

ANNEE : 2021

THESE N°:189

SYNDROME SEC ACTUALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES.

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr Yassir LOTFI

Né le 30 Novembre 1995 à Rabat

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

MOTS CLES: Syndrome sec, diagnostic, thérapeutique.

JURY

Mr Abdelhamid ZRARA

Professeur d'Immunologie

Mr Mohamed JIRA

Professeur de Médecine Interne

Mr Hicham EL ANNAZ

Professeur de Virologie

Mr Youssef AKHOUAD

Professeur de Maladie Infectieuse

Mme Majdouline OBTEL

Professeur de Médecine Préventive

**PRESIDENT ET
RAPPORTEUR**

JUGE

JUGE

JUGE

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالَ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا
إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْعَظِيمُ

صدق الله العظيم

سورة البقرة الآية: ٣٢



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur AbdelmajidBELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	
	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	
	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	
	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	
	Mr. Mohamed KARRA

*** Enseignants Militaires**

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne – Clinique Royale

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

Pr. SETTAF Abdellatif

Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne – Doyen de la FMPR

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Chirurgie Générale

Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique Méd.Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale Doyen de FMPT

Pr. BENSOUDA Adil

Anesthésie Réanimation

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie

Pr. JIDDANE Mohamed

Anatomie

Pr. TAGHY Ahmed

Chirurgie Générale

Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

** Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.CheikhZaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*** Enseignants Militaires**

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

*** Enseignants Militaires**

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
V-D chargé Aff Acad. Est.

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina

*** Enseignants Militaires**

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

*** Enseignants Militaires**

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.

Directeur Hôpital Ibn SinaMarr.

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ezzohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

*** Enseignants Militaires**

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir

*** Enseignants Militaires**

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

 Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANIMohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie
* Enseignants Militaires	

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE AbdedaimHatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

*** Enseignants Militaires**

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie générale
Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness**
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie –Réanimation
urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

*** Enseignants Militaires**

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES

Pr BENZID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie-chimie
Pr DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr RAMLI Youssef	Chimie
Pr SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

Dédicaces



Tous les mots ne sauraient exprimer la reconnaissance, l'amour, le respect à ceux et à celles qui me sont les plus chers, à ceux et à celles qui ont toujours cru en moi, en acceptant de m'aider et de m'encourager d'avantages, c'est à eux que Je dédie cette thèse.

A Mes très chers parents :

Vous m'avez entouré d'une grande affection, vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.

Sans vos précieux prières, vos conseils et votre générosité, je n'aurais pu maîtriser le stress de ces longues années d'étude.

Vous m'avez donné toute la tendresse et l'amour dont j'avais besoin, votre bienveillance sur mon éducation avec le plus grand soin, je vous en serai toujours reconnaissant.

A travers ce travail modeste, je vous remercie et prie Dieu le tout puissant qu'il vous garde en très bonne santé et vous apporte une longue vie que je puisse vous combler à mon tour, je vous aime.

Remerciements



À notre maître, président et rapporteur de thèse

Monsieur le professeur ZRARA Abdelhamid

Professeur d'Immunologie.

Cher professeur, vous m'avez fait le grand honneur et le plaisir, d'être le président et le rapporteur de notre travail et d'accepter de me guider avec toute la bienveillance et la rigueur.

Votre immense gentillesse, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre compréhension envers les étudiants nous inspirent une immense admiration et un énorme respect.

J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en moi en me guidant dans la création et la mise au point de ce travail. Veuillez accepter, cher maître, mes sincères remerciements et mon immense gratitude pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée dans la réalisation de ce travail.

Professeur JIRA Mohamed.

Professeur EL ANNAZ Hicham.

Professeur AKHOUD Youssef.

Professeur OBTEL Majdoutline.

Je vous remercie tous et d'avance, chers maîtres, d'avoir bien voulu accepter de participer à la discussion et à la soutenance de notre thèse et par la même d'accepter de porter votre jugement sur ce travail.

Je vous en suis très reconnaissant pour le temps que vous m'avez accordé ainsi que pour votre immense sympathie qui m'a été consacrée.

Veillez trouver ici, chers maîtres, le témoignage de mon immense respect et d'admiration pour vos précieuses qualités humaines et professionnelles.

.LISTE DES ABREVIATIONS :

SGS: Syndrome de Gougerot-Sjögren.

CSL : Cellule Souche Lymphoïde.

CNK : Cellule NATURAL KILLER.

MO: moelle osseuse.

KAR: Killer Activation Receptors.

KIR: Killer Inhibitor Receptors.

TCR : T Cellules Récepteurs.

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité.

DC : Cellules Dendritiques.

TLR : Récepteurs Toll-Like.

Ag : Antigène.

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigène.

CRP : Protéine C Réactive.

SAP : Sérum Amyloïde P.

PTX3 : Pentraxine 3.

MBL : mannose-binding lectin.

PNN : Polynucléaires Neutrophiles.

PNE : Polynucléaires éosinophiles.

LB : Lymphocyte B.

LT: Lymphocyte T.

LRR: Leucine Rich Repeats.

PAMPs: Pathogen Associated Molecular Pattern.

DAMPs : Damage Associated Molecular Pattern.

LPS : lipopolysaccharides.

SR : Récepteursscavengers.

NOD: nucleotideoligomerizationdomain.

AP: Agentpathogène.

PG: prostaglandines.

Ig: Immunglobulines.

TDP: Thymocytes Double Positif.

TDN: Thymocytes Double negatif.

LTH:Lymohocyte T Hepler.

LTC: Lymohocyte T Cytotoxique.

BCR: B-cell receptor.

HLA: Human Leukocyte Antigen.

CDR: Complementarity-Determining Regions.

IL: Interleukin.

mTOR:mammalian target of rapamycine.

Ac: Anti-corps.

IFN γ : interféron gamma.

HSR : Hypersensibilité Retardée.

OLP : Organes lymphoïdes périphériques.

ADCC: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity.

TNF : Facteurs de Nécrose Tumorale.

IRF5:regulatory factor-5.

SGSp: Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif.

STAT4: Signal Transducer and Activator of Transcription-4.

EBV : Epstein-Barr virus.

CMV : Cytomégalovirus.

HTLV-1: Human T-cell leukemia virus.

VHC: Virus Hépatite C.

ICAM: InterCellular Adhesion Molecule.

BAFF: B-Cell Activating Factor.

ICOS: Inducible T Cell Co-stimulator.

RGO: Reflux gastro-oesophagien.

GSP : Glandes salivaires principales.

EMG: Electromyogramme.

MALT: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue.

BUT: Break-up time.

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.

BGSA : Biopsie des Glandes Salivaires accessoires.

AECG: American European Consensus Group.

SICCA: Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance.

ACR: American College of Rheumatology.

OSS: Ocular Staining Score.

VO: Voie Orale.

SNC : Système nerveux central.

LNH : Lymphome Non Hodgkinien.

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I: Réponse immunitaire primaire et secondaire.	22
Tableau II: Grades du score de Chisholm.	72
Tableau III: Traitements responsables de syndrome sec oculaire ou/et buccal..	77

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Immunité active et passive.	23
Figure 2 : Physiopathologie du SGSp.	37
Figure 3 :Examen au vert de Lissamine.	53
Figure 4: Score échographique des anomalies des glandes salivaires objectivées dans le SGSp.	60
Figure 5: IRM en coupe axiale séquence pondérée T1 des glandes parotides, objectivant l'aspect normal (grade 0).....	62
Figure 6: IRM en coupe axiale séquence pondérée T2 des glandes parotides, objectivant l'aspect normal (grade 0).....	62
Figure 7: IRM en coupe axiale séquence pondérée T1 des glandes parotides, objectivant des nodules parenchymateux.....	63
Figure 8: IRM en coupe axiale séquence pondérée T2 des glandes parotides, objectivant des nodules parenchymateux.....	64
Figure 9: Ac anti-nucléaires donnant une fluorescence mouchetée au moment de leur dépistage par immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2 dans le sérum d'un malade souffrant d'un SGSp.	68
Figure 10:Coupe histologique d'une BGSA grade 4 selon score de Chisholm, avec trois zones d'infiltration lymphocytaire de plus de 50 cellules.....	73
Figure 11: Critères diagnostiques de l'AECG pour le SGS primitif.	75
Figure 12(A et B) :Test à la fluorescéine, mise en évidence d'une kératite ponctuée superficielle après instillation d'une goutte de fluorescéine.	79
Figure 13: Démarche diagnostique en cas de suspicion de SGSp.	81

LISTE DES IMAGES :

Image 1: Langue sèche, dépapillée et fissuraire.....	40
Image 2: Absence de lac salivaire sur le plancher buccal antérieur.	41
Image 3: Candidose érythémateuse.....	42
Image 4: Xérostomie avec perlèche.	42
Image 5: Candidose sous-prothétique.	43
Image 6: Xérostomie avec une muqueuse buccale mate, collante, fragile et présence de caries cervicales caractéristiques.....	44
Image 7: test de Schirmer.....	52

TABLE DES MATIERES

I.INTRODUCTION.....	1
A - Historique :.....	2
B - Épidémiologie :.....	2
II.RAPPEL IMMUNO-PHYSIOLOGIQUE :	3
A - L'immunité Innée :	3
1 - Les composants de l'immunité innée :	3
a- La barrière cutané muqueuse :	3
a.1 - la peau	4
a.2 - Les muqueuses.....	4
b - les cellules de l'immunité innée :	6
b.1 -Les cellules NATURAL KILLER (NK) :	6
b.2 - Les cellules Dendritiques (DC) :	7
b.3 - Les polynucléaires (PN) :	8
b.4 - Les phagocytes mononucléés :	9
b.5 - Mastocytes :	9
c - Les molécules Solubles :	9
c.1 - Les peptides antimicrobiens :	10
c.2 - Récepteurs de la famille des lectines :	10
c.3 - Récepteurs de la famille des pentraxines :	10
c.4 - Composants du complément :	11
d - Les récepteurs :	11
d.1 - Toll-Like récepteurs (TLR) :	11
d.2 - Récepteurs scavengers (SR).	13

d.3 - Protéines NOD.....	13
2 - L'activation de l'immunité innée :	13
a - Déclenchement de la réaction inflammatoire :	13
b - Reconnaissance de l'AP :	14
c - Phagocytose de l'AP :	14
d - Dégradation de l'AP :	14
e - Initiation de l'immunité adaptative :	14
B - L'immunité Adaptative :	15
1 -Les composants de l'immunité adaptative :	15
a- Lymphocytes :	15
a.1 - Lymphocytes T (LT) :	15
a.2 - Lymphocytes B (LB) :	16
2 - L'immunité Cellulaire :	17
a - Cellules présentatrices d'Ag (CPA) :	17
b - Complexe TCR-CD3 :	17
c -Activation et prolifération du LTh :	18
d - Différenciation :	18
3 - L'immunité humorale :	19
a - RIH thymo-indépendante (TI) :	19
b - RIH thymo-dépendante(TD) :	20
c - Réponse immunitaire primaire et secondaire :	21
c.1 - Réponse primaire :	21
c.2 - Réponse secondaire :	22
4 - L'immunité active et passive :	22
III.PHYSIOPATHOLOGIE :	24
A - Les différents acteurs impliqués :	24

1 - Le terrain génétique :	24
2 - Rôle des agents environnementaux et endocriniens :	25
a - Les virus :	25
b - Les facteurs hormonaux:	26
3 - Rôle de l'immunité innée :	27
a - Les IFN :	27
b - Les Toll-like receptors (TLRs):	27
c - Les cellules dendritiques plasmocytoïdes :	28
4 - Les cellules épithéliales acinaires :	28
5 - Perturbations lymphocytaires T :	29
a - Au niveau sanguin :	29
b - Au niveau des glandes salivaires :	29
c - Les lymphocytes T auxiliaires folliculaires :	30
d - Les lymphocytes Th17 (LTh17):	31
e - Les lymphocytes T régulateurs naturels (nTreg) :	31
6 - Perturbations lymphocytaires B :	31
a - Au niveau sanguin :	31
b - Au niveau des glandes salivaires :	32
c - Les auto-anticorps :	33
d - Le système BAFF/récepteurs :	33
B - Synthèse :	35
1 -Immunopathogenèse initiale :	35
2 - Physiopathologie du syndrome sec :	38
a -Au niveau des glandes salivaires :	38
b - Au niveau des glandes lacrymales :	38

IV.DEMARCHE DIAGNOSTIC DEVANT SYNDROME DE GOUGEROT-

SJÖGREN : 39

A - Étude clinique : 39

1 - Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif : 39

a - Manifestations buccales : 39

b - Manifestations oculaires : 45

c - Manifestations cutanées : 45

d - Manifestations articulaires et musculaires : 48

e - Manifestations respiratoires : 48

f - Manifestations rénales et urologiques : 49

g - Manifestations digestives : 49

h - Manifestations neurologiques : 49

i - Manifestations cardiaques : 50

j - Manifestations psychiatriques : 50

k - Manifestations endocriniennes : 50

2. Syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire : 50

B - Les principaux tests utilisés pour objectiver le syndrome sec oculaire et buccal : 51

1 - Explorations du syndrome sec oculaire : 51

a - Le test de Schirmer : 51

a.1 - Principe : 51

a.2 - Réalisation : 52

a.3 - Interprétation : 52

b - Calcul du score de Van Bijsterveld après examen au vert de Lissamine : 52

b.1- Principe : 52

b.2- Réalisation :	53
b.3- Interprétation :	53
c - Break up time:	54
c.1 - Technique :	54
c.2 - Interprétation :	54
2 - Explorations du syndrome sec buccal :	55
a - Mesure du flux salivaire non stimulé :	55
a.1 - Principe :	55
a.2 - Réalisation :	55
a.3 - Interprétation :	55
b - sialographie des parotides :	55
b.1- Principe :	55
b.2 - Réalisation :	55
b.3 - Interprétation :	55
c.1 - Principe :	56
c.2 - Réalisation :	56
c.3 - Interprétation :	56
d - Échographie salivaire :	57
d.1 - Technique :	57
d.2 - Interprétation :	57
d.3 - Score De Vita et al.	58
d.4 - Intérêt diagnostique de l'analyse Doppler :	60
e.1 - Technique :	61
e.2 - Interprétation :	61
e.3 - Comparaison de l'échographie à l'IRM :	64
C - Les marqueurs immunologiques :	65

1 - Marqueurs spécifiques :	65
a - les anticorps anti-SSA (Ro) et anti-SSB (La) :	65
b - les anticorps anti- α -fodrine :	68
c - Les anticorps anti-récepteurs muscariniques :	69
d - Les anticorps anti-appareils de Golgi :	69
e - Les facteurs rhumatoïdes :	69
2 - Marqueurs non spécifiques :	70
a - Perturbations hématologiques :	70
b - Syndrome inflammatoire :	70
c - Électrophorèse des protéines sériques :	70
D - Histologie :	71
1 - Biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) :	71
a - Principe :	71
b - Réalisation :	71
E - Critères diagnostiques de l'AECG pour le SGS.	74
1 - Critères diagnostiques de l'AECG pour le SGS primitif :	74
2 - Critères diagnostiques de l'AECG pour le SGS secondaire :	76
3 - Critères d'exclusion :	76
F - Critères diagnostiques de l'ACR pour le SGS.	78
1 - Critères cliniques :	78
2 - Critères immunologiques :	80
3 - Critères histologiques :	80
4 - Les critères diagnostiques proposées par les experts du groupe SICCA :	80
G - Démarche Diagnostique en cas de suspicion de SGS primitif :	81
<i>V.DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....</i>	82

VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	83
A - Traitement symptomatique :	83
1 - Traitement symptomatique de la xérostomie :	83
a - La salive artificielle :	83
b - Les anciens traitements sialagogues :	83
c - Les agonistes cholinergiques :	84
c.1 - Le chlorhydrate de pilocarpine (Salagen®) :	84
c.2 - La cevimeline (Evoxac®) :	85
2 - Traitement symptomatique de la xérophtalmie :	85
a - Les larmes artificielles et les gels lacrymaux :	85
b - L'occlusion des canaux lacrymaux inférieurs :	86
c - La ciclosporine :	86
d - L'interféron alpha :	86
3 - Traitement symptomatique des manifestations extra glandulaires non viscérales :	86
4 - Traitement symptomatique des manifestations viscérales :	87
5 - Les traitements adjuvants :	88
B - Traitement de fond :	89
1 - Hydroxychloroquine (Plaquenil®) :	89
2 - Le méthotrexate :	89
3 - Le cyclophosphamide :	90
4 - L'azathioprine :	90
5 - Les corticoïdes :	90
6 - Interféron alpha :	90
7 - Place de la thérapie ciblées :	91
VII. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC :	92

A - Évolution :	92
B - Pronostic :	93
C-SGS et Lymphome :	93
1 - PEC Diagnostic :	93
2 - PEC Thérapeutique :	94
<i>VIII.CONCLUSION.</i>	96
<i>IX. BIBLIOGRAPHIES.</i>	101

I.INTRODUCTION.

- Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) primitif est une maladie auto-immune qui se caractérise par la dégénérescence progressive des glandes exocrines, se manifestant par une sécheresse des muqueuses et des conjonctives, qui sera responsable des manifestations caractéristiques de la maladie qui sont la xérostomie et la xérophtalmie qui définit le syndrome sec buccal ou/et oculaire.
- Histologiquement, ce syndrome est caractérisé par une infiltration lymphoïde des glandes exocrines, en particulier des glandes salivaires et lacrymales se manifestant par un syndrome sec, ainsi l'infiltration lymphoïde peut intéresser d'autres organes qui vont être responsable des manifestations extra glandulaires systémiques dont l'atteinte cutanée, pulmonaire, cardiaque, rénale, gastro-intestinale, endocrinienne, neurologique centrale ou périphérique.
- Le SGS primitif se définit par un syndrome sec buccal ou/et oculaire isolé se manifestant par une xérostomie ou/et une xérophtalmie ou un syndrome sec associé à des manifestations systémiques qui sont surtout fréquentes et évocatrices : polyarthrites, atteinte neurologique, fibrose pulmonaire, ...
- Le SGS secondaire se définit par l'association du syndrome sec avec d'autres pathologies auto-immunes clairement définies notamment la polyarthrite rhumatoïde est la plus fréquemment associée au SGS secondaire, ainsi que le lupus érythémateux disséminé, la polymyosite, la sclérodermie ou la cirrhose biliaire primitive qui peuvent également se présenter.

A - Historique :

- Mikulicz Radecki, chirurgien polonais, a décrit pour la première fois le syndrome sec en 1892 qui se manifestait chez un homme par une tuméfaction bilatérale des glandes parotides, ainsi que des glandes lacrymales avec une infiltration mononucléée [1].
- Gougerot, dermatologue français individualise le syndrome en 1925 qui réunit toutes les sécheresses muqueuses, il l'attribue à une atrophie glandulaire [2].
- Henrik Sjögren, ophtalmologue suédois a décrit les manifestations cliniques et histologiques observées chez 19 femmes ayant une xérostomie et une xérophtalmie, ainsi le terme de kératoconjonctivite sèche a été établie par Henrik Sjögren pour définir l'atteinte oculaire et la différencier des yeux secs causés par la carence en vitamine A [1, 2].

B - Épidémiologie :

- Le SGS primitif est parmi les connectivités les plus fréquentes qui sont dominées par la polyarthrite rhumatoïde [2], sa prévalence est estimée entre 0,1 et 0,6 % selon les critères de consensus américano-européen [3]. La maladie touche surtout les femmes (90 %) entre 30 et 40 ans [4] avec deux pics de fréquence : l'un entre 20 et 30 ans et un pic beaucoup plus important entre 50-55 ans, après la ménopause.
- Le SGS secondaire est observé chez 30 % des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde, et chez 10 % des patients présentant un lupus érythémateux disséminé ainsi qu'environ 5 % des patients atteints d'une sclérodermie [3].

- Des études faites par Talal en 1964, ont montré que les patients souffrant d'un SGS avaient un risque augmenté de développer un lymphome et que des populations monoclonales de lymphocytes B étaient un facteur de risque intrinsèque du SGS, ainsi la complication la plus sévère du SGS est le lymphome, qui est observé chez 5 % des patients, qui révèle parfois la maladie [2], d'où la nécessité de faire le diagnostic le plus précocement possible pour une meilleure prise en charge de cette maladie.
- L'objectif principal de cette étude est de mettre à jour le protocole diagnostique ainsi que les nouvelles molécules dans la prise en charge thérapeutique.

II. RAPPEL IMMUNO-PHYSIOLOGIQUE :

A - L'immunité Innée :

- C'est la première ligne de défense naturelle et polyvalente, elle existe avant tout contact avec l'agent infectieux : sa mise en œuvre est immédiate, spontanée et rapide dès la pénétration d'un agent pathogène dans l'organisme (virus, bactérie, parasite).

1 - Les composants de l'immunité innée :

a- La barrière cutanéomuqueuse :

- La barrière cutanéomuqueuse est une barrière physico-chimique qui constitue la première ligne de défense contre l'infection en empêchant la pénétration de l'agresseur.

a.1 - la peau

Barrière physique	- La peau est surtout imperméable à la plupart des agents pathogènes. - Lorsque cette barrière est lésée par différents mécanismes par plaie, piquûre, morsure ou brûlure, le risque d'infection ainsi s'accroît. - La desquamation quotidienne entraîne l'élimination de la majorité des agents pathogènes qui y adhèrent.
Barrière chimique	- La sécrétion du sébum par les glandes sébacées ainsi que la sueur par les glandes sudoripares joue un rôle majeur par leur action antifongique en agissant par divers acides gras, ainsi par leur action antibactérienne par de l'acide lactique. - pH peau entre 3 et 5 inhibe la croissance de la majorité des agents pathogènes. - Bien que, la peau est sèche donc peu favorable à l'implantation des germes qui ont besoin d'eau pour se développer.
Barrière biologique	-La flore commensale (<i>S. epidermidis</i>, levures ...) joue un rôle très important en défendant son territoire, s'opposant ainsi à l'implantation des agents pathogènes virulents.

a.2 - Les muqueuses.

- Les épithéliums du rhinopharynx, du parenchyme pulmonaire, de la paroi digestive ainsi que des voies urogénitales, sont des zones privilégiées d'implantation des agents pathogènes virulents.

Facteurs mécaniques	- Exercée par les mouvements des cils vibratiles qui tapissent le parenchyme respiratoire. - Rôle majeur des paupières dans la protection de la muqueuse oculaire. - Rôle du lavage sous pression des voies latérales par l'urine. - La toux, les éternuements.
Facteurs chimiques	-Les larmes et la salive présentent un rôle important en agissant par leur lysozyme qui exerce une action sur la paroi bactérienne. -Le mucus nasal et bronchique : englobe les microorganismes qui sont ensuite évacués par les cils, -Le suc gastrique : l'acide tue la plupart des agents pathogènes. -La bile : agent sélectif des germes de la flore du tube digestif.
Barrière biologique	-La flore commensale joue aussi un rôle majeur en défendant son territoire s'opposant ainsi à l'implantation des agents pathogènes virulents.

b - les cellules de l'immunité innée :

b.1 -Les cellules NATURAL KILLER (NK) :

- Représentent 5 à 10% des lymphocytes du sang, dont le précurseur est la CS Lymphoïde et la localisation au niveau de la MO, la rate et certaines muqueuses notamment urogénitales.
- L'aspect cytologique se présente sous forme de grands lymphocytes (10 – 12 μ m) qui possèdent des granulations (granzymes et perforines) cytotoxiques, ainsi que des marqueurs de différenciation qui se caractérise par l'absence d'expression de TCR, mais surtout par l'expression de CD16 et CD56, ainsi deux populations se présente : les cellules NK CD16 qui représente 90%, qui sont cytotoxique et les cellules NK CD56 qui représente 10%, qui sont peu cytotoxique.
- Les récepteurs des NK sont de deux types :
 - Les récepteurs activateurs de la lyse cellulaire (KAR) : CD16 reconnaissent les molécules ubiquitaires de la surface d'une cellule stressée (infectée ou tumorale).
 - Les récepteurs inhibiteurs de la lyse cellulaire (KIR), qui ont pour ligands les molécules CMH classe I, qui se caractérise par l'expression sur toutes les cellules nucléées normales et dont l'expression est abaissée ou abolie sur les cellules infectées ou tumorales.
- Interaction des cellules NK avec la cellule cible se fait ainsi avec ses récepteurs activateurs ou inhibiteurs de lyse cellulaire, quand les récepteurs inhibiteurs des cellules NK reconnaissent les CMH classe I des cellules normales s'activent et transmettent un signal négatif qui empêche l'action des récepteurs activateurs, bien que pour les cellules stressées le

signal inhibiteur n'est pas transmis par manque d'expression des molécules CMH I, ainsi les récepteurs activateurs induisent la lyse de ces cellules.

b.2 - Les cellules Dendritiques (DC) :

- Les cellules dendritiques représentent 0,3 % des cellules sanguines et 2 à 3 % des cellules des organes lymphoïdes, elles se présentent au niveau de tous les tissus.
- Les cellules dendritiques possèdent deux fonctions majeures dont la capture d'Ag et sa présentation aux lymphocytes T naïfs, se présentant ainsi comme des puissantes cellules présentatrices d'Ag.
- Les cellules dendritiques immatures détectent la présence d'agent pathogène par des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires notamment les récepteurs Toll, ainsi après la phagocytose de l'Ag la maturation des cellules dendritiques va se dérouler en changeant de morphologie, suivie d'une perte de la capacité à phagocyter par baisse des molécules exprimées en surface qui s'implique dans la phagocytose, ainsi une augmentation d'expression du CMH classe II et notamment des molécules de costimulation B7, CD80, CD86 ET CD40 se produit qui va augmenter la capacité de ces cellules à présenter l'Ag.
- Les cellules dendritiques vont migrer vers les organes lymphoïdes périphériques en exprimant en surface des récepteurs des chimiokines, particulièrement le récepteur CCR7.
- Les cellules dendritiques vont entraîner la différenciation des lymphocytes T en sécrétant des multiples cytokines.

b.3 - Les polynucléaires (PN) :

- **Les PN Neutrophiles :**

- Représentent 40 à 75 % des globules blancs, correspond aux premières cellules mobilisées en présence d'un agent pathogène virulent, ainsi les neutrophiles ont pour rôle primordial la phagocytose des cellules stressées, par leur meilleure mobilité en se déplaçant au niveau sanguin puis au niveau tissulaire vers les foyers d'infection par chimiotactisme.
- La stimulation des neutrophiles par l'Ag porté par la cellule stressée qui correspond souvent à un fragment de membrane bactérienne ou de virus, va entraîner une émission des pseudopodes qui vont phagocyter ainsi la cellule stressée et entraîner sa destruction par la fusion des vacuoles contenues dans les neutrophiles qui contient des lysozymes et des granulations sécrétoires avec la vacuole de phagocytose.
- Ce processus va entraîner la mort du neutrophile par épuisement de toutes ses réserves en glucose.

- **Les PN Éosinophiles :**

- Représentent 1 à 5 % des globules blancs, les éosinophiles jouent un rôle important notamment dans les infections parasitaires, aussi bien dans les allergies, leur action de phagocytose est moins aussi bien que celle des PN neutrophiles.

- **Les PN Basophiles :**

- Représentent moins de 1% des globules blancs, leur activation permet la sécrétion des médiateurs de l'inflammation.

b.4 - Les phagocytes mononucléés :

- Représenter par les monocytes ainsi que les macrophages, dont leur fonction principale consiste en :
 - La phagocytose des agents pathogènes, ainsi que leur présentation aux lymphocytes T naïves, mais pas aussi bien que les cellules dendritiques.
 - La sécrétion de nombreuses cytokines dont les : $\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$, l'IL-1, le GM-CSF, l'IL-12, l'IL-15 et l'IL-18, ainsi que des nombreuses chimiokines.
- Ils présentent des marqueurs CPA :
 - Des molécules CMH classe II.
 - Des molécules de costimulation : B7 (1 et 2) et CD40.

b.5 - Mastocytes :

- Caractérisés par leur présence au niveau des tissus conjonctifs, ainsi qu'au niveau des portes d'entrée de l'organisme.
- Correspondent aux premières cellules impliquées dans l'inflammation, ainsi leur activation permet la libération des médiateurs préformés : notamment l'histamine, héparine, PAF-acethe
- Libération des médiateurs néoformés : notamment les prostaglandines PG, leucotriènes LT.
- Cellule qui joue un rôle majeur dans l'hypersensibilité immédiate.

c - Les molécules Solubles :

- Correspond à des molécules dont la production peut être :
- Locale notamment :
 - Les peptides antimicrobiens (défensines, cathélicidines).
 - Les Interférons (IFN).

- Ou à distance qui arrivent par le sang au site d'agression notamment :
 - Récepteurs de la famille des lectines.
 - Récepteurs de la famille des Pentraxines.
 - Protéines du complément.

c.1 - Les peptides antimicrobiens :

- Constitués de 800 peptides antimicrobiens, ainsi que de 6-59 AA, qui sont sécrétés principalement par les PNN, aussi bien par les cellules du pancréas et du rein.
- Leur action rapide en quelques minutes permet la destruction de la majeure variété d'AP.

c.2 - Récepteurs de la famille des lectines :

- Les lectines reconnaissent ainsi des oses microbiens notamment :
 - le mannose, le fucose, le galactose.
- Leur action se manifeste par une liaison de lectine au mannose qui se fixe sur l'AP et active ainsi le complément.

c.3 - Récepteurs de la famille des pentraxines :

- Leur production se fait par le foie en réponse à l'infection.
- Trois principaux récepteurs se présentent notamment :
 - Protéine C réactive (CRP).
 - Sérum amyloïde P (SAP).
 - Pentraxine 3 (PTX3).
- Ces récepteurs reconnaissent ainsi des composants glucidiques (polysaccharides) ou lipidiques (phosphorylcholines) qui se présentent à la surface de la plupart des AP.

c.4 - Composants du complément :

- Le complément correspond à l'ensemble de protéines qui circulent à l'état inactif et qui s'activent en cascade soit par voie alterne qui est activée ainsi par le contact avec la surface de l'AP, soit par la voie des lectines médiée par la lectine liant le mannose (MBL).
- Le complément agit notamment par :
 - l'activation de la réaction inflammatoire.
 - Opsonisation de l'AP (C3b).
 - La formation d'un complexe d'attaque membranaire.
- Permettant ainsi la lyse de l'AP.

d - Les récepteurs :

d.1 - Toll-Like récepteurs (TLR) :

- Ces récepteurs qui sont au nombre de 11 représenté par :
 - Les TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10 et TLR11 qui se présentent au niveau des membranes cellulaires.
 - Les TLR3, TLR7, TLR8 et TLR9 qui se présentent sur l'endosome.
- Dont la localisation est surtout au niveau des cellules immunes notamment les Macrophages, DC, LB, NK, PNN et PNE, ainsi qu'au niveau des cellules non immunes notamment les Fibroblastes, les kératinocytes, les cellules épithéliales de la paroi digestive, respiratoire et urogénitale.
- Les TLR possèdent trois domaines dont un extracellulaire riche en leucine LRR (Leucine Rich Repeats) qui est responsable de la reconnaissance de l'AP, ainsi qu'un domaine transmembranaire et un domaine

cytoplasmique ou TIR (Toll/IL-1R) qui est responsable de la transduction du signal.

- Les récepteurs TLR présentent des ligands dont :
 - **Les PAMPs**(Pathogen Associated Molecular Pattern ou motif moléculaire associé au pathogène) qui possèdent trois propriétés dont :
 - L'absence chez les cellules de l'hôte.
 - Le caractère commun à de nombreuses espèces d'AP.
 - Le caractère essentiel à leur survie.
 - **Les DAMPs** (Damage Associated Molecular Pattern ou molécules endogènes signalant un danger),qui sontlibérées notamment au cours de lésion cellulaire.
- On note bien que les lipoprotéines des bactéries Gram positifs sont ligand pour les TLR2, ainsi que les lipopolysaccharides (LPS) bactériens des bacilles Gram négatif sont ligand pour TLR4.
- Des virus à ARN sont ligand pour TLR7 et TLR8, ainsi que les virus à ADN sont ligand pour TLR9.
- La fonction de ces récepteurs TLR par la formation du complexe Ligand-TLR permet :
 - L'augmentation de la fonction de présentation de l'Ag(CPA).
 - L'augmentation de la capacité de migration des CPAvers les GG.
 - L'activation et le recrutement des cellules de l'inflammation, ainsi que la formation des molécules chimiotactiques et des molécules d'adhésion sur les cellules sanguines et sur l'endothélium vasculaire.

d.2 - Récepteurs scavengers (SR).

d.3 - Protéines NOD.

2 - L'activation de l'immunité innée :

- Le franchissement des barrières anatomiques par l'AP déclenche une réaction inflammatoire locale, qui va mobiliser les cellules phagocytaires ainsi que les facteurs humoraux au niveau de la lésion afin d'éliminer cet AP.

a - Déclenchement de la réaction inflammatoire :

- Lorsque le phagocyte est activé il sécrète plusieurs médiateurs de l'inflammation notamment les IL1, IL6 et TNF α , ainsi que des cytokines qui vont induire localement :
 - Une activation de la coagulation.
 - Une vasodilatation.
 - Une hyper perméabilité vasculaire.
- On note aussi une sécrétion des prostaglandines PG et des leucotriènes LT, ainsi qu'une sécrétion de chimiokines par les macrophages et le DC.
- L'ensemble de ces médiateurs va entraîner donc un chimiotactisme et un afflux des cellules sanguines (Monocytes, PNN, PNE puis Lymphocytes) vers le site de l'infection.
- Ce phénomène va passer par :
 - Un rouling ou adhésion faible.
 - Une adhésion forte à l'endothélium vasculaire.
 - Une extravasation ou diapédèse des cellules leucocytaires.

b - Reconnaissance de l'AP :

- La reconnaissance de l'AP par les cellules phagocytaires se fait soit directement par les TLR et le SR (**récepteur scavenger**), soit indirectement avec notamment les récepteurs du complément (CR) et les récepteurs du fragment Fc des Ig (Fc IgR).

c - Phagocytose de l'AP :

- Les cellules phagocytaires émettent ainsi des pseudopodes qui entourent l'AP et le neutralisent, formant ainsi un phagosome.

d - Dégradation de l'AP :

- Les phagocytes utilisent deux types de mécanismes, dont le mécanisme enzymatique qui correspond à la fusion des lysosomes avec le phagosome surtout par les PNN formant ainsi les phagolysosomes, déversement de leur contenu riche en enzymes et en peptides anti microbiens.
- Mais aussi bien le mécanisme oxygène dépendant qui génère des dérivés oxygénés particulièrement les radicaux libres oxygénés qui sont très nocifs pour l'AP.

e - Initiation de l'immunité adaptative :

- Les DC résiduelles tissulaires lorsqu'il phagocyte l'AP, augmentent leur expression de molécules CMH de classe II et de molécules de costimulation (B7), ainsi les DC matures migrent ainsi vers GG régionaux où elles présentent l'Ag apprêté aux LT immunocompétents, qui permet ainsi le déclenchement de l'immunité adaptative.

B - L'immunité Adaptative :

1 -Les composants de l'immunité adaptative :

a- Lymphocytes :

- Les lymphocytes dont l'aspect cytologique se caractérise par la petite taille de ces cellules avec un noyau à chromatine dense et un rapport nucléo-cytoplasmique élevé, l'absence de différenciation entre LB et LT.
- Leur contact avec l'Ag va induire l'activation, la prolifération et la différenciation de ces cellules en cellules effectrices de l'immunité et notamment en cellules mémoires quiescentes.

a.1 - Lymphocytes T (LT) :

- Les lymphocytes T matures subissent tout un processus sélectif au niveau du thymus afin d'exercer leur rôle majeur dans l'immunité adaptative.
- Différentes sous populations de LT se présentent notamment :
 - Les Thymocytes précoces double négatif (DN) qui n'exprime ni les molécules de surface CD4 et CD8, ni le complexe TCR-CD3.
 - Les Thymocytes intermédiaires double positifs (DP) qui expriment les molécules CD4 et CD8, qui vont subir une sélection thymique positif par leur TCR, ainsi seuls les LT dont le TCR reconnaît le CMH du soi survivent.
 - Les Thymocytes DP qui survit vont continuer leur maturation et deviennent des thymocytes immatures simples positifs CD4+ ou CD8+, qui vont subir une sélection thymique négative, ainsi seuls les LT qui réagissent trop avec le CMH seront éliminés.

- On note que 95% des thymocytes meurent dans le thymus par apoptose durant ce processus.
- Ainsi les Thymocytes matures CD4+ ou CD8+ qui représente 5% des thymocytes éduqués et mature après la sélection thymique vont quitter le thymus vers la périphérie sous forme de deux types de lymphocytes :
 - LT auxiliaires ou helper (LTH) qui portent la molécule CD4.
 - LT cytotoxiques (LTc) qui expriment la molécule CD8.
- Bien que ces lymphocytes qui se caractérisent par l'expression sur la surface moléculaire des molécules notamment :
 - Le complexe TCR/CD3.
 - Les corécepteurs CD4,CD8 : ainsi le CD4 va se lier à la molécule du CMH classe II et le CD8 qui va se lier à la molécule du CMH classe I.
 - Les molécules de costimulation notamment la famille de CD28 et CD40L (CD154).

a.2 - Lymphocytes B (LB) :

- Les LB vont subir à leur tour un processus sélectif au niveau de la moelle osseuse afin d'assurer leur rôle important dans l'immunité adaptative.
- La cellule progénitrice B (= pro-B) va proliférer dans un environnement cytokinique et se différencie en cellule pré-B qui exprime la chaîne lourde μ intracytoplasmique (Pré-BCR), puis se différencie en cellule B immature qui exprime la chaîne légère et donc la molécule d'IgM membranaire (BCR) qui va subir une sélection négative au niveau de la MO soit que seul les LB qui porte un BCR reconnaissant des Ags du soi (auto-réactif) vont être éliminé par apoptose, ainsi 95% des LB immatures meurent dans la MO par apoptose durant ce processus.

- Les LB matures qui survivent vont quitter la MO pour les organes périphériques où elles vont rencontrer l'Ag et se différencier ainsi en plasmocyte sécréteur d'Ig.
- Les LB matures expriment ainsi en surface moléculaire notamment le BCR ou récepteur de LB pour l'Ag qui est formé par un Ig membranaire IgM ou IgD associée à deux hétérodimères Ig α et Ig β .
- On note aussi l'expression des corécepteurs CD21 (récepteurs du complément : CR2), CD19 et CD81 à la surface cellulaire.
- Les LB sont aussi des cellules présentatrices d'Ag (CPA) qui présentent des molécules CMH classe II et des molécules de costimulation : B7-28 (CD86), B7-1 (CD80), CD40.

2 - L'immunité Cellulaire :

a - Cellules présentatrices d'Ag (CPA) :

- Les CPA jouent un rôle majeur en phagocytant ainsi l'Ag et le présenter par leurs molécules HLA classe II au TCR du LT CD4, parmi ces cellules il y a les cellules dendritiques (DC) qui sont les plus efficaces, ainsi les macrophages et les LB qui assurent ce rôle mais à un degré moindre.
- On note aussi la possibilité que certaines cellules deviennent CPA à l'occasion notamment les cellules épithéliales et cellules endothéliales vasculaires.

b - Complexe TCR-CD3 :

- La reconnaissance du peptide-CMH II se fait par les CDR des domaines variables du TCR qui permettent ainsi l'activation du premier signal, dont la transduction à l'intérieur des LTh se fait par le CD3.

c -Activation et prolifération du LTh :

- Quatre signaux interviennent pour l'activation et la prolifération du LTh:
 - Dont le signal 1 se fait par une interaction cellulaire CPA avec LTh, dont la reconnaissance du peptide - CMH II se fait par le complexe TCR-CD3 ainsi le signal 1 sera transduit par le CD3 à l'intérieur du LTh.
 - Signal 2 se fait notamment par une Liaison des molécules de costimulation, ainsi l'interaction entre CPA et LTh induit la liaison des molécules B7 - CD28, CD40 - CD40L, qui va permettre la consolidation du signal 1.
- Le signal 1 et signal 2 induit la transcription du gène de l'IL2 et du gène du récepteur de l'IL2, ainsi les LTh s'activent et leur multiplication est initiée.
 - Le signal 3 se fait par la fixation de l'IL 2 sur son récepteur, qui va permettre l'activation d'une kinase mTOR (**mammalian target of rapamycine**), ainsi les LTh vont passer de G1 à S.
 - Le signal 4 permet la duplication et la synthèse d'Ac nucléiques à partir des bases puriques et pyrimidiques, aussi bien de la formation et la multiplication des cellules Th effectrices et des cellules Th mémoires (à G0 et longue durée de vie).

d - Différenciation :

- Sous l'action de cytokines secrétées par les DC, les LTh activé vont se différencier en l'une des quatre sous populations du LTh notamment : TH1, TH2, TH17, Treg (régulateur).

- Chaque sous population va agir par les cytokines qu'elle sécrète ainsi les TH1 qui sécrète l'IL2, l'IFN γ vont permettre la différenciation des LT Cytotoxiques CD8, l'activation des macrophages et l'induction des phénomènes inflammatoires et d'hypersensibilité retardée (HSR), TH1 lutte surtout contre les virus et les AP intracellulaires.
- Les TH2 sécrètent à leur tour de : l'IL 3, l'IL 4, IL5, IL13 qui vont favoriser la prolifération et différenciation des LB, ainsi que leur rôle à la lutte contre les infections parasitaires et helminthiques.
- Les TH17 sécrètent de : l'IL 17, l'IL 22, possédant ainsi une activité pro-inflammatoire.
- Les Treg vont sécréter du :TGF β et IL10, qui va permettre la régulation de l'activation des LT effecteurs, ainsi que leur activité anti-inflammatoire.

3 - L'immunité humorale :

- La réponse immunitaire humorale est spécifique notamment médiée par les LB matures, qui migrent de la MO vers les OL périphériques, ainsi au niveau des OLP les LB naïfs qui ne rencontrent pas d'Agont une durée de vie courte et meurt par apoptose, par contre les LB naïfs qui reconnaît l'Ag grâce à leur BCR prolifèrent et se différencient soit en plasmocytes sécréteurs d'Ig qui sont les effecteurs majeurs de la réponse immunitaire humoral, soit en LB mémoire.

a - RIH thymo-indépendante (TI) :

- Cette voie permet l'activation des LB indépendamment des LTh.
- Deux types d'Ags TI notamment :

- Les activateurs polyclonaux, ces Ags qui vont activer à travers le TLR les LB sécréteurs d'Igs polyclonales.
- Les molécules répétitives ces Ags vont activer à travers les BCR (pontage) les LB sécréteurs d'Igs monoclonal.

b - RIH thymo-dépendante(TD) :

- Cette voie dépend de la coopération LTh-LB pour la synthèse d'Ig qui se déroule en plusieurs phases.
- La capture d'Ag par les CPA entraînent l'activation de ces cellules leur migration vers les OLP le plus proche pour présentation de cet Ag au LTh, ainsi l'activation de ces LTh se déroule par le complexe TCR-CD3, qui vont se proliférer, se différencier en LTh2, entraînant ainsi l'activation des LB, cette activation peut être suite à la :
 - Capture de l'Ag natif par le BCR des LB qui sera suivie d'une internalisation par endocytose de l'Ag dans les LB, dégradation de l'Ag en peptides et ainsi sa présentation par molécule HLA classe II.
 - L'interaction du LT avec LB induit un ligand CD40L, ainsi que la liaison des molécules de costimulation CD40 - CD40L et B7 CD28, permet la formation du conjugué LB-LTh.
- La sécrétion de cytokine IL2, IL4, IL5 par LTh vers LB permet l'activation des LB par expression des récepteurs de cytokines IL2R, IL4R et IL5R par les LB.
- La prolifération et la formation de clones de LB identiques aux LB initiaux (monoclonal) sera obtenue, suivie d'une différenciation de ces LB en plasmocytes sécréteurs d'Ig M et en plasmocytes mémoires, ces étapes caractérisent la réponse humorale primaire.

- La formation du centre germinatif sous l'action de cytokines induit la maturation des LB, qui génèrent des plasmocytes produisant des Ig G et des plasmocytes mémoires.

Cytokines	Source	Classe d'Ig
IL4	TH2	IgE
IL4, IL5, IL6	TH2	IgG
IL10, TGF β	TH2	IgA

Action des cytokines dans la différenciation des classes des Ig.

- Le recrutement des effecteurs des Ig qui inondent le tissu lésé et contribuent à éliminer l'AP par la neutralisation des toxines et des virus, l'activation du complément, ainsi que par la cytotoxicité cellulaire Ac dépendante (ADCC).

c - Réponse immunitaire primaire et secondaire :

- La cinétique et les caractéristiques de la réponse immunitaire humorale sont différentes ainsi :

c.1 - Réponse primaire :

- Induite par le premier contact de l'Ag avec LB naïfs, qui va entraîner une production de plasmocytes sécréteurs d'Igs et de LB mémoire, se déroule en trois phases : latence, croissance et décroissance.
- Faite surtout d'IgM puis d'IgG à des taux assez faibles, les LB mémoires quiescents entrent en phase G0.

c.2 - Réponse secondaire :

- Induite par le deuxième contact de l'Ag avec LB mémoire, ainsi la phase de latence est rapide et la réponse immunitaire est notamment plus rapide et plus intense, avec des Igs qui sont plus affins et de type IgG.

Propriété	Réponse primaire	Réponse secondaire
LB répondeur	LB naïf	LB mémoire
Période de latence	4 - 7 jours	2 - 3 jours
Pic de la réponse	Plus de 10 jours	3 - 5 jours
Amplitude du pic de réponse	Variable	100 à 1000 fois plus forte que dans la réponse primaire
Isotype	IgM	IgG
Affinité de l'Ac	Faible	Élevée

Tableau I: Réponse immunitaire primaire et secondaire.

4 - L'immunité active et passive :

- L'immunisation permet d'assurer la défense à l'hôte contre les agents pathogènes avant qu'ils ne surviennent.
- L'immunisation active consiste à stimuler le système immunitaire par un vaccin connu et contrôlé, tout en évitant le retentissement lié à l'infection

naturelle, ainsi l'immunité active est dite naturelle lorsqu'elle provient d'une infection est dite artificielle lorsqu'elle provient d'un processus de vaccination.

- L'immunisation passive consiste au transfert d'anticorps (immunoglobulines) provenant d'un sujet immunisé à un sujet qui ne l'est pas et dont la durée de protection est limitée, ainsi l'immunité passive est dite naturelle lorsqu'elle provient d'un transfert d'anticorps maternels à l'enfant et dite artificielle lorsqu'elle provient de l'administration d'anticorps (immunoglobulines) produits par d'autres personnes.

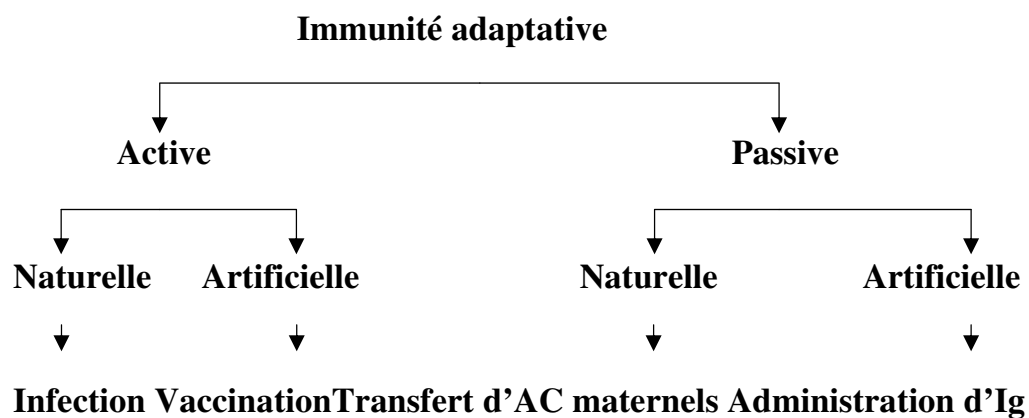


Figure 1 : Immunité active et passive.

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

- Pour avoir une idée sur la physiopathologie de SGSp dans sa globalité, il faut s'intéresser à chacun des acteurs environnementaux ou personnels, qu'il soit de cellules, de virus de messagers chimiques ou également de récepteurs, ainsi nous allons présenter deux hypothèses, l'une concernant la physiopathologie en globalité de cette maladie et l'autre celle du syndrome sec.

A - Les différents acteurs impliqués :

1 - Le terrain génétique :

- Très probablement un terrain génétique particulier se présente au SGS, ainsi malgré les cas familiaux rares, il est fréquent de retrouver d'autres affections auto-immunes chez les apparentés.
- Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II ont été impliqués ainsi que certains polymorphismes du gène du TNF ou de la région promotrice des gènes de l'interleukine 10 (IL-10) et de l'IL-6 [5], ces études ont été réalisées chez des groupes de patients avec des résultats souvent discordants.
- Des polymorphismes du gène de l'Interféron (IFN) regulatory factor-5 (IRF5) qui augmentent son expression ont été liés au SGSp, l'IRF-5 est un facteur de transcription qui s'active lorsque les IFN de type I se fixent sur leur récepteur qui active la synthèse d'IFN par amplification, les mêmes remarques ont été observées pour le signal transducer and activator of transcription-4 (STAT4), qui s'implique dans les voies des IFN [6,7].

2 - Rôle des agents environnementaux et endocriniens :

a - Les virus :

- Les virus représentent les facteurs environnementaux les plus engagés dans la genèse du SGSp, ainsi les glandes salivaires qui représentent un site favorable d'infection latente pour de nombreux virus, surtout pour l'Epstein-Barr virus (EBV) et le Cytomégalo virus (CMV), qui ont fait l'objet de multiples études contradictoires visant à objectiver leur implication dans le SGSp, ainsi parmi les hypothèses physiopathologiques conclues figure un éventuel mimétisme moléculaire entre certaines protéines virales et un auto-antigène des cellules exocrines [8].
- Le VIH ainsi que le Human T-cell leukemia virus (HTLV-1) ont été impliqués dans des syndromes « SGS-like », bien qu'un essai thérapeutique impliquant un antirétroviral inhibiteur de la transcriptase inverse chez des malades présentant un SGSp sans infection par rétrovirus déjà connu a objectivé une amélioration de la symptomatologie oculaire et buccale secondaire au syndrome sec [9] mais aucune nouvelle étude récente à plus grande échelle n'est réalisée afin de confirmer ces résultats.
- Exceptionnellement, le virus de l'hépatite C peut induire un SGS clinique, biologique et histologique même en absence d'une atteinte hépatique patente [10], d'où son exclusion des critères de classification du SGSp, néanmoins le VHC peut s'associer souvent à des syndromes secs isolés sans autres critères de SGS.
- Malgré l'importante littérature disponible sur ce sujet, mais malheureusement aucun virus n'a pu être impliqué dans l'induction du SGSp.

b - Les facteurs hormonaux:

- La carence en œstrogène est fortement représentée par la nette prédominance féminine, ainsi qu'au pic de survenue de la pathologie après la ménopause, cette suspicion a été appuyée par des modèles expérimentaux murins dans lesquels une carence en œstrogène a été induite [11], ainsi ces souris sur-exprimant le facteur de transcription RbAP48 développent une sécheresse oculaire et buccal, bien qu'on ait retrouvé également une infiltration lymphocytaire glandulaire ainsi qu'une sécrétion d'auto-anticorps de type anti-SSA, anti-SSB et anti-fodrine [11].
- L'augmentation d'expression de RbAP48 produit ainsi l'apoptose des cellules épithéliales induisant l'expression de certains auto-antigènes et aussi bien la sécrétion d'interleukine-18, d'IFN par les cellules épithéliales des glandes salivaires qui conduise alors à l'expression membranaire de molécules HLA de classe II ainsi que de molécules de costimulation surtout CD80, CD86 et ICAM [12].
- D'autres travaux ont discuté le rôle de l'hyper androgénie dans l'immunogénèse du SGSp, en effet les androgènes influencent la sécrétion lacrymale notamment celle de la couche lipidique présentant ainsi un rôle suppresseur de l'auto-immunité, plusieurs études ont ainsi pu constater des taux sanguins abaissés d'androgènes dans le SGSp [13], de plus l'administration systémique ou locale d'androgènes à des modèles murins et chez des patients améliore la sécrétion lacrymale et réduit l'infiltration lymphocytaire [13].

3 - Rôle de l'immunité innée :

a - Les IFN :

- Les IFN sont des protéines qui possèdent une activité antivirale ainsi que des propriétés anti-tumorales et immuno-modulatrices, les différentes études du transcriptome pratiqués chez des malades atteints de SGSp ont objectivé la présence d'interféron au niveau des glandes salivaires et au niveau des cellules mononucléées du sang circulant [14], ces données sont consolidées par la présence de multiples cellules épithéliales et lymphocytaires exprimant l'IFN au niveau des glandes salivaires des malades atteints de SGSp [15].

b - Les Toll-like receptors (TLRs):

- Dans le SGSp, il a été objectivé que la stimulation isolée de l'immunité innée par un agoniste du TLR3 est capable d'induire une xérostomie dans certains modèles murins y compris en l'absence d'infiltration lymphocytaire initiale, de plus il a aussi été observé que la reconnaissance de son ligand par le TLR3 déclenche la synthèse d'IFN, autre anomalie présente dans le SGS pouvant faire penser au rôle des TLRs dans sa physiopathologie [16].
- On note aussi bien que les cellules épithéliales des glandes salivaires de malades atteints de SGSp expriment les TLR-2, TLR-3, TLR-4 et surexpriment les TLR7, TLR-9 [17], ainsi La stimulation fonctionnelle de ces TLRs, entraîne une augmentation de l'expression membranaire du CMH de classe II, de CD40, de CD86, d'ICAM-1 et de la synthèse de l'IL-6 suggérant la présence d'une fonction immunomodulatrice de l'expression des TLR dans le SGS [17].

c - Les cellules dendritiques plasmocytoïdes :

- La présence des cellules dendritiques a été objectivée au niveau des glandes salivaires de malades atteints de SGSp alors qu'elles ne sont pas chez des sujets sains [14], ces cellules dendritiques sont activées en sur-exprimant des molécules de costimulation comme CD40 et CD86 augmentant ainsi leur production de BAFF [18] et vont influencer l'activation lymphocytaire B.
- Une accumulation de cellules dendritiques dans les glandes salivaires précède souvent l'infiltration lymphocytaire dans un modèle murin NOD, suggérant ainsi un rôle de ces cellules dendritiques dans l'initiation du SGSp [19], cette relation entre le degré d'infiltration des glandes salivaires et l'infiltration par les cellules dendritiques peut également être présente chez l'homme [20].

4 - Les cellules épithéliales acinaires :

- Elles présentent dans le SGSp des altérations morphologiques et fonctionnelles, elles expriment HLA-DR à un haut niveau, cette hyper-expression étant sous la dépendance de l'IFN [21], des molécules de costimulation sont également présentes à leur surface comme CD80 et CD86, permettant ainsi à la cellule des acini de se comporter en CPA professionnelle et d'activer la réponse lymphocytaire T [22].
- Les cellules canaliculaires expriment aussi des chimiokines attractantes pour les LT comme RANTES ou MIP-1 et produisent la cytokine B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF), notamment après stimulation par l'IFN ou via l'activation des TLRs, qu'elles sur-

expriment dans le SGSp [23]. Elle produit également la cytokine Flt-3 L, impliquée récemment dans les anomalies de répartition lymphocytaire B au cours du SGSp.

- On note aussi bien l'existence au sein des cellules acinaires et des canaux une anomalie du processus apoptotique qui est produite par le couple Fas/Fas ligand (FasL) avec surtout une régulation négative par l'IFN de l'expression membranaire de c-FLIP, protéine qui inhibe l'apoptose, ainsi que l'expression membranaire du CD40 qui augmente [24], bien que les cellules mononuclées infiltrant la glande salivaire sur-expriment Fas et FasL et donc vont être susceptibles de conduire à l'apoptose des cellules épithéliales[25].

5 - Perturbations lymphocytaires T :

a - Au niveau sanguin :

- Le SGSp s'accompagne souvent d'une lymphopénie T modérée, mais sans anomalie franche des sous-populations circulantes, il semble exister un abaissement des LT mémoires (CD4+/CD45RO+ et CD8+/CD45RO+) ainsi qu'une élévation modérée de la population T double négative dans le SGSp [26], bien que les LT circulants dans le SGSp expriment de nombreux marqueurs d'activation surtout HLA-DR, CD25 (récepteur de l'IL-2) et phospho-STAT3, avec pour conséquence une augmentation de la transcription des cytokines IL-10 et IL-13 [27].

b - Au niveau des glandes salivaires :

- L'infiltrat inflammatoire est constitué surtout de LT CD4+ qui possède des marqueurs de surface témoignant de leur activation comme HLA-DR,

CD25 ou encore ICAM-1 et qui présente les caractéristiques de cellules mémoires CD45RO+ avec un TCR [28], elles sécrètent de l'IL-1, du TNF-, de l'IFN- et de l'IL-10.

- L'absence constante de production d'IL-2 et la prolifération faible des LT est en faveur d'un caractère chronique face à la persistance des antigènes inducteurs, l'étude du répertoire de ces LT CD4 a montré une restriction de la zone de jonction en faveur d'une reconnaissance d'un antigène commun, il s'y associe également quelques LT CD8 ayant des vésicules contenant de granzyme et donc un potentiel cytotoxique [28].
- La composition de l'infiltrat inflammatoire varie également en fonction du degré d'infiltration lymphocytaire, ainsi l'infiltrat LTCD4 décline avec l'aggravation du Chisholm, sans modification notable de l'infiltrat LTCD8 [29].

c - Les lymphocytes T auxiliaires folliculaires :

- Ces lymphocytes sont caractérisés notamment par l'expression de CXCR5, récepteur aux chimiokines, d'ICOS et de protéine de costimulation, qui jouent également un rôle majeur dans la physiopathologie du SGSp, ainsi ils sont à l'origine des signaux de survie pour les LB au niveau des centres germinatifs et sont essentiels à leur formation bien qu'à la formation de LB mémoires et de plasmocytes [30].
- Plusieurs travaux ont pu objectiver une élévation de LT auxiliaires dans le sang des malades atteints de SGSp qui s'associe à la présence des manifestations extra-glandulaires [31].

d - Les lymphocytes Th17 (LTh17):

- Dans le SGSp, il y a une suspicion d'implication des Th17 devant la présence des niveaux élevés d'IL-17 circulante chez les patients du SGSp ainsi que l'objectivation de ces LTh17 en grand nombre [32,33] au niveau des infiltrations lymphocytaires salivaires.

e - Les lymphocytes T régulateurs naturels (nTreg) :

- Des travaux récents ont objectivé au niveau sanguin un abaissement des nTreg chez les malades atteints de SGSp [34,35], associée à l'importance de l'hypergammaglobulinémie [35] et contrairement corrélée au flux salivaire [34].
- D'autres auteurs ont objectivé des taux approximatifs de nTreg circulants chez des malades SGSp en comparaison à des sujets sains [36,37].
- Une élévation des nTreg au niveau des lésions de sialadénites a été objectivé, qui est surtout lié à la gravité de l'atteinte glandulaire ainsi qu'au score de Chisholm [37], Cependant l'expression salivaire des nTreg augmente considérablement avec le degré de l'infiltration, qui est souvent inférieure à l'élévation des LTh17 [32].

6 - Perturbations lymphocytaires B :

a - Au niveau sanguin :

- De nombreuses anomalies de répartition des sous-populations de LB a été objectivé [38], parmi eux une élévation des LB matures 2 (LB naïfs sélectionnés par leur passage dans la zone riche en LT d'un OL secondaire), des LBm2 ayant rencontré une cellule dendritique interdigitated et des LT spécifiques de leur antigène leur ayant permis de

se différencier en cellules fondatrices de centres germinatifs, parallèlement une nette diminution des LB matures 5 (LBm 5) correspondant aux LB mémoires est relevée [39,40], ainsi ces anomalies on ne les objective pas dans d'autres maladies auto-immunes et qui peuvent donc présenter un marqueur diagnostique du SGSp [39].

- De plus, il existe également des anomalies qualitatives des différentes sous-populations B permettant d'abaisser le seuil d'excitation du BCR à son antigène ou d'augmenter son affinité par l'expression de co-récepteurs surtout CD19 ou CD22 qui peuvent être induite par BAFF [40].

b - Au niveau des glandes salivaires :

- Au niveau salivaire, il existe une infiltration de cellules B mémoires CD27+ exprimant les récepteurs CXCR4 + CXCR5+ [41], ainsi que des cellules épithéliales glandulaires qui exprime des chimiokines de « homing » lymphocytaire [42].
- L'infiltration lymphocytaire B peut se présenter en pseudo centres germinatifs fonctionnels au niveau des lésions de sialadénites, cette organisation est la conséquence de l'expression par les LB et les LT infiltrant les glandes salivaires des chimiokines lymphoïdes B, CXCL13, CCL21 [43] et de CXCL9, CXCL10 [44], habituellement exprimées au niveau des organes lymphoïdes secondaires, l'IFN a été identifié comme étant un des inducteurs de cette expression aberrante [44].
- Notamment, la présence des réarrangements clonaux de la chaîne lourde des immunoglobulines au niveau des lésions de sialadénite, dont

l'intensité est liée au degré de l'infiltration serait associée à un risque accru de lymphome parotidien [45].

c - Les auto-anticorps :

- Les auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB leur présence est souvent lié à une pathologie plus grave qui se manifeste par des manifestations systémiques et très souvent l'apparition des épisodes de parotidomégalie, de vascularites cutanées, de phénomènes de Raynaud, ainsi qu'à l'utilisation d'un traitement par corticoïdes ou immunosuppresseur au long cours [46], en dehors de leur très probable toxicité directe au niveau du myocarde fœtal, ces auto anticorps ne semblent pas posséder de pouvoir pathogène en eux-mêmes.
- Le système parasympathique stimule la production de la salive avec l'acétylcholine qui se lie aux récepteurs muscariniques de type M3, ainsi les auto-anticorps dirigés contre ces récepteurs vont jouer un rôle principal dans la physiopathologie du SGS_p au niveau de l'assèchement de la salive et des larmes [47], ces anticorps sont encore controversés et ne sont actuellement pas recherchés en routine dans les laboratoires.

d - Le système BAFF/récepteurs :

- BAFF s'est présenté il y a quelques années comme un facteur de survie des LB, son rôle éventuellement pathogène a été objectivée chez des souris transgéniques dont il a entraîné une hypergammaglobulinémie, avec une positivité du facteur rhumatoïde aussi bien des anticorps antinucléaires, des manifestations cliniques lupiques rénales avec des lésions de sialadénites [48].

- Il existe de multiples preuves objectivant l'importance de BAFF dans la physiopathologie du SGSsp, ainsi au niveau sanguin des taux très élevés de BAFF ont été objectivés en corrélation avec des Ac anti-SSA et anti-SSB et aussi bien d'hypergammaglobulinémie [48,49].
- Les LT circulants des malades de SGSsp vont sécréter des taux de BAFF plus élevés par rapport aux sujets sains en l'absence de toute stimulation [50], qui peut ainsi être responsable de la distribution anormale des sous-populations B périphériques observées dans le SGSsp [51].
- Une élévation de la concentration salivaire en BAFF est objectivée chez certains malades atteints de SGSsp [49], cette surexpression de BAFF est notamment objectivée au niveau des lésions de sialadénites et particulièrement au niveau de l'infiltration lymphocytaire bien qu'au niveau des cellules épithéliales salivaires [52].
- L'hypersécrétion locale et systémique de BAFF va produire une survie prolongée des LB par la résistance élevée à l'apoptose, surtout celle résultante de la tolérance périphérique, ce qui permet le maintien d'une stimulation pathologique responsable de la production d'anticorps ainsi que du risque d'évolution vers une hémopathie lymphoïde maligne.
- L'implication de BAFF dans l'hyper activation B au cours du SGSsp est renforcée par les récents essais thérapeutiques par rituximab ; ainsi la durée de la régression lymphocytaire B après traitement par rituximab dans le SGSsp est inversement liée aux concentrations sériques de BAFF [53].

B - Synthèse :

1 -Immunopathogenèse initiale :

- Actuellement le scénario repose sur l'implication des facteurs environnementaux notamment viraux qui conduisent à l'activation des cellules épithéliales glandulaires par l'immunité innée ainsi que les TLRs particulièrement le TLR-3, l'activation des cellules épithéliales conférerait à celles-ci un phénotype de CPA avec expression membranaire de HLA-DR et de molécules de costimulation et augmenterait leur synthèse d'IFN.
- L'agression glandulaire va conduire ainsi à une sécrétion de cytokines qui vont être responsables d'une sécrétion de chimiokines ainsi que de l'expression de molécules d'adhésion à la surface des veinules à haut endothélium (HEV), ce qui va entraîner un afflux de cellules immunitaires dans la glande agressée.
- Parallèlement, chez les sujets ayant des facteurs génétiques prédisposant concernant la voie des IFN, une activation plus marquée de cette voie conduirait à une hyper activation des LB et LT ainsi qu'à une élévation de la sécrétion de BAFF particulièrement par les cellules épithéliales glandulaires, cette élévation serait responsable à un allongement de la durée de vie des LB, aussi bien de la progression de la production d'Ig par les plasmocytes, ainsi les antigènes SSA et SSB au niveau cytoplasmique vont se présenter aux LT suite à des anomalies d'apoptose, et ainsi la sécrétion d'auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB chez les patients présentant les haplotypes HLA qui favorise la présentation de ces auto-antigènes.

- La liaison de ces auto-anticorps à leur antigène permet la formation des complexes immuns qui vont permettre une pérennisation d'activation de la voie des IFN par la sécrétion d'IFN par les cellules dendritiques qui vont se fixer à des TLR ou bien à des récepteurs du fragment constant des IgG (RFc).
- Un cercle vicieux se met en place qui va persister même après la suppression des facteurs environnementaux initiaux qui ont conduit à son développement, la cellule épithéliale glandulaire semble occuper une place principale dans la physiopathologie du SGS, notamment dans l'initiation des mécanismes lésionnels.
- La persistance de la stimulation des LB qui s'associe avec l'élévation de BAFF va être responsable d'une hyper activation polyclonale B et du sur-risque de lymphomes (**Figure2**).

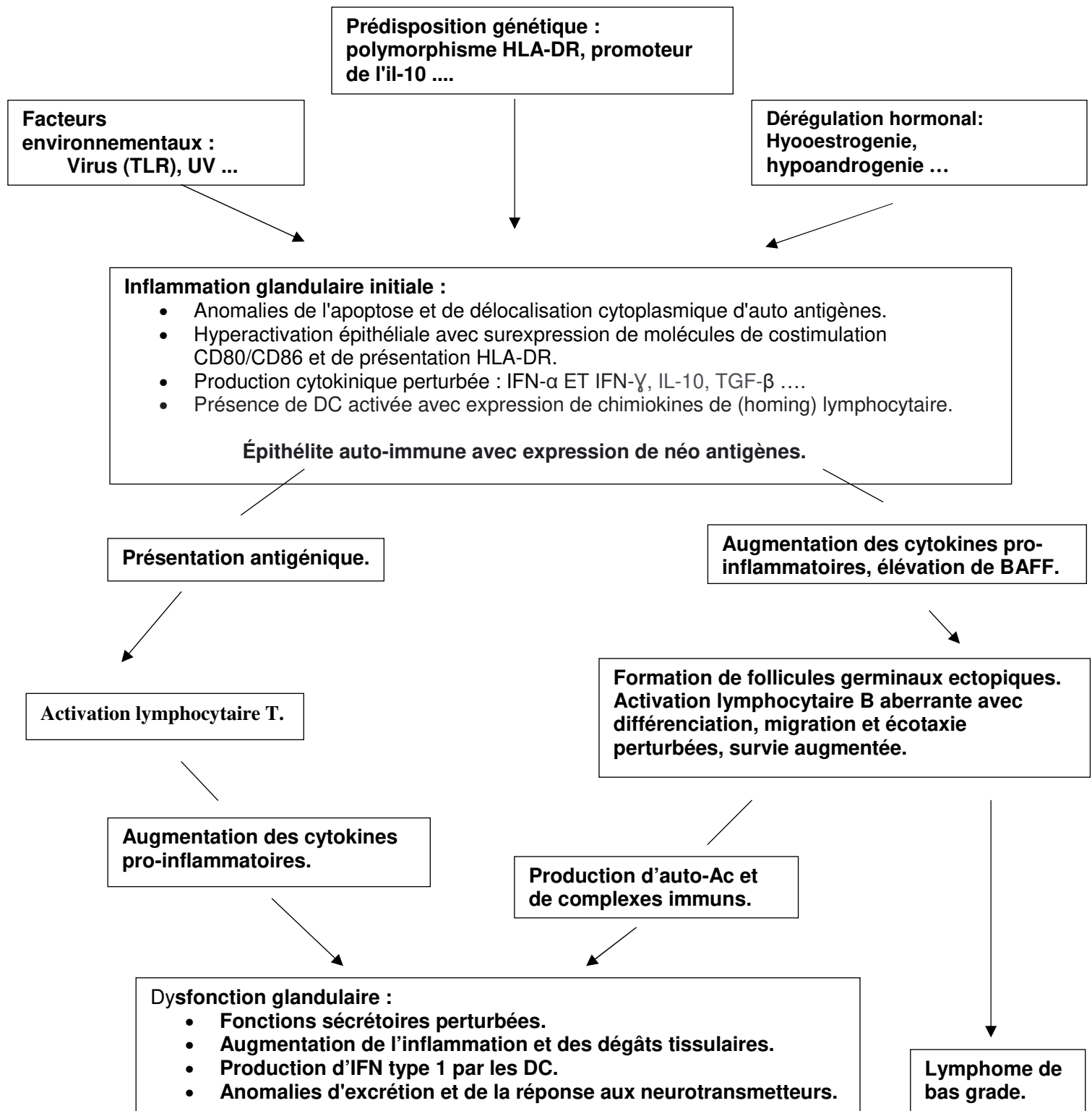


Figure 2: Physiopathologie du SGSp.

2 - Physiopathologie du syndrome sec :

a -Au niveau des glandes salivaires :

- L'infiltration lymphocytaire glandulaire dans le SGSsp sera responsable d'une destruction du tissu glandulaire sain ainsi de sa cicatrisation formant de la fibrose, ainsi il existe notamment des atteintes sensibles de ces glandes avec une atteinte du réflexe xérostomie - stimulation de la sécrétion salivaire, ces anomalies associent souvent une diminution des nombres de fibres nerveuses au niveau des acinis ainsi la perturbation de la neurotransmission [54].

b - Au niveau des glandes lacrymales :

- Le SGSsp va entraîner une infiltration lymphocytaire ainsi qu'une fibrose progressive de la glande lacrymale principale, la conjonctive ainsi participe notamment à la physiopathologie qui s'infiltré par des cellules inflammatoires, celles-ci expriment de manière anormale des marqueurs d'activation immunitaire comme HLA-DR et ICAM 1 qui sont responsables d'une sécrétion à taux élevés d'IL-6 [55], la modification de leur environnement va se refléter sur le métabolisme des cellules épithéliales avec augmentation de leur apoptose [55], elle engendre un turn-over tissulaire anormalement rapide avec des mitoses abortives, une hyperplasie et une différenciation épithéliale avec perte des cellules à mucus, ce qui va entraîner l'augmentation du déficit lacrymal par élévation de l'évaporation du film lacrymal.
- Un cercle vicieux se met alors en place par le frottement mécanique des paupières sur une surface cornéo-conjonctivale mal protégée par les larmes insuffisantes qui entraîne ainsi une stimulation des lymphocytes et

aussi bien des cellules épithéliales de la globalité de la surface oculaire avec une production augmentée des cytokines pro-inflammatoires qui vont être responsables d'une baisse de la différenciation des cellules épithéliales et ainsi d'une altération qualitative du film lacrymal.

- La présence d'infiltrats inflammatoires n'est pas suffisante pour expliquer l'assèchement lacrymal et salivaire puisque certains malades avec des larges zones saines présentent aussi un syndrome sec sévère, cette sécheresse s'explique alors par l'inhibition de l'innervation des acinis saines par des cytokines pro-inflammatoires secondaires à l'activation du système immunitaire du SGSp.

IV.DEMARCHE DIAGNOSTIC DEVANT SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN :

A - Étude clinique :

1 - Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif :

- Le SGS primitif se définit par un syndrome sec buccal ou/et oculaire isolé ou associé à des manifestations systémiques extra glandulaires dont le tableau clinique se présente par :

a - Manifestations buccales :

- L'atteinte buccale et oculaire est retrouvée dans 90 % des SGS [56] qui domine ainsi la symptomatologie, dont le principal symptôme se manifeste par la xérostomie qui signe l'atteinte des glandes salivaires.
- Cliniquement le patient peut présenter des troubles de déglutition, une instabilité de ses prothèses dentaires, la survenue de caries dentaires,

des chroniques brûlures de la cavité buccale, l'intolérance à certains aliments épicés ou acides, l'impuissance de parler pendant quelques minutes de manière continue.

- Le malade peut présenter une nycturie due à l'augmentation des apports liquidiens [57, 58, 59] et un RGO suite à l'évacuation lente de l'acide gastrique et la diminution de l'effet tampon de la salive [60].
- L'examen clinique peut révéler des altérations des tissus mous, des tissus durs et des glandes salivaires, la muqueuse buccale devient mate, collante et fragile, la langue est rouge, dépapillée et fissurée (**Image.1**), l'inexistence de la salive généralement présente sur le plancher buccal (**Image. 2**), la faible abondance ou l'absence d'écoulement de salive opaque à l'ostium des canaux des GSP [58,59].



Image 1: Langue sèche, dépapillée et fissuraire.



Image 2: Absence de lac salivaire sur le plancher buccal antérieur.

- L'infestation candidosique est souvent fréquente dans le SGS, elle peut se présenter chez 70 % des malades [61] et se manifester sous plusieurs formes : candidose érythémateuse (**Image.3**), candidose pseudomembraneuse aiguë, stomatite sous prothétique (**Image. 5**), chéilite angulaire (**Image. 4**).



Image 3: Candidose érythémateuse.



Image 4: Xérostomie avec perlèche.



Image 5: Candidose sous-prothétique.

- L'hygiène bucco-dentaire constitue la pierre angulaire pour la prévention des infections candidosiques [59], ainsi les patients qui présentent un SGS ont tendance à développer des caries qui apparaissent sur des régions généralement protégées, avec une prédominance des caries cervicales (Image. 6) [59].



Image 6: Xérostomie avec une muqueuse buccale mate, collante, fragile et présence de caries cervicales caractéristiques.

- Presque un tiers des malades développent une tuméfaction des glandes salivaires, le risque s'accroît avec la gravité de l'atteinte glandulaire ainsi que de l'inflammation [62].
- Une tuméfaction des glandes salivaires le plus fréquemment bilatérale peut apparaître, ferme, diffuse et non douloureuse avec parfois une légère sensibilité, les glandes peuvent être légèrement indurées sans tuméfaction dans les formes précoces ou mineures, avec une atteinte des glandes submandibulaires plus précoce que celle des glandes parotides.
- La récurrence de la tuméfaction avec une évolution de quelques semaines ou quelques mois peut être observée, ainsi qu'une augmentation de volume qui peut être constante chez certains patients.

- Le malade peut présenter une sialadénite aiguë qui est souvent présente [57, 59, 62], contrairement aux surinfections bactériennes qui sont peu fréquentes.

b - Manifestations oculaires :

- La xérophtalmie se manifeste par la sensation de sable dans les yeux, avec parfois des douleurs et rarement des conjonctivites, il peut exister une sensation de corps étranger, de brûlure ainsi qu'une photophobie dans des formes plus sévères, d'autres manifestations peuvent être le plus souvent discrets parmi lesquels l'absence de larmes sous l'influence d'émotions ou d'irritants.
- La kérato-conjonctivite sèche peut être révélatrice, ainsi devant un œil rouge et douloureux, il faut éliminer une blépharite, une kératite herpétique, une conjonctivite ou une uvéite antérieure, les poussées de kérato-conjonctivite sèche dont le pronostic n'est pas grave du fait que la rétine est souvent respectée dans le SGSp, par contre des lésions cornéennes peuvent être parfois graves.

c - Manifestations cutanées :

- Probablement sous-évaluée, la sensation de xérose cutanée est une plainte fréquente des patients atteints de SGS [63], cette xérose est notamment responsable d'un prurit, exceptionnellement révélateur du SGSs, elle est plus fréquente dans les SGSp, certains malades atteints de SGS peuvent présenter une sécheresse des cheveux.
- La vascularite leucocytoclasique se présente dans un tiers des cas du SGS, notamment en présence d'anticorps anti-SSA [64], se manifestant ainsi dans la plupart des cas par un purpura palpable des membres inférieurs,

qui est fréquemment associée à la présence de facteur rhumatoïde, de cryoglobulinémie, ainsi que d'hypergammaglobulinémie.

- Le purpura hyperglobulinémique de Waldenström est souvent révélatrice du SGS, on note aussi bien les ulcérations ou les nodules qui accompagnent les lésions purpuriques, ainsi que la fréquence des récurrences de purpura de vascularite dans le SGS.
- Une vascularite urticarienne est rarement observée qui se manifeste par des plaques urticariennes érythémateuses et œdémateuses, qui persistent plus de 24 heures, Ces lésions parfois hyperesthésiques évoluent souvent pendant plusieurs semaines, ainsi La biopsie des lésions purpuriques ou urticariennes lorsqu'elle est faite peut montrer une vascularite leucocytoclasique des petits vaisseaux cutanés, le même aspect histologique peut être observé chez des malades atteints de SGS, dans des lésions cutanées à type d'ulcères digitaux, de pétéchies ou de purpura non palpable.
- Le syndrome de Raynaud est souvent présent avec ces trois phases typiques chez 20 % des SGS, dont la fréquence de survenue est augmentée en présence d'anticorps anti centromères, même en cas d'absence de sclérodermie.
- L'érythème annulaire ainsi du SGS peut se manifester chez 6 % des SGS primitifs et 3 % des SGS secondaires [63], qui est souvent associé à la présence d'anticorps SSA ou/et SSB, on décrit alors trois formes cliniques [65] dont :
 - L'érythème annulaire avec bordure surélevée faisant suspecter un syndrome de Sweet.
 - L'érythème annulaire desquamant en périphérie.

- L'érythème annulaire et papuleux.
- Histologiquement, il existe un infiltrat lymphocytaire avec parfois une dermatite de l'interface, le lupus band test est négatif, ces lésions touchent souvent la face, le tronc, les bras et les plantes, qui persistent un à trois mois et guérissent spontanément sans séquelles, et qui sont le plus souvent récidivantes.
- D'autres manifestations cutanées peuvent se présenter parmi eux l'érythème des paupières [63], vitiligo [66], alopecie, lymphome cutané [67], ainsi que des cas d'amylose cutanée nodulaire localisée primitif, des éruptions médicamenteuses, des lésions d'origine virale fréquemment dues au virus herpès et aussi bien des pseudo-lymphomes ont été décrits [64].
- La sécheresse vulvaire et vaginale est souvent observée chez la femme, qui doit être recherchée systématiquement à l'interrogatoire et à l'examen clinique, qui peut être responsable de brûlures, de dyspareunie orificielle et profonde qui est fréquemment associée.
- Le lupus érythémateux néonatal est corrélé à la présence d'anticorps anti-SSA, il est habituellement rapporté chez les femmes ayant un lupus à SSA, mais sa survenue est possible en cas de SGS sans lupus, mais avec présence d'anticorps anti-SSA, ainsi les lésions cutanées sont celles du lupus érythémateux néonatal avec des plaques érythémato-squameuses annulaires, de taille variable, parfois confluentes, évoluant vers l'atrophie, elles prédominent dans la partie supérieure du tronc et du visage avec parfois une atteinte du cuir chevelu, qui peuvent laisser des cicatrices atrophique hyper ou hypopigmentées, guérissent le plus souvent en

quelques mois sans séquelles, l'existence d'un SGS avec présence d'anticorps anti-SSA ou/et anti-SSB chez une femme enceinte impose les mêmes mesures de diagnostic précoce et de surveillance qu'un lupus à SSA, en particulier le dépistage de survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire pendant la grossesse, même si le risque de survenue est faible (moins de 5 %).

d - Manifestations articulaires et musculaires :

- Les arthralgies sont souvent symétriques, réalisant souvent des polyarthralgies inflammatoires périphériques, une polyarthrite non érosive peut se présenter semblable d'un lupus ou d'une polyarthrite rhumatoïde.
- Les myalgies sont fréquentes, elles peuvent réaliser une myosite proximale douloureuse, qui est souvent isolée sans élévation des enzymes musculaires, ni d'anomalies à l'EMG, un abaissement de la force musculaire peut se manifester, aussi bien on note la polymyosite qui peut être associée au syndrome sec réalisant un SGS secondaire, qui peut être difficile à distinguer d'un SGS primaire avec des manifestations musculaires prédominantes.
- L'Asthénie est très fréquente du SGS, sans signes généraux sans fièvre ni d'amaigrissement, l'association d'asthénie, de myalgie et de polyarthralgie fait discuter une fibromyalgie dont l'association est souvent fréquente avec le SGS [64].

e - Manifestations respiratoires :

- Une toux sèche persistante est fréquente, qui est le plus souvent liée à une trachéobronchite sèche, exceptionnellement peut être corrélé à un reflux gastro-trachéal, on note bien que la pneumopathie interstitielle

lymphocytaire représente la manifestation la plus fréquente, qui peut évoluer vers la fibrose pulmonaire.

f - Manifestations rénales et urologiques :

- La néphropathie interstitielle avec acidose tubulaire distale est la manifestation la plus fréquente qui peut s'associer parfois à une hypokaliémie, la glomérulonéphrite est souvent rare, ainsi le risque majeur se représente par l'évolution vers l'insuffisance rénale.
- Des douleurs vésicales par la prise importante de liquide, peuvent révéler une cystite interstitielle.

g - Manifestations digestives :

- Une dysphagie est souvent fréquente qui est due à la xérostomie, mais aussi bien à la dyskinésie œsophagienne, une gastrite atrophique modérée de l'estomac peut être observée, mais elle est souvent rare, on note bien qu'en cas de gastrite il faut rechercher une infection à *Helicobacter pylori* qui peut favoriser chez les malades atteints de SGS un lymphome de type MALT, ainsi Les complications digestives graves essentiellement représenté par une pancréatite sont rares.
- Une cirrhose biliaire primitive ainsi que la maladie cœliaque peuvent s'associer avec un SGS constituant un SGS secondaire.

h - Manifestations neurologiques :

- Présentent dans 20 % des SGS, on note ainsi que les atteintes du système nerveux central sont dues à une vascularite ou à un processus de démyélinisation, qui peuvent être responsables de troubles moteurs ou de dysarthrie, exceptionnellement une atrophie optique d'origine ischémique

peut se présenter, ainsi qu'une névralgie du trijumeau qui est souvent fréquente dans le SGS.

- Les atteintes neurologiques périphériques sont notamment plus fréquentes et prédominent surtout sur la sensibilité superficielle, qui sont généralement asymétriques et qui peut être liée à une vascularite des petits vaisseaux.

i - Manifestations cardiaques :

- La péricardite qui prédomine les manifestations peut se voir souvent dans le SGS.

j - Manifestations psychiatriques :

- Les symptômes dépressifs et anxieux sont souvent fréquents chez les malades atteints de SGS, qui peuvent être favorisés par le stress corrélé à cette maladie, mais souvent dus au SGS lui-même.
- Les tests psychométriques mettent en évidence une atteinte du lobe frontal et des centres de la mémoire (objectivés par PET scan), qui sont responsables de troubles des fonctions cognitives ainsi que des troubles de la mémoire, de concentration et d'attention.

k - Manifestations endocriniennes :

- L'hypothyroïdie est fréquemment associée au SGS, qui est notamment secondaire à une thyroïdite auto-immune.

2. Syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire :

- Le SGS secondaire se définit par la survenue d'un syndrome sec au cours d'une connectivité ou d'une maladie auto-immune.

- La précession du syndrome sec sur la connectivité est plus rare.
- Les manifestations extra glandulaires sont nettement moins fréquentes au cours de ces syndromes secs secondaires.
- Les principales connectivités et maladies auto-immunes fréquemment associées au SGS sont représentés par :

-Connectivités :

- Polyarthrite rhumatoïde.
- Lupus érythémateux disséminé.
- Sclérodermie.
- connectivité mixte.
- Dermato-polymyosite.

- Maladies auto-immunes :

- Cirrhose biliaire primitive.
- Hépatite chronique active.
- Thyropathie auto-immune.
- Anémie de Biermer.
- Anémie hémolytique auto-immune.
- Purpura thrombopénique auto-immun.

B - Les principaux tests utilisés pour objectiver le syndrome sec oculaire et buccal :

1 - Explorations du syndrome sec oculaire :

a - Le test de Schirmer :

a.1 - Principe :

- Mesure de la sécrétion lacrymale.

a.2 - Réalisation :

- L'examen se pratique en laissant pour 5 min un papier buvard (5 × 35 mm) au niveau du cul-de-sac lacrymal interne et inférieur des deux yeux.

a.3 - Interprétation :

- Résultat positif quand la portion de papier buvard imbibé est inférieure à 5 mm à 5 min pour au moins l'un des 2 yeux.



Image 7: test de Schirmer.

b - Calcul du score de Van Bijsterveld après examen au vert de Lissamine :

b.1- Principe :

- Objectiver une kératoconjonctivite sèche.

b.2- Réalisation :

- L'examen consiste à l'application du vert de Lissamine sur la cornée en cas de kératite, ainsi on peut objectiver des zones de coloration irrégulière et chaque partie de cornée qui sera cotée de 0 à 3 (nasale, centrale et temporale).

b.3- Interprétation :

- Le score de Van Bijsterveld correspond à l'addition du score des différentes parties de cornée qui sera donc positif si ≥ 4 pour au moins l'un des 2 yeux.



Figure 3 :Examen au vert de Lissamine.

c - Break up time:

- Le temps de rupture du film lacrymal ou break up time (BUT) est un test clinique de réalisation simple et reproductible qui permet le diagnostic du syndrome sec, avec une fiabilité qui augmente considérablement avec l'âge surtout après 50 ans.

c.1 - Technique :

- Cet examen est réalisé par instillation d'une goutte de fluorescéine à 2 % en unidose dans le cul-de-sac conjonctival inférieur de chaque œil.
- L'examen consiste à demander au patient de fermer deux ou trois fois les yeux pour répandre la fluorescéine sur la globalité de la surface cornéenne.
- À l'aide du filtre bleu cobalt de la lampe à fente, nous avons effectué la mesure à l'aide d'un chronomètre entre le dernier clignement palpébral et la première rupture du film lacrymal cornéen, cette mesure est effectuée à trois reprises et c'est la moyenne de celles-ci qui représente le temps de rupture du film lacrymal attribué à chaque œil.
- Ainsi pour chaque malade les deux yeux sont testés et c'est le temps de rupture du film lacrymal le plus bas qui est pris en compte.

c.2 - Interprétation :

- Positif si temps de rupture du film lacrymal est inférieur à 10 s.

2 - Explorations du syndrome sec buccal :

a - Mesure du flux salivaire non stimulé :

a.1 - Principe :

- Mesure de la sécrétion salivaire.

a.2 - Réalisation :

- L'examen consiste à faire demander au patient de cracher dans une salivette pendant au moins 15 min puis peser le tube (1 mL = 1 g).

a.3 - Interprétation :

- Résultat positif quand le débit est inférieur à 0,1 mL/min.

b - sialographie des parotides :

b.1- Principe :

- Consiste à l'objectivation des anomalies fréquentes précédant la xérostomie.

b.2 - Réalisation :

- Examen qui repose sur l'opacification des glandes parotides par pression hydrostatique en administrant un produit de contraste hydrosoluble (lipiodol), notamment après la cathétérisation du canal de Sténon.
- Cet examen est long, délicat et peut être douloureux pour le malade.

b.3 - Interprétation :

- On peut objectiver trois aspects différents :
 - Sialectasies ponctuées : qui se manifestent par des dilatations punctiformes des canaux périphériques avec souvent un

rétrécissement des canaux interlobulaires représente l'aspect le plus fréquent qui se présente dans 75% des cas.

- Sialectasies globulaires : qui se manifestent par des dilatations plus volumineuses, uniformes qui se présentent dans 20% des cas.
 - Sialectasies cavitaires et destructrices, ainsi avec des zones de dilatation kystique qui se présentent dans 5% des cas.
- Cet examen est opérateur dépendant d'où la variété des interprétations.

c - Scintigraphie salivaire :

c.1 - Principe :

- Permet de réaliser le diagnostic et le pronostic du SGS.

c.2 - Réalisation :

- L'examen repose sur la mesure de la fixation d'un radio-isotope, le technétium 99 Tm, sélectivement capté par les glandes salivaires et son élimination dans la salive, ainsi qui peut être complété par une étude de la radioactivité excrétée dans la salive.
- Elle est caractérisée par son innocuité et par l'absence d'inconfort pour le patient.

c.3 - Interprétation :

- La scintigraphie est un examen le plus souvent anormal, soit dans les délais, soit dans le taux de fixation de l'isotope.
- La silhouette des glandes est faiblement révélée et l'imprégnation orale est basse.
- Cet examen représente une sensibilité diagnostique estimée à 96,4%, par contre la spécificité est très faible.

- La valeur prédictive positive est de 25% alors que la valeur prédictive négative est de 90%.

d - Échographie salivaire :

d.1 - Technique :

- L'échographie des glandes salivaires est un examen facilement accessible, non invasif, qui utilise une sonde linéaire superficielle de 12 MHz.
- Le patient est assis avec la tête en légère flexion en arrière ou allongé sur une table d'examen, l'examen explore les glandes salivaires principales, à savoir les deux glandes parotides ainsi que les deux glandes sub-mandibulaires.
- L'échographie permet aussi l'étude de la vascularisation au sein des glandes parotides, l'artère transverse faciale qui les traverse est repérée par le Doppler juste en arrière de l'angle de la mandibule, on peut alors calculer les vitesses de flux de l'artère et son indice de résistance, on mesure ces indices au repos et après une stimulation en injectant 10 ml de citron dans la bouche du malade pendant au moins 30 secondes.

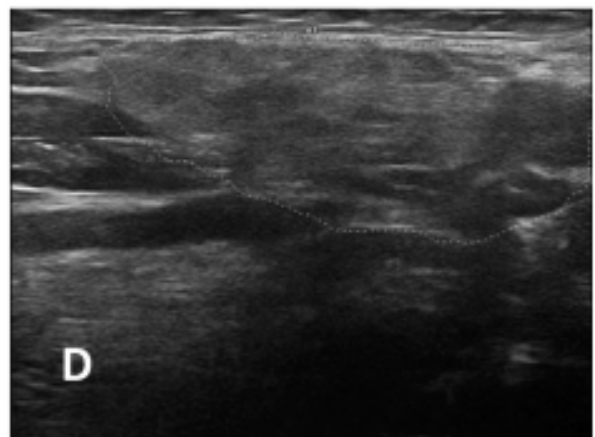
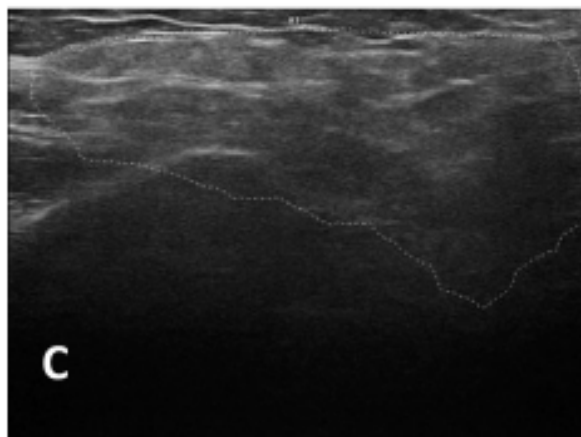
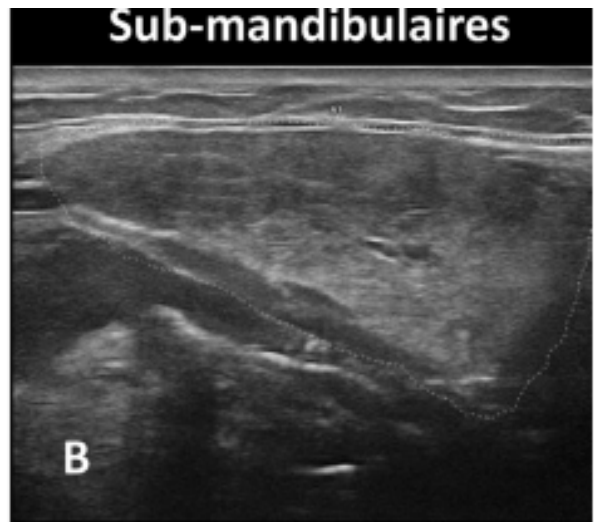
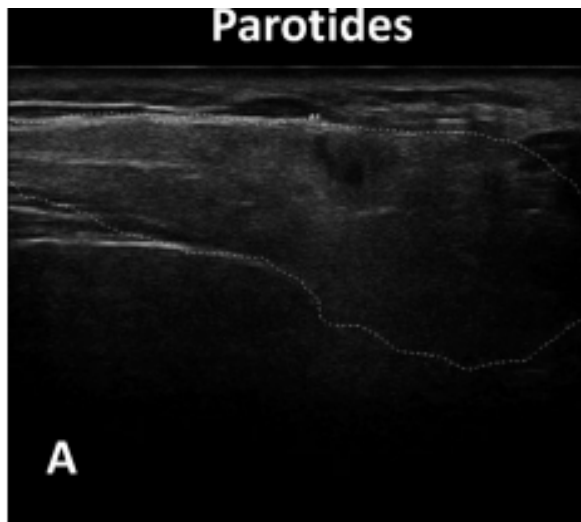
d.2 - Interprétation :

- L'échographie des glandes salivaires peut apporter de nombreuses informations, dans un premier temps, on explore l'échogénicité du parenchyme glandulaire, l'échogénicité normale des glandes salivaires est hyperéchogène par rapport aux tissus mous et aux muscles adjacents, ainsi quelques facteurs peuvent perturber l'évaluation de l'échogénicité de la glande, notamment l'obésité ou le port d'une barbe fournie.

- Ensuite l'homogénéité du parenchyme est évaluée, le caractère pathologique principale des glandes salivaires au cours du SGSp est l'apparition de zones hypoéchogènes, ressemblant parfois à des kystes, dont la taille et la distribution sont variables au niveau de la glande, ces zones hypoéchogènes peuvent être entourées de bandes hyperéchogènes.
- On met également parfois en évidence des calcifications intra parenchymateuses et des adénopathies au sein de la glande ou à son contact immédiat.
- L'échographie permet aussi une mesure de la taille des glandes salivaires, par mesure de leur longueur et profondeur au niveau de chaque plan de coupe.

d.3 - Score De Vita et al.

- Le grade 0 : décrit un parenchyme normal, homogène.
- Le grade 1 : le parenchyme est discrètement hétérogène, avec des petites zones hypoéchogènes, en général de moins de 2 mm, qui ne sont pas bordées de bandes hyperéchogènes (**Figure 4 A et B**).
- Le grade 2 : les zones hypoéchogènes sont nettes et multiples, font moins de 2 mm et sont bordées de bandes hyperéchogènes (**Figure 4 C et D**).
- Le grade 3 : les zones hypoéchogènes sont évidentes, leur taille est comprise entre 2 et 6 mm (**Figure 4 E et F**).
- Le grade 4 : correspond à un parenchyme glandulaire déstructuré avec zones hypoéchogènes de plus de 6 mm (**Figure 4 G et H**).
- L'échographie est dotée d'une sensibilité à 89,8 % et d'une spécificité à 93,6 %.



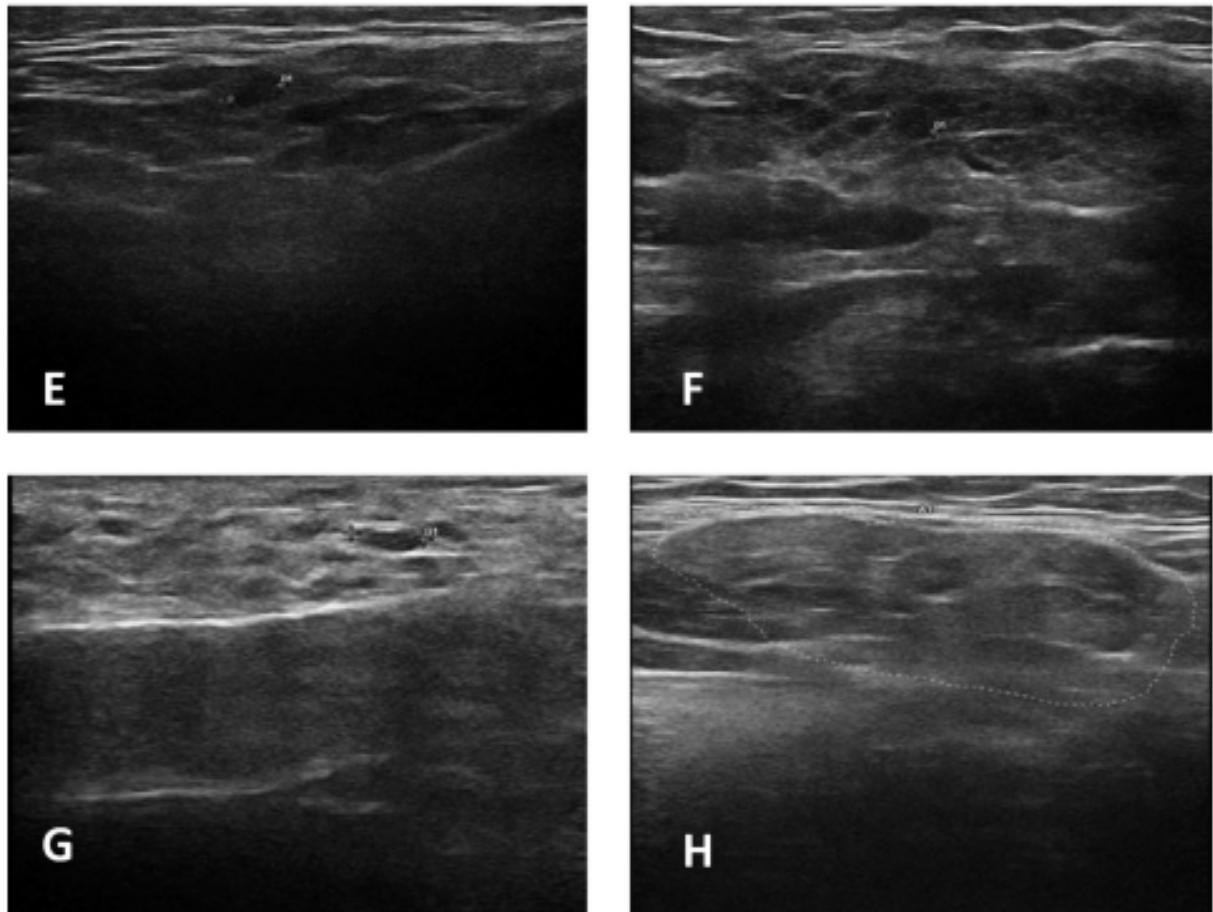


Figure 4: Score échographique des anomalies des glandes salivaires objectivées dans le SGSp.

d.4 - Intérêt diagnostique de l'analyse Doppler :

- L'examen Doppler pulsé permet l'évaluation du flux sanguin au sein de l'artère transverse faciale par la mesure de l'indice de résistance, ainsi que la réactivité de la glande salivaire après une stimulation acide en intrabuccal qui entraîne un stimulus réflexe. Une étude japonaise publiée en 2000, a objectivé que le flux Doppler est démodulé chez les malades atteints d'un SGS, aussi bien que la réactivité de la glande salivaire après

stimulation acide est souvent insuffisante par rapport à celle des sujets sains.

e - IRM de la glande parotide :

e.1 - Technique :

- L'IRM de la glande parotide est effectuée en utilisant un système d'imagerie Sigma GE 1,5 Tesla.
- Une comparaison latérale exacte des deux glandes parotides est possible avec l'utilisation d'un anneau de tête.
- Des images axiales et coronales en séquence T1 (court TR/TE) et T2 (long TR/TE) sont obtenues en utilisant une séquence spin écho conventionnel avec une épaisseur de section de 5 mm.

e.2 - Interprétation :

- **Score de Makula et al :**
- Consiste à l'évaluation de la taille et aussi bien des changements structuraux de la glande salivaire.
- Ainsi quatre grades ont été objectivés :
 - Grade 0 : correspond à un parenchyme homogène normal.
 - Grade 1 : correspond à une structure réticulaire fine, parfois des petits nodules dont le diamètre des nodules est < 2 mm.
 - Grade 2 : correspond à une disposition nodulaire moyenne, dont le diamètre des nodules est de 2 à 5 mm.
 - Grade 3 : correspond à une disposition nodulaire dense, avec un diamètre des nodules qui est > 5 mm.
- Cet examen présente une sensibilité de 93,9 % et une spécificité à 97,8 %.

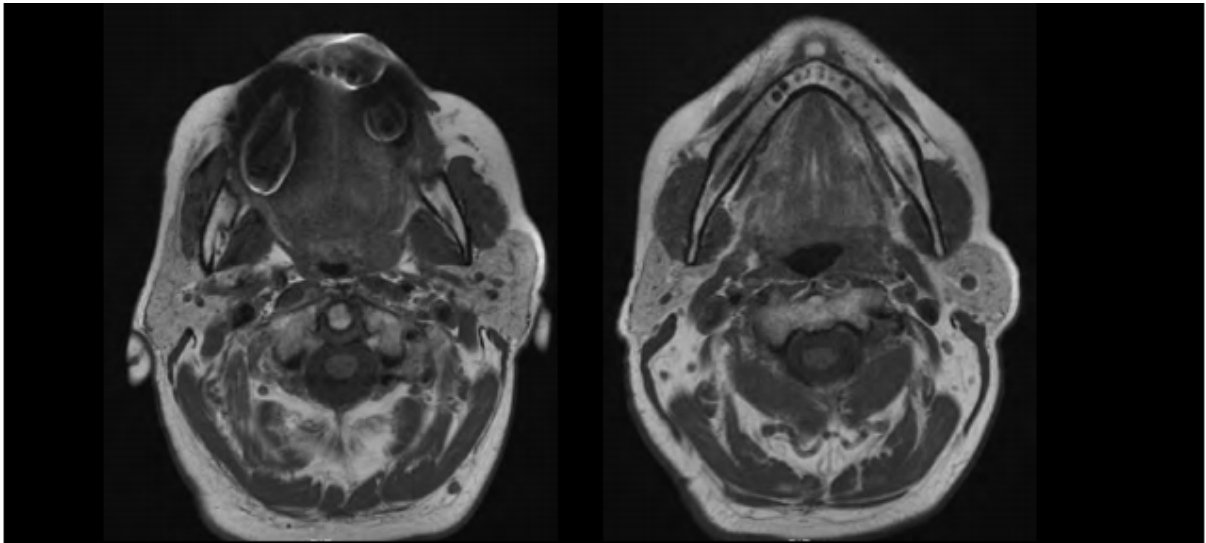


Figure 5: IRM en coupe axiale séquence pondérée T1 des glandes parotides, objectivant l'aspect normal (Grade 0).

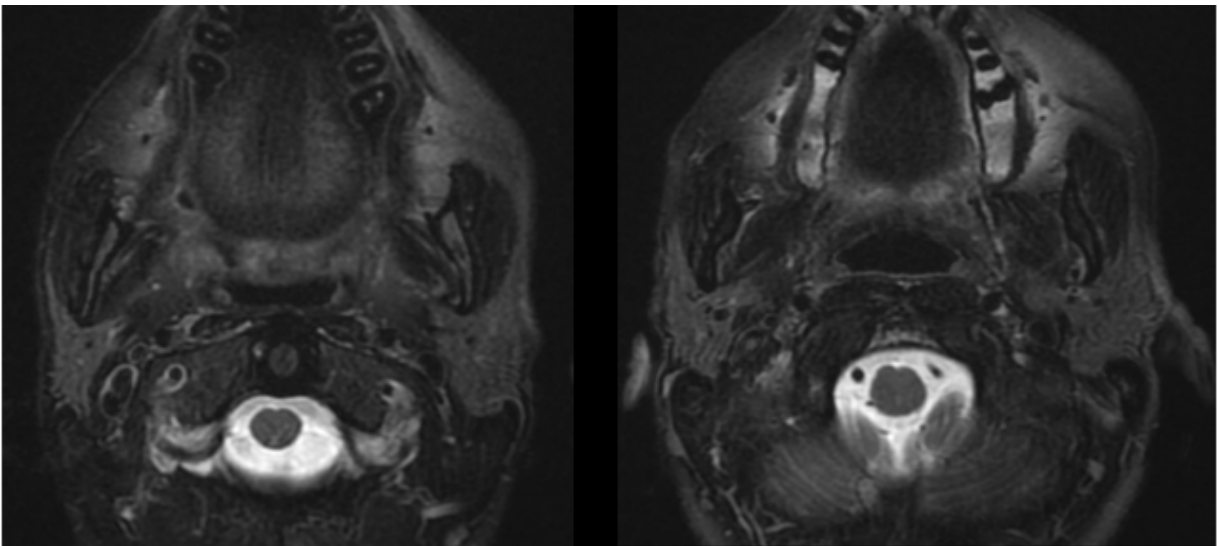


Figure 6: IRM en coupe axiale séquence pondérée T2 des glandes parotides, objectivant l'aspect normal (Grade 0).



Figure 7: IRM en coupe axiale séquence pondérée T1 des glandes parotides, objectivant des nodules parenchymateux.

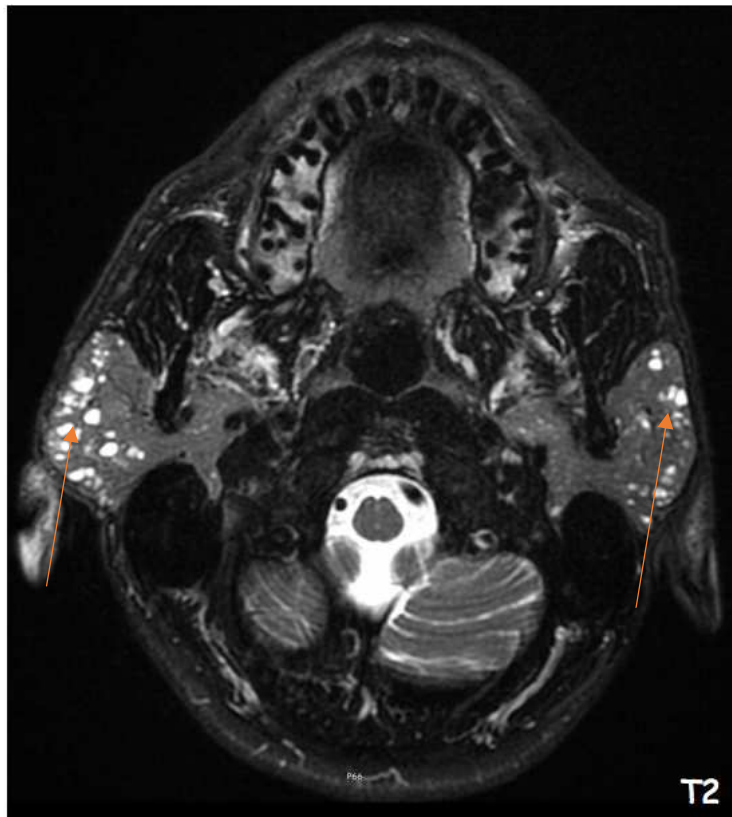


Figure 8: IRM en coupe axiale séquence pondérée T2 des glandes parotides, objectivant des nodules parenchymateux.

e.3 - Comparaison de l'échographie à l'IRM :

- L'échographie et l'IRM sont des outils de sensibilité égaux pour le diagnostic de l'atteinte salivaire chez les malades atteints de SGS.
- L'analyse quantitative des images échographiques ainsi que d'IRM constitue une avancée diagnostique dans le SGS.
- Une bonne concordance se présente entre l'échographie et l'IRM, ainsi l'IRM qui ne semble pas être nécessaire en routine comme méthode de diagnostic, l'échographie par contre est préférable en première option.

- La prudence doit être de mise dans les cas présentant le profil clinique du SGS mais avec des résultats négatifs aux analyses échographiques et IRM, dans ces cas-là un examen anatomopathologique des glandes salivaires ainsi qu'une sialographie doivent être pratiqués.

C - Les marqueurs immunologiques :

1 - Marqueurs spécifiques :

a - les anticorps anti-SSA (Ro) et anti-SSB (La) :

- Les anticorps anti-nucléaires figurent au premier rang des autoanticorps du SGS, Leur fréquence est de 50 à 98 % quand c'est la technique de L'immunofluorescence indirecte sur les cellules HEp-2 qui a été choisie pour les mettre en évidence, beaucoup d'entre eux sont dirigés contre des antigènes nucléaires solubles, Il s'agit en particulier, de protéines incluses dans certaines ribonucléoprotéines, qui représentent les marqueurs diagnostiques du SGS.
- Dans la pratique la particule Ro/SSA, il y en a deux, le poids moléculaire de l'une est de 52 kilodaltons (kDa) et celui de L'autre de 60kDa ; la première est plutôt cytoplasmique et la seconde plutôt nucléaire.
- En revanche, dans la particule La/SSB, il n'y en a qu'une et son poids moléculaire est de 48kDa, ce qui est énorme pour un déterminant antigénique.
- Au départ, on détectait ces anticorps anti-antigènes nucléaires solubles par hémagglutination passive et on les identifie en traitant les antigènes candidats par des enzymes : les protéines Ro/SSA et La/SSB étaient sensibles à la trypsine, mais elles résistaient à la RNase, puis le biologiste

s'est tourné vers la contre-immunoélectrophorèse ou électro synérèse, pour le dépistage et vers L'immuno-diffusion d'Ouchterlony pour L'identification.

- Ces procédés sont très fastidieux et peu sensibles, mais certains spécialistes les considèrent encore comme des méthodes de référence.
- Actuellement, on recourt volontiers à L'immuno-empreinte ou Western blot, mais la technique la plus éprouvée est L'Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ou ELISA.
- Quatre ELISA peuvent être réalisés en parallèle pour identifier les anticorps anti-Sm du lupus érythémateux disséminé, les anticorps anti-U1RNP de la connectivité mixte et les anticorps anti-Ro/SSA ou/et anti-La/SSB du SGS, ils sont systématiques quand la fluorescence est mouchetée au moment du dépistage puisqu'il n'existe pas de test permettant de s'assurer en une seule fois de la présence ou de L'absence d'anticorps anti-antigènes nucléaires solubles, au sein des anticorps anti-nucléaires que l'on a préalablement dépistés.
- Les anticorps anti-Ro/SSA se voient dans 70 à 100 % des cas de SGS, mais on les trouve également dans 30 à 40 % des cas de lupus érythémateux disséminés, Il est possible que les anticorps anti-Ro/SSA qui reconnaissent le peptide de 52 kDa, mais pas celui de 60 kDa orientent vers un SGS, alors que ceux qui reconnaissent le peptide de 60 kDa, mais pas celui de 52 kDa, évoquent plutôt un lupus érythémateux disséminé, mais il n'est malheureusement pas question d'ériger cette dichotomie en principe diagnostique.
- Ainsi les anticorps anti-La/SSB, retrouvés dans 30 à 70 % des cas, sont caractéristiques du SGS, mais ils n'en sont pas spécifiques, ce qui est

spécifique, c'est la coexistence des anticorps anti-Ro/SSA et des anticorps anti-La/SSB.

- Trois observations complémentaires méritent d'être notés :
 - La première est que certains anticorps authentiquement anti-Ro/SSA comme L'attestent les résultats de L'immuno-précipitation et de L'immuno-empreinte ne sont décelés ni par immuno-diffusion, ni par ELISA, ni même par immunofluorescence indirecte sur des cellules HEp-2 dans lesquelles les gènes des deux protéines cibles ont été transfectées.
 - La deuxième observation est que les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles surviennent précocement puisqu'ils peuvent provoquer un bloc auriculo-ventriculaire chez un nouveau-né dont la mère ne présente pas encore le moindre signe clinique de SGS ou de lupus érythémateux disséminé.
 - La troisième et dernière observation est que le syndrome s'accompagne plus souvent de complications extra-glandulaires quand il y a des anticorps anti-Ro/SSA et anti-La/SSB que quand il n'y en a pas, Il s'agit d'arthralgies, de pneumopathie interstitielle ou du syndrome de Raynaud.

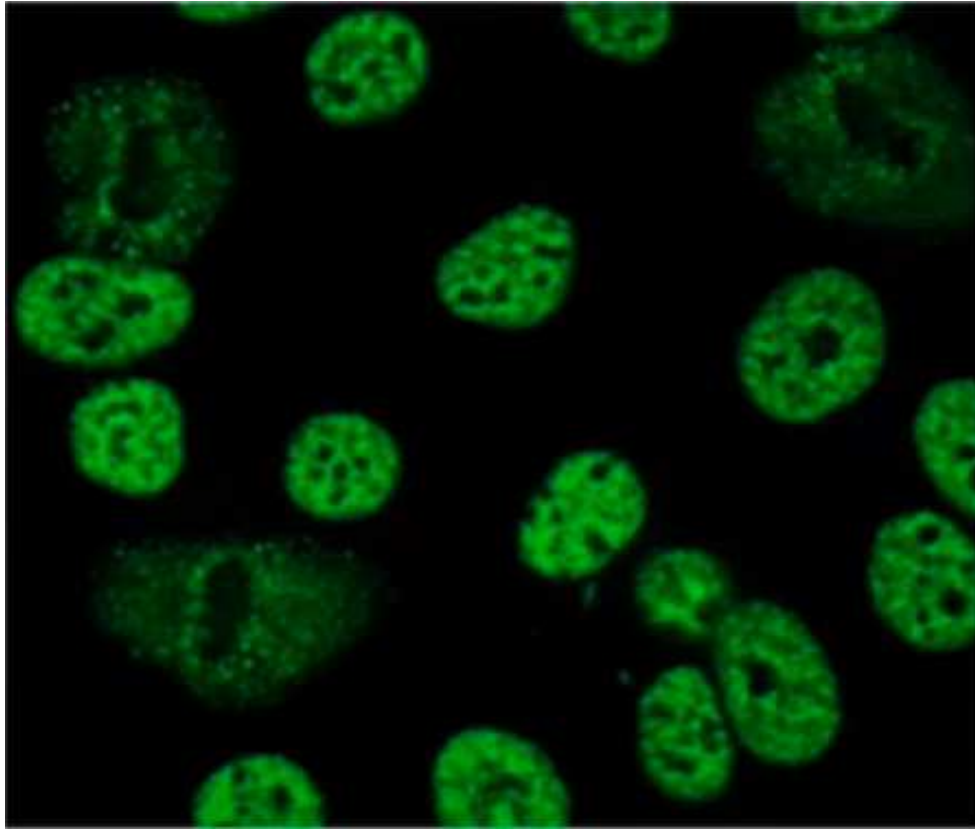


Figure 9: Ac anti-nucléaires donnant une fluorescence mouchetée au moment de leur dépistage par immunofluorescence indirecte sur cellules HEP-2 dans le sérum d'un malade souffrant d'un SGSp.

b - les anticorps anti- α -fodrine :

- L'alpha-fodrine est une protéine qui chaperonne les filaments d'actine de la cellule et qui est toujours fragmentée de la même façon au cours de l'apoptose.
- Les Ac anti-alpha fodrine étaient considéré comme spécifiques et très sensibles du SGS, du fait qu'il apparaissait dans 95 % des malades de SGS, mais n'étaient retrouvé ni dans la polyarthrite rhumatoïde, ni dans le lupus érythémateux disséminé, ce qui présentait un progrès spectaculaire.

- Des études récentes ayant montré que ce test n'était pas aussi sensible qu'on l'avait prétendu et que son résultat pouvait être positif dans la plupart des autres maladies systémiques que le SGS, la recherche d'anticorps anti-alpha fodrine n'est jamais rentrée dans la pratique courante.

c - Les anticorps anti-récepteurs muscariniques :

- Ont également eu leur heure de gloire, leur découverte n'était pas inattendue puisqu'elle permettait de comprendre la disproportion entre la sévérité de la sécheresse des muqueuses et la relative modicité de la destruction des glandes exocrines.
- La présence de ces autoanticorps était révélée par leurs effets dans un système expérimental complexe et non pas par un test usuel, un ELISA par exemple.
- Cette observation n'a d'ailleurs pas été confirmée dans tous les laboratoires, néanmoins la pilocarpine et la cevimeline, qui sont des agonistes de la muscarine puisqu'elles stimulent ces récepteurs, sont efficaces sur les symptômes du SGS.

d - Les anticorps anti-appareils de Golgi :

- Classiquement, ces anticorps sont d'isotype IgG, on les trouve dans 10 à 40 % des cas de SGS primaire, 5 à 10 % des cas de lupus érythémateux disséminé et 10 à 20 % des cas de Polyarthrite rhumatoïde.

e - Les facteurs rhumatoïdes :

- La fréquence des facteurs rhumatoïdes varie de 50 à 90 % chez ces malades, Ils appartiennent volontiers à L'isotype IgA et il arrive qu'ils

soient incorporés dans des complexes immuns à IgA, au cours d'une polyarthrite rhumatoïde, cette anomalie permet même de suspecter l'existence d'un SGS secondaire.

2 - Marqueurs non spécifiques :

a - Perturbations hématologiques :

- NFS est réalisée à la recherche d'une anémie qui se présente chez 25 à 30% des patients d'allure inflammatoire, normochrome ou hypochrome ; elle peut être également auto-immune ou hémolytique.
- Une leucopénie peut se présenter qui est inférieure à 4000 leuco/mm³ avec lymphopénie ou/et neutropénie s'observant chez 30 à 50 % des patients.
- Une hyper éosinophilie est souvent observée et se voit chez presque un patient sur trois.
- Une thrombopénie est peu observée, ainsi quelques cas de purpura thrombopénique ont été rapportés.

b - Syndrome inflammatoire :

- Il est marqué par une accélération de la vitesse de sédimentation, parfois supérieure à 100 la première heure, cette augmentation est liée à la présence d'une hyperglobulinémie polyclonale que l'on observe chez 70% des patients en moyenne.

c - Électrophorèse des protéines sériques :

- Objective une augmentation des α_2 - globulines et des γ -globulines dans 65% des cas.

- Hyperglobulinémie est souvent polyclonale qui est ainsi évocatrice du diagnostic, et qui peut atteindre des taux très élevés, lorsque le taux de γ -globulines est bas ou diminué au cours de l'évolution de la maladie, ce qui doit faire craindre l'aggravation par un syndrome malin lymphocytaire.

D - Histologie :

1 - Biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) :

a - Principe :

- Mise en évidence d'infiltration lymphocytaire réalisant la sialadénite lymphocytaire focale.

b - Réalisation :

- Un examen peu invasif, se réalise en ambulatoire, souvent par un ORL ou un stomatologue, ainsi que par tout médecin formé à cette technique.
- Suite au repérage des glandes salivaires accessoires au niveau de la lèvre inférieure, une anesthésie locale à la xylocaïne est appliquée, une incision de quelques millimètres avec la pointe d'un scalpel permet ensuite de localiser les îlots glandulaires accessibles au prélèvement, puis trois à quatre de ces îlots sont prélevés, La zone incisée doit être comprimée avec des compresses sèches pendant au moins cinq minutes, souvent la réalisation des sutures n'est pas nécessaire.
- Les complications sont rares notamment une dysesthésie de la zone biopsiée, le plus souvent peut être régressive.

c - Interprétation :

Score de Chisholm :

- Les lésions histologiques sont représentées par une infiltration lymphocytaire réalisant une sialadénite lymphocytaire focale dont la définition repose sur la présence d'au moins un agrégat périvasculaire ou/et péricanalaire de 50 lymphocytes/4 mm², qui correspondent ainsi aux grades 3 et 4 de la classification de Chisholm ou à un focus score qui est supérieur ou égal à 1, on note bien que les grades 1 et 2 ne présentent pas une inflammation pathologique.

Grades de Chisholm	Infiltration Lymphocytaire
0	- Absence d'infiltration lymphocytaire.
1	- Présence d'infiltration lymphocytaire légère.
2	- Présence d'infiltration lymphocytaire modérée (moins d'un foyer/4 mm ² = focus score < 1 mm ²).
3	- Présence d'au moins un foyer/4 mm ² = focus score est égal à 1.
4	- Présence de plus d'un foyer/4 mm ² = focus score > 1

Tableau II: Grades du score de Chisholm.

- Ces agrégats lymphocytaires peuvent présenter des centres germinatifs avec une organisation d'allure ganglionnaire, une étude récente a objectivé que la mise en évidence de ces lésions sur la BGSA représente un facteur prédictif de survenue lymphome.

- Ainsi cet examen bien qu'il soit sensible et spécifique, des études ont montré que le tabagisme actif peut faussement négativer la BGSA.
- On note aussi bien que la stratégie diagnostique devant la négativité d'une première BGSA chez un patient reste mal définie :
 - Ainsi l'intérêt de faire une nouvelle BGSA semble très modeste.
 - Certains auteurs suggèrent de compléter la BGSA par une biopsie parotidienne, un geste qui est plus invasif, mais cela reste à discuter.

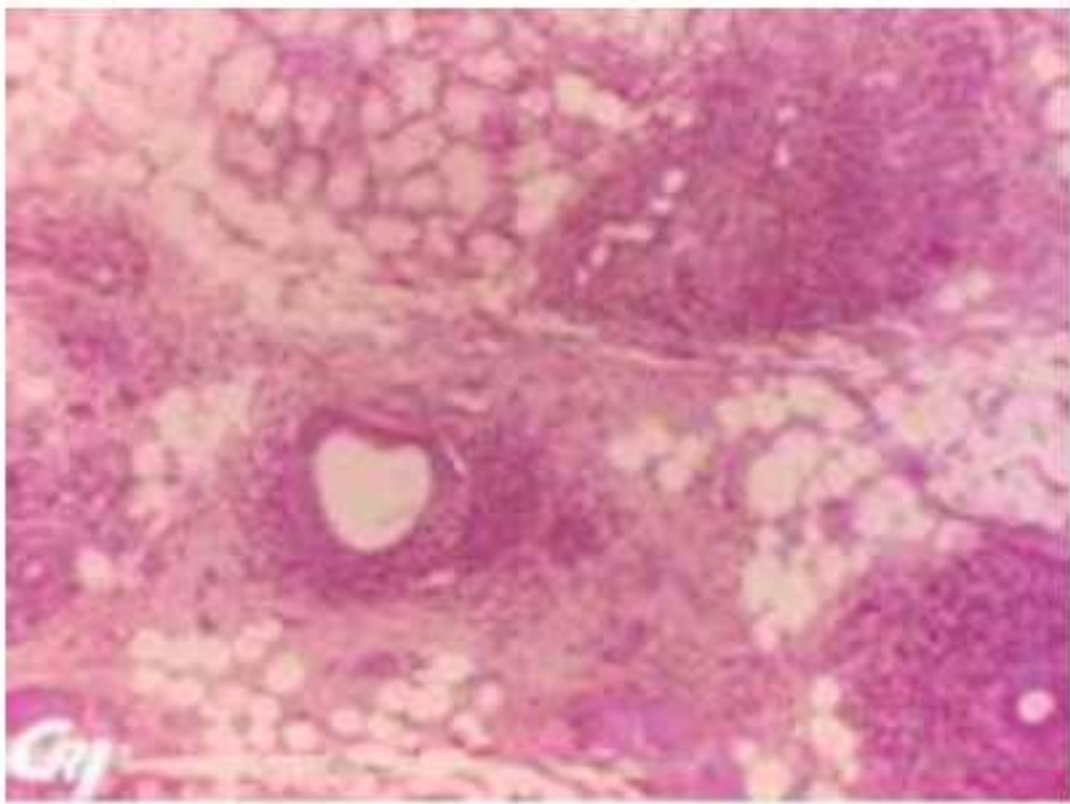


Figure 10: Coupe histologique d'une BGSA grade 4 selon score de Chisholm, avec trois zones d'infiltration lymphocytaire de plus de 50 cellules.

E - Critères diagnostiques de l'AECG pour le SGS.

- Actuellement utilisés dans la pratique quotidienne pour diagnostiquer le SGS, ils incluent des critères cliniques subjectifs et objectifs bien que des critères paracliniques, histologiques et immunologiques, ces critères sont établis initialement entre 1988 et 1996 et qui ont été révisés entre 1997 et 2002.
- La communauté médicale internationale a opté pour ces critères élaborés par l'American European Consensus Group (AECG) en 2002, qui ont permis d'harmoniser l'approche diagnostique, avec de multiples avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie ainsi que la mise en place des premiers essais cliniques randomisés.

1- Critères diagnostiques de l'AECG pour le SGS primitif :

- Le diagnostic du SGSp est porté devant la présence de :
- Quatre critères parmi les critères de Tableau suivant dont au moins le critère immunologique (présence d'anticorps anti-SSA (Ro)/anti SSB (La)) ou le critère histologique (infiltrat salivaire de grade 3 ou 4 selon Chisholm sur la BGSA).

Symptômes oculaires:	- L'existence d'au moins un des trois signes suivants : - La sensation persistante, quotidienne, gênante des yeux sèches depuis au moins 3 mois. - Sensibilité gênante de sable dans les yeux. - L'application de larmes artificielles plus de trois fois par jour.
Symptômes buccaux :	- L'existence d'au moins un des trois signes suivants : - La sensation de sécheresse buccale quotidienne depuis au moins 3 mois. - La présence des épisodes récidivants ou permanents de parotidomégalie à l'âge adulte. - La consommation excessive de liquide pour absorber les aliments secs.
Signes objectifs de l'atteinte oculaire :	- La positivité d'au moins l'un des deux tests suivants : - Test de Schirmer ≤ 5 mm à l'un des yeux. - Score de Van Bijsterveld ≥ 4.
Signes objectifs de l'atteinte buccale :	- La positivité d'au moins l'un des trois tests suivants : - Flux salivaire non stimulé. - Scintigraphie parotidienne. - Scintigraphie salivaire.
Signes histologiques :	- La présence d'une sialadénite lymphocytaire ou grade 3 ou 4 selon le score Chisholm.
Signes immunologiques :	- La présence d'Ac anti-SSA ou anti-SSB.

Figure 11: Critères diagnostiques de l'AECG pour le SGS primitif.

- Ou devant trois critères objectifs parmi les critères suivants : Test Schirmer, vert de Lissamine pathologiques, flux salivaire non stimulé diminué, présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB, grade 3 ou 4 selon Chisholm sur la BGSA.

2 - Critères diagnostiques de l'AECG pour le SGS secondaire :

- Le diagnostic du SGS secondaire se pose en présence de :
 - Un critère subjectif (sécheresse oculaire ou salivaire à l'interrogatoire) associé à deux critères objectifs (Test Schirmer, vert de Lissamine pathologiques, flux salivaire non stimulé diminué, présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB, grade 3 ou 4 selon Chisholm sur la BGSA) associé à d'autres pathologies auto-immunes.

3 - Critères d'exclusion :

- La xérophtalmie et la xérostomie, ainsi que les différentes manifestations cliniques du SGS ne sont pas spécifiques et peuvent se présenter dans de nombreuses pathologies ou être d'origine iatrogène, parmi les traitements qui peuvent être responsables de syndrome sec oculaire ou/et buccal :

Effet important	- Atropine. - Antidépresseurs IMAO. - Neuroleptiques : - Phénothiazines. - Butyrophenones. - Benzamides - Antidépresseurs imipraminiques. - Antalgiques morphiniques. - Antiparkinsoniens atropiniques. - Antalgiques opiacés. - Antihistaminiques anticholinergiques. - Antiacnéique à base d'isotrétinoïne.
Effet modéré	- Inhibiteurs calciques. - Bêta-bloquants. - Alpha-bloquants. - Benzodiazépines. - Antihistaminiques H1. - anti épileptiques.

Tableau III: Traitements responsables de syndrome sec oculaire ou/et buccal.

- Des critères d'exclusion sont donc mise en place pour ne pas porter à tort le diagnostic de SGSp :
 - Antécédent d'irradiation cervico faciale.
 - Infection par le VIH.
 - Infection par VHC.
 - Lymphome préexistant.
 - Traitements anticholinergiques pour une période dépassant quatre fois la demi-vie du produit.
 - Sarcoïdose systémique.
 - Réaction du greffon contre l'hôte.

F - Critères diagnostiques de l'ACR pour le SGS.

- Le groupe Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) constitué d'un groupe d'experts pluridisciplinaires ont proposé en 2012 ces critères diagnostiques.

1 - Critères cliniques :

- Le seul critère clinique adopté repose sur la mise en évidence de la xérophtalmie par un score ophtalmologique (OSS) qui fait la somme du test au vert de Lissamine sur six points et aussi bien du test à la fluorescéine sur six points, ainsi on note qu'un score supérieur ou égal à 3/12 est retenu comme pathologique.
- L'association de ces deux tests permet d'explorer la sécheresse oculaire conjonctivale ainsi que cornéenne.
- Le test de Schirmer et la mesure de la xérostomie n'ont pas été compris dans les critères ACR.

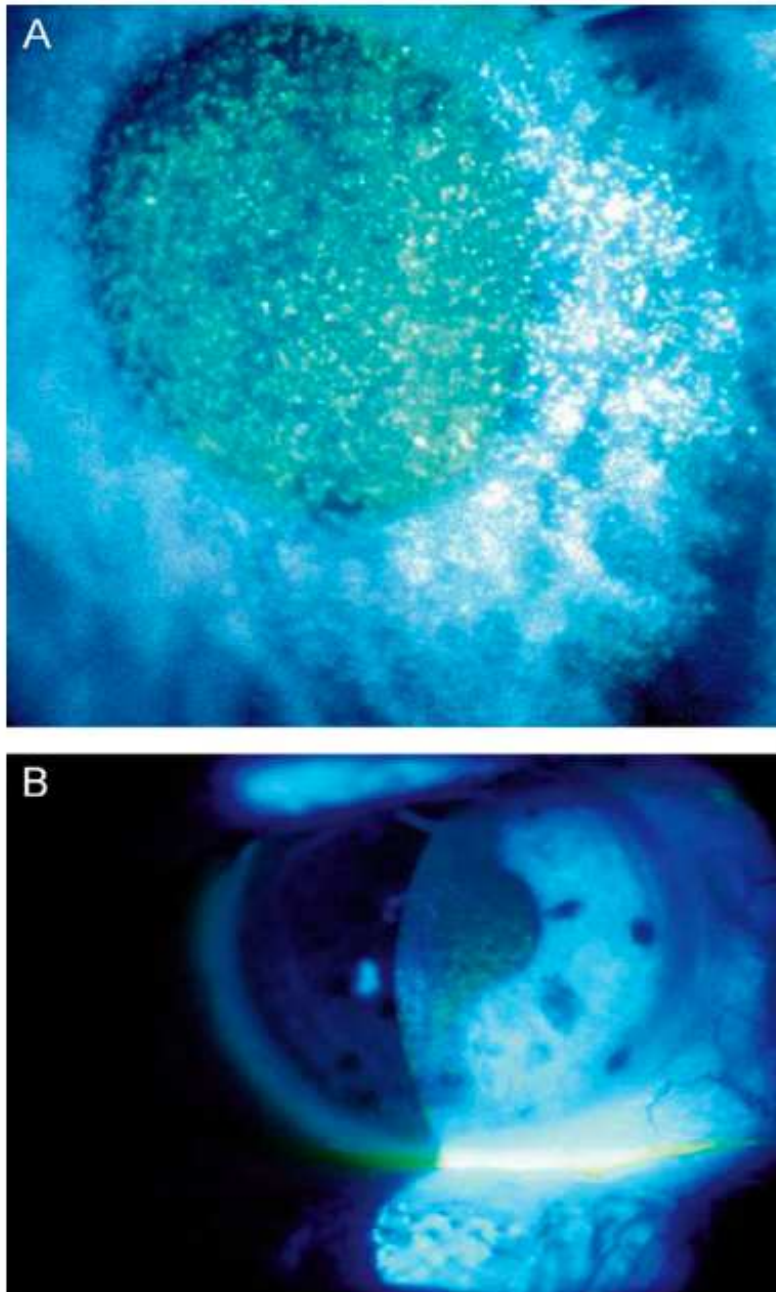


Figure 12(A et B) :Test à la fluorescéine, mise en évidence d'une kératite ponctuée superficielle après instillation d'une goutte de fluorescéine.

2 – Critères immunologiques :

- Repose sur la présence des anticorps anti-SSA/SSB , ou aussi bien de l'association d'anticorps antinucléaires à un titre supérieur au 1/320e, quel que soit le type de fluorescence avec des facteurs rhumatoïdes, un élargissement de ces critères doit être pris en compte du fait que les anticorps antinucléaires, ainsi que les facteurs rhumatoïdes sont peu spécifiques du SGSp et que les malades avec notamment un autre rhumatisme inflammatoire ont été exclus de la population qui a servi à proposer ces critères.

3 - Critères histologiques :

- Repose sur le focus score qui doit être supérieur ou égal 1 ce qui équivalent au grade III ou IV selon Chisholm est considéré ainsi comme pathologique.

4 - Les critères diagnostiques proposées par les experts du groupe SICCA :

- Le diagnostic de SGS est retenu quant au moins deux des trois critères cités ci-dessous sont remplis :
- La présence des Ac anti-SSA ou/et des AC anti-SSB ou l'association des AC anti-nucléaires à un taux supérieur à 1/320 avec des facteurs rhumatoïdes.
- La mise en évidence d'une infiltration lymphocytaire sur BGSA avec un focus score supérieur ou égal à 1.
- Un score de coloration ophtalmique (OSS) qui est supérieur ou égal à 3.
- Ces critères seraient valables à la fois pour le diagnostic de SGS primaire ou de SGS associé à une autre maladie auto-immune.

G - Démarche Diagnostique en cas de suspicion de SGS primitif :

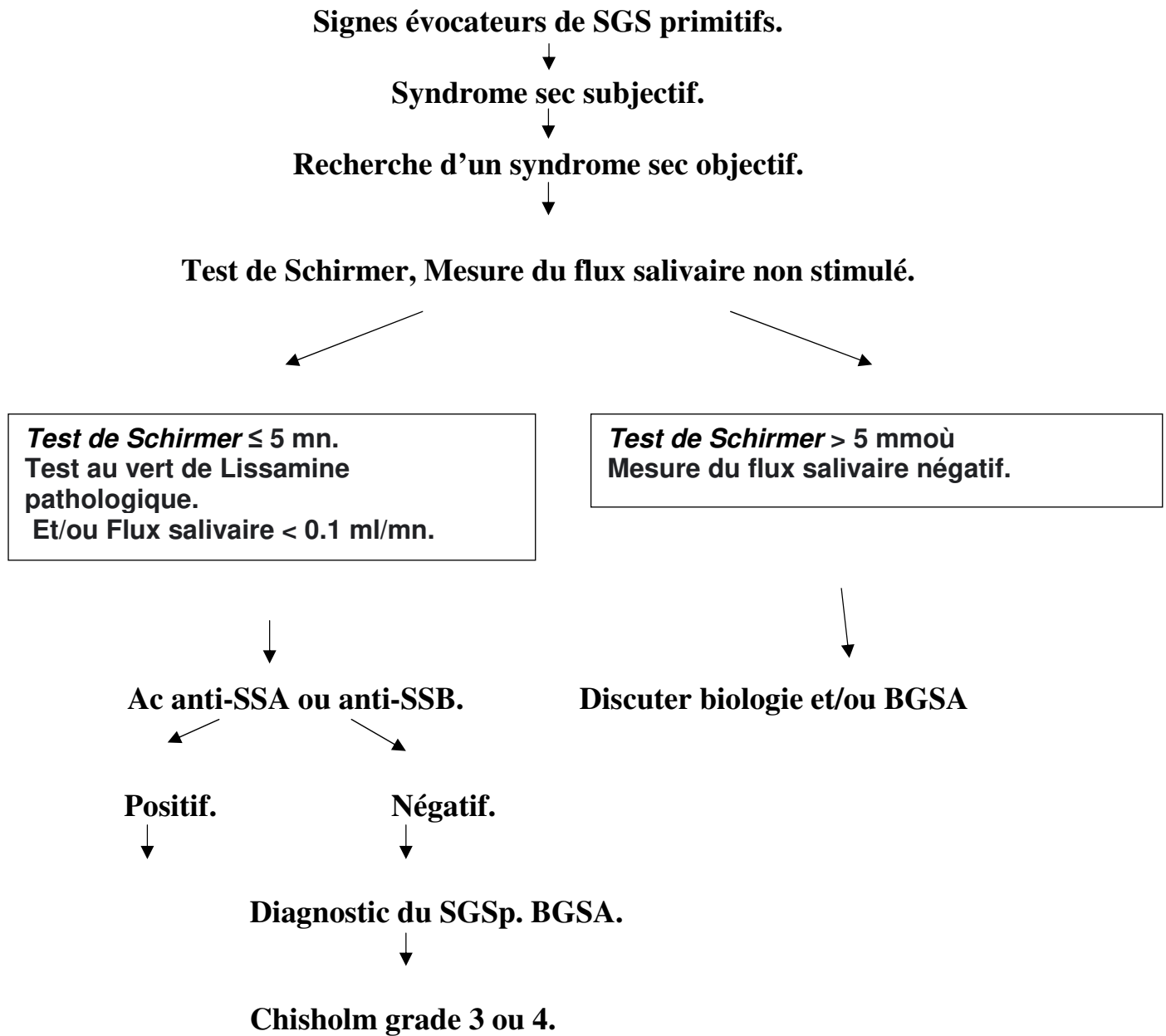


Figure 13: Démarche diagnostique en cas de suspicion de SGSp.

V.DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

- Les principaux diagnostics différentiels peuvent se faire surtout avec :
- Les autres pathologies auto-immunes dont les manifestations cliniques et biologiques peuvent être commune au SGS (le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie, la polymyosite ou la cirrhose biliaire primitive).
- Le syndrome sec des personnes âgées qui est dû à une involution fibro adipeuse des glandes exocrines.
- Les syndromes polyalgiques dont on peut objectiver des arthro-myalgies diffuses, une asthénie et un syndrome sec, avec souvent une association à un syndrome anxio dépressif dont les traitements anxiolytiques et antidépresseurs peuvent notamment entraîner une sécheresse.
- Les syndromes secs iatrogènes.
- Diagnostics différentiels de la parotidomégalie sont aussi à rechercher et qui se fait avec :
 - Des causes infectieuses (oreillons, CMV, tuberculose, histoplasmosse, actinomycose).
 - Maladies systémiques (amylose, lymphome, sarcoïdose).
 - Intoxication éthylique chronique.
 - Cirrhose hépatique.
 - Endocrinopathies : diabète et hyper lipoprotéinémie.
 - Tumeurs parotidiennes (bénignes et malignes).

VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

A - Traitement symptomatique :

1 - Traitement symptomatique de la xérostomie :

a - La salive artificielle :

- Contrairement à l'utilisation régulière des gels ophtalmiques et des larmes artificielles qui entraîne une amélioration notable de la xérophtalmie, L'utilisation de la salive artificielle par les malades n'entraîne qu'une amélioration légère de quelques minutes au plus.

b - Les anciens traitements sialagogues :

- L'utilisation de la bromhexine (Bisolvon®) et anétholtrithione (Sulfarlem®) est souvent fréquente pour améliorer la sécrétion salivaire, mais n'ont jamais objectivé une efficacité dans des études randomisées contre placebo.
- Concernant le Bisolvon®, il n'existe qu'une seule étude randomisée datant de 1978 [68]. Cette étude qui a inclus 32 malades traités soit par placebo, soit par Bromhexine : 48 mg/j (6 cp de Bisolvon®), a mis en évidence une amélioration significative du break-up-time et du test de Schirmer, qui objective ainsi une amélioration de la sécrétion lacrymale, mais n'a objectivé aucune différence pour la sécrétion salivaire entre les deux groupes.
- Concernant le Sulfarlem®, il n'existe aucune étude randomisée suggérant son efficacité dans le SGS [69].

c - Les agonistes cholinergiques :

- Les médicaments agonistes des récepteurs muscariniques (à action cholinergique) ont fait preuve d'une grande efficacité sur l'amélioration de la sécrétion salivaire et aussi bien sur la sécrétion lacrymale par l'administration des doses supra physiologiques du médiateur neurologique qui agit sur les récepteurs muscariniques des glandes exocrines permettant ainsi l'amélioration de la sécrétion des glandes saines restantes.

c.1 - Le chlorhydrate de pilocarpine (Salagen®) :

- Le Salagen® a été évalué dans le syndrome de SGS grâce à deux études randomisées versus placebo ayant inclus respectivement 373 et 256 patients [70], les résultats de ces deux études sont concordants, retrouvant une amélioration du syndrome sec salivaire chez 60 % des patients traités par Salagen® à 20 mg/j versus 30 % des patients traités par placebo, aussi bien pour le flux salivaire qui est notamment amélioré sous Salagen®.
- La dose conseillée est de 20 mg/j soit une gélule à 5 mg 4 fois par jour en augmentant progressivement les doses, en cas d'inefficacité à 20 mg/j au bout d'un mois, une augmentation de la posologie à 30 mg/j peut être envisagée en 6 prises.
- Parmi les effets secondaires de ce médicament survient en premier lieu la survenue de sueurs qui se présentent chez environ la moitié des malades, plus rarement peuvent apparaître des troubles de l'accommodation, des palpitations et des troubles digestifs, un fond d'œil est conseillé avant de débiter le traitement à la recherche de glaucome à angle fermé.

- L'efficacité de la pilocarpine a également été objectivée chez des malades atteints de sécheresse buccal post-radiothérapie, ainsi la Pilocarpine à la dose de 5 mg 3 fois par jour a permis une amélioration de la sécheresse buccale chez 44 % des malades alors que le placebo n'était efficace que chez 25 % d'entre eux [71].

c.2 - La cevimeline (Evoxac®) :

- Un autre agoniste cholinergique plus spécifique du récepteur M3 salivaire avec une demi-vie plus longue, ainsi la cevimeline a été évaluée dans 3 études randomisées versus placebo, la plus importante chez 197 patients atteints de SGS [72], dont l'amélioration de la sécheresse buccale a été obtenue chez 66 % des malades traités par cevimeline et chez 37 % des malades sous placebo, avec à une amélioration du flux salivaire objectivé.
- La cevimeline est mieux tolérée que la pilocarpine puisque les sueurs n'étaient présentes que chez 11 % des malades traités, mais elle n'est commercialisée qu'aux États-Unis sous le nom de Evoxac® à la posologie d'un comprimé à 30 mg trois fois par jour.

2 - Traitement symptomatique de la xérophtalmie :

a - Les larmes artificielles et les gels lacrymaux :

- Les larmes artificielles peuvent être appliquées sans limitation en cas de gêne.
- Les gels à base de carbomère peuvent avoir une action plus prolongée que les larmes artificielles, mais entraînent un brouillage de la vision pendant les premières minutes, à mieux privilégier les gels unidoses sans conservateur.

- Un gel de composition différente, à base d'acide hyaluronique, récemment commercialisé, (Vismed®) semble intéressant.

b - L'occlusion des canaux lacrymaux inférieurs :

- A pour objectif la préservation de ce qui reste de film lacrymal qui semble être efficace, elle est pratiquée soit par la mise en place de bouchons en collagène ou en plastique, soit par cautérisation.

c - La ciclosporine :

- La ciclosporine en collyre à 1 % a montré récemment une efficacité sur le syndrome sec oculaire dans une étude randomisée contre placebo, mais ceci demande à être confirmé par un nouvel essai thérapeutique.

d - L'interféron alpha :

- Une dose de 500 unités par jour par VO d'interféron alpha a été conseillée pour des premiers résultats très préliminaires qui n'ont pour l'instant pas été confirmés.

**3 - Traitement symptomatique des manifestations extra
glandulaires non viscérales :**

- Les douleurs musculaires et articulaires doivent être traitées par des antalgiques simples sans effet asséchant en privilégiant notamment le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont parfois efficaces, mais ont une mauvaise tolérance (responsables de dysphagie par diminution du flux salivaire et de la mobilité œsophagienne et augmentation du reflux gastro-œsophagien).

- La corticothérapie est efficace avec souvent un effet rebond, il faut privilégier les petites doses (10 à 15 mg/j) de prednisone en cures courtes.
- D'autres antalgiques peuvent être utilisés comme les benzodiazépines (Rivotril), ou les antidépresseurs tricycliques l'amitriptyline (Laroxyl) à petites doses (15 à 20 mg/j) pour éviter d'aggraver le syndrome sec et qui peuvent aussi avoir un effet bénéfique sur les douleurs neurologiques, ainsi que sur les troubles psychologiques associés.
- La paroxétine (Deroxat®) peut également apporter un effet bénéfique sur les douleurs neurologiques.
- En cas de syndrome dépressif associé les nouveaux antidépresseurs inhibiteurs du recaptage de la sérotonine peuvent être utilisés.
- La xérose est traitée par application biquotidienne de crème hydratante (Ictyane, Cold cream...) contenant éventuellement de l'urée (Xerial...).
- L'érythème annulaire du SGS peut être traité efficacement par les antipaludéens de synthèse.

4 - Traitement symptomatique des manifestations viscérales :

- La pneumonie interstitielle lymphoïde est traitée par corticoïdes (0,5 à 1 mg/kg/j) parfois associés à un immunosuppresseur (Imurel).
- Le traitement de la néphropathie interstitielle lymphoïde repose sur l'administration de corticoïde à une dose de 1 mg/kg/j notamment associé à un immunosuppresseur.
- Les neuropathies périphériques multiples ont en commun le même traitement dont l'immunosuppresseur est souvent le cyclophosphamide

(Endoxan), ainsi son utilisation doit être prudente et plutôt par bolus en tenant compte du risque de lymphome dans le SGS.

- La mononévrite est traitée symptomatiquement par du (Laroxyl, Rivotril), alors que pour la névralgie du trijumeau isolée son traitement repose sur l'administration des antalgiques (Rivotril) notamment associés à une corticothérapie faible à la dose de 0,25 à 0,5 mg/kg/j), bien que pour les vascularites du SNC dont le traitement repose sur l'association corticoïde à une dose de 1 mg/kg/j et Endoxan en bolus (ou Imurel).

5- Les traitements adjuvants :

- Une limitation des médicaments induisant de sécheresse s'impose (antidépresseurs tricycliques, anticholinergiques, neuroleptiques, bêta bloqueurs ...).
- Il faut insister sur l'importance du brossage régulier des dents et d'un suivi dentaire régulier chez les patients atteints de xérostomie secondaire au SGS.
- Une consultation chez le dentiste s'impose nécessaire tous les six mois, bien que pour le traitement des épisodes de surinfection candidosique qui se fait par des bains de bouche d'amphotéricine B (Fungizone®) trois à quatre fois par jour en suspension mélangé à un antiseptique, dans les formes récidivantes le fluconazole (Triflucan®) par VO peut être employé en association avec la pilocarpine pour une élévation des taux salivaires du médicament.
- Un traitement d'entretien est nécessaire par Triflucan® à une dose de 50 mg deux fois par semaine.

B - Traitement de fond :

- Aucun traitement de fond n'a prouvé son efficacité dans des nombreuses études contrôlées pour améliorer la sévérité des signes cliniques de la maladie [73].

1 - Hydroxychloroquine (Plaquenil®) :

- L'hydroxychloroquine (Plaquenil®) est utilisé fréquemment après avoir objectivé une efficacité dans deux études ouvertes comprenant respectivement 10 et 50 malades, mais une seule étude randomisée contre placebo a été réalisée sur seulement 19 malades [74], cette étude a objectivé une diminution de l'hypergammaglobulinémie polyclonale mais n'a pas démontré d'effets cliniques du Plaquenil®, en pratique quotidienne le Plaquenil® (à la dose maximale de 6,5 mg/kg par jour) doit être proposé en cas de purpura vasculaire associé à une hypergammaglobulinémie ainsi qu'en cas de polyarthralgies invalidantes ou de polyarthrite.

2 - Le méthotrexate :

- Le méthotrexate à la dose de 10 à 15 mg par semaine a été proposé dans une étude ouverte sur 17 patients avec quelques résultats encourageants y compris sur la xérostomie [75], Cependant, une étude contrôlée est nécessaire.
- Dans la pratique, le méthotrexate peut être proposé devant une polyarthrite invalidante et après échec du Plaquenil®.

3 - Le cyclophosphamide :

- Le cyclophosphamide (Endoxan®) peut être administré en relais après 4 à 6 perfusions par l'azathioprine (Imurel®), lors des complications viscérales notamment les neuropathies centrales, neuropathies périphériques.

4 - L'azathioprine :

- L'azathioprine à la dose de 1 mg/kg/j n'a pas objectivé d'efficacité plus que le placebo pour une amélioration de la fonction salivaire dans une étude incluant 25 patients atteints de SGS [76].

5 - Les corticoïdes :

- Une étude ouverte incluant 20 malades mis sous corticoïdes à la dose de 15 mg/j, puis à 5 - 7,5 mg/j pendant 26 mois, a objectivé une amélioration du flux salivaire [77].
- La parotidomégalie évoluant par poussées son traitement repose sur des cures courtes de corticothérapie de 0,25 à 0,5 mg/kg/jour pendant 15 jours, bien qu'en cas de résistance ou en cas de forme prolongée sous traitement, un traitement par Chloraminophène ou Imurel s'impose.

6 - Interféron alpha :

- Enfin, il existe un essai randomisé ayant évalué l'effet de deux doses d'interféron alpha par voie orale : 150 U et 450 U versus placebo chez 90 % atteints de SGSp [78], qui a objectivé une efficacité de la dose de 150 U sur le flux salivaire, contrairement à la dose de 450 U qui n'a objectivé aucune efficacité.

7 - Place de la thérapie ciblées :

- Les anti-TNF ont été les premières biothérapies évaluées dans le SGS mais les études se sont révélées négatives [79], ainsi l'approche thérapeutique visant à inhiber le lymphocyte B est très séduisante du fait de la grande implication des lymphocytes B dans la physiopathologie du SGS.
- L'anticorps anti-CD20 (rituximab) semble être efficace dans des manifestations viscérales bien définies ainsi que dans les vascularites cryoglobulinémiques [80], deux essais randomisés sur de faibles effectifs laissaient espérer un effet du rituximab chez les patients atteints de SGS [81,82].
- Néanmoins, deux grands essais contrôlés randomisés contre placebo, l'étude TEARS en France [83] et l'étude TRACTISS en Grande-Bretagne [84], ont apporté des résultats négatifs pour les symptômes cliniques (sècheresse, douleur, fatigue).
- D'autres pistes sont ouvertes notamment l'inhibition de la cytokine BAFF, Belimumab, l'anticorps anti-BAFF, en tenant compte de l'augmentation du taux sérique de BAFF post rituximab [85], l'administration séquentielle de rituximab et belimumab s'aperçoit intéressante.

VII.ÉVOLUTION ET PRONOSTIC :

A - Évolution :

- La présentation initiale du SGS détermine l'évolution, ainsi la présence d'un syndrome sec isolé sans aucune manifestation extraglandulaire est généralement de bon pronostic.
- Le risque de survenue de lymphome est de l'ordre de 5 % dans le SGS.
- Les lymphomes peuvent ainsi se développer au sein des glandes salivaires, au niveau des autres muqueuses plus rarement (lymphome de type MALT), dans les ganglions qui peut se présenter par un lymphome de bas grade de malignité, souvent un lymphome de la zone marginale et aussi bien en dehors des ganglions.
- Bien que la survenue d'un lymphome soit la conséquence d'un processus très progressif qui conduise d'une prolifération lymphocytaire polyclonale à une lymphoprolifération monoclonale B, puis à un lymphome de type MALT qui peut évoluer ensuite vers un lymphome de haut grade de malignité.
- Durant ce processus, la survenue de parotidomégalie, d'adénopathies périphériques, de splénomégalie, d'une vascularite ainsi qu'un infiltrat pulmonaire doit faire suspecter un lymphome, ainsi que biologiquement une hypergammaglobulinémie, une diminution du C4, l'apparition d'une cryoglobulinémie et l'augmentation rapide du taux de β -2- microglobuline est en faveur de ce diagnostic.
- La parotidomégalie est plus souvent la conséquence du SGS plus qu'au lymphome des glandes parotides, ainsi l'échographie des parotides et

surtout l'IRM sont d'une grande importance pour la visualisation au sein du tissu parotidien d'un ou de plusieurs nodules qu'il faut biopsier.

B - Pronostic :

- Le taux global de survie à cinq ans de patients ayant un lymphome de type MALT est de 85 à 95 % [86,87], aussi bien que 25 à 35 % des malades vont avoir une rechute le plus fréquemment tardive, avec des rechutes fréquentes dans les atteintes non gastriques de la maladie.
- Dans les lymphomes de type MALT en général, le taux de survie à dix ans est supérieur à 75 % [86].
- Le meilleur marqueur de mauvais pronostic est l'hypocomplémentémie en particulier la diminution de C4 qui s'associe souvent au risque accru de neuropathie périphérique, de cryoglobulinémie, de vascularite cutanée ainsi que de la présence de lymphome et de facteur rhumatoïde.

C-SGS et Lymphome :

1 - PEC Diagnostic :

- Lorsqu'un lymphome est suspecté chez un patient à risque, plusieurs investigations vont être nécessaires à la recherche d'autres localisations viscérales, d'une forme plus diffuse de la maladie.
- Ces malades doivent bénéficier de plusieurs explorations paracliniques (une tomodensitométrie thoraco-abdominopelvienne, une fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire et des éventuelles biopsies bronchiques, une endoscopie digestive avec des biopsies gastroduodénales systématiques ou/et orientées, des biopsies ostéomédullaire).

- La tomographie par émission de positons (PET-TDM) présente un outil prometteur en recherchant des fixations ganglionnaires qui sont assez banales chez les patients avec une maladie active, ainsi parmi les éléments évocateurs du lymphome chez les malades SGS : l'objectivation d'une fixation $> 4,7$ au niveau parotidien, aussi bien d'une fixation nodulaire au niveau pulmonaire [88].
- Le PET-TDM permet de guider la réalisation d'une biopsie, ainsi en cas de suspicion de lymphome du type MALT chez un malade de SGS, la pratique d'une nouvelle BGSA doit être envisagée qui est un examen moins invasif et risqué qu'une biopsie parotidienne qui expose au risque de paralysie faciale.

2 - PEC Thérapeutique :

- Concernant la prise en charge thérapeutique de ce type de LNH, les données de la littérature sont relativement pauvres, ainsi aucune approche oncologique ne semble avoir une influence sur le devenir des patients, une étude rétrospective objective l'absence de différence en termes de survie entre des malades avec LNH de type MALT à localisation salivaire traités par différentes modalités (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie) avec d'autres non traités [89].
- En 1999, une étude grecque a objectivé une évolution sans complication en l'absence de traitement chez des malades atteints d'une forme localisée de bas grade de LNH de localisation salivaire, avec une médiane de survie à 6,4 ans [90].

- On note ainsi que pour les LNH de bas grade localisés et limités au niveau des glandes exocrines, qu'il n'y a pas ou peu d'indications à proposer un traitement.
- En revanche, lorsque plusieurs sites extra nodaux sont concernés par la prolifération lymphomateuse de bas grade, il est en droit de proposer une prise en charge thérapeutique.
- Plusieurs types de mono chimiothérapies ont été proposés. Il s'agit d'agents alkylants (chlorambucil ou cyclophosphamide) et d'analogues de la purine (2-CdA pour 2-chloro-2-deoxyadenosine), permettant d'obtenir des taux de rémissions complètes aux alentours de 75 % [91,92].
- Le rituximab par ailleurs a bien entendu sa place dans la prise en charge des formes disséminées de LNH associés au SGS [93], ainsi cette molécule est utilisée soit en monothérapie, soit en association avec d'autres molécules cytotoxiques.
- Dans les formes les plus agressives de LNH (lymphomes de MALT transformés ou lymphome à grandes cellules de novo) doivent être traitées par une polychimiothérapie, incluant du rituximab [94].
- Finalement, le taux de réponse au rituximab (utilisé seul ou combiné) est d'environ 77 % [95].

VIII.CONCLUSION.

- Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une affection auto-immune rare dont le diagnostic est parfois tardif en raison de la diversité des manifestations cliniques, touchant en premier lieu les glandes exocrines, dont sa principale manifestation clinique est le syndrome sec buccal ou/et oculaire par infiltration lymphocytaire des glandes salivaires ou/et lacrymales.
- Nous avons essayé dans ce travail d'avoir une idée sur la physiopathologie du SGSp qui reste encore mal connue, mêlant des facteurs environnementaux et aussi bien une prédisposition génétique, ainsi que la mise en évidence du rôle central des cellules épithéliales salivaires, initialement désignées comme des « victimes innocentes », aussi bien des lymphocytes B qui intervient par des facteurs de survie comme BAFF, alors que des nouvelles sous-populations T sont également recherchés, notamment les lymphocytes T régulateurs naturels et les Th17.
- Bien qu'on ait décrit les différentes formes cliniques dont le tableau clinique le plus fréquent se caractérise par l'association d'une sécheresse oculaire ou/et buccale à une asthénie, une atteinte articulaire, on note bien qu'un tiers des patients peut développer des manifestations extra glandulaires et des complications viscérales parfois sévères, dont les lymphomes qui peuvent être inauguraux.
- On a aussi décrit les critères diagnostiques européens et américains consensuels, actuellement utilisés en pratique courante, qui prennent en compte des paramètres cliniques subjectifs et objectifs, ainsi que des

critères biologiques immunologiques et histologiques. Ainsi les nouveaux critères établis récemment par l'ACR, qui prennent en considération uniquement l'infiltrat salivaire lymphocytaire, la sécheresse oculaire objective et la présence d'anomalies immunologiques (Anticorps anti-SSA/SSB ou anticorps antinucléaires et facteurs rhumatoïdes).

RESUME :

Titre : Syndrome sec actualité diagnostiques et thérapeutiques.

Auteur : Yassir LOTFI.

Directeur de thèse : MÉDECINCOLONEL ABDELHAMID ZRARA.

Mots clés : Syndrome sec, diagnostic, thérapeutique.

Le syndrome sec correspond à une pathologie auto-immune systémique peu fréquente, dont le diagnostic repose sur des critères subjectifs et objectifs, ainsi que des critères biologiques, immunologiques et histologiques, décrites par l'AECG initialement entre 1988 et 1996, révisés après entre 1997 et 2002, permettant ainsi d'harmoniser l'approche diagnostique et de présenter de multiples avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie.

Nous avons fait le point dans ce travail sur les traitements actuels de la triade de symptômes, à savoir pour la xérostomie, la xérophtalmie, les arthralgies, les myalgies diffuses et l'asthénie, dont on a précisé l'intérêt objectivé des agonistes cholinergiques (pilocarpine et cevimeline) dans le traitement symptomatique de la sécheresse, ainsi que l'intérêt possible de la ciclosporine en collyre pour le traitement des symptômes oculaires, on note aussi bien les espoirs suscités par les anti-TNF α qui peuvent trouver dans cette maladie une nouvelle indication.

ABSTRACT

Title: Dry syndrome actuality diagnostic and therapeutic.

Author: Yassir LOTFI.

Thesis supervisor: DOCTOR COLONEL ABDELHAMID ZRARA.

Keywords: Dry syndrome, diagnostic, therapeutic.

Dry syndrome corresponds to an uncommon systemic autoimmune pathology, the diagnosis of which is based on subjective and objective criteria, as well as biological, immunological and histological criteria, described by AECG initially between 1988 and 1996, revised after between 1997 and 2002, thus making it possible to harmonize the diagnostic approach and present multiple advances in the understanding of the pathophysiology of the disease.

We took stock in this work on the current treatments of the triad of symptoms, namely for xerostomia, xerophthalmia, arthralgia, diffuse myalgia and asthenia, the objectified interest of which has been clarified by cholinergic agonists (pilocarpine and cevimeline) in the symptomatic treatment of drought, as well as the possible interest of ciclosporin eye drops for the treatment of ocular symptoms, we note also the hopes raised by anti-TNF α which may find a new indication in this disease.

ملخص

العنوان: متلازمة شوغرن مستجدات تشخيصية وعلاجية.

المؤلف: ياسر لطفي.

المشرف: الأستاذ العقيد عبد الحميد ازرار

المصطلحات الأساسية: متلازمة شوغرن، تشخيص، علاج.

تعتبر متلازمة شوغرن من أمراض المناعة الذاتية الجهازية غير الشائعة، التي يعتمد تشخيصها على معايير ذاتية وموضوعية، بالإضافة إلى معايير بيولوجية ومناعية ونسجية، وصفتها AECG مبدئياً بين عامي 1988 و1996، التي تمت مراجعتها بعد بين عامي 1997 و2002، وعلى هذا جعل من الممكن تنسيق النهج التشخيصي وتقديم تطورات متعددة في فهم الفيزيولوجيا المرضية للمرض.

قمنا في هذا العمل بتقييم العلاجات الحالية لثالوث الأعراض، وهي جفاف الفم وجفاف الملتحمة وآلام المفاصل وآلام عضلي منتشر والوهن، وقد تم توضيح الفائدة الموضوعية من قبل ناهضات الكولين (بيلوكاربين وسيفيميلين) في علاج أعراض الجفاف، وكذلك الفائدة المحتملة قطرات سيكلوسبورين العينية لعلاج أعراض العين، نشير أيضاً إلى الآمال التي أثارها مضادات $TNF\alpha$ التي قد تجد في هذا المرض موضعاً جديداً.

IX. BIBLIOGRAPHIES.

- 1** - Crestani B, Schneider S, Adle-Biassette H, Debray MP, Bonay M, Aubier M. Manifestations respiratoires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren. *Rev Mal Respir* 2007;24:535-51.
- 2** - Sauvezie B, Deschaumes C, Rigal D, Baudet-Pommel M, Kemeny JL, Bonafous J, Prin P, Dubost JJ. Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Encycl Méd Chir Appareil locomoteur* 14-223-A-10. Elsevier SAS, Paris, 2000.
- 3** - Picone O, Alby C, Frydman R, Mariette X. Syndrome de Gougerot-Sjögren en gynécologie obstétrique. *Revue de la littérature. J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;35:169-75.
- 4** - Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164: 1275-84.
- 5** - Hukkonen J, Pertovaara M, Anttonen J, Pasternack A, Hurme M. Elevated interleukin-6 plasma levels are regulated by the promoter region polymorphism of the IL6 gene in primary Sjögren's syndrome and correlate with the clinical manifestations of the disease. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:656–61.
- 6** - Nordmark G, Kristjansdottir G, Theander E, Eriksson P, Brun JG, Wang C, et al. Additive effects of the major risk alleles of IRF5 and STAT4 in primary Sjögren's syndrome. *Genes Immun* 2009;10:68–76.
- 7** - Miceli-Richard C, Gestermann N, Ittah M, Comets E, Loiseau P, Puechal X, et al. The CGGGG insertion/deletion polymorphism of the IRF5 promoter is a strong risk factor for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2009;60:1991–7.
- 8** - Vitali C. Immunopathologic differences of Sjögren's syndrome versus sicca syndrome in HCV and HIV infection. *Arthritis Res Ther* 2011;13:233.

- 9** - Steinfeld SD, Demols P, Van Vooren JP, Cogan E, Appelboom T. Zidovudine in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:814–7.
- 10** - Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Trejo O, de la Red G, et al. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:1–8.
- 11** - Arakaki R, Ishimaru N, Hayashi Y. Immunotherapeutic targets in estrogen deficiency-dependent Sjögren's syndrome-related manifestations. *Immunotherapy* 2010;2:339–46.
- 12** - Ishimaru N, Arakaki R, Yoshida S, Yamada A, Noji S, Hayashi Y. Expression of the retinoblastoma protein RbAp48 in exocrine glands leads to Sjögren's syndrome-like autoimmune exocrinopathy. *J Exp Med* 2008;205:2915–27.
- 13** - Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, Schirra F, Yamagami H, Liu M, et al. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:211–22.
- 14** - Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, Letourneur F, Mistou S, Lazure T, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:2770–5.
- 15** - Zheng L, Zhang Z, Yu C, Tu L, Zhong L, Yang C. Association between IFN-alpha and primary Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:e12–8.

- 16** - Deshmukh US, Nandula SR, Thimmalapura PR, Scindia YM, Bagavant H. Activation of innate immune responses through Toll-like receptor 3 causes a rapid loss of salivary gland function. *J Oral Pathol Med* 2009;38:42–7.
- 17** - Spachidou MP, Bourazopoulou E, Maratheftis CI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, et al. Expression of functional Toll-like receptors by salivary gland epithelial cells: increased mRNA expression in cells derived from patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2007;147:497–503.
- 18** - Litinsky MB, Nardelli B, Hilbert DM, He B, Schaffer A, Casali P, et al. DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BLyS and APRIL. *Nat Immunol* 2002;3:822–9.
- 19** - Van Blokland SC, van Helden-Meeuwsen CG, Wierenga-Wolf AF, Drexhage HA, Hooijkaas H, van de Merwe JP, et al. Two different types of sialadenitis in the NOD- and MRL/lpr mouse models for Sjögren's syndrome: a differential role for dendritic cells in the initiation of sialadenitis? *Lab Invest* 2000;80:575–85.
- 20** - Van Blokland SC, Wierenga-Wolf AF, van Helden-Meeuwsen CG, Drexhage HA, Hooijkaas H, van de Merwe JP, et al. Professional antigen presenting cells in minor salivary glands in Sjögren's syndrome: potential contribution to the histopathological diagnosis? *Lab Invest* 2000;80:1935–41.
- 21** - Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Autoimmune epithelitis: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(Suppl. 11):S9–11.
- 22** - Manoussakis MN, Dimitriou ID, Kapsogeorgou EK, Xanthou G, Paikos S, Polihronis M, et al. Expression of B7 costimulatory molecules by salivary gland epithelial cells in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42:229–39.

- 23** - Ittah M, Miceli-Richard C, Eric Gottenberg J-, Lavie F, Lazure T, Ba N, et al. B cell activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R51.
- 24** - Ping L, Ogawa N, Sugai S. Novel role of CD40 in Fas-dependent apoptosis of cultured salivary epithelial cells from patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:573–81.
- 25** - Kong L, Ogawa N, Nakabayashi T, Liu GT, D'Souza E, McGuff HS, et al. Fas and Fas ligand expression in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1997;40:87–97.
- 26** - Szodoray P, Gal I, Barath S, Aleksza M, Horvath IF, Gergely Jr P, et al. Immunological alterations in newly diagnosed primary Sjögren's syndrome characterized by skewed peripheral T-cell subsets and inflammatory cytokines. *Scand J Rheumatol* 2008;37:205–12.
- 27** - Ramos HL, Valencia-Pacheco G, Alcocer-Varela J. Constitutive STAT3 activation in peripheral CD3(+) cells from patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2008;37:35–9.
- 28** - Skopouli FN, Fox PC, Galanopoulou V, Atkinson JC, Jaffe ES, Moutsopoulos HM. T cell subpopulations in the labial minor salivary gland histopathological lesion of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1991;18:210–4.
- 29** - Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2010;34:400–7.
- 30** - Crotty S. Follicular helper CD4T cells (TFH). *Ann Rev Immunol* 2011;29:621–63.

- 31** - Szabo K, Papp G, Barath S, Gyimesi E, Szanto A, Zeher M. Follicular helper T cells may play an important role in the severity of primary Sjögren's syndrome. *Clin Immunol* 2013;147:95–104.
- 32** - Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, Pillemer S, Wahl SM. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjögren's syndrome immunopathogenesis. *Am J Pathol* 2009;175:1167–77.
- 33** - Nguyen CQ, Hu MH, Li Y, Stewart C, Peck AB. Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjögren's syndrome: findings in humans and mice. *Arthritis Rheum* 2008;58:734–43.
- 34** - Szodoray P, Papp G, Horvath IF, Barath S, Sipka S, Nakken B, et al. Cells with regulatory function of the innate and adaptive immune system in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2009;157:343–9.
- 35** - Liu MF, Lin LH, Weng CT, Weng MY. Decreased CD4+ CD25+ bright T cells in peripheral blood of patients with primary Sjogren's syndrome. *Lupus* 2008;17:34–9.
- 36** - Gottenberg JE, Lavie F, Abbed K, Gasnault J, Le Nevot E, Delfraissy JF, et al. CD4 CD25high regulatory T cells are not impaired in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2005;24:235–42.
- 37** - Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. Foxp3+ T-regulatory cells in Sjogren's syndrome: correlation with the grade of the autoimmune lesion and certain adverse prognostic factors. *Am J Pathol* 2008;173:1389–96.
- 38** - Hansen A, Gosemann M, Pruss A, Reiter K, Ruzickova S, Lipsky PE, et al. Abnormalities in peripheral B cell memory of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:1897–908.

- 39** - Binard A, Le Pottier L, Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Youinou P, Pers JO. Is the blood B-cell subset profile diagnostic for Sjogren syndrome? *Ann Rheum Dis* 2009;68:1447–52.
- 40** - D'Arbonne F, Pers JO, Devauchelle V, Pennec Y, Saraux A, Youinou P. BAFF-induced changes in B cell antigen receptor-containing lipid rafts in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2006;54:115–26.
- 41** - Hansen A, Lipsky PE, Dörner T. B cells in Sjögren's syndrome: indications for disturbed selection and differentiation in ectopic lymphoid tissue. *Arthritis Res Ther* 2007;9:218.
- 42** - Salomonsson S, Larsson P, Tengnér P, Mellquist E, Hjelmström P, Wahren Herlenius M. Expression of the B cell-attracting chemokine CXCL13 in the target organ and autoantibody production in ectopic lymphoid tissue in the chronic inflammatory disease Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2002;55:336–42.
- 43** - Barone F, Bombardieri M, Manzo A, Blades MC, Morgan PR, Challacombe SJ, et al. Association of CXCL13 and CCL21 expression with the progressive organization of lymphoid-like structures in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:1773–84.
- 44** - Ogawa N, Ping L, Zhenjun L, Takada Y, Sugai S. Involvement of the interferon gamma-induced T cell-attracting chemokines, interferon-gamma-inducible 10-kd protein (CXCL10) and monokine induced by interferon-gamma (CXCL9), in the salivary gland lesions of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:2730–41.
- 45** - Guzmán LM, Castillo D, Aguilera SO. Polymerase chain reaction (PCR) detection of B cell clonality in Sjögren's syndrome patients: a diagnostic tool of clonal expansion. *Clin Exp Immunol* 2010;161:57–64.

- 46** - Fauchais AL, Martel C, Gondran G, Lambert M, Launay D, Jauberteau MO, et al. Immunological profile in primary Sjögren syndrome: clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease. *Autoimmun Rev* 2010;9:595–9.
- 47** - Tsuboi H, Matsumoto I, Wakamatsu E, Nakamura Y, Iizuka M, Hayashi T, et al. New epitopes and function of anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor antibodies in patients with Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2010;162:53–61.
- 48** - Groom J, Kalled SL, Cutler AH, Olson C, Woodcock SA, Schneider P, et al. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 2002;109:59–68.
- 49** - Mariette X, Roux S, Zhang J, Bengoufa D, Lavie F, Zhou T, et al. The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:168–71.
- 50** - Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, Sellam J, Gottenberg JE, Mariette X. B-cell activating factor of the tumour necrosis factor family expression in blood monocytes and T cells from patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2008;67:185–92.
- 51** - Varin MM, Le Pottier L, Youinou P, Saulep D, Mackay F, Pers JO. B-cell tolerance breakdown in Sjögren's syndrome: focus on BAFF. *Autoimmun Rev* 2010;9:604–8.
- 52** - Ittah M, Miceli-Richard C, Gottenberg JE, Sellam J, Eid P, Lebon P, et al. Viruses induce high expression of BAFF by salivary gland epithelial cells through TLR- and type-I IFN-dependent and -independent pathways. *Eur J Immunol* 2008;38:1058–64.

- 53** - Pers JO, Devauchelle V, Daridon C, Bendaoud B, Le Berre R, Bordron A, et al. BAFF-modulated repopulation of B lymphocytes in the blood and salivary glands of rituximab-treated patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2007;56:1464–77.
- 54** - Batbayar B, Nagy G, Kövesi G, Zelles T, Fehér E. Morphological basis of sensory neuropathy and neuroimmunomodulation in minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arch Oral Biol* 2004;49: 529–38.
- 55** - Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19:201–11.
- 56** - Pisella PJ, Creuzot-Garcher C, Baudouin C. Actualités sur le syndrome de Gougerot-Sjögren. *J Fr Ophtalmol* 1999;22:889-92.
- 57** - Sauvezie B, Deschaumes C, Rigal D, Baudet-Pommel M, Kemeny JL, Bonafous J, Prin P, Dubost JJ. Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Encycl Méd Chir Appareil locomoteur* 14-223-A-10. Elsevier SAS, Paris, 2000.
- 58** - Generic-Tilly A. Syndrome de Gougerot-Sjögren du sujet âgé. *Ann Med Intern* 2002; 153:378-82.
- 59** - Baudet-Pommel M, Deschaumes C, Sauvezie D, Sauvezie B. Syndrome de Gougerot-Sjogren : complications bucco-dentaires. *Actual Odonto-Stomatol* 2001;213:65-77.
- 60** - Korsten MA, Rosman AS, Fishbein S, Shlein RD, Goldberg HE, Biener A. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury. *Am J Med* 1991;90:701-6.
- 61** - Piette E, Reyckler H. *Traité de pathologies buccales et maxillofaciales* (pp. 1116-8). De Boeck Université, Bruxelles, 1991.

- 62** - Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome: assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum* 1984;27:147-56.
- 63** - Bernacchi E, Amato L, Parodi A et al. Sjögren's syndrome : a retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian Group of Immunodermatology. *Clin Exp Rheumatol* 2004 ; 22:55-62.
- 64** - Fox RI. Sjögren syndrome. *Lancet* 2005 ; 366: 321-331.
- 65** - Katayama I, Teramoto N, Arai H et al. Annular erythema. A comparative study of Sjögren syndrome with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 1991 ; 30:635-639.
- 66** - Martin L, Watier H, Vaillant L, Aractingi S. Sjögren's syndrome and vitiligo in a woman with posttransfusion microchimerism. *Am J Med* 2001 ; 111:419-421.
- 67** - Roguedas AM, Misery L, Sassolas B et al. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome are underestimated. *Clin Exp Rheumatol* 2004 ; 22:632-636.
- 68** - Frost-Larsen K, Isager H, Manthorpe R. Sjögren's syndrome treated with bromhexine: a randomised clinical study. *Br Med J* 1978;1(6127):1579–81.
- 69** - Schiodt M, Oxholm P, Jacobsen A. Treatment of xerostomia in patients with primary Sjogren's syndrome with sulfarlem. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:250–2.
- 70** - Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, Leveque FG, Salisbury III PL, Tran-Johnson TK. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome. A randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. *Arch Int Med* 1999;159:174–81.

- 71** - Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, Valdez IH, Fox PC, Ng D, Muscoplat CC, Gallagher SC. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993;329:390–5.
- 72** - Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002;46:748–54.
- 73** - Mariette X. Current and potential treatments for primary Sjogren's syndrome. *Joint Bone Spine* 2002;69:363–6.
- 74** - Kruize AA, Hené RJ, Kallenberg CGM, Van Bijsterveld OP, Van der Heide A, Kater L, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome : a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis* 1993;52:360–4.
- 75** - Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14: 555–8.
- 76** - Price EJ, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1998 May;25:896–9.
- 77** - Miyawaki S, Nishiyama S, Matoba K. Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjogren's syndrome. *Intern Med* 1999;38: 938–43.
- 78** - Ship JA, Fox PC, Michalek JE, Cummins MJ, Richards AB. Treatment of primary Sjogren's syndrome with low-dose natural human interferon-alpha administered by the oral mucosal route: a phase II clinical trial. IFN Protocol Study Group. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:943–51.

- 79** - Saraux A, Pers J-O, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12(8):456–71.
- 80** - Seror R, Sordet C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66(3):351–7.
- 81** - Dass S, Bowman SJ, Vital EM, Ikeda K, Pease CT, Hamburger J, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, doubleblind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(11):1541–4.
- 82** - Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FKL, Abdulahad W, Kamminga N, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010;62(4):960–8.
- 83** - Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot J-M, Perdriger A, Puéchal X, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160(4):233–42.
- 84** - Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, Ng W-F, et al. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2017;69(7):1440–50.
- 85** - Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, Sellam J, Gottenberg J-E, Mariette X. Increase of B cell-activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab treatment: insights into a new regulating system of BAFF production. *Ann Rheum Dis* 2007;66(5):700–3.

- 86** - Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, Moullet I, Bouafia F, Felman P et al. Mucosa Associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 2000;95(3):802-6.
- 87** - Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, Cortelazzo S, Motta T, Gospodarowicz MK et al. Non Gastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *Blood* 2003; 101(7):2489-95.
- 88** - Keraen J, Blanc E, Besson F, Le Guern V, Meyer C, Henry J, et al. Usefulness of 18F-FDG Positron Emission Tomography (PET) for the diagnosis of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatism* 2019.
- 89** - Ambrosetti A, Zanotti R, Pattaro C, Lenzi L, Chilosi M, Caramaschi P et al. Most cases of primary salivary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma are associated either with Sjogren syndrome or hepatitis C virus infection. *Br J Haematol* 2004;126(1):43-9.
- 90** - Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42(8):1765-72.
- 91** - Hammel P, Haioun C, Chaumette MT, Gaulard P, Divine M, Reyes F et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol* 1995;13(10):2524-9.
- 92** - Voulgarelis M, Petroutsos G, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. 2-chloro-2'-deoxyadenosine in the treatment of Sjögren's syndrome associated B cell lymphoproliferation. *Arthritis Rheum* 2002;46(8):2248-9.
- 93** - Milpied N. Anti-CD20 in hematology oncology. *Presse Med* 2009;38(5):788-98.

94 - Voulgarelis M, Giannouli S, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Long-term remission of Sjögren's syndrome associated aggressive B cell non-Hodgkin's lymphomas following combined B cell depletion therapy and CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone). *Ann Rheum Dis* 2006;65(8): 1033-7.

95 - Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Maset M, De Marchi G, De Vita S. Controversies on rituximab therapy in Sjögren syndrome associated lymphoproliferation. *Int J Rheumatol* 2009;2009:424935.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية :

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرقي جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - < وألا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي اجتماعي.
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - < وألا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرقي.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 189

سنة: 2021

متلازمة شوغرن مستجدات تشخيصية وعلاجية.

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: ياسر لطفي

المزداد في 30 نونبر 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة شوغرن، تشخيص، علاج.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد عبد الحميد زارا
ومشرف	أستاذ في علم المناعة
عضو	السيد محمد جيرا
	أستاذ في الطب الباطني
عضو	السيد هشام العناز
	أستاذ في علم الفيروسات
عضو	السيد يوسف اخواد
	أستاذ في طب الأمراض المعدية
عضوة	السيدة ماجدولين أوبتيل
	أستاذة في الطب الوقائي