

# LE SYNDROME DE SJOGREN

## PLAN DU COURS

- I. DEFINITIONS GENERALITES
- II. TABLEAU CLINIQUE
- III. PHYSIOPATHOLOGIE
- VI. EXAMENS COMPLEMENTAIRES
- V. FORMES CLINIQUES
- VI. EVOLUTION
- VII. DIAGNOSTIC POSITIF
- VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL
- IX. TRAITEMENT
- X. CONCLUSION

### I. DEFINITIONS GENERALITES

Maladie auto-immune atteignant les glandes exocrines se déclarant par un syndrome sec ainsi que par des manifestations systémiques. C'est une maladie auto-immune systémique rare avec atteinte de l'épithélium des glandes exocrines (surtout salivaires) d'où le terme d'épithélite auto-immune.

Le SS survient plutôt chez les femmes avec un sex-ratio de 9 femmes pour 1 homme. Le pic de fréquence se situe autour de 50 ans.

Le SS peut survenir seul ou être associé à d'autres maladies auto-immunes systémiques au 1er rang desquelles la polyarthrite rhumatoïde mais également le lupus ou la sclérodermie.

### II. PHYSIOPATHOLOGIE

Le SS est d'origine multifactorielle, il existe une contribution des facteurs génétiques et des facteurs d'environnement.

Le rôle d'un facteur déclenchant infectieux (bactérien et/ou viral) est suspecté depuis longtemps, même si aucun agent infectieux n'a été spécifiquement retrouvé comme explication

### III. TABLEAU CLINIQUE

Réalise des signes cliniques reflétant l'atteinte glandulaire, se traduisant par un syndrome sec, ainsi que des manifestations systémiques atteignant plusieurs organes.

#### 1. Manifestations Glandulaires : Syndrome Sec :

Le tarissement des glandes exocrines, buccales et lacrymales surtout, se manifeste par un syndrome sec :

-**Xérostomie** : sécheresse de la bouche, le patient boit constamment de l'eau car il se plaint constamment d'une sensation de soif accrue.

- Xérophtalmie** : sécheresse des yeux avec sensation de sable dans les yeux et raréfaction des larmes.
- Xérorhinie** : tarissement des sécrétions nasales.
- **Xérodermie** : par atteinte des glandes de la peau accompagnée souvent de prurit.
- Sécheresse vaginale** : à l'origine de dyspareunie et de prurit, parfois de vaginisme. Elle s'installe de façon insidieuse et s'aggrave dans le temps dès la ménopause.
- Parotidomegalie** ; reflet de la diminution de la sécrétion glandulaire
- **Autres** : toux sèche en cas de sécheresse trachéale, infections récidivantes et enrouement en cas d'atteinte laryngée.

## 2. Manifestations Systémiques Extra Glandulaires

Dans le SS primitif 70 à 80% des patients peuvent présenter une manifestation systémique

**2.1. Articulaires** : peut mimer le tableau de la polyarthrite rhumatoïde, atteignant les petites et grosses articulations, l'atteinte est généralement non érosive. Les arthralgies et arthrites sont souvent associées à d'autres manifestations systémiques.

### 2.2. Cutanée :

- Vascularite cutanée ; avec surtout un purpura, d'autres signes peuvent être observés telles que les macules érythémateuses, les papules, les ulcérations, les altérations cutanées urticariennes, les nodules, les infarctus péri-unguéaux, ainsi que la gangrène
- Lésions annulaires polycycliques photosensibles (un équivalent du lupus érythémateux cutané subaigu) surviennent chez env. 10% des patients atteints de syndrome de Sjögren primaire, le plus souvent localisées au niveau du visage, de la nuque ou des bras et associées à des anticorps anti-SSA.

**2.3. Pulmonaires** : atteintes pulmonaires interstitielles sous forme de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), de pneumopathie interstitielle commune (PIC), de pneumopathie interstitielle lymphoïde (PIL) ou de bronchiolite.

**2.4. Pleurales** la pleurésie est rare, sa présence doit évoquer une collagénose concomitante (syndrome de chevauchement), telle qu'un LES.

### 2.5. Neurologiques :

- . Atteinte périphérique : Dans environ. 10% des cas, le système nerveux périphérique est touché : mononévrite multiple, neuropathie sensitivo-motrice, atteinte des nerfs cérébraux, polyneuropathie ou polyradiculoneuropathie, neuropathie des petites fibres, ganglionopathie.
- . Atteinte centrale plus rare mais présente ; méningite, encéphalite, méningo-encéphalite, vascularite cérébrale, crises convulsives, accident vasculaire cérébral, myélite transverse, nerfs craniens, Pseudo SEP, nerf optique

### 2.6. Rénales :

- Néphropathies tubulo-interstitielles à l'origine d'une acidose tubulaire distale.
- Néphropathie glomérulaires rare en rapport surtout avec une cryoglobulinémie secondaire.

**2.7. Hématologiques** : cytopénies.

**2.8. Gastriques** : une dysphagie par dysmotilité œsophagienne ainsi que des nausées et des épigastralgies par gastrite avec infiltrats lymphocytaires peuvent être observées. L'ensemble du tractus gastro-intestinal peut être touché.

**2.9. Signes Généraux :** la fatigue constitue un signe constant du SS, accompagnée ou non de températures subfébriles, de perte de poids et de sueurs nocturnes.

**2.10. SS et Cryoglobulinémie :** le SS est souvent associé à une cryoglobulinémie de type 2 ou de type 3. Un cortège de signes de gravité différente peut être observé : purpura, phénomène de Raynaud, arthralgies ou fatigue, glomérulonéphrite, nécroses cutanées et atteinte du système nerveux périphérique. La cryoglobulinémie est par ailleurs associée à un risque accru de lymphome.

**2.11. Phénomène de Raynaud :** s'observe fréquemment (10–37% des cas) sans anomalies capillaroscopiques et pouvant précéder de plusieurs années le syndrome sec.

**2.12. Les atteintes cardiaques :** une péricardite de bon pronostic est la manifestation cardiaque la plus fréquente. La possibilité de bloc cardiaque congénital chez les femmes avec anticorps anti-SSA positifs revêt une importance particulière. Dans ce cas, une grossesse doit être considérée à risque et les contrôles doivent être adaptés.

**2.13. Signes Uro -Génitaux** cystite interstitielle avec douleurs supra pubiennes ou périanales, dysurie, pollakiurie et nycturie.

**2.10. Autres :**

-Lymfo-Gonglionnaires : ADP, SPM

-Glandulaires : Parotides : l'hypertrophie peut être chronique ou épisodique et elle est habituellement bilatérale, mais peut être unilatérale au début

-Musculaires : Les myalgies sont fréquentes mais sans myosites avec des enzymes musculaires habituellement normales.

### III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

#### 1. Bilan General

- FNS : Cytopenie avec lymphopenie et ou neutropenie ;
- Inflammatoire : élévation des protéines de l'inflammation (VS ++)
- Pic polyclonale ou monoclonale à l'électrophorèse des protéine ;
- Cryoglobulinémie ;
- hypocomplementémie : C4 ;
- Bilan hépatique doit être demandé systématiquement ;
- Ionogramme sanguin

#### 2. Bilan De Confirmation Du Syndrome Sec

##### 2.1 De la xérophtalmie

-Test au Rose de Bengale

-**Test Shirmer** : consiste à placer dans le cul-de-sac conjonctival inférieur (à la jonction du 1/3 externe et des 2/3 internes) une languette de papier de 5 mm de large et graduée de 5 mm en 5 mm dont l'imprégnation du papier est appréciée au bout de 5 minutes (normale > 5 mm). Humidification insuffisante de papier buvard déposé près des glandes lacrymales en cas de SS.

-**Les score OSS (Ocular Staining Score)** qui combinent le test à la fluorescéine pour évaluation de l'atteinte cornéenne et test au vert de Lissamine pour l'atteinte de la conjonctive.

## 2.2. De la xérostomie

**-Calcul du flux du débit salivaire** Le test le plus simple est le test de Saxon. Il est demandé au patient de mâcher une compresse durant 2 minutes ; la compresse est pesée avant et après le placement dans la cavité buccale et la différence de poids correspond à la quantité de salive. Une différence  $>2,75$  g/2 min est considérée comme normale. La sialométrie est une alternative simple Ce test consiste à mesurer le débit salivaire non stimulé en demandant au patient de collecter sa salive durant 15 minutes (une quantité  $\leq 1,5$  ml est considérée comme pathologique) et peu onéreuse (et elle fait partie des critères de classification),

Nb : Scintigraphie de la parotide ainsi que la sialographie ne sont plus pratiquées.

## 3. Bilan de Confirmation de l'Auto-Immunité

### 3.1. Bilan immunologique :

- Positivité des Anticorps Anti Nucleaires dans  $>80\%$  des cas,
  - Anticorps Anti-SSA : les anticorps anti-SSA peuvent être positifs avec des anticorps antinucléaires négatifs. La présence d'anticorps anti-SSA est un élément clé du diagnostic mais n'est présente que chez 2/3 des patients.
  - Anticorps SSB: positifs dans 25 à 40% des cas
  - La présence d'Ac anti-SSA/Ro60 oriente vers 2 maladies systémiques auto-immunes : le SSj mais aussi le lupus
- Ces anticorps sont utiles pour le diagnostic mais pas pour le suivi car ils restent positifs toute la vie et leur titre ne varie pas avec l'activité de la maladie. Leur dosage ne doit donc pas être répété.
- Facteur rhumatoïde (FR): positif dans 36 à 74% des cas
  - Complément C3/C4: diminué dans 10 à 20% des cas

**3.2. Biopsie des glandes salivaires :** va rechercher une sialadénite lymphocytaire focale infiltration par des lymphocytes, définie par un focus score  $\geq 1$  c'est-à-dire de grade supérieur ou égal à 3 de Chisholm (focus score = nombre de foyers par 4 mm<sup>2</sup> de tissu glandulaire. Un «focus score» d'au minimum 1 par surface de 4 mm<sup>2</sup> de tissu glandulaire évalué est requis pour le diagnostic de syndrome de Sjögren primaire (correspond au minimum à un grade 3 de Chisholm et Mason. D'autres maladies auto-immunes et des maladies infectieuses chroniques, comme par ex. l'infection par le VIH, peuvent également provoquer une sialadénite lymphocytaire

**4. Echographie de la parotide :** confirme la parotidomégalie et précise les caractères, elle recherche aussi d'éventuelles adénopathies satellites.

### 5. Bilan de suspicion de lymphome :

Biopsie de la parotide qui peut être invasive par le risque de paralysie faciale, la BGS peut être rentable tout en étant moins invasive (il y a une extension des lésions lymphomatoses aux glandes salivaires).

## IV.FORMES CLINIQUES

### 1. Sjogren Associé :

**1.1. Association à des maladies auto-immunes systémiques :** Le SS peut être associé à une polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, myopathies inflammatoires, sclérodermie.

**1.2. Association à des maladies auto-immune spécifique d'organe :** thyroïdite auto-immune de Hashimoto, hépatopathie auto-immune, cholangite sclérosante primitive, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, maladie cœliaque.

**1.3. Association à une cryoglobulinémie :** le SS est souvent associé à une cryoglobulinémie qui est par ailleurs associée à un risque accru de lymphome.

### 2. Sjogren Secondaire :

Dans le cas du SS secondaire, l'évolution est généralement bénigne et les décisions thérapeutiques sont dictées par la maladie sous-jacente

**3. Sjogren Sans Syndrome Sec :** Les manifestations extra-glandulaires peuvent également être présentes sans symptômes de sécheresse et survenir comme manifestation initiale rendant le diagnostic difficile.

## VI.EVOLUTION

### 1. Mortalité :

Le pronostic du SS est bon et rejoint celui de la population générale, La présence de manifestations extra-glandulaires sévères ou de lymphome peut cependant assombrir le pronostic.

### 2. Sjogren et lymphome :

Environ 5 à 10 % des patients atteints de SS développeront un lymphome à localisation parotidienne surtout+++, généralement lymphome B de bas grade de type MALT.

D'autres localisations sont possibles mais plus rares : estomac, thyroïde, orbite, poumons et nasopharynx.

Certains signes prédictifs de survenue de cette complication ont été identifiés :

-Cliniques : Gonflement chronique des glandes salivaires rapidement progressif, adénopathies hilaires ou médiastinales, purpura.

-Paracliniques : cryoglobulinémie, lymphopénie, hypocomplémentémie avec C4 abaissé, composant monoclonal, hypogammaglobulinémie, FR auparavant positif devenant négatif.

### 3. Nouveaux Scores d'Évolutivité :

Deux scores d'activité ont récemment été développés par l'EULAR.

**3.1. L'ESSDAI (EULAR Sjogren's Syndrome Disease activity Index) :** c'est un score d'activité systémique basé sur l'évaluation par le clinicien de 12 domaines avec un niveau d'activité (absence, activité faible, modérée ou élevée). Un score  $\geq 5$  définit une maladie active.

**3.2. L'ESSPRI :** est l'autre score (EULAR Sjögren's Syndrome Patient reported Index) permettant au patient l'évaluation des symptômes (sécheresse, fatigue, douleurs). Il correspond à la moyenne de l'évaluation par le patient (EVA) des trois symptômes du SS douleur, sécheresse et fatigue

## VII. DIAGNOSTIC POSITIF

Critères Européens anciens remplacés par ACR et EULAR 2016

### Critères de ACR EULAR 2016

- |  |   |
|--|---|
| 1. Biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSa) avec sialadénite lymphocytaire et focus score $\geq 1$        | 3 |
| 2. Présence d'anti-SSA/Ro Ocular Staining Score $\geq 5$ (ou score de Van Bijsterveld $\geq 4$ ) à au moins 1 oeil | 3 |
| 3. Test de Schirmer $\leq 5$ mm/5 min à au moins 1 oeil  | 1 |
| 4. Flux salivaire non stimulé $\leq 0,1$ ml/min  | 1 |

**Maladie de Sjögren si score total  $\geq 4$**

## VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

**1. Syndrome Sec :** sénilité, **sarcoidose**, **infections virales (VIH,VHC..)**, diabète, Iatrogénie ( Anti cholinergiques, beta bloquants, Anti dépresseurs, benzodiazépines, neuroleptiques, Anti histaminiques) ,tabagisme.

**2. Parotidomégalie :**

2.1. Causes Inflammatoires Non infectieuses : ssarcoidose, maladie associée aux IG4, granulomatose avec polyangeite.

2.2. Causes infectieuses : virales ( VIH , oreillons, VHC, CMV ,EBV , coxsakies) tuberculose.

2.3. Causes tumorales : lymphome, leucémie.

2.4. Autres causes : amylose, hémochromatose, cirrhose hépatique, alcoolisme, diabète, hypogonadisme.

**3. Manifestations Systémiques :** discuter les autres connectivites.

## IX. TRAITEMENT

### 1. Prise En Charge Des Manifestations Glandulaires : Syndrome Sec

La prise en charge thérapeutique de la sécheresse est essentiellement symptomatique. A ce jour, aucun traitement de fond immunosuppresseur ou immunomodulateur n'ayant montré son efficacité sur ces manifestations

#### 1.1. Xérostomie :

##### 1.1.1. Stimulation non pharmacologique

- **Stimulants gustatifs :** tels que les bonbons acides sans sucre ou les pastilles de xylitol et/ou les stimulants mécaniques, tels que les chewing-gums sans sucre..
- **Auto-massages parotidiens**

### 1.1.2. Stimulation pharmacologique

Repose essentiellement sur les agonistes muscariniques. La plus documentée est la pilocarpine, elle a démontré son efficacité mais présente toutefois une fréquence élevée des effets secondaires, en particulier une hypersudation.

Pour limiter ces problèmes de tolérance, il est recommandé d'introduire ce traitement à dose progressivement croissante en débutant à 2 mg 2 fois/jour jusqu'à une dose maximale de 15 à 20 mg/jour en trois ou quatre prises tout en sachant quelle se présente à la dose de 5 mg/gélule.

La pilocarpine peut également être efficace sur la sécheresse nasale, bronchique et vaginale.

### 1.1.3. Substituts salivaires

Ils sont disponibles sous forme de gel, sprays, bains de bouche. Ils doivent avoir dans l'idéal une composition avec un pH neutre, contenir du fluor et généralement d'autres électrolytes pour imiter la composition de la salive naturelle. Si leur efficacité reste très limitée ils n'ont cependant pas d'effet secondaire.

### 1.1.4. Mesures préventives

Le patient devra être informé des substances susceptibles d'aggraver la sécheresse buccale afin d'adapter son mode de vie (consommation de caféine, d'alcool, de tabac, de certains médicaments).

La fluoroprophylaxie est primordiale dans la prévention des lésions carieuses induite par l'hyposialie. La présence d'un SSj n'est pas une contre-indication à la pose d'implants.

## 1.2. Xérophtalmie :

La prise en charge thérapeutique de la sécheresse oculaire comporte en première ligne des larmes artificielles et des collyres lubrifiants.

un suivi régulier pour une adaptation des traitements.

## 3. Prise En Charge Des Atteintes Systémiques

Il faut rappeler que les formes du sujet jeune, sont souvent plus systémiques et plus sévères et justifient donc une surveillance plus étroite et prolongée, le choix du traitement prendra en compte le type d'atteinte systémique et sa sévérité.. s

### 3.1. Corticothérapie

Ne doit pas être utilisée comme traitement de fond au cours du SSj ou comme traitement du syndrome polyalgique. En revanche, elle peut être instaurée à l'occasion d'une poussée systémique et dans cette situation un objectif de sevrage doit être programmé. Dans la majorité des atteintes sévères, le seuil de 5 mg/j d'équivalent prednisone à 3 mois de l'instauration est raisonnable et aide à guider la décroissance.

### 3.2. Hydroxychloroquine

Par analogie au lupus systémique l'hydroxychloroquine est proposé en cas de douleurs articulaires inflammatoires ou de polyarthrite.



### 3.3. Méthotrexate

Le méthotrexate est utilisé chez les patients ayant des arthralgies d'horaire inflammatoire ou une polyarthrite réfractaire à l'hydroxychloroquine. Il est également utilisé dans le traitement des myosites

### 3.4. Azathioprine, mycophenolate mofetil

Ces traitements n'ont pas été évalués dans des essais contrôlés au cours du SSj. Ils peuvent être discutés en traitement d'épargne cortisonique des pneumopathies interstitielles diffuses, des cytopénies auto-immunes, des myosites, des multinévrites dans le cadre des vascularites compliquant le SSj.

### 3.5. Traitements ciblés

Des données rétrospectives et de registres suggèrent l'intérêt du rituximab dans les vascularites cryoglobulinémiques, les cytopénies auto-immunes, les myélites, certaines myosites, certaines néphropathies interstitielles, et certaines pneumopathies interstitielles diffuses.

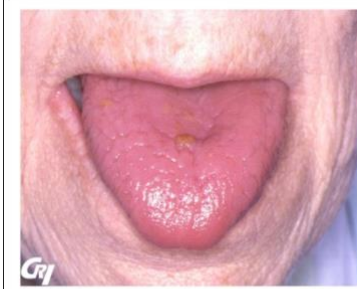
## X.CONCLUSION

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. Le SS se manifeste par une triade symptomatique associant sécheresse, douleurs et fatigue et peut se compliquer, chez 30 à 50 % des patients, de complications systémiques. Le SS est la maladie auto-immune au cours de laquelle le risque de lymphome est le plus élevé. La recherche dans le domaine du SS connaît un grand dynamisme se traduisant par le nombre d'essais thérapeutiques en cours et laissant espérer des progrès prochains dans la prise en charge des patients.



## ICONOGRAPHIE

### 1. Xerostomie



**Syndrome sec buccal (xérostomie) :**  
langue " rôtie " avec une atrophie papillaire et quelques fissurations de la surface linguale.

### 2. Test de Schirmer

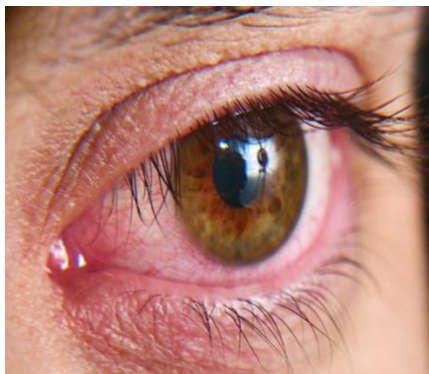


**Le test de Schirmer : syndrome sec oculaire (xérophtalmie)**  
Une bandelette de buvard est placée dans le cul-de-sac lacrymal inférieur. Après 5 minutes, la longueur de la bandelette humidifiée est mesurée. Le test est considéré comme pathologique si la zone humidifiée par les larmes (sans anesthésie) est inférieure à 5 mm (après 5 minutes).

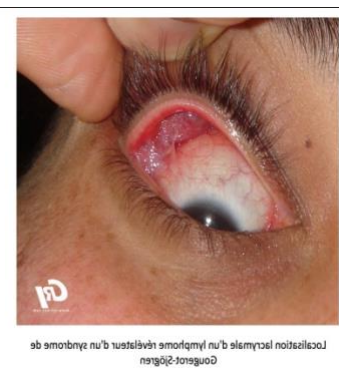
### 3. parotidomegalie



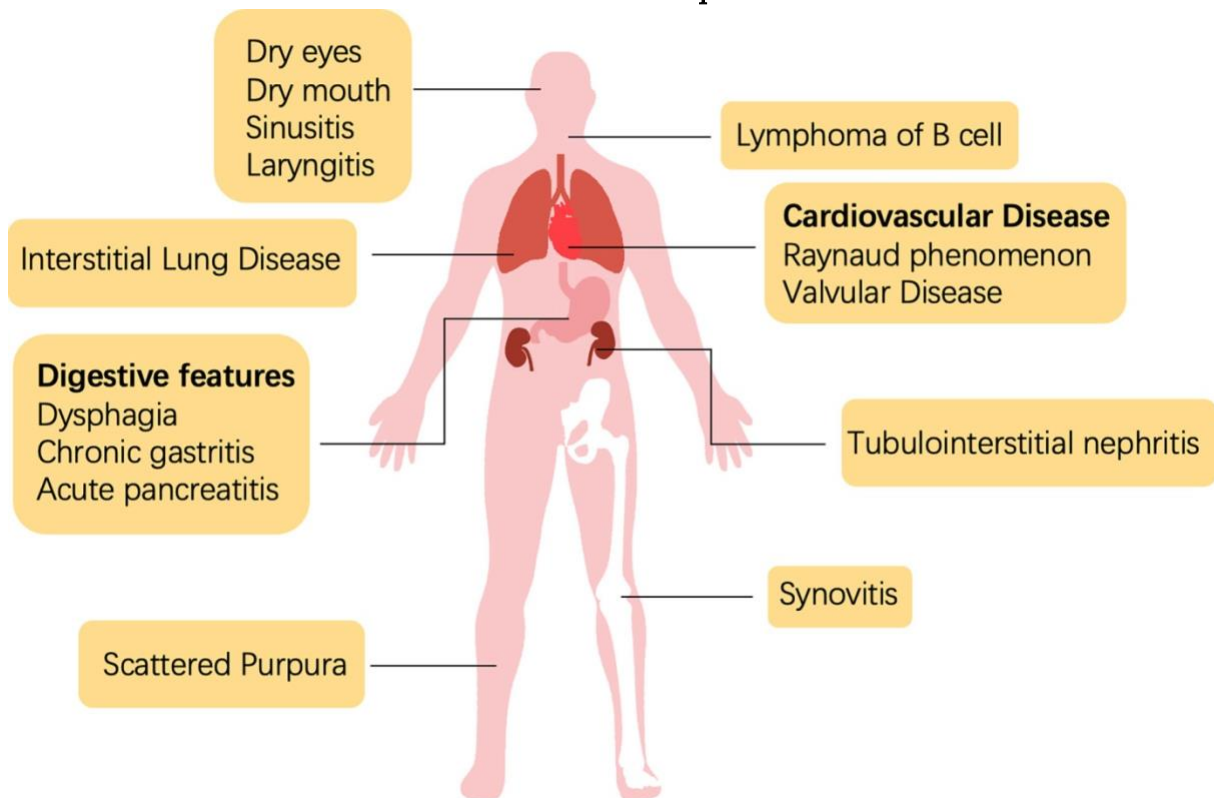
### 4. Xérophtalmie



### 6. Lymphome +SS



### 7. Manifestations cliniques du SS



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. HACHULLA, Eric, LAUNAY, David, SOBANSKI, Vincent, *et al.* Quand penser à un syndrome de Sjögren primitif?. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 2022, vol. 89, no 3, p. 162-166.
2. MURUBE, Juan. The first definition of Sjögren's syndrome. *The Ocular Surface*, 2010, vol. 8, no 3, p. 101-110.
3. MARTEL, C., JAUBERTEAU, M.-O., VIDAL, E., *et al.* Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *La Revue de Médecine Interne*, 2014, vol. 35, no 8, p. 524-530.
4. RIVIÈRE, Elodie, BELKHIR, Rakiba, NOCTURNE, Gaetane, *et al.* Comment suivre un patient atteint du syndrome de Sjögren?. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 2022, vol. 89, no 3, p. 196-203.
5. LE GOFF, Maëlle, CORNEC, Divi, JOUSSE-JOULIN, Sandrine, *et al.* Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjögren's syndrome. *Arthritis research & therapy*, 2017, vol. 19, no 1, p. 1-10.
6. CORNEC, D., DEVAUCHELLE-PENSEC, V., SARAUX, A., *et al.* Apport de l'échographie des glandes salivaires dans la prise en charge du syndrome de Sjögren: où en sommes-nous?. *La Revue de Médecine Interne*, 2016, vol. 37, no 3, p. 186-194.
7. BELHASSEN, A., TOUJANI, S., EL OUNI, A., *et al.* L'atteinte neurologique centrale au cours du syndrome de Sjögren. *La Revue de Médecine Interne*, 2019, vol. 40, p. A132.
8. MANFREDI, Andreina, VACCHI, Caterina, DELLA CASA, Giovanni, *et al.* Pneumopathie interstitielle fibrosante dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *Revue du Rhumatisme*, 2022, vol. 89, no 4, p. 384-388.
9. SAFARI, J. Atteinte rénale au cours du syndrome de Sjögren primitif chez le noir: étude multicentrique portant sur 48 biopsies rénales. *La Revue de Médecine Interne*, 2016, vol. 37, p. A37.
10. NOCTURNE, Gaetane, VIRONE, A., NG, Wan-Fai, *et al.* Rheumatoid factor and disease activity are independent predictors of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis & rheumatology*, 2016, vol. 68, no 4, p. 977-985.
11. SEROR, Raphaële, BOOTSMA, Hendrika, SARAUX, Alain, *et al.* Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Annals of the rheumatic diseases*, 2016, vol. 75, no 2, p. 382-389. CHARRAS, Amandine,

12. ARVANTI, Pinelopi, LE DANTEC, Christelle, *et al.* JAK inhibitors suppress innate epigenetic reprogramming: a promise for patients with Sjögren's syndrome. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2020, vol. 58, p. 182-193.

13. NOCTURNE, Gaetane et MARIETTE, Xavier. Sjögren syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *British journal of haematology*, 2015, vol. 168, no 3, p. 317-327.

14. NOCTURNE, Gaetane, GOSSET, Marjolaine, et ROUSSEAU, Antoine. Traitements présents et futurs du syndrome sec au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 2021, vol. 88, no 4, p. 279-286.