

Université Benyoucef Benkhedda, Alger 1, Faculté de médecine d'Alger

Enseignement théorique des étudiants de 6^{ème} année

Module Maladies de Système

Année Universitaire 2023-2024

Lieu d'enseignement : Service de Médecine Interne, CHU Mustapha

Syndrome de Sjogren

Dr Z. LERARI

Service de Médecine Interne, CHU Mustapha

Objectifs pédagogiques

Reconnaitre les signes cliniques et paracliniques d'un syndrome de SJÖGREN (SS)

Différencier le syndrome de SJÖGREN des autres syndromes secs

Enumérer les critères de gravité du SS

Préciser les principes du traitement et la stratégie de suivi

I. Diagnostic du Syndrome de Sjogren

1. Introduction

Le syndrome de Sjögren (SS) est une maladie auto-immune systémique dont la cible est l'épithélium des glandes exocrines et notamment des glandes salivaires, d'où son appellation d'épithélite auto-immune [1]. Cette infiltration touche particulièrement les glandes salivaires et lacrymales, responsable alors d'une sécheresse buccale ou xérostomie et d'une sécheresse oculaire ou xérophtalmie, cette association xérostomie et xérophtalmie constitue le syndrome sec [2]. Il s'y associe une production de différents auto-anticorps et un envahissement lymphocytaire des glandes salivaires et des autres glandes muqueuses de l'organisme. Des atteintes systémiques sont également possibles chez 30 à 50 %, dont la plus redoutée est le lymphome [2]. Il est considéré comme primitif (SSp) lorsqu'il est isolé, et secondaire lorsqu'on le retrouve associé à d'autres maladies systémiques comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique, les myopathies inflammatoires ou la sclérodermie [3].

2. Physiopathologie

La physiopathologie du SSp est particulièrement complexe et reste encore en grande partie méconnue. Elle repose sur une intrication de facteurs environnementaux principalement viraux conduisant à une activation de la cellule épithéliale glandulaire via l'immunité innée et les TLRs notamment le TLR-3[4]. L'activation des cellules épithéliales conférerait à celles-ci un phénotype de cellules présentatrices d'antigènes (CPA) avec expression membranaire d'HLADR et de molécules de co-stimulation et augmenterait leur synthèse d'IFN.

L'agression glandulaire conduirait aussi à la production de cytokines à leurs tour responsables de la sécrétion de chimiokines. Parallèlement, chez ces sujets ayant des facteurs génétiques prédisposants concernant la voie des IFN, une activation plus marquée de cette voie conduirait à une hyperactivation des LB et LT et à une augmentation de la sécrétion de BAFF notamment par les cellules épithéliales glandulaires. Cette augmentation serait responsable quant à elle d'un allongement de la survie des LB et d'un accroissement de la synthèse d'Ig par les plasmocytes. Une augmentation de la concentration salivaire de BAFF est décrite chez certains patients atteints de SSp[4]. Cette surexpression de BAFF est également retrouvée au niveau des lésions de sialadénites et plus spécifiquement au niveau de l'infiltrat lymphocytaire de même qu'au niveau des cellules épithéliales salivaires. De plus, la délocalisation des antigènes SSA et SSB au niveau cytoplasmique secondaire à des anomalies du processus apoptotique permettrait leur présentation potentielle à des LT. Il y aurait alors sécrétion d'auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB chez les patients ayant les haplotypes HLA favorisant la présentation de ces auto-antigènes. Ces auto-anticorps, en se liant à leur antigène, formeraient des complexes immuns capables de pérenniser l'activation de la voie des IFN en induisant à nouveau la sécrétion d'IFN par les pDC via leur fixation à des TLR ou

à des récepteurs du fragment constant des IgG (RfC) (Figure n°3)

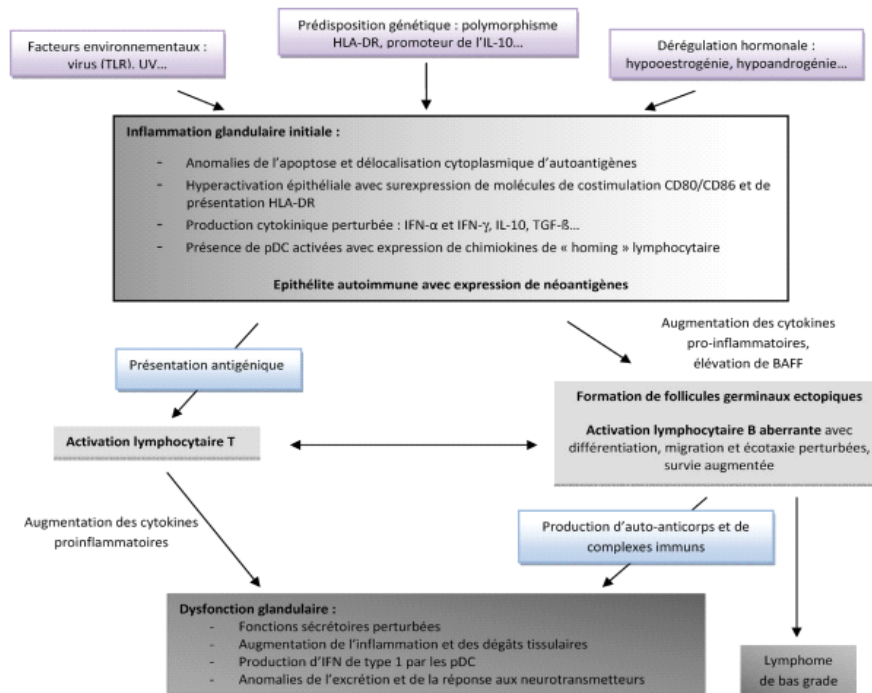


Figure n°3 : Physiopathologie du Syndrome de Sjögren [4].

3. Diagnostic positif

3.1. Signes cliniques

3.1.1. Circonstances de découverte :

Le SS peut se présenter initialement sous différentes formes [3,5] : Sécheresse oculaire ou buccale persistante, asthénie surtout intense, hypertrophie des glandes parotides ou des glandes sous maxillaires, polyarthrite non destructrice, atteinte pulmonaire inexpliquée, purpura, syndromes polyalgiques apparemment idiopathiques, hypergammaglobulinémie, un facteur rhumatoïde positif ou anomalies de l'hémogramme

3.1.2. Signes cliniques

3.1.2.1. Signes généraux : Syndrome d'altération de l'état général: Fatigue

3.1.2.2. Syndrome sec: Il peut s'agir d'un syndrome sec oculaire, buccal, vaginal ou cutané [5];

Le syndrome sec est le maître symptôme de la maladie. Mais il est très variable dans sa sévérité. Il peut être d'une latence clinique totale et n'être dépisté que par les explorations para cliniques appropriées. Il n'y a aucune relation entre l'intensité de ce syndrome sec et la gravité de la maladie [2,5].

✓ Syndrome sec oculaire : xérophtalmie ou sécheresse oculaire (picotements oculaires, rougeur, la sensation de sable ou d'un voile devant les yeux).

✓ Syndrome sec buccal : Sécheresse buccale, accentuée en atmosphère sèche, ou en mangeant des aliments secs. A un stade avancé : sensation de brûlure de la langue et des gencives,

parfois une hypertrophie des glandes parotides.

✓ Autres manifestations du syndrome sec: on trouve également une atteinte vaginale et cutanée, se manifestant parfois par un prurit. Tarissement des sécrétions trachéobronchiques (infections récidivantes ou toux sèche persistante).

3.1.2 .3. Manifestations extra glandulaires

Des atteintes viscérales ainsi que des anomalies biologiques peuvent s'observer dans le SS, Elles sont révélatrices dans 25% des cas. Elles peuvent précéder le syndrome sec de plusieurs années, posant alors un problème diagnostique [2]. Elles sont fréquentes (70% des cas), parfois graves et mettent en jeu le pronostic vital. Elles sont la conséquence de deux types de mécanismes:

Les premières sont des manifestations de connectivité : polyarthrite, phénomène de Raynaud, neurologique et vascularite d'expression cutanée [6]. Les secondes sont la conséquence de la diffusion extra-glandulaire de l'infiltrat lymphocytaire, notamment au niveau du tissu pulmonaire et du parenchyme rénal [7].

- **Les atteintes articulaires** : polyarthralgies inflammatoires surtout aux grosses articulations, synovites prédominant au genou et à la main, mais sans érosions articulaires

- **Les atteintes musculaires** : myalgies ou myosite

- **Manifestations rénales**

L'atteinte rénale la plus spécifique et la fréquente est la néphrite tubulo-interstitielle au cours de laquelle l'interstitium est infiltré par des lymphocytes et des plasmocytes de façon similaire à la néphrite tubulo-interstitielle. Des troubles hydroélectrolytiques peuvent survenir comme l'acidose tubulaire distale, le diabète insipide, le syndrome de Gitelman ou de Fanconi [5,7]. La glomérulonéphrite est d'apparition plus tardive [5].

- **Manifestations neurologiques**

-**Manifestations liées à l'atteinte du système nerveux central** à type d'hémi-parésie, ataxie ou crises comitiales. Il s'agit essentiellement d'atteinte de la substance blanche visible à l'imagerie par résonance magnétique, asymptomatique. Certains patients peuvent néanmoins développer une méningite aseptique, une myélite transverse ou un accident vasculaire cérébral [5].

-**Système nerveux périphérique**

- Polyneuropathies axonales
- Neuronopathies sensitives
- Atteinte des nerfs crâniens souvent multiples et récidivante. Tous les nerfs crâniens peuvent être touchés. L'atteinte du trijumeau uni- ou bilatérale, est la plus fréquente suivie par l'atteinte faciale et l'atteinte oculomotrice.

— **Mononeuropathies multiples**

- Polyradiculonévrites
- Canal carpien

Manifestations vasculaires :

–**Syndrome de Raynaud** est l'atteinte la plus fréquente. (Figure n°1)

Les complications vasculaires, telles que des ulcérations digitales, sont rares.

-Purpura sur cryoglobuline ou sur hypergammaglobulinémie (Figure n°2)

Les vascularites : vascularite leucocytoclasique localisée au niveau des petits vaisseaux.

Figure n°2 : Purpura hypergammaglobulinémique : Service médecine interne CHU Mustapha



Figure n°1 : Phénomène de Raynaud Service médecine interne CHU Mustapha

Manifestations cardiaques : Péricardites, fréquentes. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) rare

Manifestations respiratoires : Pneumopathies interstitielles diffuses

Autres manifestations : splénomégalie et des adénopathies. Altération de l'odorat et du goût, épistaxis, perforation de la cloison nasale, sinusite chronique. Dysthyroïdie. Élévation des transaminases, de la phosphatase alcaline.

Manifestations hématologiques

Les patients atteints de SSp présentent une grande variété d'anomalies hématologiques, notamment des cytopénies. Les cytopénies auto-immunes (CAI) sont courantes au cours du SSp. Elles peuvent être inaugurales. Chez les patients ayant un syndrome sec discret, elles peuvent retarder le diagnostic et la prise en charge [10]. La leucopénie est la cytopénie la plus fréquemment rencontrée, la lymphopénie est également fréquente et indique un risque accru de développement d'un lymphome. Le SSp peut se compliquer de neutropénie auto-immune chez un tiers des patients, le plus souvent modérées mais peuvent être profondes.

3.2. Examens complémentaires

☞ **Le test salivaire** : Il consiste à la mesure du flux salivaire : Elle s'effectue par le recueil de

la salive en demandant au malade de cracher dans une éprouvette ("salivette") pendant idéalement 15 mn, dans tous les cas au minimum 5 mn. Elle est pathologique si elle est inférieure à 0,10 ml/mn.

🔗 **Le test de Schirmer** : consiste à placer dans le cul-de-sac conjonctival inférieur, près de l'angle externe de l'œil, une bandelette de papier de 5 millimètres de large et de 5 centimètres de long, graduée tous les 5 millimètres. Celle-ci va s'imprégner des larmes sécrétées par l'œil. Au bout de 3 minutes, on mesure le nombre de graduations humidifiées. Le test est considéré comme un critère diagnostique si la bandelette est humidifiée sur moins de 5 mm en 5 mn.



🔗 **Signes biologiques**

- Anémie de type inflammatoire, leucopénie ou thrombopénie.
- Syndrome inflammatoire : vitesse de sédimentation élevée et hypergammaglobulinémie
- Cryoglobulinémie mixte.
- En cas d'atteinte rénale : hypokaliémie et acidose hyperchlorémique.

🔗 **Anomalies immunologiques**

La prévalence des anticorps antinucléaires (AAN) est très élevée au cours du SSs [5]. La présence d'anticorps anti-SSA est un élément clé du diagnostic mais n'est présente que chez 2/3 des patients [3]. Les autoanticorps les plus évocateurs de SSs sont les anti-SSA et les anti-SSB qui représentent l'item sérologie des critères ACR/EULAR [5]. La détection des deux autoanticorps, anti-SSA et anti-SSB, très évocatrice du syndrome de SGS. Un facteur rhumatoïde est présent dans 50 à 70% des cas. Son dosage est utile pour le suivi des patients. Un taux du complément sérique est parfois abaissé.

🔗 **Histologie : biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA)**

L'examen histologique des glandes salivaires renseigne sur l'importance de l'infiltrat lymphocytaire, l'altération des structures glandulaires, acini et canaux excréteurs, et la fibrose du parenchyme. La lecture anatomopathologique se fait en termes de focus score (présence au sein d'un parenchymeglandulaire d'apparence normale d'au moins un agglomérat de plus de 50 lymphocytes pour une surface glandulaire de 4 mm² [5]. Cotation de l'infiltration lymphoplasmocytaire des glandes salivaires accessoires selon Chisholm et Mason.

🔗 **Imagerie :**

- **L'échographie des glandes salivaires** est un examen simple, peu invasif et reproductible et moins coûteux. Elle permet une étude du parenchyme des glandes parotides et submandibulaires
- **Scintigraphie salivaire au Technétium** : Cet examen permet d'étudier le

fonctionnement des glandes salivaires. En cas d'anomalie fonctionnelle des glandes salivaires, la fixation du produit radioactif est retardée.

–**Sialo-IRM** : précise l'architecture interne de la glande parotide et donne d'importantes informations.

3.3. Critères de classification de diagnostic du syndrome de Sjögren

Le syndrome sec est le maître symptôme de la maladie. Mais il est très variable dans sa sévérité. Une série de critères selon un consensus des sociétés européenne (EULAR) et américaine (ACR) de rhumatologie a été validée : Critères ACR/EULAR de 2016 du syndrome de Gougerot-Sjögren [8]. Ils s'appuient sur l'existence combinée d'un syndrome sec et d'anomalies immunologiques objectives. Ces anomalies comprennent la positivité des anticorps anti-SSA/Ro et de la biopsie des glandes salivaires accessoires définie par un focus score ≥ 1 c'est-à-dire de grade supérieur ou égal à 3 de Chisholm. (Tableau n°1)

Tableau n°1 : Critères ACR/EULAR de 2016 du syndrome de Gougerot-Sjögren
ACR/EULAR de 2016

- Histopathologie (3 points) : sialadénite lymphocytaire avec focus score ≥ 1 sur la biopsie de glandes salivaires accessoires et focus score ≥ 1 foci/4 mm².
- Autoanticorps (3 points) : anticorps anti-SSA/Ro positif.
- Signes ophtalmologiques (1 point) : ocular staining score ≥ 5 (ou score de van Bijsterveld ≥ 4) pour au moins un œil.
- Signes cliniques ophtalmologiques (1 point) : test de Schirmer $< 5/5$ min pour au moins un œil.
- Atteinte des glandes salivaires (1 point) : flux salivaire sans stimulation $\leq 0,1$ ml/min.

Syndrome de Gougerot-Sjögren

- Aucun critère d'exclusion.
- Score ≥ 4 .
- Chez un individu qui présente au moins un symptôme de sécheresse oculaire ou buccale ou un ESSDAI ≥ 1 .

Critères d'exclusion

- Irradiation tête/cou.
- Hépatite C.
- Infection par le VIH.
- Amylose.
- Sarcoïdose.
- Réaction du greffon envers l'hôte.
- Maladie associée au IgG4.

Outils d'évaluation de l'activité de la maladie

Pour mieux caractériser les manifestations extra glandulaires, L'EULAR a donc validé un Score clinico biologique connu sous le nom d'EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) [9]. Score d'activité systémique basé sur l'évaluation par le clinicien de 12 domaines, chacun de ces domaines est pondéré et coté selon le niveau d'activité (absence, activité faible, modérée ou élevée). Un score ≥ 5 définit une maladie active. La mise en place de l'ESSDAI a permis de préciser l'incidence des atteintes d'organes dans de larges cohortes de patients. En utilisant ce score, on définit une maladie :

- 0 : pas d'activité
- 1 : Faible activité
- 2-4 : Activité modérée
- ≥ 5 : Activité élevée

4. Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels devant un syndrome sec oculo-buccal sont :

- Prise de certains médicaments : inhibiteurs calciques, benzodiazépines anti cholinergiques, neuroleptiques, antiparkinsoniens.
- Infection virales : VIH, ou virus de l'hépatite C
- Lymphome préexistant
- Sarcoïdose
- Irradiations cervicales
- Le syndrome sec des sujets âgés

Principaux diagnostics différentiels des parotidomégalies

- Granulomatose avec polyangéite
- Sarcoïdose : syndrome de Heerfordt
- Infection à VIH
- Syndrome IgG4
- Amylose
- Anorexie mentale
- Alcoolisme

5. Diagnostic étiologique

5.1. Syndrome de Sjögren secondaire

Les principales connectivites et maladies auto-immunes pouvant être associées au SGS sont :

- Les connectivites : la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique, la sclérodermie et la dermatomyosite.
- Les maladies auto-immunes : cirrhose biliaire primitive, hépatite chronique active, pathologie thyroïdienne auto-immune, anémie de Biermer.

5.1. Syndrome de Sjögren primitif (SSp)

Le syndrome de Sjögren primitif est l'une des connectivites les plus fréquentes avec entre 0,02 et 0,1 % selon les études [5]. Le SSp touche plus souvent les femmes avec un sex-ratio de 9 femmes pour 1 homme. Le pic de fréquence se situe autour de 50 ans. Le SSp est caractérisé par une forte prédominance féminine (9/1) avec un pic de fréquence vers 55 ans

[1].

II. Traitement

Le SSp est une maladie chronique nécessitant un traitement symptomatique pour le syndrome Sec et un traitement de fond qui dépendra des manifestations extra glandulaires.

↳ Objectifs

À court terme :

- Améliorer le confort quotidien
- Assurer la prise en charge optimale des manifestations systémiques
- Parfois assurer un sauvetage fonctionnel voire vital en cas d'atteinte systémique sévère

• À moyen terme :

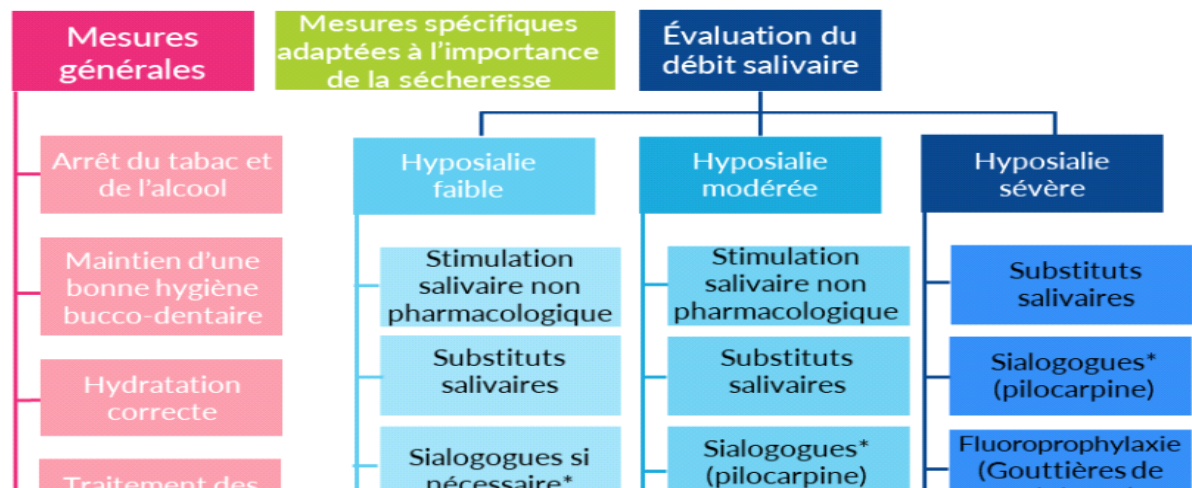
- Améliorer et freiner la progression des atteintes graves : notamment vascularite avec atteintes rénales, et/ou neurologiques, atteintes pulmonaires et hématologiques.
- Prévenir les poussées de ces atteintes sévères
- Faciliter la conception et la maternité dans des conditions optimales
- Préserver la qualité de vie et l'insertion socio-professionnelle

↳ Traitement symptomatique

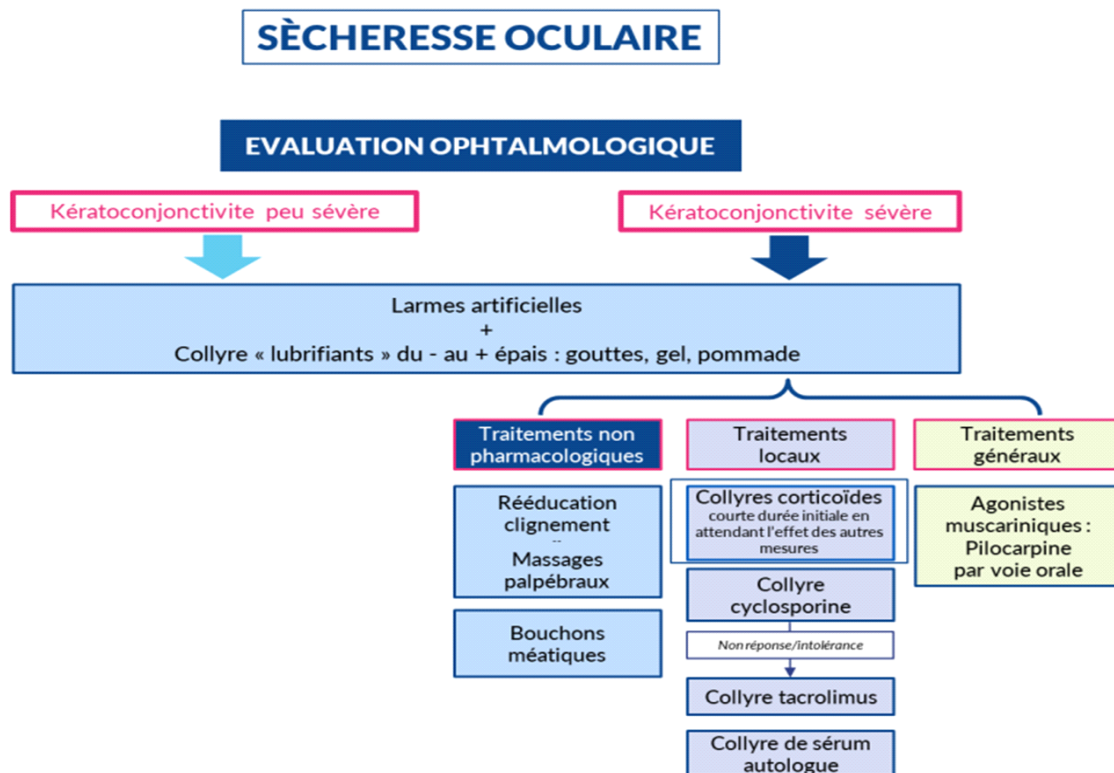
Des traitements symptomatiques peuvent être proposés aux patients. Ils comprennent les traitements antalgiques, les anti inflammatoires non stéroïdiens qui peuvent avoir un intérêt en cas d'arthralgie [1].

Les seuls médicaments ayant fait la preuve d'une efficacité sur la production de salive sont les Médicaments agonistes des récepteurs muscariniques (à action cholinergique)

Arbre décisionnel de prise en charge de la sécheresse buccal [3].



Arbre décisionnel de prise en charge de la sécheresse oculaire[3].



🔗 Traitement de fond

La mise en place et le choix du traitement de fond est variable en fonction de l'organe touché, de la sévérité des atteintes, et de l'évolution. Aucun médicament n'a l'AMM dans le SS. Ainsi

tous les médicaments sont utilisés hors AMM. En dehors du rituximab dans les vascularites cryoglobulinémiques [3].

Les traitements de fond utiles :

- Le traitement corticoïdes est principalement indiqué en cas d'atteinte cutanée, pulmonaire, rénale, musculosquelettique et / ou neurologique ou cytopénie cliniquement significative.
- L'hydroxychloroquine (Plaquenil®) ou le Méthotrexate (Novatrex®), peuvent être utiles en cas d'atteintes articulaires [1].
- Les immunosuppresseurs en cas de poussées sévères d'une atteinte viscérale (rénale, pulmonaire et neurologique). Cyclophosphamide (Endoxan®), Aazathioprine (Imurel®) ou le mycophénolate mofétil (Cellcept®).
- Les thérapies ciblant le lymphocyte B peuvent être données en cas de forme réfractaire ou de corticodépendance.
- Le Rituximab (Mabthera®) : Atteintes d'organes très inflammatoires ou dans les cas exceptionnels de lymphome, associé à une chimiothérapie.
- De nouveaux traitements : Belimumab: anticorps monoclonal anti-BAFF qui inhibe uniquement le BAFF[11].

III. Suivi

Objectifs

- Préciser l'activité et la sévérité de la maladie
- Dépister des atteintes viscérales infra-cliniques et les complications biologiques éventuelles
- Évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements
- Rechercher une éventuelle comorbidité
- Evaluer les facteurs de risque vasculaires et infectieux et les facteurs de risque de lymphome.

Réaliser un examen clinique [3].

- Tous les 3 à 6 mois en cas de SS avec signes d'activité au score ESSDAI
- Tous les 1 à 3 mois en cas de grossesse surtout s'il existe des anticorps anti SSA/SSB
- Une fois par an ou tous les 2 ans dans les formes quiescentes ou de phénotype peu sévère

Facteurs prédictifs du risque de lymphome

Les principaux facteurs prédictifs de lymphomes chez les patients atteints de SS sont :

- Gonflement chronique des glandes salivaires
- Adénopathie
- Purpura

Paracliniques :

- Cryoglobulinémie

- Lymphopénie
- C4 abaissé
- Composant monoclonal

Nouveaux Facteurs prédictifs du risque de lymphome

- Un FS ≥ 3 (soit ≥ 3 foci de 50 cellules mononuclées/4mm² de glande examinée) au diagnostic
- ESSDAI ≥ 5 était un facteur de risque indépendant de développer un lymphome
- La présence d'un FR

IV. Conclusion

Le syndrome de Sjogren est une maladie auto-immune fréquente hétérogène et insidieuse. Le syndrome sec classique pouvant être masqué par des atteintes d'organe plus grave. En cas de forte suspicion rechercher spécifiquement les anticorps SSA/B. Le diagnostic est posé à l'aide de plusieurs éléments combinés de manifestations clinique: glandulaire et extra glandulaire et des examens simples: test de schirmer, bilan immunologique et la BGSA.

V. Références bibliographiques

- [1]. G. Nocturne. Actualités dans le syndrome de Sjögren primitif : aspects cliniques et thérapeutiques :La Revue de médecine interne 40 (2019) 433–439.
- [2]. Malladi AS, Sack KE, Shiboski SC, Shiboski CH, Baer AN, Banushree R, et al. Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjögren's syndrome registry. Arthritis Care Res 2012; 64:911–8.
- [3]. PNDS :Syndrome de Sjögren 2022
- [4].Martel C, et al. Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Rev Med Interne (2014).
- [5]. E. Doare, D. Cornec, S. Jousse-Joulin, J.-O. Pers, V. Devauchelle-Pensec, A. SarauxSyndrome de Gougerot-Sjögren primitif 14-223-A-10 :EMC 2020
- [6]. Harton PY, Fauchais AL. Le syndrome de Gougerot Sjögren primitif. Rev Prat 2001 ; 51 : 159-64.
- [7]. François H, Mariette X. Atteinte rénale au cours du syndrome de Sjogren ; Néphrologie et Thérapeutique ; 16 (2020) 440–452.
- [8]. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis 2010; 69:1103–9.
- [9]. 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(1):9–16

[10]. Castro MF, Andreu J, Sanchez-Piedra C, et al ; Laboratory abnormalities in patients with primary sjogren's syndrome *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:1232.

[11]. Seror R, Sordet C, Guillevin L, et al .Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome .*Annals of the Rheumatic Diseases* 2007;66:351-357.