de Raynaud

### 5-cutanées:

- Purpura vasculaire
- Livedo
- Vascularite cutanée sur cryoglobulinémie

### 6-Pulmonaires: 30 \_60% des cas:

- **Fibrose pulmonaire interstitiel** : 4%
  - dyspnée d'effort
  - Image réticulonodulaire diffuse
  - Cortico-résistante
- **Pneumonie lymphocytaire interstitiel** : fréquente, plus spécifique
  - Toux ; dyspnée d'effort.
  - Infiltrat bilatéraux des 2 bases.
  - Sensible à la corticothérapie

### 7/Rénale :

- **Tubulopathie** :
  - Plus fréquente.
  - Infiltration lymphocytaire interstitielle puis atrophie tubulaire puis fibrose.
  - Trouble de la concentration des urines ; **acidose tubulaire distale**.
- **Glomérulopathie** :
  - Exceptionnelle.

### 8-Neurologique :

- Neuropathie périphérique** sensitive motrice (10-30%) , distale , symétrique des membres inférieurs.
- mono névrite : nerfs crâniens (trijumeau+++ ).
- atteintes centrales** :
  - hémiparésie ; méningo-encéphalite, comitialité, aphasie.
  - rares atteintes démyélinisantes type SEP

### 9- psychiatriques:

tendance dépressive, hystérie , détérioration mentale.

### 10-Cardiaque:

Myocardite :exceptionnelle

### La biologie:

- **Sd inflammatoire:**
  - FNS: Anémie inflammatoire , Leucopénie ou thrombopénie : rares.
  - ⤴ VS.
  - CRP souvent normal.
- **Auto immunité:**

Anticorps les + caractéristiques:

  - **Anti-SSA et anti-SSB**
  - Anti-SSB
  - caractéristiques du GS primitif
  - dans 50-70%
  - associé 1/2 à anti-SSA





- **Détection des 2 = évocatrice+++ du GS**
- Moins retrouvés dans GS secondaire.
- **Anticorps antinucléaires:**
  - En IF indirecte
  - >2/3 cas dans GS primitif
  - 1/2 cas dans GS secondaire
- **Facteur rhumatoïde:**
  - 2/3 cas.
  - Fréquent dans les formes primitif que secondaire

## La Biopsie des glandes salivaires:

- En ambulatoire
- Incision-prélèvement lèvre <
- Examen histo:
  - Pour quantifier l'infiltrat lymphoplasmocytaire
  - Classification Chisholm et Masson: 5 stades
  - Stade 0: glande N
  - Stade 3 et 4: évocateurs du SS +++
  - Prédominance de:
    - Infiltrats LP aux stades précoces.
    - Fibrose voire atrophie aux stades tardifs.
    - Positive si au moins un nodule lymphocytaire(>50 lymph)/4 mm<sup>2</sup> : stade 3)



| TABLEAU 5<br>SCORE DE CHISHOLM |  |
|--------------------------------|--|
| Grades de Chisholm             | Infiltrat lymphocytaire  |
| 0                              | Absence d'infiltrat  |
| 1                              | Infiltrat léger  |
| 2                              | Infiltrat moyen (moins de 1 foyer/4 mm <sup>2</sup> = focus score < 1) |
| 3                              | Au moins 1 foyer/4 mm <sup>2</sup> (focus score = 1)                   |
| 4                              | Plus de 1 foyer/4 mm <sup>2</sup> (focus score > 1)                    |

1 foyer/4 mm<sup>2</sup> = focus score à 1 = un agrégat de plus de 50 lymphocytes sur un espace de 4 mm<sup>2</sup>. Seuls les grades 3 et 4 correspondent à un infiltrat lymphocytaire pathologique. Les grades 1 et 2 n'ont pas de valeur pathologique.

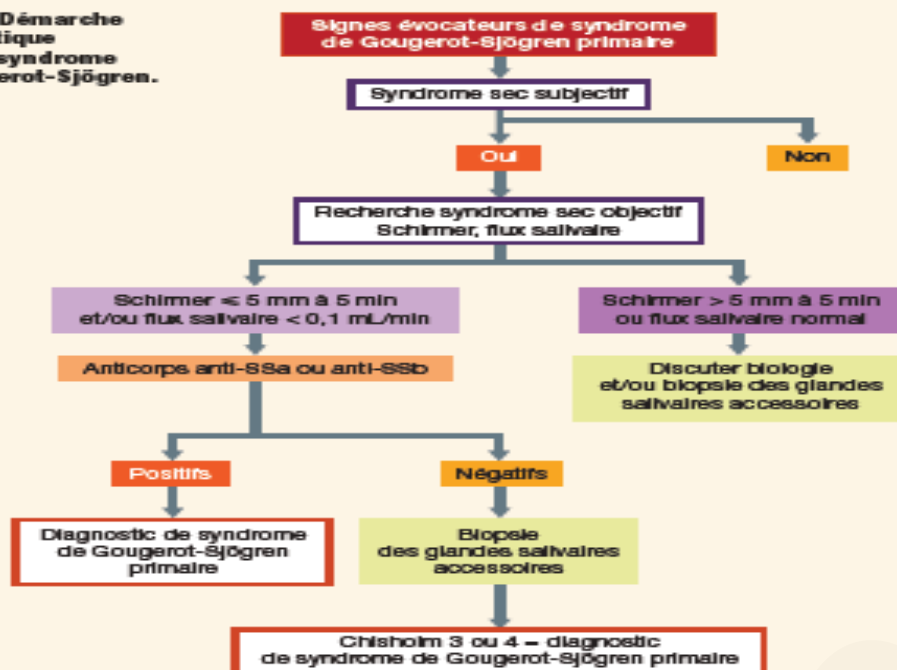
## Critère diagnostic:

| TABLEAU 1<br>CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE L'AECG POUR LE SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN  |   |
|---|---|
| <p>Le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif est porté devant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la présence de 4 items sur 6 avec présence obligatoire de l'item 5 (histologie) ou de l'item 6 (immunologie);</li> <li>• la présence de 3 des 4 items objectifs (items 3, 4, 5 et 6)</li> </ul> <p>Le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire est porté devant la présence de l'item 1 ou 2 associé à la présence de deux des items 3, 4 et 5.</p> |   |
| ① Symptômes oculaires   | Au moins l'un des 3 critères suivants:<br>① sensation quotidienne, persistante et gênante d'yeux secs depuis plus de 3 mois; ② sensation fréquente de « sable dans les yeux »; ③ utilisation de larmes artificielles plus de 3 fois par jour              |
| ② Symptômes buccaux   | Au moins l'un des 3 critères suivants:<br>① sensation quotidienne de bouche sèche depuis plus de 3 mois; ② à l'âge adulte: épisodes récidivants ou permanents de gonflement parotidien; ③ consommation fréquente de liquide pour avaler les aliments secs |
| ③ Signes objectifs d'atteinte oculaire  | Au moins l'un des 2 tests ci-dessous positif:<br>① test de Schirmer ≤ 5 à l'un des 2 yeux; ② score de Van Bijsterveld ≥ 4   |
| ④ Signes objectifs d'atteinte salivaire   | Au moins l'un des 3 tests ci-dessous positif:<br>① flux salivaire non stimulé; ② scintigraphie salivaire; ③ scintigraphie parotidienne  |
| ⑤ Signes histologiques  | Sialadénite lymphocytaire (focus score ≥ 1 sur la BGSA) ou grade 3 ou 4 selon Chisholm  |
| ⑥ Présence d'auto-anticorps   | Présence d'anticorps anti-SSa (Ro) ou d'anti-SSb (La)   |

AECG: American-European Consensus Group; BGSA: biopsie des glandes salivaires accessoires.

## Démarche diagnostique

**FIGURE 4** Démarche diagnostique dans le syndrome de Gougerot-Sjögren.



## Diagnostic différentiel:

| Principales causes de syndrome sec en dehors du syndrome de Gougerot-Sjögren  | Principales causes de tuméfactions des glandes salivaires   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>— Vieillessement +++</li> <li>— Médicaments :               <ul style="list-style-type: none"> <li>— parasympatholytiques</li> <li>— opiacés</li> <li>— clonidine</li> <li>— bêta-bloquants</li> </ul> </li> <li>— psychotropes +++</li> <li>— Radiothérapie</li> <li>— Sarcoïdose</li> <li>— Sclérodermie</li> <li>— Sclérose en plaques</li> <li>— Hépatite C, infection VIH</li> <li>— Syndromes anxiodépressifs</li> <li>— Maladie du greffon contre hôte</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>— Tumorales, infectieuses, lithiasiques</li> <li>— Sarcoïdose</li> <li>— Amylose</li> <li>— Troubles du comportement alimentaire</li> <li>— Éthylisme</li> <li>— Hyperlipémie</li> </ul> |

## Formes cliniques:

### Formes associées:

#### Polyarthrite Rhumatoïde:

- Forme la plus fréquente
- Prévalence SS sous estimée
- Recherche systématique++

#### Lupus Érythémateux Systémique

- LES avancés(50ans)
- Formes articulaires séro positives
- Anti SSA+,anti SM+.

#### Sclérodermie

- Syndrome CREST+++
- Syndrome sec buccal+++
- Anti SCL 70++

#### Hépatopathies auto-immunes

- Cirrhose biliaire primitive
- Anticorps anti mitochondries
- Syndrome Reynolds = CBP+SGS+CREST
- Hépatite chronique active

anticorps anti muscle lisse.

### Endocrinopathies:

- Dysthyroïdie: Thyroïdite d'haschimoto
- Diabète

#### ☐ **Forme selon le sexe et l'âge:**

##### ▪ **l'enfant:**

- Rare sans prédominance féminine.
- Association avec la connectivite mixte ou l'AJI.
- Gonflement important des parotides

##### ▪ **Homme:**

- Ferait atteintes systémiques(articulaires)
- Anomalies immunologiques diminuées

##### ▪ **Sujet âgé:**

- Syndrome sec buccal fréquent

#### ☐ **SS et lymphome :**

- Risque de développer un lymphome 44 fois la population normale
- Risque majoré dans le SGS primitif
- Habituellement quelques années après le syndrome sec.

##### ▪ **Clinique :** AEG ,fièvre , hypertrophie des parotides, SMP ,ADP

##### ▪ **Biologie:**

- disparition des auto-AC
- chaines légères dans les urines
- Ig monoclonal
- Cryoglobulinémie
- Ig M ✎
- B2 u globuline ↗

### **Pronostic évolution :**

#### • **BON**

- Atteintes viscérales rares
- Pas d'érosion articulaire

#### • **Mais mauvaise qualité de vie**

- 1/10 cas très invalidant
- ↗ lymphomes
- Handicap aggravé psychologiquement par non-reconnaissance par entourage voire médecin

### **Pronostic vital:**

- survenue d'un **syndrome lympho- prolifératif**.
- 2 à 5% SS développeront un lymphome
- Femmes>>hommes
- Lymphome de la zone marginale de faible malignité
- Rarement: lymphome de haute malignité à grandes cellules
- Localisation des lymphomes est variée:  
Ganglionnaire, salivaire, lacrymale, pulmonaires, digestives.
- signes fréquents chez les patients qui risquent de développer un lymphome :



- ▶ Splénomégalie
- ▶ parotidomégalie
- ▶ adénopathies
- ▶ ATCD de RX cervicale



- Surveillance clinique et biologique+++

### Traitement:

#### ☐ **la xérophtalmie :**

- Larmes artificielles ou gel larymaux sans conservateur
- Bouchons meatiques ou lunette à chambre humide
- Évictions des facteurs irritants externe: Fumé de tabac ,air conditionnée ,écran ordinateur
- Éviction lentille de contact
- **Surveillance ophtalmologique :** plusieurs fois par an.

#### ☐ **la xérostomie:**

- Bonne hygiène buccale
- Chewing –gum au fluor sans sucre
- Boire régulièrement de liquide ou des liquides sans sucre
- Suppression du tabac.
- Eviction des médicaments diminuant le flux salivaire.
- Salive artificielle (gel ou spray)
- Si douleurs ou brûlures:
- Eau bicarbonatée ou aspirine ,gel polysilane ,gel anesthésique
- Surveillance stomatologique 4 fois par an.

#### ☐ **Autres sécheresses:**

- Xérose cutanée: savon surgras + crème hydratante.
- Sécheresse nasale : solution NACL
- Sécheresse vaginale: ovules ,crèmes ,gels

#### ☐ **Formes articulaires:**

- Plaquénil: trt de fond
- +/-AINS ou corticoïde à faible dose

#### ☐ **Formes systémiques:**

- Corticoïdes fortes doses : PO ou bolus
- Immunosuppresseurs

#### ☐ **Sd sjogren associé:**

- Trt local du sd sec
- Trt de l'affection associé.

### Conclusion:

- Exocrinopathie fréquente
- Isolé: primitif / associé :secondaire
- Maitre symptôme :syndrome sec buccal ou oculaire
- Biopsie labiale: examen primordiale+++
- Surveillance :dégénérescence **lymphomatose**