



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 080

Syndrome de Gougerot–Sjögren

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/03/2022

PAR

Mlle. Jihane RABI ANDALOUSSI

Née le 16/02/1996 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Syndrome de Gougerot–Sjögren – Profil épidémiologique – Critères diagnostiques

JURY

Mme. L.ESSAADOUNI

Professeur de Médecine interne

PRESIDENTE

Mme. M.ZAHLANE

Professeur de Médecine interne

RAPPORTEUR

Mme. L.BENJILALI

Professeur de Médecine interne

M. H.QACIF

Professeur de Médecine interne

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
وَعَلَّمَكَ اللَّهُ الْكِتَابَ
وَكَأَن فَضَّلَ اللَّهُ عَلَيْكَ عَظِيمًا

سورة النساء، الآية 113

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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie

AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAROU Karam	Gynécologie– obstétrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie– obstétrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie– réanimation
ALJ Soumaya	Radiologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie– clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto–rhino–laryngologie	KRATI Khadija	Gastro– entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo– phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie –Virologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUFID Kamal	Urologie

BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUISS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie

EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie- embryologie cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses

ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo– phtisiologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto–Rhino – Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto–Rhino – Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio– vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL MEZOUARI EL Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie– embyologie cytogénétique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	HAJJI Fouad	Urologie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	Hammoune Nabil	Radiologie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino- laryngologie	HAZIME Raja	Immunologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie- virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie

			environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BELLASRI Salah	Radiologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAGGABI Amine	Neurologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
DOUIREK Fouzia	Anesthésie-réanimation	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino-laryngologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie

EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAI Asma	Informatique
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	WARDA Karima	Microbiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation	ZOUITA Btissam	Radiologie
EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 23/06/2021



DEDICACES



To the best mother the world has ever known,

I don't know who I would be without you dear mom and I don't ever wish to find out.

As far as I can remember I have always been looking up to you. You are and always have been my role model, my source of happiness and inspiration. No words will do justice to the amount of love and gratitude I have for you. We've grown together, have been best friends forever. You are the sheer example of a strong women perhaps the strongest woman I have ever known. Your kindness, your love and determination to make us happy are unmatched. You have never stopped believing in me and encouraging me throughout the long years of studies. You used your health by so many sacrifices, I only wish one day I'll be able to make you the happiest and give you the beautiful life you deserve. Your fearlessness is the source of my determination. I am so proud and honored to be your daughter. I love you beyond what words can describe.

May Almighty God preserve you and grant you good health and longevity so that I may make you proud and try to do justice to the huge amount of love and efforts put in my raising.

I dedicate this work to you as a token of my deep gratitude and immense affection.

À mon très cher père,

Aucune dédicace ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour toi, tes sacrifices innombrables et ton dévouement firent pour moi un encouragement. Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Je te dédie ce travail qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de ton soutien et de tes encouragements. Puisse Dieu, tout puissant te combler de santé, de bonheur et te procurer une longue vie.

To my lovely brothers Jad and Ghali,

Jad, you were my blessing when we were kids, a gift from God and the best friend I longed to find at home. I have watched you grow into a handsome smart gentleman, and I could not be prouder. You were my source of motivation and the example of perseverance to follow.

Ghali, I held you, cared for you as a baby and watched you turn into a sweet, loving and caring young man. Your behavior and thoughtfulness never cease to amaze me. I know you have a very bright future ahead.

I hope I have been the sister you needed me to be, to have been there through it all, and I promise to always watch over you and protect you no matter what. I can't picture my life without you. I love you unconditionally. Thank you for being the best brothers a sister can ask for. I dedicate this work to you in testimony of my attachment and my deepest gratitude.

In the memory of my beloved grandmother,

You were my second mother, the symbol of kindness and delicacy in my life. You were taking from me too soon. I didn't get the chance to make you proud nor to hold you in the most important moments of my life. I still ask myself in crucial moments what would you have said or done, picture your sweet smile and gentle voice telling me: "God bless you my child". Your prayers and your blessing have carried me throughout my studies. You wanted me to become a doctor, to take care of you like you've never failed to do with me. No words can describe how much I miss you and crave your presence. I just wish that wherever you are, you are in a better place and that I have made you proud. May Allah accept this work and make it a shining light on you.

To my best friend and fellow T Sara Radad,

When people talk about friendship, they fail to mention how much a single soul can change the course of one's life. We became friends in our third year and I wish it had happened sooner. I felt so alone in my misery until I met you and realized life can be hard but we've got each other's back. We've known each other for 6 wonderful years, where laughter was almost at every rendezvous, whether strutting around the hospital's corridors, waiting for abnormally long shifts to end or hanging out being our complicated selves. You've never failed to be there for me, to make things better and show up in every hardship. I am incredibly grateful for the friendship we have and the unforgettable memories we made. I know for a fact that the best is yet to come. I dedicate this work to you as a token of my gratitude for you and our friendship. I love you fellow T.

To my partner in crime Meriem Gallal,

No words will be able to do justice to the kind of friendship we have. I have known you and have cherished your company since we first met. The connection was instinctive, we felt drawn to our similarities yet we were so different. Your kind, giving nature is that of a beautiful soul and huge heart. Your companionship has given me confidence and stability. You shared with me some of the best moments of my life and at the most difficult you've never failed to show love and support, you were always by my side. I thank you for showing me in such a short period of time what a genuine true gem you are. I love you always, to so many more years together.

To my childhood best friends Abla Alaoui and Chaimaa Rakkata,

We've known each other for the majority of our lives, we've helped shape each other's personalities and we've maintained a steady friendship throughout the years. You are the sisters I never had. I dedicate this work to you in testimony of my great affection and in the memory of the good times spent together.

*À mes amies avec qui j'ai partagé mon parcours de médecine :
Nouhaïla Samrakandi, Ichrak Rajil et Laïla Raafa,*

Merci pour les moments que nous avons partagés. Merci pour le travail que nous avons pu accomplir ensemble. Je n'oublierai jamais nos fous-rires dans les vestiaires, nos balades en voitures et nos soirées pyjama passées dans la joie et la bonne humeur.

Nous avons traversé le meilleur comme le pire pendant nos années d'externat. Grâce à vous je n'en garde que le meilleur. Je dédie cette thèse à nos années d'amitié, au long parcours que nous avons traversé ensemble. Je vous souhaite du succès, du bonheur et surtout bon courage pour la suite.

À mes amies: Imane Katif, Houda Bouziti, Chaïmae Dahrabou, Rym Marcel, Marwa Saïf El Islam et à toute l'équipe de Basket-Ball de la FMPM.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon affection et en souvenir des agréables moments passés ensemble.

À toute l'équipe du service de médecine interne du CHU Mohammed VI de Marrakech, et en particulier à Mme Naoual et à Dr. Amal EL-OUAKHOUMI.

A notre Maître : Pr. SEBBANI Majda Professeur de Médecine communautaire (Médecine préventive, Santé publique et hygiène) A la faculté de Médecine et de Pharmacie a Marrakech.

Et Docteur Samira ESSOLI Médecin Résidente au Service de Recherche clinique au CHU Mohammed VI a Marrakech.

J'ai l'honneur de vous exprimer mes remerciements les plus chaleureux. Vos conseils et votre soutien m'avaient apporté une grande aide. J'espère que vous allez trouver dans ce travail l'expression de ma considération la plus distinguée.

À tous mes collègues et confrères de la faculté de médecine de Marrakech

À tous les malades... Je leur souhaite prompt rétablissement

A mes anciens enseignants de la maternelle, de l'institut du Sud, A mes chers professeurs de la faculté de Médecine et de pharmacie de Marrakech.

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur, et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.



REMERCIEMENTS



*A NOTRE CHÈRE MAÎTRE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE:
PR. LAMIAA ESSAADOUNI PROFESSEUR DE
MÉDECINE INTERNE CHÉF DE SERVICE DE
MÉDECINE INTERNE AU CHU MOHAMMED VI.*

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse. Nous avons eu le privilège d'être l'une de vos étudiants. Nous avons largement bénéficié de l'étendue de votre savoir et de vos hauts talents pédagogiques au cours de notre passage en médecine interne. Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la sympathie et la modestie qui émanent de votre personne. Veuillez considérer ce travail comme expression de notre reconnaissance.

*A MON CHÈRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :
PR. MOUNA ZAHLANE PROFESSEUR DE MÉDECINE
INTERNE SERVICE DE MÉDECINE INTERNE AU CHU
MOHAMMED VI*

Vous m'avez profondément marquée dès le premier jour de mon passage au service. Il m'est donc impossible de dire en quelques mots ce que je vous dois.

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. J'ai trouvé auprès de vous la conseillère et le guide qui m'a reçue en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance et qui m'a consacré son temps précieux.

Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements inlassables et de vos précieux conseils dans la

Réalisation de ce travail. Vous avez en permanence suscité mon admiration par votre ardeur et votre amour à exercer votre profession. Votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté me servent d'exemple. Votre exigence et votre souci du détail m'ont incitée à approfondir ma réflexion.

Ce fut pour moi un grand honneur et un immense plaisir de travailler sous votre guidance pendant cette période. Veuillez trouver ici l'expression d'une grande admiration et d'un profond respect mais surtout de mon indéfectible attachement.

Puisse ce travail être à la hauteur de vos espérances et de la confiance que vous m'avez accordées.

*A NOTRE CHÈRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE : PR.
BENJILALI LAÏLA PROFESSEUR DE MÉDECINE
INTERNE SERVICE DE MÉDECINE INTERNE AU CHU
MOHAMMED VI*

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de
siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre
profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité
avec lesquelles vous nous avez encadrées lors de notre passage
en médecine interne. Veuillez accepter ce travail maître, en
gage de notre grand respect et notre profonde reconnaissance.*

*A NOTRE CHÈRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE : PR.
HASSAN QACIF PROFESSEUR DE MÉDECINE
INTERNE SERVICE DE MÉDECINE INTERNE A
L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE*

*L'accueil que vous nous avez réservé et la spontanéité avec
laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury nous font
honneur. Veuillez trouver, cher maître, dans ce travail
l'expression de notre grand respect et nos vifs remerciements.*



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

AAN	:	Anticorps anti-nucléaires
AC	:	Anticorps
ANTI-CCP	:	Anti-peptides cycliques citrullinés
ANTI-SSA	:	Anti-Sicca Syndrome A
ANTI-SSB	:	Anti-Sicca Syndrome B
ACL	:	Anticardiolipine
ACFA	:	Arythmie complète par fibrillation auriculaire
ACR	:	Collège Américain de Rhumatologie
ADO	:	Antidiabétiques oraux
ADP	:	Adénopathie
AECG	:	Groupe consensus américano-européen
AEG	:	Altération de l'état général
AINS	:	Anti-inflammatoire non stéroïdien
APS	:	Antipaludéens de synthèse
ATCD	:	Antécédant
ATD	:	Acidose tubulaire distale
AVC	:	Accident vasculaire cérébral
B-2-M	:	Béta-2-microglobuline
BAFF	:	B cell activating factor
BAV	:	Baisse de l'acuité visuelle/Bloc auriculo-ventriculaire
BGSA	:	Biopsie des glandes salivaires
BU	:	Bandelette urinaire
BUT	:	Break-up time
CBP	:	Cirrhose biliaire primitive
CHU	:	Centre hospitalier universitaire
CMH	:	Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	:	Cytomégalovirus
CNOPS	:	Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale
CPK	:	Créatine phosphokinase
CRP	:	Protéine C réactive
CV	:	Cardio-vasculaire
DDB	:	Dilatation de bronches
DMO	:	Densité minérale osseuse
EBV	:	Epstein-Barr virus
ECA	:	Enzyme de conversion de l'angiotensine

ECG	:	Electrocardiogramme
EFR	:	Exploration fonctionnelle respiratoire
EMG	:	Electromyogramme
ENA	:	Antigènes nucléaires solubles
EPP	:	Electrophorèse des protéines
ESSDAI	:	Eular/Sjogren's Syndrome Disease Activity Index
ETT	:	Echographie trans-thoracique
EULAR	:	Ligue européenne contre le rhumatisme
FEVG	:	Fraction d'éjection du ventricule gauche
FR	:	Facteur rhumatoïde
FOGD	:	Fibroskopie œso-gastro duodénale
HAI	:	Hépatite auto-immune
HBV	:	Virus de l'hépatite B
HCQ	:	Hydroxychloroquine
HCV	:	Virus de l'hépatite C
HLA	:	human leukocyte antigen
HPM	:	Hépatomégalie
HTA	:	Hypertension artérielle
HTAP	:	Hypertension artérielle pulmonaire
HTLV-1	:	Virus T-lymphotrope humain de type 1
IFI	:	Immunofluorescence indirecte
IG	:	Immunoglobuline
IL	:	Interleukines
INF	:	Interféron
IPD	:	Inter-phalangienne distale
IPP	:	Inter-phalangienne proximale
IRM	:	Imagerie par résonance magnétique
IRSS	:	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine sérique
KCS	:	Kérato-conjonctivite sèche
KPS	:	Kératite ponctuée superficielle
LEAD	:	Lupus érythémateux aigu disséminé
LIP	:	Pneumopathie interstitielle lymphocytaire
LMNH	:	Lymphome malin non Hodgkinien
MALT	:	Tissu lymphoïde associé aux muqueuses
MFIU	:	Mort fœtale in utero
MCP	:	Métacarpo-phalangienne

MI	:	Myopathie inflammatoire/Membre inférieur
MM	:	Myélome multiple
MS	:	Membre supérieur
MTP	:	Métatarso-phalangienne
MTX	:	Méthotrexate
NFS	:	Numération formule sanguine
NTI	:	Néphropathie tubule-interstitielle
ODM	:	Ostéodensitométrie
PBR	:	Ponction biopsie rénale
PID	:	Pneumopathie interstitielle diffuse
PINS	:	Pneumopathie interstitielle non spécifique
PNB	:	Polynucléaires basophiles
PNE	:	Polynucléaires éosinophiles
PNN	:	Polynucléaires neutrophiles
PR	:	Polyarthrite rhumatoïde
RR	:	Risque relatif
SB	:	Substance blanche
SEP	:	Sclérose en plaque
SCS	:	Sclérodermie systémique
SGS	:	Syndrome de Gougerot-Sjögren
SGSP	:	Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif
SGSS	:	Syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire
SI	:	Sacro-iliaque
SICCA	:	Sjögren's international collaborative clinical alliance
SNC	:	Système nerveux central
SNP	:	Système nerveux périphérique
SPA	:	Spondylarthrite ankylosante
SPM	:	Splénomégalie
TAI	:	Thyroidite auto-immune
TDM	:	Tomodensitométrie
TNF	:	Tumor necrosis factor
VIH	:	Virus d'immunodéficience acquise
VS	:	Vitesse de sédimentation
VZV	:	Virus varicelle zona



PLAN



INTRODUCTION	01
MATERIELS ET MÉTHODES	04
I. Matériels	05
II. Méthodes	05
III. Critères d'inclusion	05
IV. Critères d'exclusion	05
V. Paramètres étudiés	06
1. Données sociodémographiques	06
2. Antécédents	06
3. Données cliniques	07
4. Données paracliniques	08
5. Modalités thérapeutiques	09
6. Evolution	10
VI. Saisie et analyse des données	10
VII. Considérations éthiques	10
RÉSULTATS	11
I. Profil démographique	12
1. Sexe	12
2. Âge	12
3. Origines géographique	14
4. Profession	14
5. Statut marital	15
6. Couverture sanitaire	15
II. Données cliniques	16
1. Antécédents	16
2. Manifestations cliniques	19
III. Diagnostic paraclinique	32
1. Bilan inflammatoire	32
2. Bilan immunologique	32
3. Exploration du syndrome sec buccal	33
4. Hémogramme	34
5. Bilan rénal	34

6. Bilan radiologique	35
7. Exploration pulmonaire	36
8. Exploration neurologique	37
9. Exploration digestive	38
10. Exploration cardiaque	39
11. Autres explorations	39
IV. Diagnostic retenu	40
1. SGS primitif	40
2. SGS secondaire	41
V. Activité de la maladie	42
VI. Traitement	43
1. Traitement symptomatique	43
2. Traitement de fond	44
3. Autres traitements	46
VII. Suivi du patient/Evolution	47
1. Rémission	47
2. Contrôle de la maladie	47
3. Rechutes	47
4. Facteurs de mauvais pronostic	48
5. Survenue d'une néoplasie	49
6. Complications liées au traitement	49
7. Perdu de vue	49
8. Décès	49
DISCUSSION	50
I. Histoire du Syndrome de Gougerot-Sjögren	51
II. Définition et critères diagnostiques	52
1. Définition	52
2. Critères diagnostiques	52
III. Epidémiologie	55
1. Incidence et prévalence	55
2. Population la plus touchée selon le sexe et l'âge	57
3. Incidence familiale	57
4. Couverture sanitaire	58

IV. Physiopathologie	59
1. Facteurs génétiques	59
2. Rôle des virus	60
3. Facteurs hormonaux	61
4. Cellules sanguines	61
5. Anomalie de l'apoptose	62
V. Expression clinique	64
1. Délai diagnostique	64
2. Circonstances diagnostiques	64
3. Signes généraux	66
4. Manifestations glandulaires	66
5. Manifestations articulaires	69
6. Manifestations cutanées	70
7. Manifestations pulmonaires	71
8. Manifestations musculaires	72
9. Manifestations rénales	73
10. Manifestations neurologiques	73
11. Manifestations psychiatriques	75
12. Manifestations gynécologiques	76
13. Manifestations hématologiques	76
14. Manifestations digestives	77
15. Manifestations cardiaques	78
16. Autres	78
17. Examen ophtalmologique	79
VI. Expression paraclinique	81
1. Bilan inflammatoire	81
2. Bilan immunologique	83
3. Exploration du syndrome sec buccal	86
4. Hémogramme	88
5. Bilan rénal	89
6. Bilan radiologique	90
7. Exploration pulmonaire	91
8. Exploration neurologique	39
9. Exploration digestive	95
10. Exploration cardiaque	97

11. Exploration musculaire	97
VII. Pathologies associées	98
1. Polyarthrite rhumatoïde	98
2. LEAD	99
3. Sclérodémie	100
4. Myopathie inflammatoire	100
5. Thyroïdite auto-immune	101
6. Hépatopathie	102
7. Spondylarthrite ankylosante	103
8. Sarcoïdose	103
VIII. Activité de la maladie	104
IX. Prise en charge thérapeutique	105
1. Traitement symptomatique	105
2. Traitement de fond	109
3. Traitement des manifestations systémiques	111
X. Evolution de la maladie	114
1. Complications	115
2. Complications liées au traitement	119
3. Personnes perdues de vue	119
4. Taux de survie	120
RECOMMANDATIONS	121
CONCLUSION	124
RÉSUMÉS	126
ANNEXES	133
BIBLIOGRAPHIE	147



INTRODUCTION



Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est le second désordre auto-immun le plus fréquent. Il est caractérisé par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines prédominante au niveau des glandes salivaires et lacrymales résultant en un syndrome sec fait de xérostomie et xérophtalmie[1].

Le SGS est dit primitif lorsqu'il n'est pas associé à d'autres maladies auto-immunes (SGSp). Il est dit secondaire (SGSs) lorsqu'il s'y associe d'autres maladies systémiques clairement définies comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie voire même dans le cadre de connectivite mixte. Il peut également s'associer à d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organes telles que les thyroïdites auto-immunes et la cirrhose biliaire primitive [2].

La vraie prévalence du SGS est difficile à déterminer mais est, sans doute, en augmentation due à une meilleure connaissance de la maladie et une panoplie de critères diagnostiques adoptée par les sociétés savantes.

Le SGS est décrit comme une épithélite auto-immune [3] dont le déterminisme étiopathogénique fait intervenir plusieurs facteurs génétiques, immunologiques, hormonaux et environnementaux récemment élucidés.

Les patients ayant un SGS présentent un polymorphisme clinique de gravité variable. Certaines formes restent bénignes dont la sécheresse est la manifestation la plus proéminente, d'autres à l'inverse se caractérisent par leur sévérité se traduisant par une atteinte systémique.

Le diagnostic est parfois tardif en raison de la présentation clinique hétérogène et de la progression insidieuse du SGS. Il repose sur un faisceau d'arguments cliniques, histologiques et immunologiques regroupés en critères.

Beaucoup de questions tournent autour du traitement qui a connu une avancée considérable au cours de ces dernières décennies mais qui n'est que partiellement codifié.

Le SGS suscite l'attention des chercheurs : de nouvelles informations sur les stratégies thérapeutiques, les marqueurs prédictifs et l'activité de la maladie sont d'actualité, surtout que ce syndrome se situe au carrefour des maladies auto-immunes et des proliférations malignes. Son étude revêt un intérêt capital.

A travers une étude rétrospective sur une période de 16 ans des dossiers des patients suivis pour SGS, dans le service de Médecine Interne du CHU Mohammed VI de Marrakech, nous essayerons d'établir le profil épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif de ces patients.



MATERIELS ET METHODES



I. Matériels :

Notre travail porte sur une étude rétrospective, descriptive sur une période de 16 ans, allant de 2004 à 2020. Il inclut 120 patients suivis au service de Médecine interne au CHU MOHAMMED VI de Marrakech, pour syndrome de Gougerot–Sjögren.

II. Méthodes :

Nous avons exploité les dossiers médicaux des patients suivis au sein de notre service durant cette période. Cependant, nous avons colligé 177 dossiers dont 120 répondent aux critères d'inclusion.

Les données cliniques, paracliniques et thérapeutiques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients, à l'aide d'une fiche d'exploitation (Annexe 1), tout en respectant la confidentialité des dossiers.

III. Critères d'inclusion :

Etaient inclus dans l'étude tous les patients atteints du Syndrome de Gougerot–Sjögren. Le diagnostic de SGS a été posé sur la présence d'au moins quatre des six critères avec au moins le critère 5 ou 6 du groupe de consensus américano–européen (AECG) 2002 (Annexe 1).

IV. Critères d'exclusion :

- Patients ne répondant pas aux critères diagnostiques du SGS.
- Patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitables.
- Le syndrome sec des sujets âgés.
- Les syndromes secs d'origine iatrogène ;
- Patients ayant comme ATCDs :
 - Irradiation cervico–faciale ;

- Infection par le VHC ou le VIH ;
- Lymphome préexistant ;
- Réaction du greffon contre l'hôte ;
- Traitements anticholinergiques ou prise d'anorexigène.

V. Paramètres étudié :

1. Données sociodémographiques :

- Sexe
- Age
- Origine géographique
- Profession
- Statut matrimonial
- Couverture sociale

2. Antécédents :

- Antécédents personnels de maladie auto-immune.
- Prise médicamenteuse
- Infection virale
- Antécédents Gynéco-obstétricaux.
- Antécédents chirurgicaux
- Antécédents toxico-allergiques.
- Antécédents familiaux de maladie de système.

3. Données cliniques :

- Circonstances de découverte
- Début des symptômes
- Signes fonctionnels :
 - Signes généraux
 - Manifestations oculaires
 - Manifestations buccales
 - Manifestations ostéoarticulaires
 - Manifestations respiratoires
 - Manifestations musculaires
 - Manifestations rénales
 - Manifestations neurologiques
 - Manifestations psychiatriques
 - Manifestations gynécologiques
 - Manifestations hématologiques
 - Manifestations digestives
 - Manifestations cardiaques
 - Autres manifestations
- Examen clinique :
 - Examen ophtalmologique
 - Examen cutanéomuqueux
 - Examen ostéoarticulaire

- Examen pleuropulmonaire
- Examen neurologique
- Autres appareils

4. Données paracliniques:

4.1. Bilan inflammatoire :

- Vitesse de sédimentation (VS)
- Protéine C réactive (CRP)
- électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP)

4.2. Bilan Immunologique :

- Les anticorps antinucléaires (AAN) : déterminés par immunofluorescence indirecte.
- Les anticorps anti-ADN natifs : déterminés par dosage radio-immunologique ou par immunofluorescence indirecte.
- Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles : incluant Ro (SSA), La (SSB) et Sm, sont détectés par l'immunoélectrophorèse.
- Les anticorps anticardiolipine (aCL) : sont mesurés par la méthode Elisa.
- Les anticorps anti-B2-Glycoprotéines : déterminés par immunofluorescence.
- La recherche du FR réalisée grâce à une technique d'agglutination (latex et Waler Rose).
- La recherche d'autres auto-AC selon les manifestations cliniques des patients, moyennant des méthodes du laboratoire adaptées.

4.3. Numération formule sanguine (NFS) + taux de plaquettes :

4.4. Bilan rénal :

- Fonction rénale : créatinine
- Protéinurie de 24h

- L'analyse de la ponction biopsie rénale (PBR) en cas de présence d'une atteinte rénale.

4.5. Imagerie :

- Radiographie du poignet
- Radiographie de la cheville
- Ostéodensitométrie
- Radiographie de thorax
- Echographie cardiaque
- Echographie abdominale
- Autres, en fonction de la clinique : TDM cérébrale, TDM thoraco–abdominopelvienne…)

4.6. Exploration pulmonaire

4.7. Exploration neurologique

4.8. Exploration digestive

4.9. Autres explorations

5. Modalités thérapeutiques :

Nous avons analysé les différentes thérapeutiques adoptées

5.1. Traitement symptomatique

- Traitement de la xérophtalmie
- Traitement de la xérostomie
- Traitement de la douleur

5.2. Traitement de fond :

- Corticothérapie
- Antipaludéens de synthèse
- Les immunosuppresseurs : Cyclophosphamide, Azathioprine, Méthotrexate.

- Biothérapie : anti-TNF alpha, Rituximab, Tocilizumab.
- Autres traitements.

6. Evolution :

En termes d'évolution de la maladie nous avons défini :

- Une rémission complète par la disparition des signes cliniques et biologiques.
- Une rémission partielle par une régression incomplète des signes cliniques et/ou biologiques.
- Une rechute par une réapparition des signes cliniques après une rémission complète ou partielle.

VI. Saisie et analyse des données :

Les données recueillies ont été saisies sur le logiciel Excel 2019. L'analyse statistique des données a été réalisée au centre de recherche clinique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous avons procédé à une analyse descriptive univariée des caractéristiques socio-démographiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des patients en utilisant des pourcentages et des moyennes : les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage, alors que les résultats des variables quantitatives sont exprimés en moyenne avec écart-type.

VII. Considérations éthiques :

L'étude a été réalisée après l'obtention de l'autorisation du comité de thèse de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.

L'anonymat et la confidentialité des informations des patients ont été respectés lors du recueil des données.



RESULTATS



I. Profil démographique :

1. Sexe :

Dans notre étude, 113 cas (94,2%) étaient de sexe féminin et 7 de sexe masculin (5,8%), avec un sexe ratio F/H de 16/1 (Figure 1).

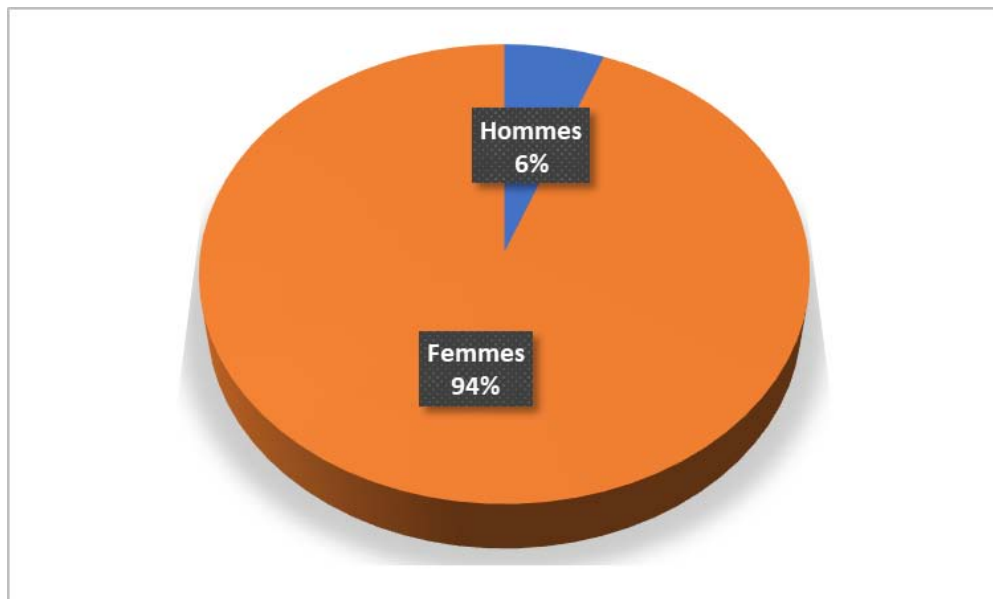


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

2. Âge :

La moyenne d'âge de nos patients au moment du diagnostic était de $48,74 \pm 12$ ans avec des extrêmes de 15 et 74 ans.

Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 6 tranches d'âge. Dans plus d'un tiers des cas soit 35,2%, les patients étaient âgés entre 45 et 54 ans (Tableau II) (Figure 2).

Tableau I : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge.

Tranche d'âge	Nombre de cas	Pourcentage
15-24 ans	7	5.9%
25-34 ans	6	5%
35-44 ans	23	19.4%
45-54 ans	42	35.2%
55-64 ans	30	25.3%
65-74 ans	11	9.2%

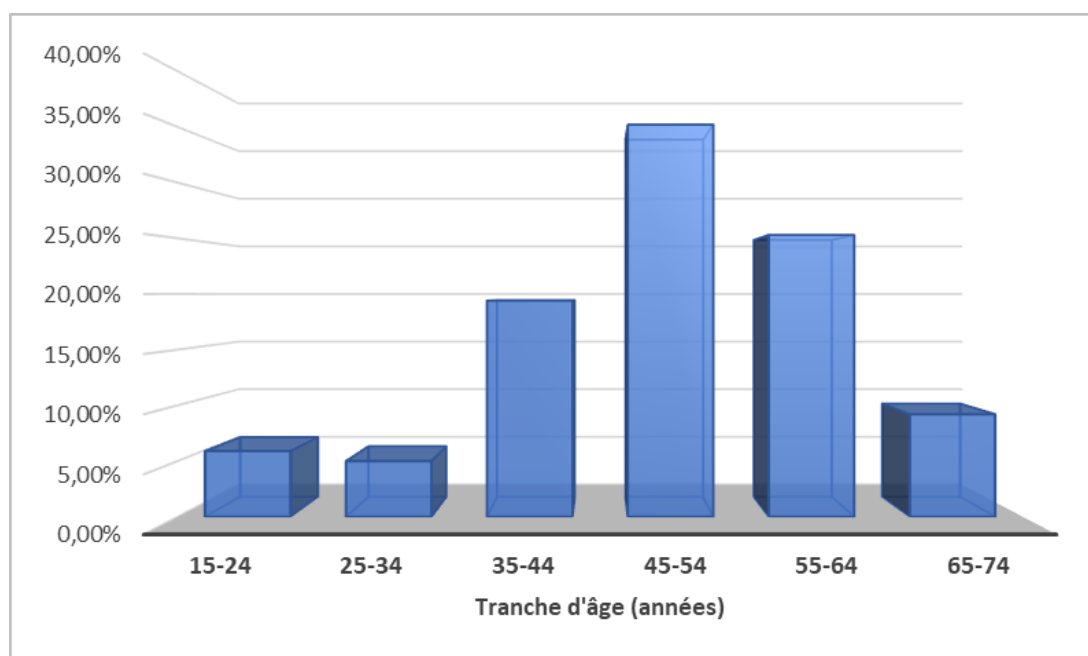


Figure 2 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge.

3. Origine géographique :

La majorité des patients (78,1%) était originaire de la région de Marrakech–Safi, le reste des patients relevait des autres régions du Maroc (Figure 3).

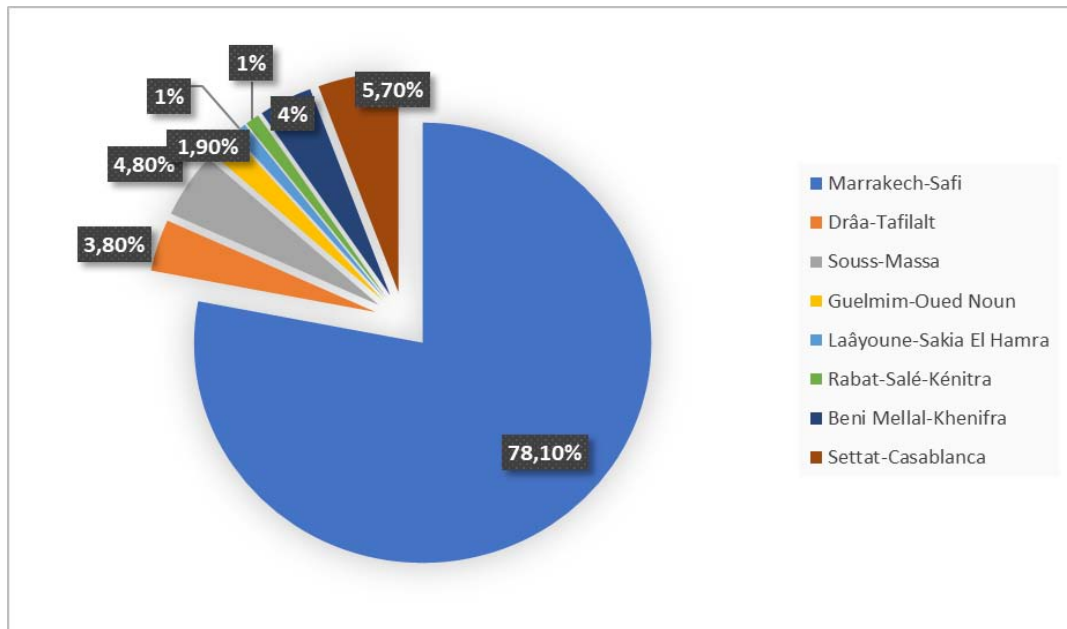


Figure 3 : Répartition des patients selon la distribution géographique.

4. Profession :

Dans notre série, 75 patients soit 83,3% de la population recrutée étaient sans activité professionnelle, tandis que 15 patients soit 16,7% de la population étudiée étaient en activité.

Tableau II : Distribution de la population selon les catégories professionnelles.

Catégorie professionnelle	Nombre de cas	Pourcentage
Sans activité professionnelle	75	83.3%
En activité professionnelle	15	16.7%

5. Statut marital :

Chez les 98 cas (81,7%) dont la situation familiale a été précisée, 60% (n=72) étaient mariés, 9,2% (n=11) étaient célibataires, 8,3% (n=10) étaient veufs et 4,2% (n=5) étaient divorcés (Figure 4).

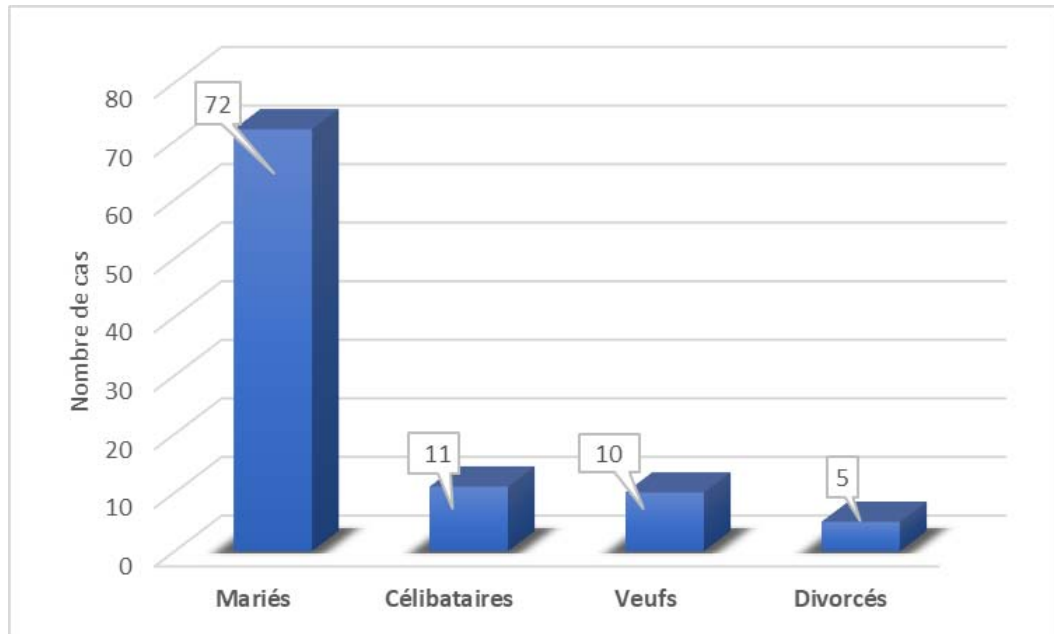


Figure 4 : Répartition des patients selon le statut marital

6. Couverture sanitaire :

Etant donné que le SGS est une maladie chronique nécessitant une prise en charge au long cours, nous nous sommes penchés sur la couverture médicale des patients.

Parmi les 101 patients dont la couverture sanitaire a été documentée, 68 cas (67,3%) étaient mutualistes, tandis que 33 patients soit 32,7% ne bénéficiaient d'aucune couverture médicale (Figure 5).

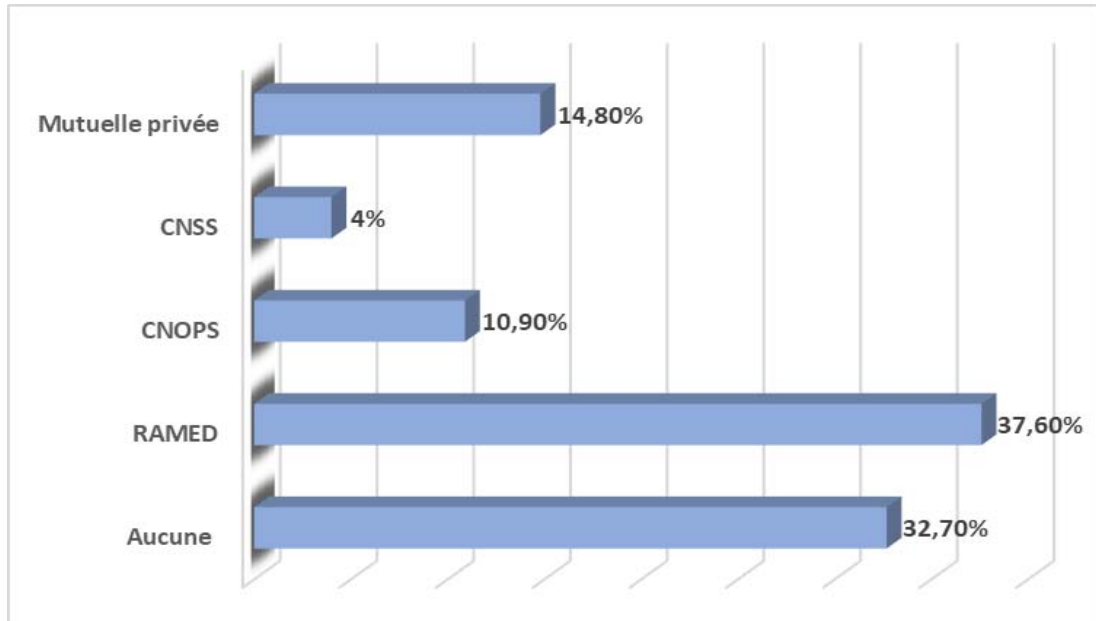


Figure 5 : Répartition des patients selon la couverture médicale

II. Données cliniques :

1. Antécédents :

1.1. Personnels :

L'association du SGS à d'autres affections auto-immunes est retrouvée chez 44 cas (37,3%) dont :

- Quatorze patients avaient une polyarthrite rhumatoïde (PR) soit 31,8%,
- Douze patients avaient un Lupus érythémateux disséminé (LEAD) soit 27,3%,
- Six patients avaient une sclérodémie systémique (ScS) soit 13,7%,
- Trois patients avaient une spondylarthrite ankylosante (SPA) soit 6,8%,
- Deux patients avaient une thyroïdite auto-immune soit 4,5%,
- Une patiente avait une cirrhose biliaire primitive (CBP) soit 2,2%.

Tableau III : Les différentes maladies auto-immunes associées au SGS chez nos patients.

Maladie auto-immune	Nombre de cas	Pourcentage
PR	14	31,8%
LEAD	12	27,3%
ScS	6	13,7%
SPA	3	6,8%
Thyroïdite auto-immune	2	4,5%
Sarcoïdose	2	4,5%
Syndrome de SHARP	2	4,5%
Hépatite auto-immune	1	2,3%
CBP	1	2,3%
Dermatomyosite	1	2,3%

Prise médicamenteuse : 64 cas (53,3%) : [28 sous corticoïdes, 20 sous immunosuppresseurs, 4 sous antipaludéens de synthèse (APS) et 3 sous biothérapie].

Infection virale : 9 cas (7,7%) : [3 cas de HVB, 2 cas de VZV, 2 cas de EBV et 2 cas de CMV. Aucun patient n'a présenté d'infection à HVC ni au VIH].

Avortements : 28 cas (31,1%) : dont 17 avortements précoces soit 73,9%, 2 avortements tardifs soit 8,7% et 4 mort fœtale in utero (MFIU) soit 17,4%.

Ménopause précoce : 3 cas (4%)

Radiothérapie : aucun patient n'a d'antécédent de radiothérapie cervico-faciale.

- Toxico-allergiques :
 - Deux patients souffraient de tabagisme passif soit 1,6%.
 - Sept patients sont allergiques au pollen.

- Chirurgicaux : 38 patients avaient des antécédents chirurgicaux, soit 33,3% : [Chirurgie gynécologique (n=19), chirurgie viscérale (n=11), chirurgie ORL (n=7), chirurgie oculaire (n=5), chirurgie orthopédique (n=5)].
- Autres :
 - Dix-sept patients sont suivis pour HTA (14,2%)
 - Dix patients sont diabétiques soit 8,3% dont 4 cas de diabète cortico-induit.
 - Cinq patientes sont suivies pour un goitre diffus.
 - Sept patients sont suivis pour une sinusite récidivante.
 - Quatre patients sont suivis pour un asthme.
 - Quatre patients sont suivis pour une cardiopathie.
 - Une patiente a un antécédent de tuberculose pulmonaire traitée et déclarée guérie.

1.2. Familiaux :

L'exploration des antécédents familiaux de nos patients était difficile par manque d'informations sur les dossiers. Néanmoins, nous n'avons pas recensé de cas de SGS familial. Par ailleurs, 8 patients ont rapporté des antécédents de maladies auto-immunes chez les apparentés de premier degré notamment :

- Deux cas de LEAD.
- Deux cas de Neuro-Behçet avec décès.
- Deux cas de rhumatisme inflammatoire chronique.
- Un cas de myasthénie.
- Un cas de thyroïdite auto-immune.

2. Manifestations cliniques :

2.1. Circonstances de découverte :

Les motifs d'admission des patients sont aussi variables et nombreux que les atteintes observées au cours du SGS avec en tête de file le syndrome sec et les polyarthralgies qui représentent respectivement 79,1% et 48,7%, suivi par ordre de fréquence décroissante par les paresthésies 11,3%, les parotidomégalies 7%, le syndrome d'Addie 1,7% et un bloc auriculo-ventriculaire congénital chez le nouveau-né d'une patiente 0,86% (Figure 6).

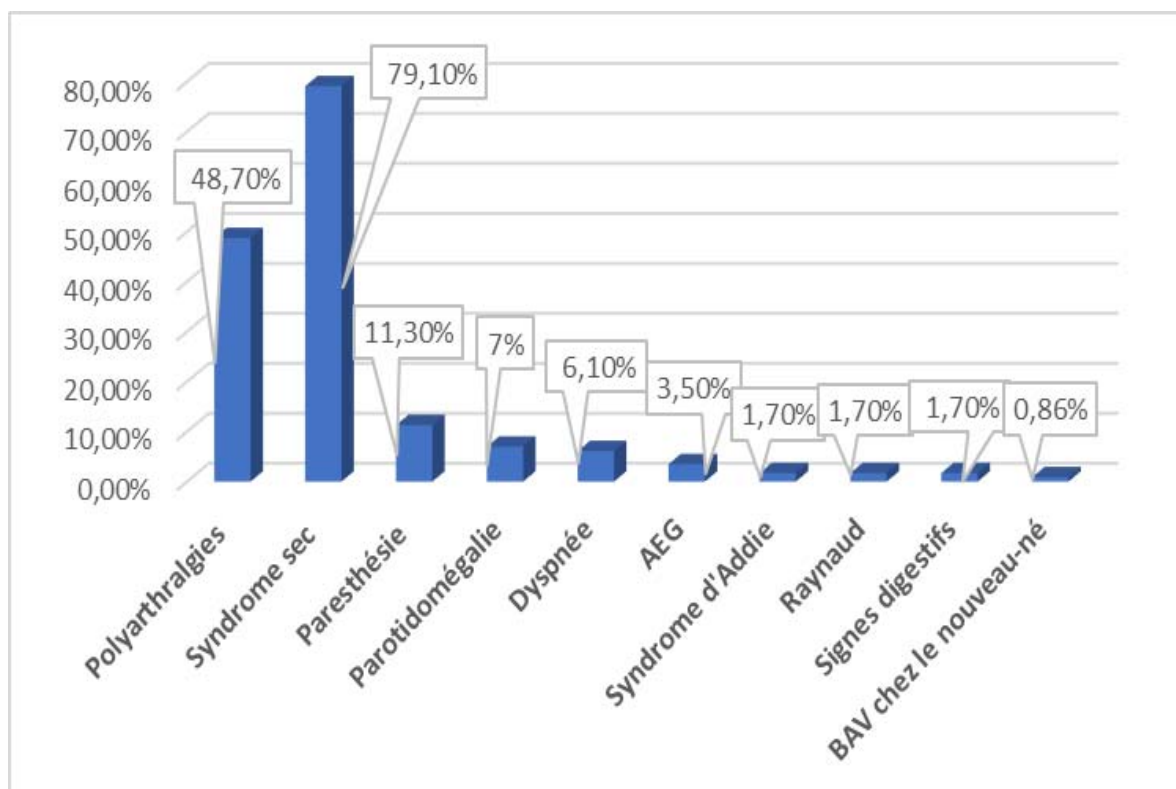


Figure 6 : Répartition des cas selon les circonstances de découverte du SGS

À noter que plusieurs associations de manifestations révélatrices ont été observées chez nos patients, dominées principalement par l'association de polyarthralgies et d'un syndrome sec révélée chez 48 cas soit 41,7%.

2.2. Délai de consultation :

La durée moyenne d'évolution avant la première consultation était de 32,45mois avec des délais variant de 3 mois à 240 mois.

Plus de la moitié des cas soit 52,2% ayant consulté au minimum 2 ans après l'apparition des signes cliniques (Figure 7).

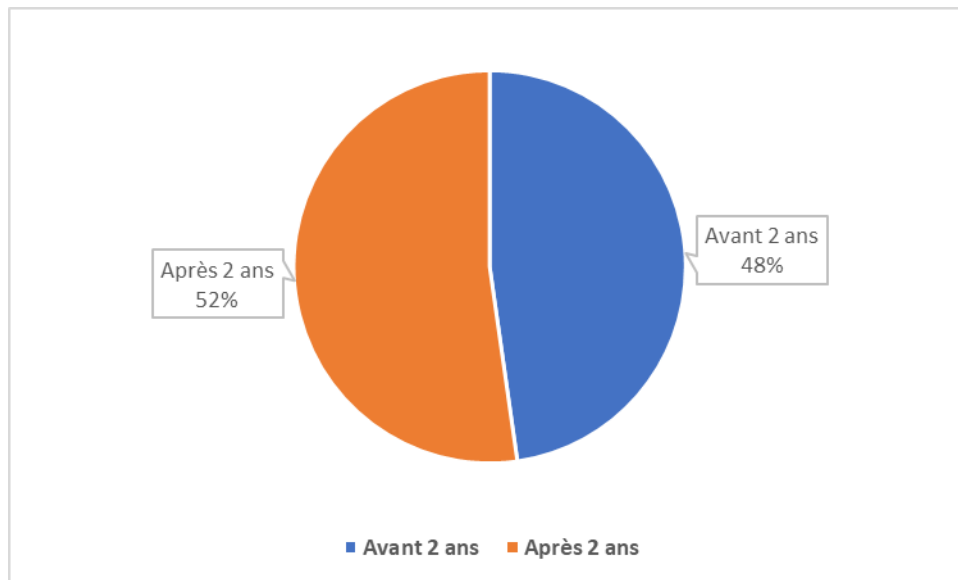


Figure 7 : Répartition des cas selon le délai diagnostique.

2.3. Signes cliniques :

a. Signes généraux :

Les signes généraux étaient notés chez 38 patients, soit 33 %. L'asthénie a été rapportée chez 30 patients (26%). L'amaigrissement était retrouvé chez 23 patients (20%), l'anorexie chez 14 patients (12,1%), la polyalgie chez 9 patients soit 7,8%, la fièvre chez 6 patients (5,2%) et les sueurs nocturnes chez 4 patients soit 3,5%. Plusieurs signes peuvent être présents chez le même patient. (Figure 8).

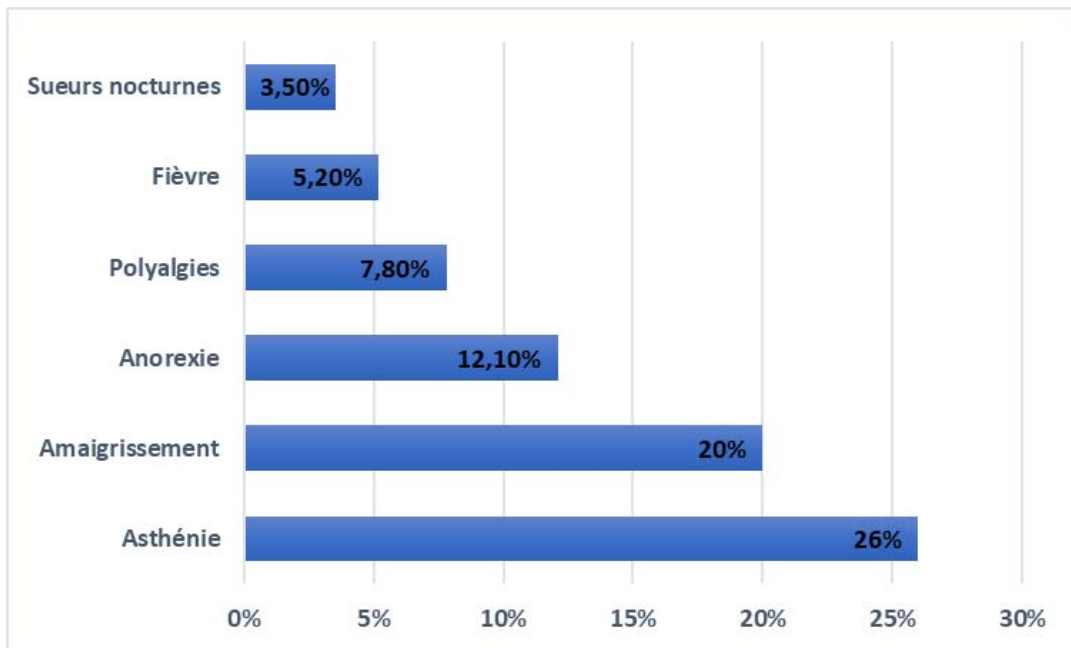


Figure 8 : Répartition des signes généraux dans notre série

b. Manifestations oculaires :

L'atteinte oculaire représente la seconde atteinte la plus fréquente dans notre série. Elle est présente chez 91,6% des cas (n=109).

La sécheresse oculaire de plus de 3 mois est la manifestation dominante puisqu'elle est retrouvée chez 107 patients soit 89,91%, suivie de la sensation de sable dans les yeux présente chez 19 patients (16%), la baisse de l'acuité visuelle chez 14 patients soit 12% et l'hyperhémie conjonctivale chez 12 patients (10%).

Les fréquences cumulées des signes oculaires retrouvés sont résumées dans le tableau IV.

Tableau IV : Répartition des manifestations oculaires chez les patients.

Manifestation oculaire	Nombre de cas	Pourcentage
Sécheresse oculaire de plus de 3 mois	107	89,9%
Sensation de sable dans les yeux	19	16%
Baisse de l'acuité visuelle	14	12%
Hyperhémie conjonctivale	12	10%
Sensation de voile dans les yeux	5	4,2%
Photophobie	4	3,4%
Prurit	3	2,5%
Douleur oculaire	3	2,5%
Sensation de brûlure ou de cuisson oculaire	2	1,7%
Utilisation des larmes artificielles plus de 3 fois par jour	2	1,7%
Larmolement	1	0,8%
Sécrétions oculaires adhérentes	1	0,8%
Paupières collées le matin au réveil	1	0,8%

c. Manifestations buccales :

L'atteinte buccale est la manifestation la plus fréquente du SGS dans notre série 94,95% (n=113) : dominée par la sécheresse buccale de plus de 3 mois présente chez 110 patients soit 92,4%. Ainsi que la parotidomégalie chez 12 patients (10%) qui est bilatérale dans 83,3% (n=10) des cas et unilatérale dans 16,7% (n=2).

Le Tableau V montre les différents types d'atteintes buccales.

Tableau V : Répartition des manifestations buccales chez les patients.

Manifestations buccales	Nombre de cas	Pourcentage
Sécheresse buccale de plus de 3 mois	110	92,4%
Parotidomégalie	12	10%
Consommation fréquente de liquide pour avaler les aliments secs	11	9,2%
Caries récidivantes	10	8,4%
Langue sèche	7	5,9%
Dysgueusie	5	4,2%
Trouble de déglutition	4	3,3%
Muqueuse sèche	4	3,3%
Trouble de l'élocution	3	2,5%
Infections buccales à répétition	2	1,7%
Déchaussement dentaire	1	0,8%
Mauvais ajustement des prothèses dentaires	1	0,8%

d. Manifestations ostéoarticulaires :

Les manifestations ostéoarticulaires étaient présentes chez 91 patients soit 75,8%, représentant la troisième atteinte la plus fréquente.

Les polyarthralgies inflammatoires étaient retrouvées chez 87 patients (72,5%) et l'arthrite chez 6 patients (5%). La répartition des types d'articulations atteintes est rapportée dans le tableau VI.

Tableau VI : Répartition des types d'articulations atteintes dans notre série.

Manifestations articulaires	Arthralgies	Arthrites
Genou	57	2
Poignet	45	1
Cheville	38	3
Coude	34	0
IPP	29	0
Epaule	24	0
Hanche	20	0
Sacro-iliaque	15	0
IPD	15	0
MCP	15	0

e. Manifestations respiratoires :

Elles sont présentes dans 37 cas, soit 30,8%. Les signes cliniques étaient : une dyspnée dans 78,4% des cas (stade 2 dans 74,1% des cas), une toux dans 59,5% des cas (sèche dans 71,4% des cas), une douleur thoracique dans 16,2% des cas et des hémoptysies dans 2,7% des cas. Nous avons noté un syndrome d'épanchement pleural dans 8,1% des cas. (Tableau VII).

Tableau VII : Répartition des patients selon les signes pleuropulmonaires.(N=37)

Signes pleuropulmonaires	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Dyspnée	29	78,4%
Toux	22	59,5%
Douleur thoracique	6	16,2%
Syndrome d'épanchement	3	8,1%
Hémoptysie	1	2,7%

f. Manifestations musculaires :

L'atteinte musculaire est présente dans 14,2% des cas. Les fibromyalgies sont rapportées chez 14,2% des cas, et un déficit musculaire segmentaire est noté dans 2,5% des cas.

g. Manifestations rénales :

L'atteinte rénale concerne 7,5% de nos patientes (n=9). Le syndrome œdémateux est présent dans 55,6% des cas (n=5). La protéinurie à la BU est présente dans 66,7% des cas (n=6). L'HTA est présente dans 22,22% des cas (n=2).

Les fréquences cumulées des signes cliniques rénaux sont résumées dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Répartition des patients selon les signes cliniques rénaux.

Atteinte rénale	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Syndrome œdémateux	5	55,6%
Protéinurie à la BU	6	66,7%
HTA	2	22,22%

h. Manifestations neurologiques :

Sur les 44 malades (soit 36,7% de la population étudiée) qui avaient des manifestations neurologiques, l'atteinte consistait en une neuropathie périphérique chez 26 patients (59,1%) (Figure 9), des céphalées chroniques chez 10 patients (22,7%), un syndrome tétrapyramidal chez 5 patients (11,4%), des convulsions chez 3 patients (6,8%), un vertige et une névralgie du nerf facial chez 2 patients chacun (soit 4,5%) et un syndrome méningé et une névralgie du trijumeau chez 1 patient chacun (2,3%).

Les types de manifestations neurologiques sont mentionnés dans le tableau IX.

Tableau IX : Répartition des signes neurologiques chez les patients de notre série.

Manifestations neurologiques	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Neuropathie périphérique	26	59,1%
Céphalées chroniques	10	22,7%
Syndrome tétrapiramidal	5	11,4%
Convulsions	3	6,8%
Vertige	2	4,5%
Néuralgie du nerf facial	2	4,5%
Néuralgie du trijumeau	1	2,3%
Syndrome méningé	1	2,3%

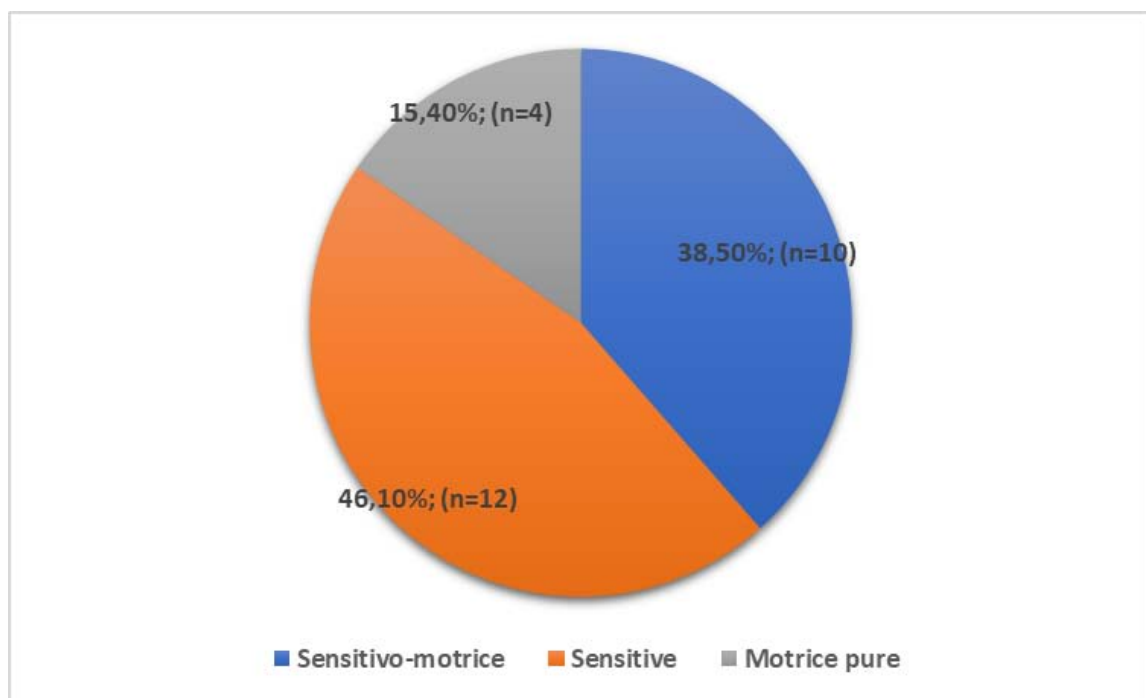


Figure 9 : Répartition des différents types de neuropathie périphérique selon les cas.

i. Manifestations psychiatriques :

Les manifestations psychiatriques étaient présentes chez 9 patients (7,5%), dominées par la dépression dans 5 cas (55,6%) suivis par l'association de trouble dépressif et trouble anxieux chez 3 cas (33,3%). L'anxiété a été retrouvée chez 1 patiente (11,1%) (Figure 10).

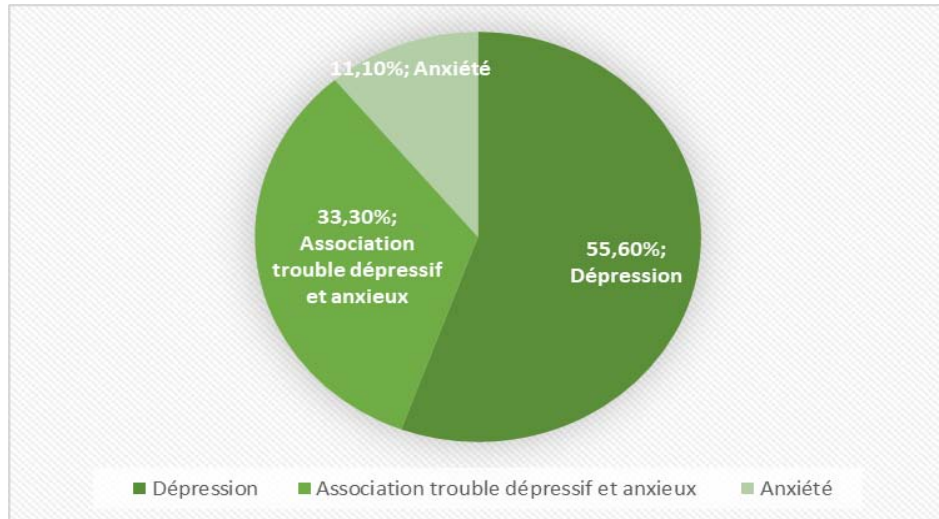


Figure 10 : Répartition des différents signes psychiatriques selon les cas.

j. Manifestations gynécologiques :

Quatre patientes ont rapporté la présence de manifestations gynécologiques soit 3,3%. Représentées par la sécheresse vulvaire 50% et la dyspareunie 50% (Figure 11).

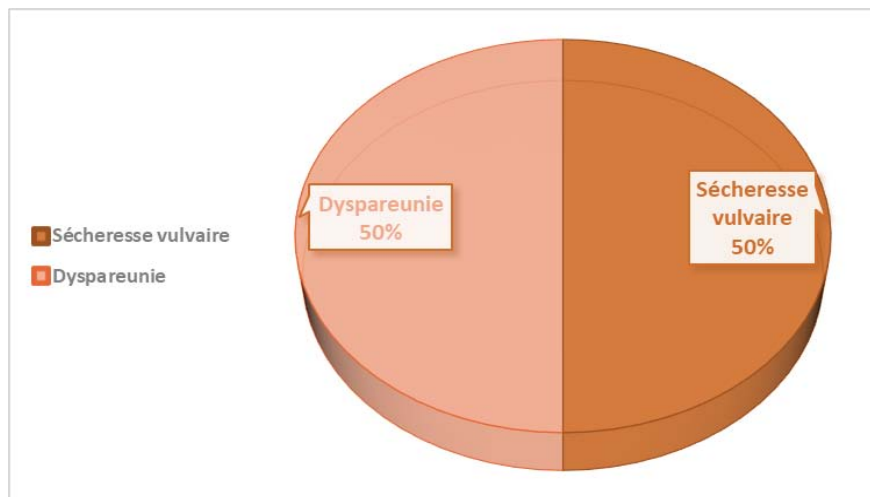


Figure 11 : Représentation des manifestations gynécologiques chez nos patientes.

k. Manifestations hématologiques :

Seize patients présentaient une atteinte hématologique (Tableau X), ce qui représente une fréquence de 13,3%. Sur le plan clinique, on a retrouvé : des adénopathies dans 12 cas (75%) et un syndrome anémique et une splénomégalie dans 4 cas chacun (soit 25%).

Tableau X : Répartition des cas selon les principaux signes hématologiques (n=16).

Signes hématologiques	Nombre de cas	Pourcentage
Syndrome anémique	4	25%
Adénopathies	12	75%
Splénomégalie	4	25%

l. Manifestations digestives :

L'atteinte digestive a été notée dans 18,3% des cas (22 patients). Les différents types d'atteinte observés sont (Figure 12) :

- Douleurs abdominales diffuses (dans 14 cas, soit 63,6%)
- Constipation (dans 5 cas, soit 22,7%)
- Hépatomégalie (dans 3 cas, soit 13,6%)
- Dysphagie et dyspepsie (dans un cas, soit 4,5%)

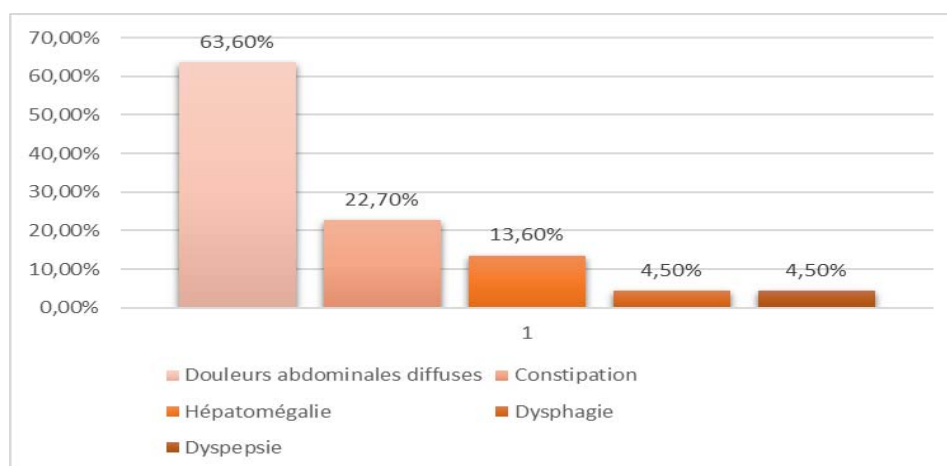


Figure 12 : Répartition des patients selon les différents types d'atteinte digestive (n=22).

m. Manifestations cardiaques :

L'atteinte cardiaque était observée chez 10 patients (8,3%) (Figure 13). Les signes cliniques étaient des palpitations dans 4 cas, un assourdissement des bruits cardiaques chez 3 patients, un souffle diastolique chez 2 patients et des signes d'insuffisance cardiaque droite chez 1 patiente.

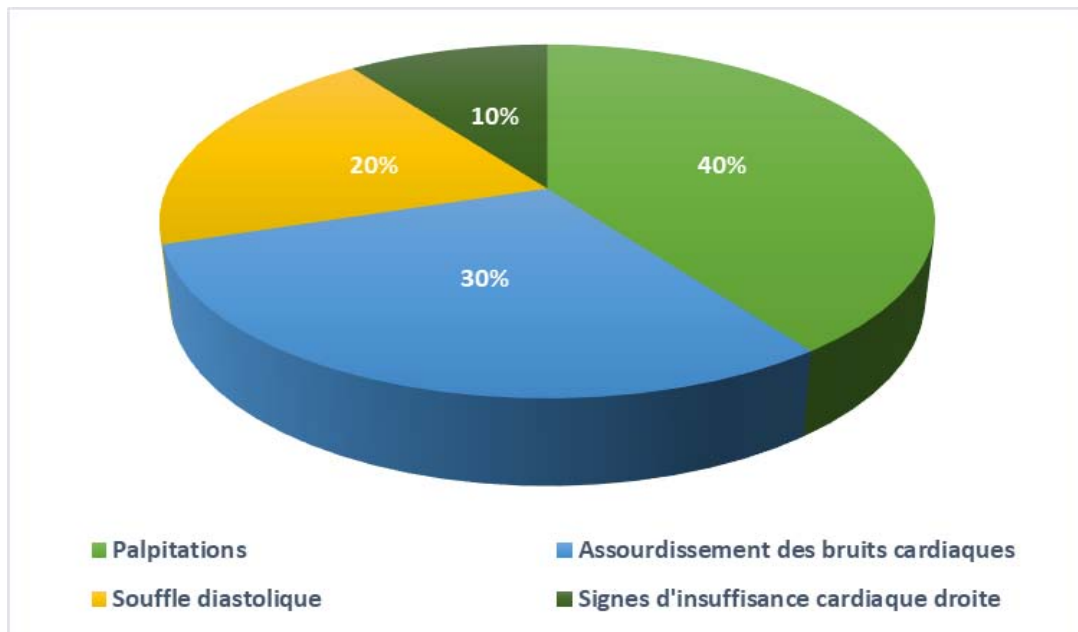


Figure 13 : Répartition des patients selon l'atteinte cardiaque (n=10).

n. Autres manifestations:

Diverses autres manifestations cliniques ont été retrouvées chez 11 patients (9,1%).

Tableau XI : Fréquence des autres manifestations cliniques selon les cas.

Autres manifestations cliniques	Nombre de cas
Baisse de l'audition	7
Goitre	5
Xérorhinie	3

o. Examen ophtalmologique :

Une exploration du syndrome sec oculaire a révélé une sécheresse oculaire objective chez 92 patients soit 76,7%. La répartition des examens effectués et leurs résultats étaient comme suit :

- Un test de Schirmer positif dans 91,3% (n=84) avec des valeurs variables allant de 2 à 5 millimètres.
- Les autres tests notamment le rose Bengale et le vert de Lissamine ne sont pas disponibles au service de l'ophtalmologie.
- Un test à la fluorescéine objectivant une kératite ponctuée superficielle dans 19,56%.
- Un Break-Up Test (BUT) anormal chez 34 patients (37%) avec des valeurs variables allant de 3 à 8 secondes (la valeur normale du BUT est supérieure à 10 secondes).

Par ailleurs, l'examen ophtalmologique, a objectivé une altération du champ visuel et de la vision des couleurs chez 10 patients, une vascularite rétinienne chez 1 patient, une atteinte axonale avec une atrophie optique chez 1 patient, une neuropathie optique bilatérale chez 5 patients et une pupille d'Addie chez 2 patients.

p. Examen cutanéomuqueux :

Sur 120 malades recensés, 45 (37,5%) avaient développés des manifestations dermatologiques. Les manifestations cutanéomuqueuses étaient dominées par la photosensibilité (31,11%) suivie par la chute de cheveux (24,44%), la peau sèche (24,44%), l'alopecie (22,22%), le phénomène de Raynaud (15,55) et le purpura (6,66%).

Les fréquences cumulées de la totalité des signes cliniques cutanéomuqueux retrouvés sont résumées dans le tableau XII.

Tableau XII : Répartition des cas selon les principales manifestations dermatologiques.

Atteinte cutanéomuqueuse	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Photosensibilité	14	31,11%
Chute de cheveux	11	24,44%
Peau sèche	11	24,44%
Alopécie	10	22,22%
Sclérodactylie	9	20%
Phénomène de Raynaud	7	15,55%
Erythème malaire	7	15,55%
Aspect lifté du visage	4	8,88%
Purpura	3	6,66%
Lésion érosive des muqueuses	3	6,66%
Erythème noueux	2	4,44%
Nodules	2	4,44%
Livedo	1	2,22%

III. Données paracliniques :

1. Bilan inflammatoire :

Le syndrome inflammatoire était observé chez 101 patients (85,6%).

Le bilan inflammatoire avait montré une élévation de la vitesse de sédimentation dans 84,2% des cas : supérieure à 50 mm à la première heure dans 45,5% (n=46) et supérieure à 100 mm à la première heure dans 11,9% des cas (n= 12).

La protéine C réactive dosée chez 106 patients était positive dans 45 cas (42,5%), comprise entre 6 et 40 mg/l chez 32 patients (30,2%) et supérieure à 40 mg/l chez 13 patients (12,3%).

L'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) était demandée chez 78 patients. Elle était normale dans 39 cas. Cependant, elle a objectivé une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 33 cas (42,3%) et une hyperBéta2-microglobulinémie dans 15 cas (19,2%) (Tableau XIII).

Tableau XIII : Résultats de l'EPP sérique chez nos patients (n=78)

Résultats	Nombre de cas	Pourcentage
Hypergammaglobulinémie polyclonale	33	42,3%
HyperBéta2-microglobulinémie	15	19,2%
Normale	39	50%

2. Bilan immunologique :

Les AAN, recherchés chez 103 patients, étaient positifs chez 62 d'entre eux (60,2%).

Les AC anti SSA, recherchés chez 90 patients, étaient positifs chez 43 d'entre eux (47,77%). Les AC anti SSB, recherchés chez 90 patients, étaient positifs dans 20 cas (22,22%).

Les anticorps anti-ADN natifs étaient positifs chez 13 patients (18%) et les anti-Sm chez 6 patients (9,4%). Les anti-cardiolipines étaient positifs chez 1 patiente (6,2%), les anti-B2GP1 chez 3 patientes (17,6%). Les AC anti CCP, étaient positifs dans 11 cas (23,4%). Les facteurs rhumatoïdes (FR), recherchés chez 43 patients, étaient positifs chez 16 d'entre eux (37,2%) (Tableau XIV).

Tableau XIV : Répartition des patientes selon les anomalies immunologiques.

Bilan immunologique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Ac antinucléaires	62	60,2%
Ac anti-SSA	43	47,77%
Ac anti-SSB	20	22,22%
Ac anti-Sm	6	9,4%
Ac anti-ADN natifs	13	18%
Ac anti-cardiolipines	1	6,2%
Ac anti-B2GP1	3	17,6%
Ac anti-CCP	11	23,4%
FR	16	37,2%

3. Exploration du syndrome sec buccal :

La BGSA a été faite chez 118 patients. Elle a objectivé des anomalies chez 117 d'entre eux, dont plus de la moitié avaient un stade 4 et plus du 1/4 avaient un stade 3 selon la classification de Chisholm et Mason (Figure 14).

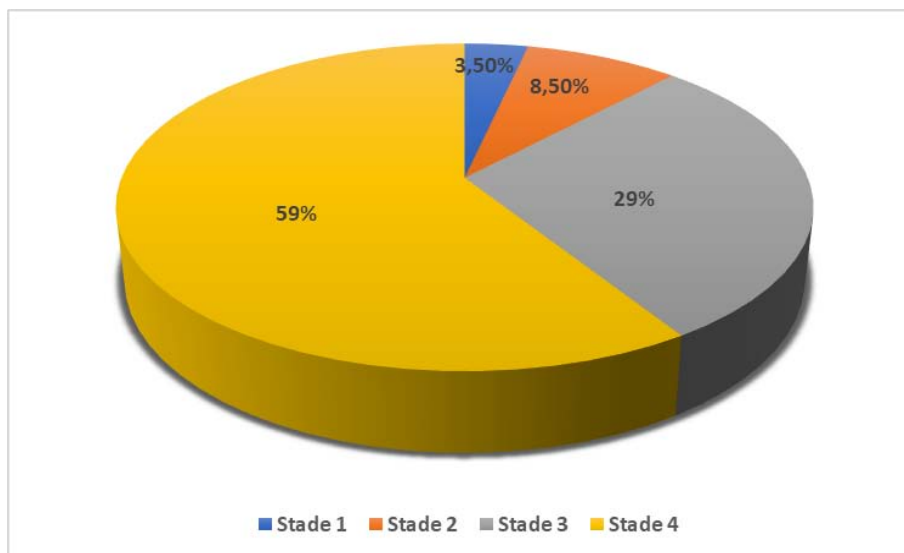


Figure 14 : Répartition des patients selon le résultat de la BGSA.

L'échographie parotidienne a été réalisée chez 14 patients (11,6%). Elle avait objectivé un changement de structure des glandes parotides chez 9 patients (64,28%).

Le flux salivaire n'a été réalisé chez aucun patient de notre série.

4. Hémogramme :

La numération formule sanguine avait objectivé une anomalie dans 44 cas (37,3%) : Elle était dominée par l'anémie retrouvée chez 33 patients (28%), suivie par la lymphopénie retrouvée chez 14 patients (12%), la leucopénie chez 10 patients (8,5%), la neutropénie et la thrombopénie retrouvées respectivement chez 6 (5%) et 4 patients (3,4%) (Tableau XV).

Tableau XV : Répartition des cas selon les différentes atteintes hématologiques (n=44).

Atteinte hématologique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Anémie	33	28%
Lymphopénie	14	12%
Leucopénie	10	8,5%
Neutropénie	6	5%
Thrombopénie	4	3,4%

5. Bilan rénal :

L'atteinte rénale était présente chez 11 patients (9,2%) au plan paraclinique : une élévation de la créatinémie était retrouvée chez 7 patientes soit 8,5% des cas, avec un maximum de 53,5mg/l.

Concernant la protéinurie de 24h, elle est positive dans 11 cas soit 13,75%. L'association d'une protéinurie à une insuffisance rénale était retrouvée chez 6 patients (7,5%).

La ponction–biopsie rénale (PBR) a été réalisée chez 10 patients, objectivant une glomérulonéphrite lupique chez 4 patients, une néphropathie tubulo–interstitielle, une glomérulonéphrite membrano–proliférative et des lésions glomérulaires minimales chez 2 patients chacune.

6. Bilan radiologique :

L'atteinte articulaire était retrouvée chez 43 patients (36,1%), décrite comme suit :

Tableau XVI : Fréquence des différentes atteintes articulaires selon les cas

Atteinte articulaire	Nombre de cas	Pourcentage (%)
<u>Radiographie du poignet :</u>		
Normale	52	68,4%
Déminéralisation en bande des mains	19	25%
Pincement articulaire des mains	3	3,9%
Chondropathie radiocarpienne	1	1,3%
Erosion osseuse des mains	1	1,3%
<u>Radiographie de la cheville :</u>		
Normale	55	73,3%
Déminéralisation des pieds	14	18,7%
Erosion osseuse des pieds	3	4%
Pincement articulaire	3	4%
<u>Autres radiographies :</u>		
Normales	24	53,3%
Déminéralisation diffuse	8	17,8%
Pincement coxofémoral	5	11,1%
Sacroiléite	4	8,9%
Arthrose lombaire	2	4,4%
SI larges	1	2,2%
Chondropathie fémorotibiale	1	2,2%

L'ostéodensitométrie était demandée chez les 32 patients et avait retrouvé une ostéopénie et/ ou une ostéoporose chez environ 59,4% des patients (n=19).

7. Exploration pulmonaire :

L'atteinte respiratoire était retrouvée chez 42 patients (35,3%).

Au plan paraclinique, la radiographie thoracique a été systématiquement réalisée et complétée si besoin par une tomodensitométrie thoracique. La radiographie thoracique était anormale chez 33 patients (37,5%), objectivant une pleurésie dans 3 cas (3,4%) et un syndrome interstitiel dans 25 cas (28,4%), une pneumonie dans 2 cas, des ADP médiastinales dans 2 cas et un syndrome bronchique chez 1 patient.

La TDM thoracique pratiquée chez 43 patients était anormale chez 32 patients (74,4%) (Figure 15).

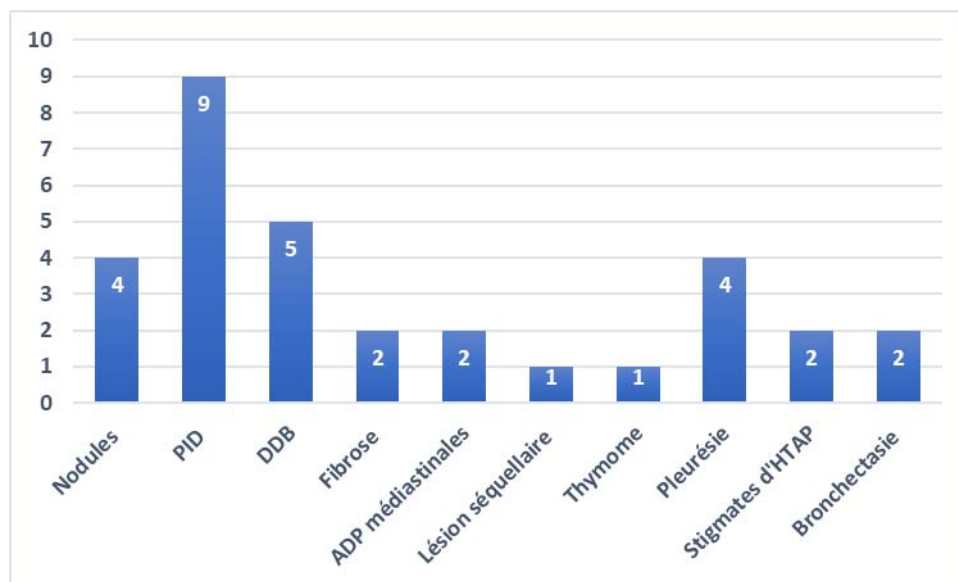


Figure 15 : Répartition des anomalies de la TDM thoracique chez les patients.

L'exploration fonctionnelle respiratoire réalisée chez 26 patients, a objectivé un syndrome restrictif, un syndrome obstructif et une atteinte des petites voies aériennes dans 12, 4 et 3 cas respectivement.

La biopsie pulmonaire réalisée dans 3 cas a objectivé 2 PINS (Pneumopathie interstitielle non spécifique) et 1 LIP (Pneumopathie interstitielle lymphocytaire).

8. Exploration neurologique :

L'atteinte neurologique a été observée chez 40 des 44 patients symptomatiques (90,9%).

La TDM cérébrale, réalisée chez 10 patients (22,7%), était anormale chez 4 d'entre eux (40%) (2 AVC ischémiques et 2 atrophies cérébrales).

L'IRM cérébrale, réalisée chez 30 patients (68,1%), était anormale chez 23 d'entre eux (76,7%) (Figure 16).

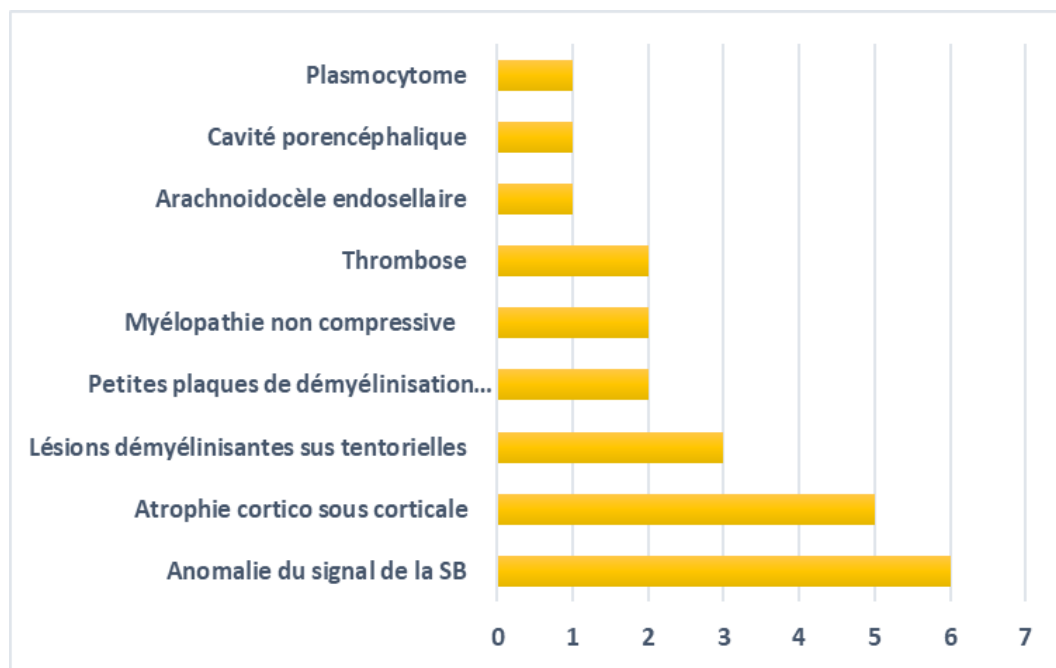


Figure 16 : Répartition des atteintes neurologiques centrales à l'IRM selon les cas

L'EMG, réalisé chez 44 patients (100%), était pathologique dans 30 cas (68,1%) dont 15 avaient une atteinte centrale associée (Tableau XVII).

Tableau XVII : Répartition des types d'atteintes du SNP à EMG selon les cas.

Type d'atteinte à l'EMG	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Atteinte axonale neurogène des 4 membres	15	50%
Polyneuropathie multiple axonale des MI	4	13,3%
Polyneuropathie mixte des membres inférieurs	3	10%
Syndrome du canal carpien	2	6,7%
Polyneuropathie mixte des membres supérieurs	2	6,7%
Atteinte radiculaire aux MI	1	3,3%
Atteinte myogène	8	26,7%

A noter que 5 patients avaient une atteinte axonale neurogène des 4 membres associée à une atteinte myogène sur l'EMG.

La ponction lombaire, réalisée chez 17 patients (38,6%), était anormale dans 2 cas (11,7%) : un cas de pléiocytose lymphocytaire et un cas de synthèse intrathécale d'IgG.

9. Exploration digestive :

L'atteinte digestive a été notée dans 23% des cas (27 patients).

La cytolysé hépatique a été retrouvée chez 10 patients, soit 9%.

Grâce à l'échographie abdominale, nous avons retrouvé une stéatose hépatique chez 7, une hépatomégalie et une splénomégalie chez 2 cas chacune, de multiples ganglions mésentériques calcifiés dans 2 autre cas et un angiome chez 1 patiente.

La TDM abdomino-pelvienne a objectivé une colite inflammatoire chez 2 patients, une pancréatite chronique chez 2 patients également (soit 1,7%) et une cirrhose hépatique au stade d'http chez 1 patiente.

Réalisée chez 19 patients, la FOGD se révéla anormale chez 14 patients dont 13 avaient une atteinte gastrique à type de gastrite chronique. Une œsophagite a été retrouvée chez 1 patient.

Une hépatite chronique (1 cas) et une CBP (1 cas) ont été présentes à la ponction biopsie du foie.

10. Exploration cardiaque :

Au plan paraclinique, l'électrocardiogramme (ECG) était réalisé chez 68 patients. La majorité était en rythme sinusal régulier. Cependant, une ACFA était notée chez 1 patiente.

L'échocardiographie transthoracique était également réalisée chez 57 patients. Cette dernière a objectivé une anomalie dans 9 cas (15,8%). L'atteinte cardiovasculaire était dominée par une dysfonction du ventricule gauche avec diminution de FEVG dans 4 cas (7%), suivie par une péricardite dans 3 cas (5,3%) et une HTAP dans 2 cas (3,5%) (Figure 17).

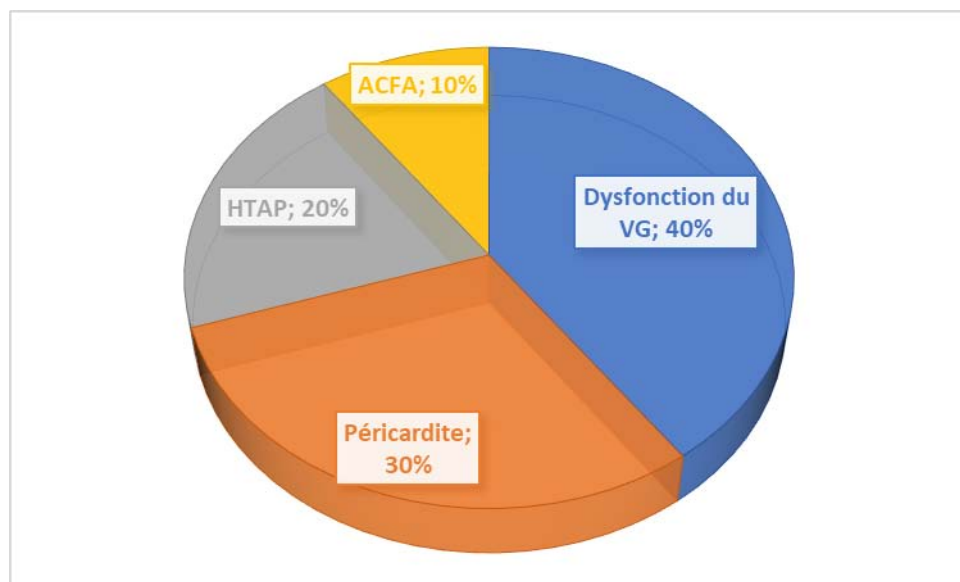


Figure 17 : Répartition des patients selon les principales atteintes cardiaques (n=10).

11. Autres explorations :

- L'ionogramme, réalisé chez la quasi-totalité des patients (106), est revenu avec des troubles dans 8 cas soit 7,5% réparties comme suit :
 - Hypercalcémie dans 3 cas
 - Hypocalcémie dans 2 cas

- Hypokaliémie dans 1 cas
- Hyponatrémie dans 1 cas
- Le bilan thyroïdien était réalisé chez 68 patients :
 - Hypothyroïdie dans 4 cas
 - Hyperthyroïdie dans 2 cas
 - Thyroïdite auto-immune dans 2 cas

Le dosage de la CPK réalisé chez 97 patients, s'est révélé anormale dans 5 cas (5,1 %) avec des valeurs allant de 2 à 5 fois la normale.

La biopsie musculaire a révélé une myosite interstitielle chez 6 patients.

IV. Diagnostic retenu :

1. SGS primitif :

Notre série a comporté 85 patients classés SGSp, soit 71% des cas de SGS recensés.

Chez les patients atteints de SGSp, il y'avait 9 associations avec des maladies auto-immunes (Figure 18) :

- SGSp et SPA chez 3 cas
- SGSp et thyroïdite d'Hashimoto chez 2 cas.
- SGSp et sarcoïdose chez 2 cas
- SGSp et CBP chez 1 cas
- SGSp et hépatite auto-immune chez 1 cas

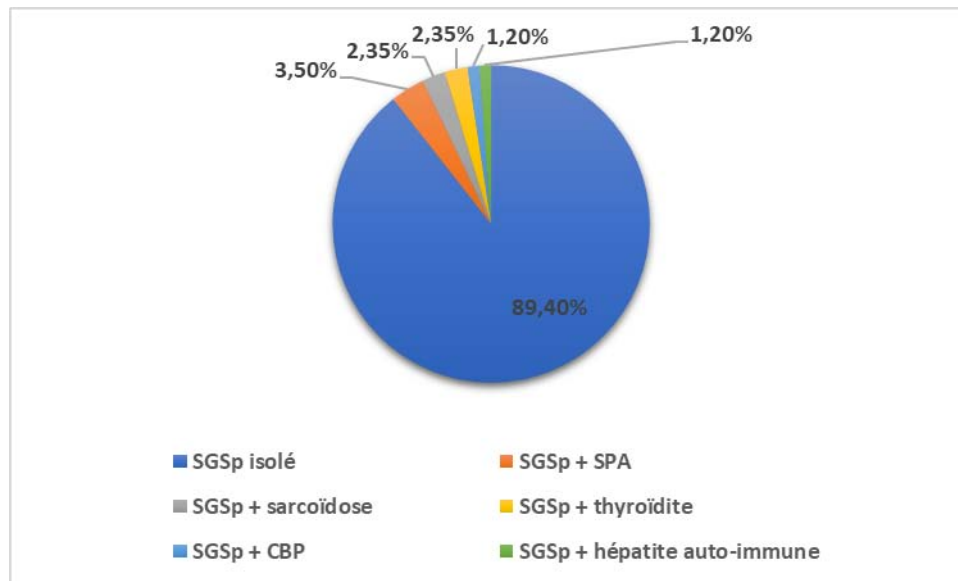


Figure 18 : Répartitions des cas de SGSp selon leurs associations avec des maladies auto-immunes

2. SGS secondaire :

Par ailleurs, 35 patients ont été classés SGSs, soit 29% des cas.

Tableau XVIII : Répartition des patients selon les pathologies associées

Pathologies associées	Nombre de cas	Pourcentage (%)
PR	13	37%
LEAD	12	34,3%
ScS	5	14,3%
Syndrome de SHARP	2	5,7%
Sclérodemie + polymyosite	1	2,9%
PR + Lupus	1	2,9%
Dermatomyosite	1	2,9%

V. Activité de la maladie : score (ESSDAI) Sjogren's syndrome disease activity index :

Selon le score de l'activité ESSDAI (Annexe 3), nous avons pu calculer l'activité de la maladie chez 65 patients : 23 patients (35,4%) avaient une activité faible, 17 patients (26,1%) avaient une activité modérée et 25 patients (38,5%) avaient une activité élevée (Tableau XIX).

Tableau XIX : répartition des patients selon le score ESSDAI.

Score ESSDAI	Nombre de cas	Pourcentage
Activité faible	23	35,4%
Activité modérée	17	26,1%
Activité élevée	25	38,5%

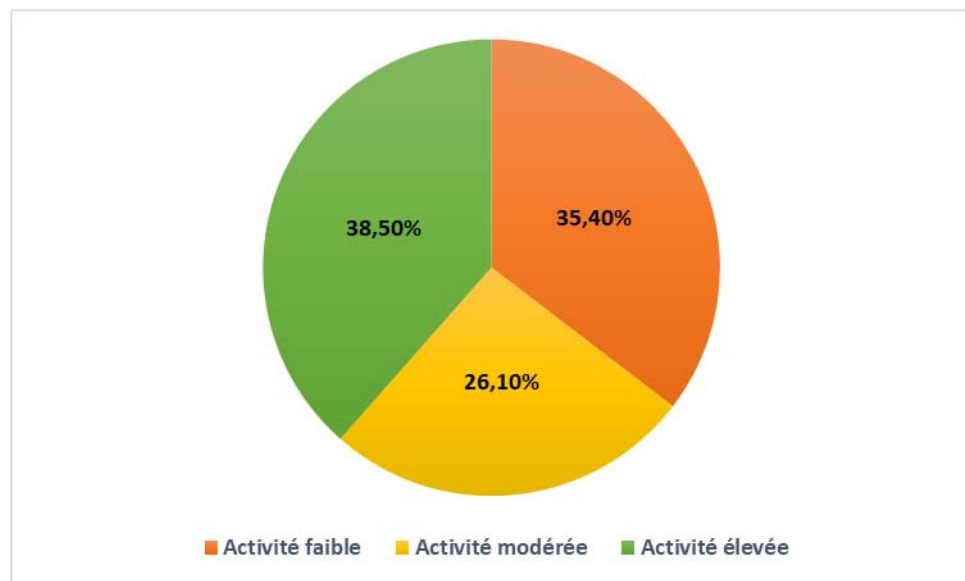


Figure 19 : Répartition des patients selon le score ESSDAI.

VI. Traitement :

Le traitement du SGS avait fait appel d'une part aux moyens non médicamenteux entre autres l'éducation thérapeutique et les mesures hygiéno-diététiques et d'autres parts aux traitements pharmacologiques. Concernant les moyens non médicamenteux, l'adhésion des malades à ces moyens thérapeutiques n'était pas bien éclaircie sur les dossiers médicaux.

1. Traitement symptomatique :

Quatre-vingt-huit patients ont reçu un traitement symptomatique pharmacologique en plus des règles hygiéno-diététiques, conseillés à tous les patients.

Concernant la sécheresse vulvaire et cutanée, 4 patients avaient eu un traitement symptomatique sous forme de : crème lubrifiante et crème hydratante.

1.1. Traitement de la xérophtalmie :

Reçu par 74 patients, le traitement symptomatique de la xérophtalmie était sous forme de :

- Larmes artificielles et gels ophtalmiques : 71 cas
- Chlorhydrate de Pilocarpine : 3 cas

1.2. Traitement de la xérostomie :

Reçu par 42 patients, le traitement symptomatique de la xérostomie était sous forme de :

- Substitut salivaire : 12 cas
- L'anétholtrithione : 12 cas
- Chlorhydrate de Pilocarpine : 12 cas
- Bromhexine : 6 cas

1.3. Traitement de la douleur :

Quarante-sept patients ont nécessité le recours un traitement antalgique réparti comme suit :

- Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) : 28 cas
- Antalgiques simples : 18 cas
- Prégabaline : 12 cas
- Duloxétine (IRSS) : 5 cas
- Amitriptyline : 1 cas
- Clonazépam : 1 cas

A noter que 15 patients ont reçu une association d'antalgiques vu la sévérité de la douleur.

2. Traitement de fond :

Dans notre série, le traitement de fond, administré chez 107 patients, reposait principalement sur la corticothérapie orale à la dose de 1mg/kg/jour puis dégression progressive, les antipaludéens de synthèse à la dose de 400 mg/j en 2 prises, une série de 3 bolus de Méthylprédnisolone pendant 3 jours à la dose de 15 mg/kg/jour relayée par la voie orale, Méthotrexate à raison de 25mg/semaine et des bolus mensuels ou trimestriels de Cyclophosphamide pendant 6 mois à 1 an , en raison essentiellement d'une atteinte pulmonaire évolutive et/ou atteinte neurologique associée ou non à une autre atteinte grave.

2.1. Corticothérapie :

Le traitement du SGS avait fait appel à la corticothérapie systémique chez 69 patientes (64,5%).

La corticothérapie seule a été administrée dans un premier temps chez 13 patients (19%) par voie orale, avec des doses allant de 0,5 à 1 mg/Kg/j, selon la sévérité de la maladie et le type d'atteinte, puis dégression progressive après stabilisation jusqu'à une dose minimale efficace.

Une série de 3 bolus de Méthylprédnisolone pendant 3 jours à la dose de 15 mg/kg/jour relayée par la voie orale a été administré chez 6 patients.

2.2. Antipaludéens de synthèse :

Les APS en tant que traitement de fond étaient prescrits chez 76 patientes, soit 71%. Ces derniers ont été arrêtés chez 10 patients vu la dégradation du champ visuel (13,1%). Ils ont été administrés à dose de 400mg/j seul (35 cas) et associés aux corticoïdes à dose de 200 mg/j, moyennant une durée de 3 ans.

2.3. Immunosuppresseurs :

Le traitement immunosuppresseur d'attaque a été administré à 33 patientes, soit 30,8%. Il avait fait appel essentiellement au Cyclophosphamide (6 bolus mensuels suivis de 6 bolus trimestriels) prescrit chez 14 patients (42,5%). Le Méthotrexate était le traitement d'attaque chez 16 patients (48,5%), la sulfasalazine chez 2 patients (6%) et l'azathioprine (100 mg/j) chez 1 patiente (3%).

Les indications étaient réparties comme suit :

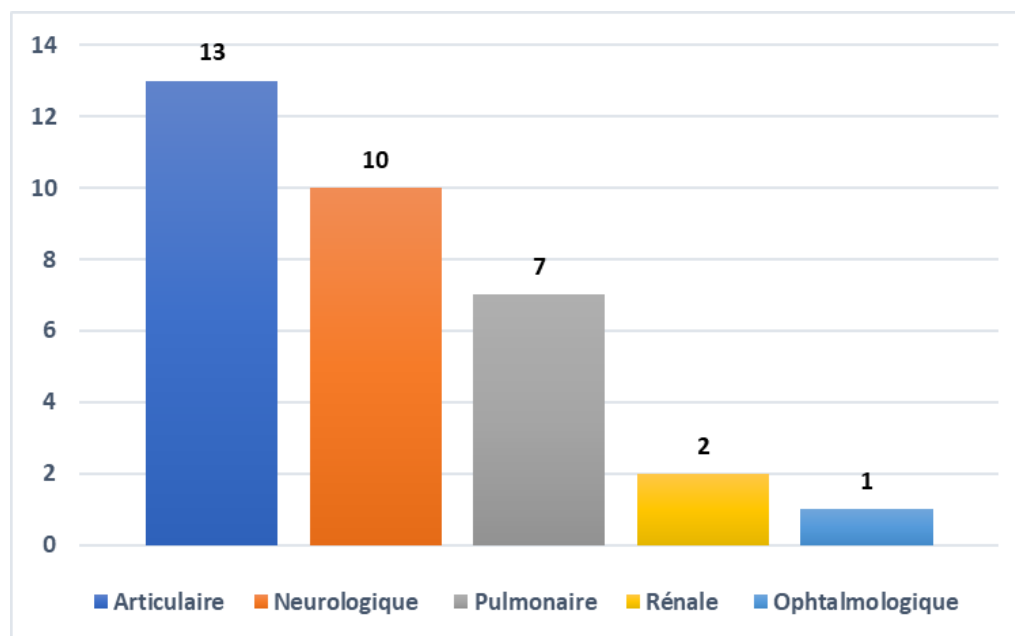


Figure 20 : Répartition du recours aux immunosuppresseurs selon les indications

2.4. Biothérapies :

Une prescription de Biothérapie a été notée chez 4 patients (12,5%). L'Etanercept (anti-TNF alpha) a été administré chez 2 patients (atteinte pulmonaire et atteinte rénale) à dose de 50mg/semaine, le Mabthéra (Rituximab) chez 1 patient (atteinte neurologique) à dose de 375mg/m² soit 690mg/j (2 cycles : 2016 et 2020) et l'Actemra (Tocilizumab) (atteinte articulaire avec PR associée) chez 1 patiente à dose de 560 mg.

2.5. Associations :

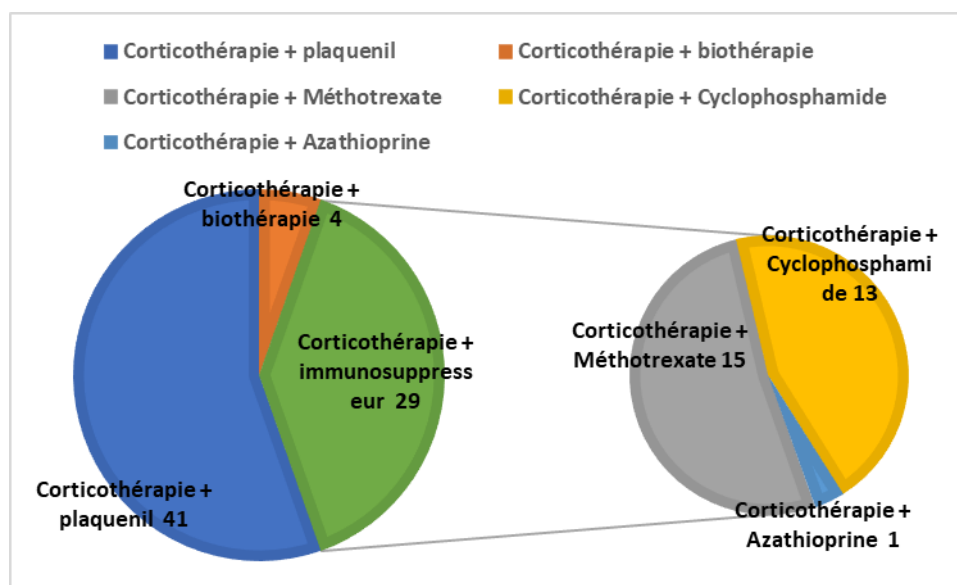


Figure 21 : Répartition des patients selon les associations thérapeutiques

3. Autres traitements :

Le traitement adjuvant (mesures associées) à la corticothérapie a été prescrit chez tous les patients.

Une supplémentation en vitamine D et en calcium, ainsi que la prescription de biphosphonate et une mise en place d'une stratégie d'épargne cortisonique sont conseillées chez les patients ostéoporotiques.

Un traitement adjuvant au méthotrexate : supplémentation en acide folique a été également prescrit.

VII. Suivi du patient/Evolution :

1. Rémission :

Nous avons obtenu une rémission complète chez 54 patients (45%) et une rémission partielle chez 50 patients (42%). En revanche, nous n'avons pas pu recenser la rémission (donnée non retrouvée) chez 16 patients (13%).

2. Contrôle de la maladie :

Après une évolution de 12 mois, 104 patients étaient toujours suivis : un contrôle de la maladie a été obtenu chez 60 patients (57,7%), et une rechute a été observée chez 44 patients (42,3%) (Figure 22).

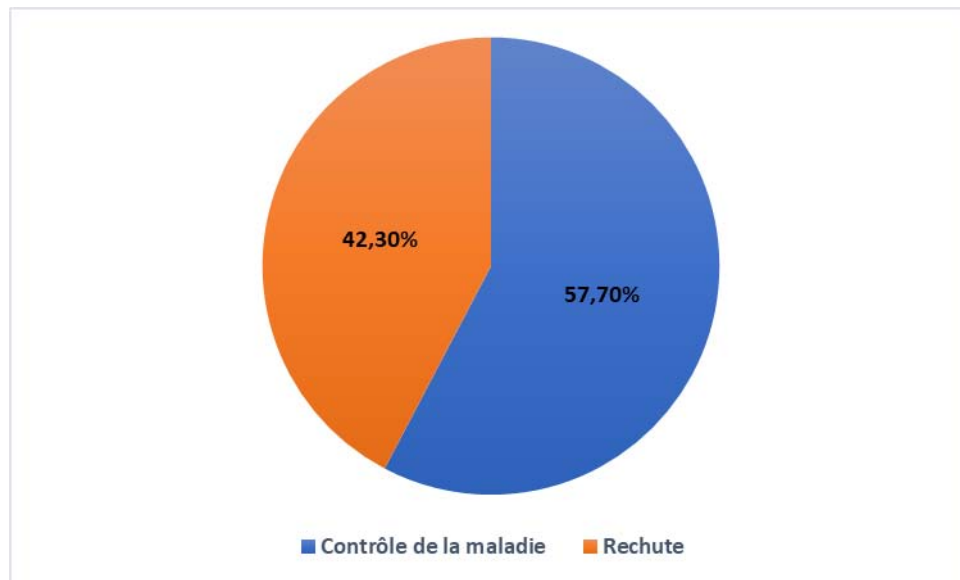


Figure 22 : Comparaison du taux de rechute et du contrôle de la maladie

3. Rechute :

Nous avons défini une rechute par la réapparition des signes cliniques après une rémission complète ou partielle de la maladie.

Les rechutes étaient réparties entre celles à même tropisme (23 cas) et celles à nouveau tropisme (21 cas), cette répartition est rapportée dans la figure 23.

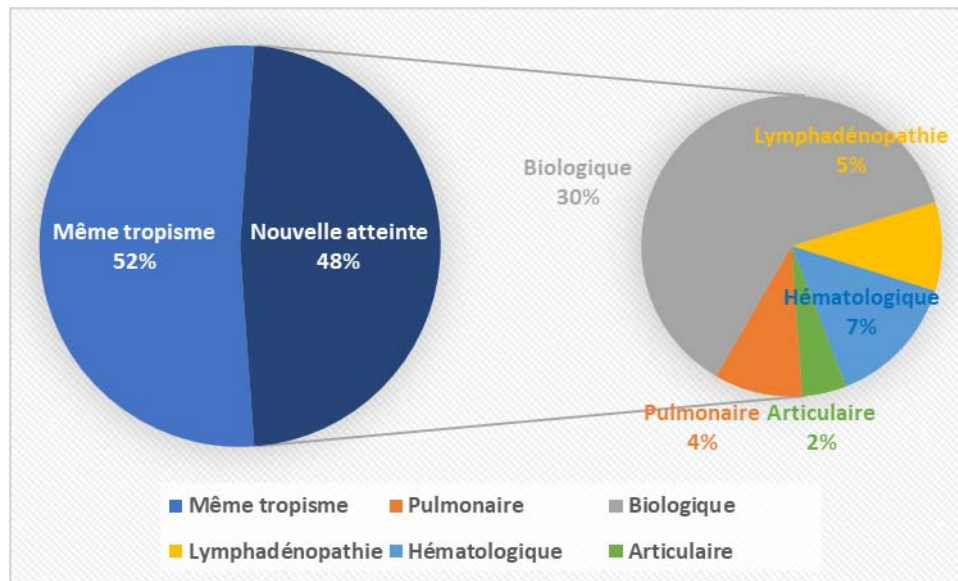


Figure 23 : Répartition des rechutes selon les cas.

4. Facteurs de mauvais pronostic :

La répartition des facteurs prédictifs du lymphome non hodgkinien au cours du SGSp était comme suit :

Tableau XX : Répartition des facteurs prédictifs du lymphome non hodgkinien dans notre série

Facteurs prédictifs		Nombre de cas
Cliniques (n = 43)	Parotidomégalie	7
	Adénopathies périphériques	7
	Purpura	0
	Activité ESSDAI supérieure ou égale à 5	42
Biologiques (n = 33)	Lymphopénie	3
	Fraction C4 du complément abaissé au diagnostic	1
	Gammopathie monoclonale	20
	β 2 microglobulinémie	14
	Présence de facteurs rhumatoïdes IgM	6

La composante histologique n'a pas pu être utilisée : la majorité des BGSA rapportée était classée selon la classification de Chisholm et Mason.

5. Survenue d'une néoplasie :

Quatre-vingt dix-huit patients ont été suivis pendant une durée minimale de 18 mois et 22 patients ont été perdus de vue.

Une transformation lymphomateuse était observée dans 5 cas soit 5,1%. Toutes des femmes soit 100% des cas. Il s'agissait d'un LMNH parotidien dans 2 cas, d'un lymphome T cutané dans un cas, d'un plasmocytome orbitaire dans un cas et d'un myélome multiple dans un cas. Toutes avaient des facteurs prédictifs de cette transformation.

6. Complications liées au traitement :

Des complications thérapeutiques ont été observées chez 24 patients, soit 23,7%, réparti comme suit :

- Quatorze cas liés à une corticothérapie dont 5 cas de diabète, 8 cas d'ostéoporose et un cas d'insuffisance surrénalienne à l'arrêt brusque du traitement.
- Douze cas liés aux antipaludéens de synthèse dont 10 cas d'altérations du champ visuel et 2 cas d'anaphylaxie.
- Trois cas du au méthotrexate lié à une cytolyse hépatique et des douleurs musculaires.

7. Perdu de vue :

Pour une durée de suivie de 16 ans (période recensée de 2004 à 2020), 41 patients ont été perdus de vue soit 34%.

8. Décès :

Nous n'avons relevé aucun cas de décès, le taux de survie était de 100%.



DISCUSSION



Notre étude nous a permis de déterminer les aspects épidémiologiques, cliniques, para cliniques, évolutifs, et thérapeutiques du SGS primitif et secondaire rencontrés au service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI à Marrakech.

Les résultats exploités dans cette étude sont ceux dont nous avons pu disposer au niveau des dossiers des malades retrouvés.

I. Histoire du Syndrome de Gougerot–Sjögren :

Les premières descriptions médicales du SGS remontent à 1882 lorsque l'ophtalmologiste Allemand Theodor Karl Gustav von Leber (1840–1917) décrit pour la première fois une inflammation sèche de la surface oculaire sous le nom de « kératite filamenteuse ».

Dix ans plus tard, le chirurgien polonais Jan Mikulicz–Radecki décrit le cas d'un homme présentant un gonflement des glandes salivaires et lacrymales, un tableau clinique appelé à ce jour syndrome de Mikulicz. Parallèlement, plusieurs cas de patients souffrant de sécheresse oculaire et buccale ont été décrits, associées ou non à l'existence d'autres pathologies rhumatismales.

Malgré l'implication de ces médecins dans les premières descriptions médicales du SGS, seuls deux grands noms sont restés attachés à la maladie : Gougerot et Sjögren.

Henri Gougerot (1881–1955) était un dermatologue français qui a décrit en 1925 trois cas cliniques caractérisés par une sécheresse généralisée des muqueuses (yeux, bouche, nez, trachée et vagin) associée à une atrophie des glandes salivaires (GS). Il a été le premier à décrire que la xérostomie et la xérophtalmie font partie d'un ensemble plus vaste de syndromes secs résultant d'un dysfonctionnement des glandes exocrines ou de leur innervation autonome.

Henrik Samuel Conrad Sjögren (1899–1986) était un ophtalmologiste suédois qui s'intéressait principalement à la sécheresse oculaire. Avec sa femme, Maria Hellgren, fille d'un oculiste bien connu, il décrit la kérato–conjonctivite sèche (KCS) (distincte de la xérophtalmie par carence en vitamine A) en utilisant des techniques de coloration au Rose de bengale et au bleu

de méthylène. En 1933, dans sa thèse de doctorat, il décrit les cas de 19 femmes atteintes de KCS et dont 13 souffraient d'arthrite. Il fut donc le premier à relier la KCS à une maladie systémique au-delà du domaine de l'ophtalmologie. Malheureusement, sa thèse n'a pas abouti, et il a arrêté sa carrière académique mais pas celle médicale et scientifique. Ce n'est que dans les années 1935-1943 que le travail de Sjögren a été reconnu et que le terme "syndrome de Sjögren" a été utilisé. L'origine auto-immune n'a été reconnue qu'au début des années 1960. Sjögren a reçu le titre de "Docteur" en 1957 par l'Université de Göteborg et le titre honorifique de "Professeur" en 1961 par le gouvernement suédois [1].

II. Définition et critères diagnostiques:

1. Définition :

Le SGS est une maladie auto-immune systémique caractérisée par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines (le caractère ubiquitaire des glandes exocrines fait de cette pathologie une maladie de système par excellence). Cette infiltration touche particulièrement les glandes salivaires et lacrymales, responsable alors d'une sécheresse buccale ou xérostomie et d'une sécheresse oculaire ou xérophtalmie. Cette association constitue le syndrome sec. Ce syndrome sec constitue avec la douleur et la fatigue la triade caractéristique du syndrome de Gougerot Sjögren. L'extension de l'infiltration lymphoïde autour des épithéliums fait comprendre le concept d'épithélite auto-immune qui va atteindre divers organes ou tissu.

Le SGS est défini comme primitif lorsqu'il évolue de manière isolée, et il est qualifié de secondaire lorsqu'il est associé à d'autres maladies systémiques (comme le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie ou d'autres...) [2].

2. Critères diagnostiques :

Le SGS nécessite une rigueur diagnostique importante devant le caractère peu spécifique et la diversité des manifestations cliniques et des anomalies biologiques observées. Le diagnostic doit être le plus précoce possible pour proposer un suivi et un traitement adaptés, et

dépister les complications dont le lymphome est la plus sévère. Il est important que cette maladie continue à bénéficier d'une démarche diagnostique homogène et consensuelle afin de garantir une recherche fondamentale et clinique de qualité, dont les résultats puissent être applicables à l'ensemble des patients [6].

Au cours des 15 dernières années, deux ensembles de critères ont été publiés. Le premier a été proposé par le groupe du consensus américano-européen (AECG) en 2002 (Annexe 2) et a été largement utilisé à des fins de recherches cliniques [7]. Le deuxième ensemble, plus récent, a été publié par la Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA), financé par les National Institutes of Health et provisoirement approuvé par le Collège Américain de Rhumatologie (ACR), dans le but de classer les patients pour l'inscription à des essais cliniques[8]. Une comparaison entre les critères AECG et ACR, réalisée en 2014, retrouvait un excellent taux de concordance de 0,81, mais montrait aussi clairement que certains items, notamment pour l'atteinte oculaire, nécessitaient une révision complémentaire [9]. Ainsi, l'existence de deux ensembles de critères scientifiquement validés et aux performances similaires, malgré leurs différences majeures, a conduit la communauté scientifique à reconnaître la nécessité d'un consensus international sur les critères de classification. Sous l'égide de la Ligue européenne contre les rhumatismes (EULAR) et de l'ACR, des chercheurs du groupe AECG et du groupe SICCA ont collaboré pour développer les critères de classification ACR/EULAR 2016 [10][11, p. 201].

Tableau XXI : Critères diagnostiques du groupe du consensus américano européen (AECG) [7].

[12].

<p>1) Signes oculaires :</p> <p>Une réponse positive à au moins une des questions :</p> <ul style="list-style-type: none">- Avez-vous une sensation d'oeil sec de façon gênante, persistante et quotidienne depuis trois mois ?- Avez-vous fréquemment la sensation d'avoir du sable ou du gravier dans les yeux ?- Utilisez-vous des larmes artificielles plus de trois fois par jour ? <p>2) Signes buccaux :</p> <p>Une réponse positive à au moins une des questions :</p> <ul style="list-style-type: none">- Avez-vous quotidiennement et depuis plus de trois mois la sensation d'avoir la bouche sèche ?- Avez-vous eu de façon récidivante ou permanente un gonflement des parotides à l'âge adulte ?- Buvez-vous souvent pour aider à avaler les aliments ? <p>3) Signes oculaires objectifs :</p> <p>L'un des tests au moins doit être positif :</p> <ul style="list-style-type: none">- Test de Schirmer \leq 5 mm en 5 minutes.- Test au rose Bengale \geq 4 selon le score de Van Bijsterveld	<p>4) Signes histologiques :</p> <ul style="list-style-type: none">- Focus score \geq 1 sur la biopsie de glande salivaire accessoire (focus score = nombre de foyers par surface glandulaire examinée de 4 mm²). On définit un foyer comme une accumulation focale de plus de 50 cellules mononucléées. <p>5) Signe d'atteinte salivaire :</p> <p>Positivité de l'un des trois tests suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">- Scintigraphie salivaire.- Sialographie parotidienne.- Flux salivaire non stimulé (< 1,5 ml en 15 min). <p>6) Autoanticorps :</p> <ul style="list-style-type: none">- Présence dans le sérum de l'un ou l'autre ou les deux parmi : anticorps anti-SSA et anti-SSB (La). <p>Critères d'exclusion : un diagnostic de lymphome préexistant, de sida, de sarcoïdose, de maladie du greffon contre l'hôte, un antécédent de radiothérapie cervico-faciale, une infection par le virus de l'hépatite C et l'usage de médicaments anticholinergiques (antihypertenseurs, antidépresseurs, neuroleptiques...).</p>
--	--

Le diagnostic de SGS selon l'AECG est retenu devant :

- La présence de quatre des six critères à condition d'avoir soit le critère 4 (histologie) soit le critère 6 (sérologie) présent.
- Trois critères objectifs sur quatre (items 3, 4, 5, 6) sans signe subjectif.

Tableau XXII : Critères de l'ACR pour le diagnostic du SGS [8].

1- AC anti-SSA ou anti-SSB positifs ou FR et AAN positifs (> 1/320).
2- BGSA : sialadénite focale avec un score > ou = 1.
3- Kératoconjonctivite sèche avec un score oculaire > ou =3.

Le diagnostic de SGS selon l'ACR est retenu devant 2 des 3 critères.

Tableau XXIII : Critères préliminaires ACR-EULAR pour le SGSp (2016) [10].

Item	Score
Focus score ≥ 1	3
Anti-SSA/Ro +	3
Ocular staining score ≥ 5	1
Test de schirmer ≤ 5 mm/5min	1
Débit salivaire $\leq 0,1$ mL/min	1

Un score de 4 sur 9 points du score ACR-EULAR permet de retenir le diagnostic de SGS.

III. Epidémiologie :

1. Incidence et prévalence :

Une méta-analyse récente a estimé une prévalence de 60,82 (43.69 à 77.94) cas par 100,000 habitants et une incidence de 6,92 (4.98 à 8.86) par 100,00 habitants-année [13].

Cette variabilité importante est en partie due aux différences entre l'âge des groupes étudiés, aux critères de classification utilisés et aux méthodes employées pour apprécier l'insuffisance de sécrétion des glandes salivaires et lacrymales.

Les meilleures informations dont nous disposons sur l'incidence et la prévalence proviennent d'Europe, d'Amérique du Nord et d'Asie ; moins de données sont disponibles en Amérique du Sud et en Australie.

Syndrome de Gougerot-Sjögren

Il n'y avait pas d'étude d'incidence ou de prévalence du SGS basée sur la population générale en Afrique [14].

Ces données sont représentées dans le tableau XXIV.

Tableau XXIV : Incidence et prévalence du SGS dans quelques pays [13].

Auteur	Année	Pays	Période	Age	F/H	Incidence (Par 100,000)
Pillerner et al[15].	2001	USA	1976-1992	59±15,8	51/2	6,90
Plesivnik Novljan et al [16].	2004	Slovénie	2000-2002	51,3±14,5	65/6	7,22
Alamanos et al [17].	2006	Grèce	1982-2003	55,4±12,5	402/20	10,10
Weng et al [18].	2011	Chine	2005-2007	53,5±14,2	3040/312	11,00
Yu et al [19].	2013	Chine	2000-2008	NS	736/119	18,50
See et al [20].	2013	Chine	2005-2009	NS	501/83	20,05

Auteur	Année	Pays	Critères	F/H	Prévalence (Par 100,000)
Bowman et al [21].	2004	Angleterre	AECG-2002	NS	236,41
Trontzas et al [22].	2005	Grèce	AECG-2002	NS	148,74
Birlik et al [23].	2009	Turquie	AECG-2002	6/0	207,83
Goransson et al [24].	2011	Norvège	AECG-2002	396/28	49,75
Sardu et al [25].	2012	Italie	EC-1993	9/1	30,91
Maldini et al [26].	2013	France	AECG-2002	NS	11,34
Valim et al [27].	2013	Brésil	AECG-2002	NS	60,82

2. Population la plus touchée selon le sexe et l'âge :

Toutes les études s'accordent pour souligner la prédominance féminine (avec un sexe ratio F/H de 16/1 dans notre série).

Dans notre série, nous avons observé un âge moyen de survenue du SGS de 48,74 ans, avec des extrêmes allant de 15 à 74 ans, notre résultat rejoint ceux de la littérature comme le montre le tableau.

Tableau XXV : Moyenne d'âge et sexe ratio chez des populations atteintes du SGS selon les séries

Auteur	Pays	Nombre	Moyenne d'âge (ans)	Sexe		
				Femme	Homme	Ratio
Pillerner et al [15].	USA	53	59	51	2	25/1
Plesivnik et al [16].	Slovénie	71	51,3	65	6	11/1
Alamos et al [17].	Grèce	422	55,4	402	20	20/1
Weng et al [18].	Chine	3052	53,5	3040	312	10/1
Brito et al [28].	Espagne	300	57,1	278	22	12/1
Fauchais et al [29].	France	445	53,6	400	45	9/1
Chibl et al [30].	Casablanca	89	49,5	84	5	17/1
Ibn Yacoub et al [31].	Rabat	57	53,73	51	6	8/1
Notre série.	Marrakech	120	48,74	113	7	16/1

3. Incidence familiale :

Une étude taïwanaise est récemment parvenue à mettre en évidence une accumulation familiale selon les différentes relations et sexes des personnes concernées. Dans l'ensemble, le fait d'avoir un parent au premier degré atteint du SGS était associé à un risque relatif (RR) de 12,37 pour la maladie.

Les RR de SGS étaient de 661,75 chez les jumeaux de patients atteints de SGS, 18,99 chez les frères et sœurs, 11,31 chez les descendants et 12,46 chez les parents. De plus, les RR augmentaient avec le nombre et le type de parents du premier degré touchés. Par rapport à la population générale, les individus avec 1 type de parent au premier degré affecté avaient un RR de 12,71 et ceux avec 2 parents au premier degré affectés ou plus avaient un RR de SGS de 70,36 [32].

Dans notre série, nous n'avons rencontré aucun cas du S.G.S dans les familles de nos patients. Par contre, nous avons rencontré des antécédents familiaux d'autres maladies auto-immunes.

Tableau XXVI : Prévalence d'autres maladies auto-immunes chez les personnes ayant des parents de premier degré atteints du SGS

Maladie auto-immune	Nombre de cas (n=21985)	Prévalence (%)	Prévalence dans notre série (%)
PR	68	0,31%	0
LEAD	109	0,5%	1,7%
ScS	3	0,01%	0
Myasthénie	8	0,04%	0,8%
Vascularite	9	0,04%	1,7%

4. Couverture sanitaire :

Les conséquences sanitaires et économiques du SGS sont considérables. La maladie est souvent associée à une forte altération de la qualité de vie, même lorsque les patients ne présentent pas de manifestations extra-glandulaires (systémiques) mais « uniquement » des symptômes dits bénins, tels que la sécheresse oculaire et buccale, la fatigue, les limitations cognitives, les myalgies ou les arthralgies [33]. Les coûts de santé chez les patients souffrant de SGS ne sont pas négligeables. En outre, ces patients travaillent significativement moins souvent ou travaillent à temps partiel [34].

La disponibilité d'une couverture sanitaire adéquate est vitale pour ces malades. Surtout que celle-ci facilitera l'offre de soin de longue durée nécessaire au cours du SGS, la bonne adhésion au traitement et la régularité du suivi [35].

Nous pourrions prédire que la qualité de vie liée à la pathologie se traduirait par des coûts de soins de santé plus élevés pour les patients atteints du SGS. Ceci est important pour comprendre les implications de la couverture médicale pour l'accès au soin et pour améliorer l'allocation des ressources [36].

Notre série a dévoilé que seulement 67,3% bénéficiaient d'une couverture médicale et aucune ne prend en charge la pathologie à 100%.

IV. Physiopathologie :

Le SGS est une maladie d'étiologie inconnue, mais fait probablement intervenir des interactions complexes entre plusieurs facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux.

1. Facteurs génétiques :

La génétique du SGS est largement sous-étudiée par rapport à d'autres maladies auto-immunes systémiques. Les preuves initiales à l'appui d'un rôle important des facteurs génétiques provenaient des rapports d'agrégation familiale, d'augmentation des taux de concordance chez les jumeaux monozygotes et d'une prévalence accrue d'autres maladies auto-immunes chez les proches des patients atteints [37].

Comme dans de nombreuses maladies auto-immunes, les associations génétiques les plus fortes se situent au sein du CMH, et les variantes de risque varient selon le statut sérologique et entre les différents groupes ethniques : Les associations les plus cohérentes à ce jour ont été avec les allèles DR2 et DR3 au locus DRB1 dans les populations caucasiennes [38]. De nombreux gènes ont été impliqués dans la prédisposition génétique au SGS.

Tous les facteurs de risque génétiques nouvellement identifiés jouent un rôle dans le système immunitaire, ce qui correspond bien au dysfonctionnement immunitaire qui caractérise la maladie.

Les six gènes identifiés par SGENE sont :

- IRF5 et STAT4, impliqués dans l'activation des cellules au cours de la réponse immunitaire, notamment la voie des interférons en modulant sa réponse.
- CXCR5, qui dirige le trafic des lymphocytes et pourrait expliquer pourquoi les cellules immunitaires ciblent les cellules exocrines,
- TNIP1, qui, avec TNFAIP3, un gène impliqué dans d'autres maladies auto-immunes, "coupe les freins" du système immunitaire,
- IL12A, qui code une sous-unité protéique qui agit comme messenger entre les cellules et module les réponses immunitaires,
- BLK, un gène du lymphocyte B, qui serait impliqué dans la multiplication des anticorps [39].

2. Rôle des virus :

Les infections virales susceptibles de favoriser le développement du SGS font l'objet d'investigations depuis des décennies. Jusqu'à présent, le virus d'Epstein–Barr (EBV) s'est imposé comme l'agent le plus étudié. D'autres virus étudiés dans le SGS comprennent le cytomégalovirus (CMV), l'hépatite C (HCV), le virus Coxsackie et le virus des lymphocytes T humains de type I (HTLV–1). Des études supplémentaires ont également été réalisées sur d'autres virus tels que le virus des oreillons, l'hépatite B et le parvovirus humain B19 [40].

Trois hypothèses physiopathogéniques peuvent être envisagées :

- Les glandes salivaires sont une espèce de « poubelle » où l'on retrouve beaucoup de virus à l'état latent, ces virus sialotropes pouvant entraîner un syndrome sec sans autoanticorps, différent du SGS auto-immun ;
- Le SGS peut être considéré comme un vrai syndrome avec différentes étiologies dont les virus sialotropes qui détermineraient un phénotype un peu particulier de la maladie ;

- Les virus pourraient avoir un rôle plus indirect : tout virus spécifique d'une cible qui était génétiquement prédisposée à développer une maladie auto-immune entraîne des modifications de cette cible favorisant l'apparition de la maladie auto-immune [41].

3. Facteurs hormonaux :

L'implication des facteurs hormonaux peut-être suggérée par le rôle qu'exercent ces hormones sur les glandes exocrines. Notons que les œstrogènes entrent en jeu dans la régulation de l'apoptose glandulaire exocrine, et que les androgènes influencent positivement la sécrétion lacrymale particulièrement celle de la couche lipidique et ont un rôle suppresseur de l'auto-immunité. De plus, l'administration systémique ou locale d'androgènes chez des patients améliore la sécrétion lacrymale et réduit l'infiltrat lymphocytaire [42].

4. Cellules sanguines :

4.1. Cellules épithéliales :

Les cellules épithéliales acinaires des glandes salivaires présentent dans le SGS des altérations morphologiques et fonctionnelles.

L'ensemble du tissu épithélial, acinaire et canaliculaire est le siège d'anomalies de l'apoptose entraînant en particulier une extériorisation des antigènes SSA, SSB du noyau vers le cytoplasme voire même la membrane ce qui le rend potentiellement antigénique [43].

4.2. Lymphocytes :

Les perturbations lymphocytaires T sont caractérisées essentiellement par une surexpression de marqueurs d'activation.

Au niveau sanguin, le SGS s'accompagne fréquemment d'une lymphopénie T modérée mais sans déséquilibre franc des sous-populations circulantes. Dans les glandes salivaires, l'infiltration inflammatoire est constituée essentiellement de LT CD4+. La faible prolifération de ces LT plaident en faveur d'un engagement dans une réponse chronique face à la persistance des antigènes inducteurs plutôt que pour une réponse aigue [42].

Le rôle de ces lymphocytes TCD4 « helper » est de favoriser la réaction immunitaire après avoir reconnu certains antigènes, dont les antigènes plus ou moins spécifiques SSA/Ro, SSB/La et la fodrine.

Les LT CD8 contiennent du granzyme et ont de ce fait un potentiel cytotoxique.

Les LB seraient attirés vers les tissus atteints, et seront à l'origine de la sécrétion des anticorps (Ac) anti-SSA, anti-SSB et du facteur rhumatoïde [42].

4.3. Cytokines :

La cytokine BAFF, B-cell Activating Factor of the TNF family, aurait un lien avec l'activation des lymphocytes B auto-réactifs. Cette cytokine a un rôle dans la maturation et la survie des lymphocytes B. Elle est retrouvée en excès dans les glandes salivaires accessoires, les lymphocytes T, les cellules épithéliales salivaires et dans quelques LB des patients touchés par le SGS.

De plus, des études ont établi un lien entre la présence d'Ac anti-SSA et de facteurs rhumatoïdes avec le taux de BAFF [42].

D'autres cytokines comme FLT-3 ou CXCL13 pourraient également participer à l'échappement B [44].

5. Anomalies de l'apoptose :

Un excès d'apoptose des cellules épithéliales salivaires pourrait être responsable de la destruction de ces cellules.

Parallèlement un déficit d'apoptose des lymphocytes auto-réactifs a été suggéré pour expliquer leur accumulation dans les glandes salivaires.

Ces anomalies de l'apoptose seraient des anomalies intrinsèques des cellules épithéliales et non pas induites par l'infiltrat lymphocytaire [45][46].

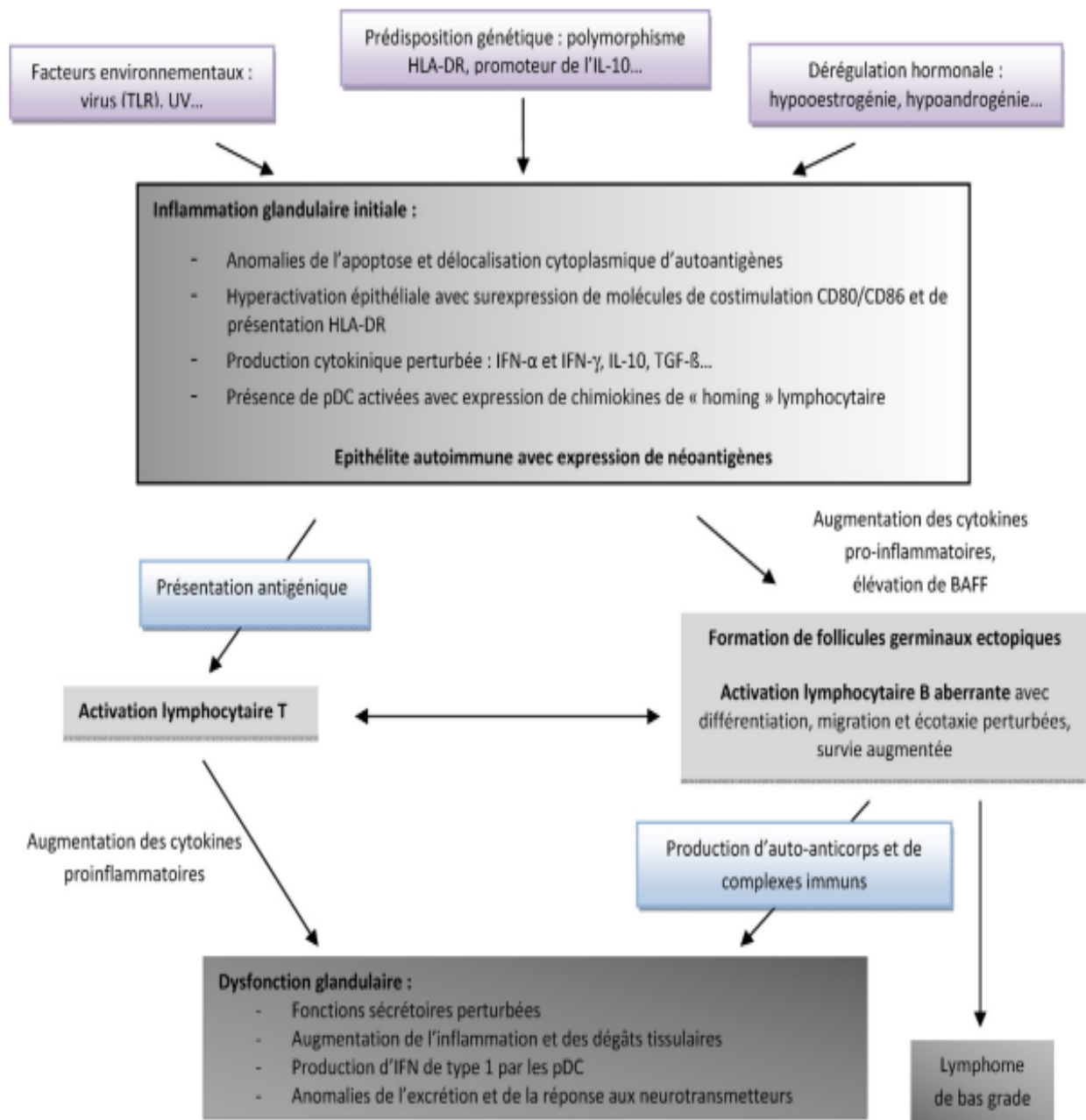


Figure 24 : Physiopathologie du SGS [42].

V. Expression clinique :

1. Délai diagnostic :

Le SGS progresse généralement lentement, avec une évolution bénigne, une lente détérioration de la fonction salivaire et peu ou pas de changement dramatique des symptômes.

De nombreux patients peuvent rester non diagnostiqués car le diagnostic peut être difficile vu que les syndromes cardinaux secs peuvent être subjectifs et subcliniques.

Cependant, de nombreuses études ont documenté un risque accru d'évolution vers un lymphome non hodgkinien (LNH) chez les patients atteints du SGS par rapport à la population générale, ce qui rend le diagnostic précoce crucial [47].

A cause du retard de diagnostic fréquent chez les patients atteints de SGS, une étude Taiwanaise a été réalisée ayant pour but d'évaluer le temps de latence entre l'apparition des symptômes de la sécheresse et un diagnostic ultérieur ; cette étude a objectivé un délai médian entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de 115 semaines soit 27 mois [48].

Dans notre série, le diagnostic a été posé dans une période moyenne de 32,45mois, avec des extrêmes allant de 3 mois jusqu'à 20 ans.

2. Circonstances diagnostiques :

La discrétion des signes fonctionnels de syndrome sec au début, l'ubiquité des atteintes viscérales, la multiplicité des anomalies biologiques expliquent les circonstances parfois aberrantes dans lesquelles il convient d'évoquer un syndrome de Gougerot-Sjogren.

Les principales circonstances de découverte selon Bel Feki et al [49] étaient le syndrome sec dans 28,7%, des polyarthralgies dans 20%, des manifestations cutanées dans 15,5%, des signes généraux dans 7,5%.

Les motifs d'admission des patients sont aussi variables et nombreux que les atteintes observées au cours du SGS avec, dans notre série, en tête de file le syndrome sec et les

polyarthralgies qui représentent respectivement 79,1% et 48,7%, suivis par ordre de fréquence décroissante par les paresthésies 11,3%, les parotidomégalies 7%, le syndrome d'Addie 1,7% et un bloc auriculo-ventriculaire congénital chez le nouveau-né d'une patiente 0,86%.

2.1. Pupille d'Adie :

Le syndrome d'Adie, également connu sous le nom de syndrome de Holmes–Adie, est un trouble neurologique comprenant des pupilles unilatérales ou bilatérales toniquement dilatées avec une dissociation à la stimulation lumineuse et une aréflexie tendineuse. Il est principalement idiopathique sans cause identifiable mais peut rarement être causé par des maladies auto-immunes telles que le SGS [50].

Certaines études de cas rapportent des pupilles toniques bilatérales comme manifestation initiale du syndrome de Sjögren primaire [51].

C'était le cas de deux patientes de notre série.

2.2. BAV congénital :

En effet, plusieurs modèles expérimentaux in vitro ou ex vivo ont démontré le rôle des IgG anti-Ro/SSA (notamment Ro 52 kDa) sur le ralentissement de la conduction ou sur le fonctionnement des canaux calciques des myocytes cardiaques.

Les anti-SSA/Ro sont presque constamment associés au lupus cutané néonatal et au BAV congénital, complication exceptionnelle puisque seules 1 à 2% des femmes enceintes porteuses d'anti-SSA/Ro présentent une telle complication. Un allongement de l'espace QT de coeur de nouveau-né a également été rattaché à la présence des anti-SSA/Ro d'origine maternelle [52].

Le bloc cardiaque congénital chez les nourrissons peut être associé à un syndrome de Sjögren primaire maternel non diagnostiqué auparavant [53].

C'était le cas d'une patiente dans notre série.

3. Signes généraux :

Parmi les symptômes généraux, l'asthénie est une plainte très fréquente et presque constante. Cette asthénie est souvent profonde et peut être associée à un autre signe général (y compris la fièvre, sueurs nocturnes, polyalgie, anorexie et amaigrissement). Sa pathogénie n'est pas bien établie, mais elle pourrait être secondaire à des troubles du sommeil dus à la xérostomie ou encore en relation avec une inflammation chronique [54].

Dans la série de Maeland et al [55], la prévalence de l'asthénie dans le SGS était de 70% alors qu'elle était de 68% dans la série de Giles et al [56], 47,6% selon Botsios et al [57] et 30,2% selon Karageorgas et al [58].

Dans notre série, l'asthénie était présente dans 26% des cas.

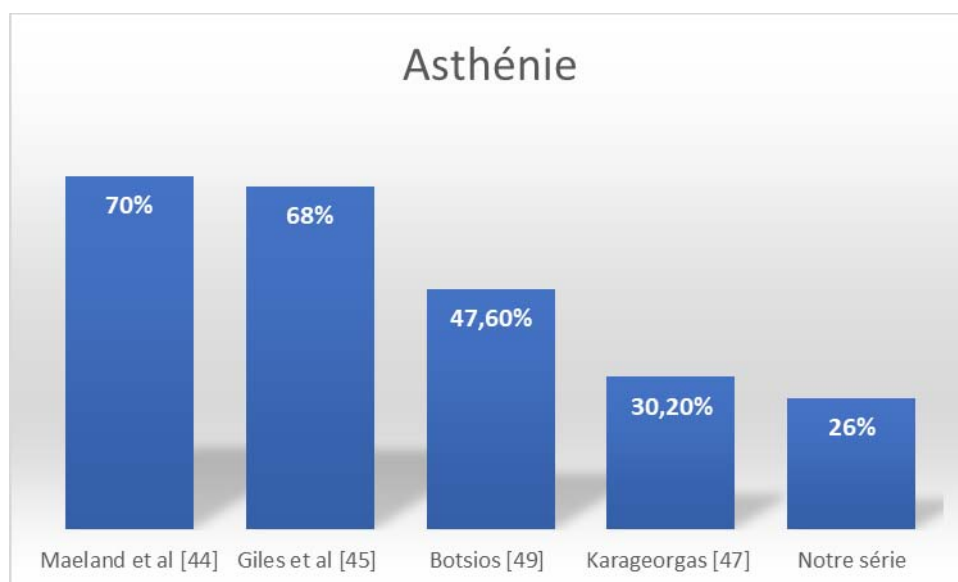


Figure 25 : Répartition de la prévalence de l'asthénie selon les différentes séries.

4. Manifestations glandulaires :

La clinique est marquée par le polymorphisme des différentes manifestations. Cependant, le syndrome sec est quasiment constant témoignant de l'atteinte glandulaire exocrine surtout les glandes lacrymales et les glandes salivaires : 96% [59].

4.1. Xérophtalmie :

L'atteinte oculaire du S.G.S résulte du tarissement de la sécrétion lacrymale secondaire à l'infiltration lymphoplasmocytaire des glandes excrétrices. La xérophtalmie, consécutive à l'atteinte des glandes lacrymales, détermine une kérato-conjonctivite sèche (KCS), souvent cliniquement latente. L'interrogatoire permet de découvrir des symptômes oculaires comprenant la sécheresse, la sensation de sable dans les yeux, le prurit et la sensation de corps étranger [60].

Tableau XXVII : Répartition des manifestations oculaires selon les différentes séries.

Manifestations oculaires	Université de Waterloo [61]	Collège d'Illinois [61]	Mexique [62]	Notre série
Sécheresse oculaire	100%	94,7%	48,6%	91,6%
Baisse de l'acuité visuelle	26,1%	57,9%	7,6%	12%
Photophobie	17,4%	10,5%	0,4%	3,4%
Sensation de brûlure oculaire	30,4%	15,8%	8%	1,7%

4.2. Xérostomie :

Les symptômes buccaux comprennent les troubles d'élocution ou de déglutition et la consommation fréquente de liquide. Les premiers signes physiques comprennent une diminution du bassin salivaire et une muqueuse sèche. Le patient peut aussi avoir des caries dentaires multiples en raison de la diminution du flux salivaire. Les glandes parotides peuvent être tendres ou hypertrophiées [60].

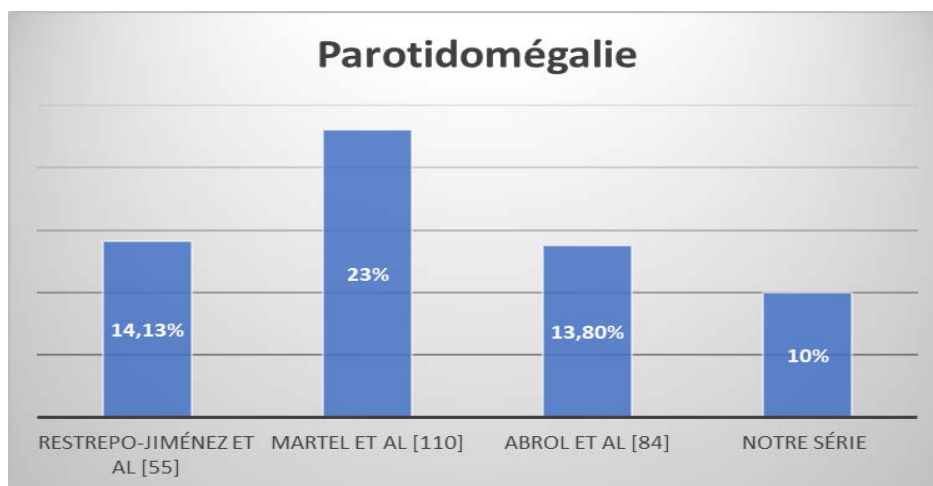


Figure 26 : Prévalence de la parotidomégalie selon les séries.

Tableau XXVIII: Fréquence du syndrome sec oculaire et buccal selon les séries.

	Amérique Latine[63]	Asie [63]	Europe [63]	Amérique du nord [63]	Afrique (Sénégal) [64]	Notre série
Xérophtalmie	90,94%	69,92%	93,98%	98,36%	84%	91,6%
Xérostomie	89,76%	80,46%	93,69%	99,08%	87%	94,95%

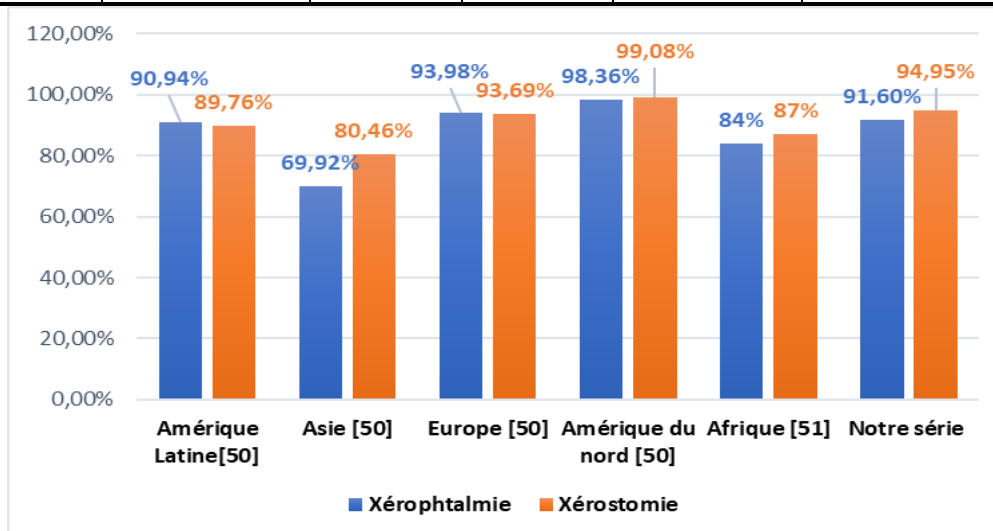


Figure 27 : Fréquence du syndrome sec oculaire et buccal selon les séries.

5. Manifestations articulaires :

Le SGS affecte directement les articulations périphériques, causant principalement des arthralgies chez 96% des patients et l'arthrite à 1,8 %.

La douleur résultant de l'atteinte articulaire affecte principalement les membres supérieurs, en particulier les articulations métacarpo-phalangiennes (MCP), provoquant une synovite non érosive.

Les caractéristiques cliniques de la douleur imitent les cibles articulaires de la PR, bien que, dans le SGS, les articulations sacro-iliaques puissent être impliquées, et la surface articulaire est beaucoup moins souvent endommagée par des érosions. Les articulations MCP ne sont pas les seules concernées ; les genoux, les chevilles, les épaules et les articulations métatarsophalangiennes (MTP) peuvent être douloureuses chez un patient atteint du SGS [65].

Tableau XXIX : Prévalence de l'atteinte articulaire selon les séries.

	Amérique latine [63]	Asie [63]	Europe [63]	Espagne [66]	Italie [67]	Tunisie [49]	Notre série
Atteinte articulaire	67,85%	38,09%	43,35%	NS	53%	NS	75,8%
Arthralgies	78,40%	NS	50,89%	78,82%	NS	40%	72,5%
Arthrites	55%	17,80%	12,97%	36,19%	16%	10%	5%

Tableau XXX : Comparaison des différentes articulations touchées selon les séries.

Manifestations articulaires	Notre série		Fauchais et al [68]	
	Arthralgies	Arthrites	Arthralgies	Arthrites
Genou	57	2	42	15
Poignet	45	1	67	21
Cheville	38	3	29	9
Coude	34	0	23	7
IPP	29	0	55	31
Epaule	24	0	14	3
Hanche	20	0	8	0
Sacro-iliaque	15	0	NS	NS
IPD	15	0	17	5
MCP	15	0	71	34
MTP	NS	NS	6	2

6. Manifestations cutanées :

La xérose cutanée est une plainte fréquente des patients atteints du SGS. La xérose cutanée sévère est souvent accompagnée d'un prurit. Ce dernier provoque un grattage qui peut conduire à une hyperpigmentation localisée.

Le mécanisme responsable de la xérose est inconnu [69]. Par contre la transpiration (glandes sudoripares) est diminuée chez les patients souffrant d'un SGS. Quelques anciens cas rapportés dans la littérature parlent d'inflammation des glandes sudoripares [70].

D'autres manifestations cutanées ont été rapportées : érythème des paupières, vitiligo, alopecie et lymphome cutanées [71].

Des lésions résultants de vasculite touchent la peau et peuvent être responsables de purpura palpable, livedo et ulcère cutané [72].

Tableau XXXI: Comparaison des atteintes cutanées selon les données de la littérature.

	Amérique latine [63]	France [72]	Amérique du nord [63]	Japon [73]	Espagne [66]	Notre série
Atteinte cutanée	13,12%	38,2%	11,10%	-	-	37,5%
Phénomène de Raynaud	8,77%	27,3%	11,51%	15,68%	19,84%	15,55%
Vascularite cutanée	9,13%	-	3,61%	4,9%	-	-
Ulcère cutané	2,04%	1%	-	4,9%	-	-
Purpura	7,07%	11,3%	-	2,94%	-	6,66%
Photosensibilité	30,85%	-	4,23%	-	-	31,11%
Xérose	-	-	-	12,74%	70,43%	24,44%
Alopécie	-	-	-	10,78%	-	22,22%
Livedo	-	4,1%	-	5,88%	-	2,22%

A noter que certaines manifestations cutanées contribuent au score d'ESSDAI dont l'érythème polymorphe et la vascularite cutanée : les plus fréquents étant le purpura vasculaire et la vascularite urticarienne [74].

7. Manifestations pulmonaires :

Les premiers symptômes de l'atteinte pulmonaire dans le SGS sont une toux sèche ou une dyspnée à l'effort, parfois accompagnées de douleurs thoraciques [75].

Plusieurs études ont tenté de caractériser la prévalence exacte de l'atteinte pulmonaire dans le SGS, avec des estimations allant de 9% à 75 %.

La toux et la dyspnée sont les symptômes les plus fréquemment signalées chez les patients atteints et surviennent parfois même en l'absence de processus pathologiques distincts.

La prévalence de la toux est estimée entre 41% et 50% et a un impact significatif sur la qualité de vie des patients.

La dyspnée a une prévalence estimée à 42% [76].

Tableau XXXII : Comparaison des signes fonctionnels pulmonaires selon les séries.

	Kampolis et al [77]	Ramos–Casals et al [78]	Yahia et al [79]	Notre série
Manifestations respiratoires	21,5%	16%	64,7%	30,8%
Dyspnée :	89,7%	62%	86%	78,4%
Toux :	71,8%	54%	–	59,5%
Sèche	41%	–	18,18%	43,24%
Productive	30,8%	–	–	16,26%
Douleur thoracique	–	11%	4,5%	16,2%

8. Manifestations musculaires :

Des douleurs musculaires sont fréquemment observées chez les patients atteints de SGS.

Des douleurs généralisées, assumant souvent les caractéristiques de la fibromyalgie, ont également été rapportées chez des patients atteints de SGS. Les mécanismes pathologiques sous-jacents à la fibromyalgie dans le SGS n'ont, jusqu'à présent pas été complètement clarifiés. Une grande variabilité de prévalence a été rapportée (12 à 55%) [80].

Ces prévalences sont rapportées dans le tableau XXX.

Tableau XXXIII : Prévalence de la fibromyalgie selon les séries.

	Dias et al [81]	Iannuccelli et al [82]	Riega-Torres et al [83]	Notre série
Fibromyalgie	42,9%	18%	10,9%	14,2%

La faiblesse musculaire était présente chez 0,6% des cas selon Kanellopoulos et al [84] et chez 2,5% des dans notre série.

9. Manifestations rénales :

Comparée aux autres manifestations systémiques, l'atteinte rénale est moins fréquente avec une prévalence allant de 2% à 67% en raison des différentes définitions de l'atteinte rénale [85].

L'atteinte rénale la plus spécifique et fréquente au cours du SGS est la néphrite tubulo-interstitielle (NTI) et la glomérulonéphrite [86].

Dans notre série, l'atteinte rénale était retrouvée dans 7,5% des cas de SGS. Ce qui concorde avec le pourcentage retrouvé par la série de Zhao et al [87].

L'atteinte dans notre série est révélée par des œdèmes des membres inférieurs chez 55,6% des cas, 34,5% selon Luo et al [88] et 13,88% selon Goules et al [89] ; une HTA était retrouvée chez 22,22% des cas, elle est présente chez 29,03% des cas selon Luo et al [85] et 16,66% selon Goules et al [89]. Par ailleurs, une protéinurie à la BU révèle l'atteinte chez 66,7% des cas.

10. Manifestations neurologiques :

L'atteinte neurologique représente un défi clinique en raison de sa présentation hétérogène et de sa complexité diagnostique.

Bien qu'elle puisse se manifester à la fois dans le système nerveux (SN) central (C) et périphérique (P), l'atteinte du SNC a souvent été décrite comme une complication rare du SGS, affectant généralement une très faible proportion de patients. Au contraire, les manifestations du SNP semblent être plus fréquentes dans le SGS [90].

Tableau XXXIV : Fréquence de l'atteinte neurologique selon les séries et la localisation de l'atteinte.

Auteur	Année	Pays	Atteinte neurologique	Atteinte du SNP	Atteinte du SNC
Moreira et al [91]	2014	Portugal	28%	13,9%	15%
Gono et al [92]	2010	Japon	62,5%	53,12%	18,75%
Restrepo–Jiménez et al [63]	2019	Colombie	8,99%	7,91%	1.07%
Geyl et al [93]	2018	France	36%	27%	9%
Bel Feki et al [49]	2016	France	15,5%	7,57%	7,57%
Abrol et al [94]	2014	Londres	25%	15,8%	9,2%
Notre série	2021	Maroc	36,7%	24,17%	12,5%

Tableau XXXV : Prévalence des types d'atteinte du SN comparée aux données de la littérature

Manifestations neurologiques	Teixeira et al [95]	Notre série
Neuropathie périphériques	53,84%	59,1%
Céphalées chroniques	21,42%	22,7%
Syndrome pyramidal	28,56%	11,4%
Convulsions	14,28%	6,8%
Névralgie du nerf facial	15,38%	4,5%
Névralgie du nerf trijumeau	7,69%	2,3%

Tableau XXXVI : Type de neuropathie périphérique selon les séries.

Types de neuropathies	Seeliger et al [96]	Notre série
Sensitive	39%	46,1%
Motrice	25%	15,4%
Sensitivo–motrice	14%	38,5%

11. Manifestations psychiatriques:

Il est bien établi que les patients atteints de SGS ont un taux plus élevé de prévalence de trouble dépressif et de trouble anxieux [97]. Hsieh et al [98] ont montré que les patients atteints du SGS avaient un risque accru de développer un trouble dépressif, un trouble anxieux et un trouble du sommeil.

Tableau XXXVII : Prévalence des manifestations psychiatriques selon les séries.

	Shen et al [99]	Milic et al [100]	Cui et al [97]	Notre série
Manifestations psychiatriques	8%	–	–	7,5%
Trouble dépressif	3,2%	19%	36,9%	5%
Trouble anxieux	2,5%	26,7%	33,8%	3,33%

Les troubles psychiatriques sont très sous-diagnostiqués dans notre contexte. La santé mentale reste un sujet insuffisamment abordé par les patients vu le préjudice entourant la prise en charge dans notre société. Ce qui devrait pousser à approfondir l'interrogatoire et à les rechercher systématiquement lors du diagnostic et du suivi du SGS, et encourager l'éducation du patient sur l'importance du volet mental.

12. Manifestations gynécologiques :

Les femmes atteintes de SGS présentent souvent des symptômes gynécologiques dus à la maladie et ont besoin de soins supplémentaires concernant leur activité sexuelle, leur santé reproductive et pendant la grossesse, des conditions qui ne sont pas correctement conduites dans la pratique clinique [101]. Cependant, jusqu'à présent, seules quelques données ont été publiées sur ces symptômes [102].

Selon Diallo et al [103], la prévalence des manifestations gynécologiques était de 12,5%. Elle était de 3,3% dans notre série.

Les patientes rapportent rarement leurs plaintes gynécologiques vu le contexte social et éducatif de celles-ci. Ceci est également peu recherché lors de l'interrogatoire.

13. Manifestations hématologiques :

Les maladies auto-immunes, y compris le syndrome de Sjögren, se manifestent souvent par une lymphadénopathie. La lymphadénopathie périphérique est assez fréquente chez les patients atteints du SGS [104].

Nos constats concordent avec ceux de Restrepo–Jiménez et al. [63] qui a retrouvé des adénopathies dans 11,6% et une splénomégalie dans 2,12% des. Elles étaient de 10% et 3,33% respectivement dans notre série.

Tableau XXXVIII : Manifestations hématologiques selon les séries.

Manifestations	Restrepo-Jiménez et al [63]	Bel Feki et al [49]	Notre série
Adénopathies	11,66%	37,8%	10%
Splénomégalie	2,12%	4,5%	3,33%

14. Manifestations digestives :

Le SGS est une maladie auto-immune qui affecte les glandes exocrines et peut donc affecter le système gastro-intestinal, de la bouche, l'œsophage et l'intestin au foie et pancréas.

L'atteinte orale dans le SGS se caractérise principalement par la sécheresse, avec un large éventail de symptômes, de légers à graves comme la xérostomie avec dysgueusie et carie dentaire.

La dysphagie, bien que fréquente, n'est pas corrélée à la réduction du débit salivaire ou à la dysmotilité qui peut être présente.

La dyspepsie, découverte chez jusqu'à 23% des patients, peut être associée à une gastrite.

L'atteinte pancréatique, bien que rare, comprend la pancréatite et l'insuffisance pancréatique.

Les causes les plus courantes des maladies du foie sont la cirrhose biliaire primitive, l'hépatite auto-immune, la stéatose hépatique non alcoolique et le virus de l'hépatite C (VHC). Bien que des tests hépatiques anormaux soient trouvés chez jusqu'à 49% des patients atteints du SGS, ils sont généralement modérés [105].

Selon une étude de Melchor et al [106], l'atteinte digestive était retrouvée dans 16,2% des cas de SGS. Selon Mathews et al [107], dans 6,3% des cas.

La série de Parreau et al [108] a, de sa part, démontré que plus de la moitié des patients présentaient des douleurs abdominales diffuses, dyspepsie et/ou de la constipation.

Dans notre série, l'atteinte digestive a été objectivée chez 18,3% des cas. Elle se manifestait par des douleurs abdominales diffuses dans 14 cas, une constipation dans 5 cas, une hépatomégalie dans 8 cas et une dysphagie et/ou dyspepsie dans un cas, rejoignant les résultats de Melchor et al. [106].

15. Manifestations cardiaques :

L'implication du système CV n'est pas une caractéristique commune du SGS ; cependant, des manifestations spécifiques, telles qu'un bloc cardiaque à médiation des auto-anticorps, une péricardite, une hypertension artérielle pulmonaire et une dysautonomie, ont été décrites [109].

La prévalence de l'atteinte cardiaque était de 17% pour Retamozo et al [110] , elle était de 8,3% dans notre série se rapprochant ainsi de la série de Bartoloni et al [111] où elle était de 5,5%.

16. Autres :

La thyroïdite dans le SGS se révèle souvent par un goitre. D'où l'intérêt d'un examen de la glande thyroïde au moment du diagnostic.

Cet examen a permis d'objectiver un goitre dans 4,16% des cas dans notre série, se rapprochant ainsi des résultats de Jaziri et al (1%) [112]. Par contre dans une cohorte de 73 patients [113], il était présent chez 12,5% des patients.

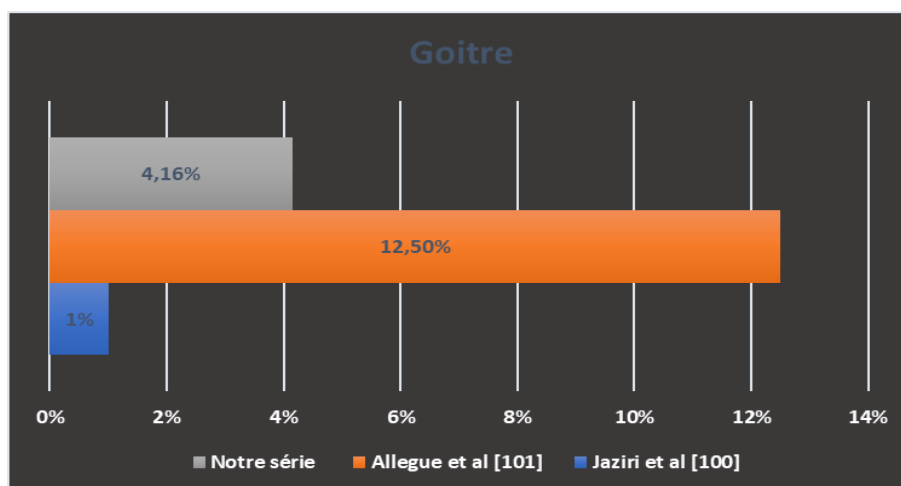


Figure 28 : Fréquence du goitre au cours du SGS dans notre série comparée aux données de la littérature

17. Examen ophtalmologique :

Les principaux tests utilisés pour objectiver la sécheresse oculaire :

Le test de Schirmer dont le principe est de mesurer la sécrétion lacrymale :

Il est réalisé en laissant un papier buvard (5 × 35 mm) au niveau du cul de sac lacrymal interne et inférieur des deux yeux. L'une des extrémités est repliée sur 5 mm et est placée dans la moitié externe du cul-de-sac conjonctival inférieur. La longueur de papier imprégnée par les larmes est mesurée après 5 minutes. Il est considéré comme positif si la portion de papier imbibée est inférieure à 5 mm à 5 min à au moins l'un des 2 yeux. Ce test fait partie des critères diagnostiques de l'AECG [6].



Figure 29 : Technique de réalisation du test de Schirmer [116].

Le BUT qui a pour objectif d'apprécier la stabilité du film lacrymal :

Il est réalisé en instillant une goutte de fluorescéine et en demandant au patient de cligner des yeux, puis de maintenir les paupières ouvertes aussi longtemps que possible. L'œil est examiné en s'aidant de la lumière bleue. La survenue d'une rupture du film lacrymal, qui apparaît sous la forme d'une zone sombre sur la cornée, en moins de 10 secondes témoigne d'une instabilité du film lacrymal.

Ce test n'est pas spécifique du SGS, mais fait partie du bilan de toute sécheresse oculaire. Il semblerait que ce test ait une valeur discriminative supérieure à celle du test de Schirmer [114].

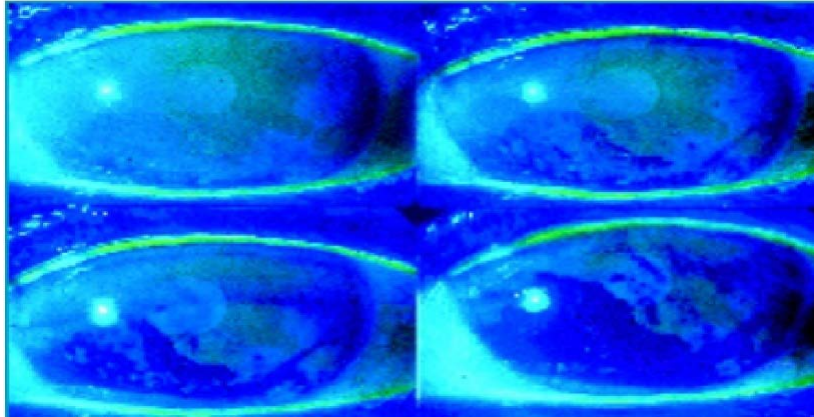


Figure 30 : Rupture du film lacrymal permettant d'apprécier le BUT [116].

La fluorescéine est un colorant vital, non toxique pour l'épithélium, mettant en évidence des zones d'altérations épithéliales au sein de la surface oculaire, comme une kératite ponctuée superficielle ou des ulcères cornéens. Elle souligne également les débris épithéliaux et muqueux.

Au cours du SGS, la kérato-conjonctivite sèche se manifeste fréquemment sous la forme d'une kératite ponctuée superficielle (KPS). La KPS est plus fréquente en cas de SGS que dans les autres causes de syndrome sec. L'importance de la kératite est un excellent reflet de la sévérité du syndrome sec [115].

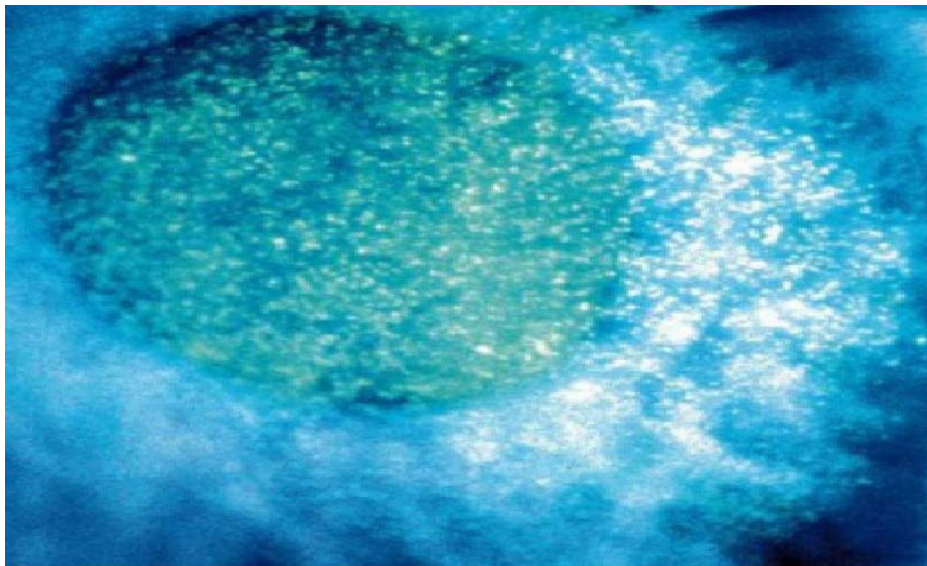


Figure 31 : Kératite ponctuée superficielle mise en évidence lors du test à la Fluorescéine [116].

Tableau XXXIX : Répartition des tests ophtalmologiques réalisés selon les séries.

	El Fouar [116]	Caffery et al [117]	Villarreal-Gonzalez et al [62]	Notre série
Test de schirmer	85,75%	23%	-	91,3%
	-	-	(5,4mm)	(3,5mm)
But	75%	43%	44%	37%
Test à la fluorescéine (KPS)	75%	78%	49%	19,56%

VI. Expression para-clinique :

1. Bilan inflammatoire :

Le SGS est marqué par une élévation de la VS parfois au-delà de 100 à la première heure, cette augmentation est liée à la présence d'une hypergammaglobulinémie polyclonale observée chez 70% des patients en moyenne.

Les protéines de l'inflammation et particulièrement la CRP sont parfois élevées dans certaines formes sévères de polyarthrite ou de vascularite [118].

Dans notre série, la VS était élevée dans 84,2% des cas, supérieure à 100 mm à la première heure dans 11,9% des cas. La CRP était positive dans 42,5% des cas.

1.1. Hypergammaglobulinémie :

À EPP, il existe une augmentation des α_2 - globulines et des γ -globulines dans 65% des cas. L'hypergammaglobulinémie est habituellement polyclonale et est évocatrice du diagnostic. Elle peut parfois atteindre des taux très élevés.

L'hypergammaglobulinémie témoigne de l'hyperactivité des lymphocytes B. Un composant monoclonal doit faire craindre la survenue d'un lymphome [118].

Tableau XL : L'hypergammaglobulinémie dans les séries.

	Restrepo– Jiménez et al [63]	Fauchais et al [29]	Luo et al [85]	Abrol et al [94]	Notre série
Hypergammaglobulinémie	21,71%	49%	54,37%	36,8%	42,3%

1.2. Béta-2-microglobuline :

D'autre part, Gottenberg et al [119] ont étudié de façon transversale l'intérêt du dosage sérique de la béta-2-microglobuline. Celle-ci est augmentée dans différents états d'activation lymphocytaire (myélome, lymphome, maladie VIH...). Les auteurs ont confirmé qu'il existait une augmentation de la béta-2-microglobuline chez un tiers des patients atteints de SGS et que cette augmentation était corrélée à de nombreux marqueurs biologiques (taux des immunoglobulines, présence d'autoanticorps) ou cliniques (signes extra-glandulaires) de la maladie.

La β_2 microglobuline sérique est un biomarqueur remarquable de l'activité inflammatoire systémique du SGS [120].

Notre série a objectivé une hyperbéta2-microglobulinémie dans 19,2% des cas. Le dosage de ce marqueur devrait se faire plus souvent vu l'importance qu'il présente dans le reflet de l'activité de la maladie.

Tableau XLI : L'hyperbéta-2-microglobulinémie selon les séries.

	Gottenberg et al [119]	Sanosyan et al [121]	Notre série
B-2-M	36,4%	28,69%	19,2%

2. Bilan immunologique :

Le SGS comporte une richesse en anticorps. Certains sont spécifiques d'organes tels que les anticorps anti-canaux excréteurs des glandes salivaires ou lacrymales, antithyroïdiens, anti-muscles lisses, anticorps anti-mitochondries, D'autres n'ont pas de spécificité d'organes [122].

2.1. Anticorps anti-nucléaires :

Des anticorps antinucléaires, détectés par une technique standard d'immunofluorescence, sont positifs de 50 à 90% des cas selon certaines études. Ils ne sont spécifiques ni d'organes ni d'espèce. Ils sont dirigés contre les constituants normaux du noyau cellulaire.

2.2. Anticorps anti-SSA et SSB :

Les anticorps anti-SSA/Ro et SSB/La sont des auto-anticorps reconnaissant des polypeptides fixés sur de petits ARN appelés YRNA, préférentiellement cytoplasmiques (70 %), mais également nucléaires (30 %). Ces complexes ribonucléoprotéiques (YRNPs) peuvent s'exprimer sur la membrane cytoplasmique ou les vésicules d'apoptose à la suite de stimulations diverses : UV-B, 17- β -estradiol, infection virale, production de TNF α et autres stimulants de l'apoptose cellulaire.

On connaît plusieurs protéines Ro/SSA de poids moléculaire 52 kDa (variétés alpha et bêta) et 60 kDa et une seule protéine La/SSB de poids moléculaire 48 kDa. Dans certaines circonstances, la calréticuline (PM 57 kDa) entrerait dans la constitution des complexes YRNPs.

Les anti-SSA/Ro et SSB/La sont des marqueurs du SGS (50 à 60% des cas). Ils font partie des anticorps antiantigènes nucléaires solubles (extractable nuclear antigens : ENA). Les autoanticorps anti-nucléaires sont les plus fréquemment rencontrés en pratique médicale.

2.3. Facteurs rhumatoïdes :

Les FR sont détectés dans environ 50 à 70% des SGS [123]. Ce sont des marqueurs d'activité dont le niveau est proportionnel au degré de l'infiltration des glandes salivaires par des

lymphocytes. Peut-être permettent-ils de suivre l'évolution du syndrome lorsqu'un nouveau médicament dont on veut tester les effets a été prescrit.

Dans un autre ordre d'idées, chez des individus consultant pour un LED ou pour une PR, la présence des FR permet de soupçonner un SGS secondaire [124].

Tableau XLII : Répartition des différents anticorps les plus dosés selon les séries

Auteurs	Garcia-Carrasco et al [125]	Zhao et al [87]	Luo et al [85]	Abrol et al [94]	Martel et al [123]	Notre série
AAN	74%	90%	94,47%	75,7%	78%	60,2%
Ac Anti-SSA	40%	77,1%	63,01%	55,9%	48%	47,77%
Ac Anti-SSB	26%	47,8%	44%	35,5%	31%	22,22%
FR	38%	65%	38%	54,6%	41%	37,2%

2.4. Anticorps anti-alpha-fodrine :

Cet hétérodimère comprend une chaîne α qui mesure 240 kD et une chaîne β qui en mesure 235. Une souris chez laquelle un SGS a été induit expose cet anticorps à la surface des cellules épithéliales de ses glandes salivaires (GS) et fabrique des Ac à l'encontre de la chaîne α . Les mêmes auto-Ac sont retrouvés par WB dans le SGS humain, mais ni dans le LEAD, ni dans la PR.

Les premières études par Elisa ont constaté la spécificité des Ac anti- α -fodrine pour le SGS. Cette position a, par la suite, été battue en brèche le SGS primaire n'aurait pas le monopole de ces Ac que l'on retrouverait dans le LED et dans la PR en l'absence de SGS secondaire [124].

Le dosage des anticorps anti-alpha fodrine n'est pas de pratique courante et ne fait pas partie des critères diagnostiques de la maladie.

2.5. Anticorps anti-appareil de Golgi :

Les premiers Ac contre l'appareil de Golgi ont été décrits chez un patient souffrant d'un SGS primaire compliqué d'un lymphome. Classiquement, ces Ac sont d'isotype IgG. On les trouve dans 10 à 40% des cas de SGS primaire, 5 à 10% des cas de LED et 10 à 20% des cas de PR. Ils surviennent également dans plusieurs infections virales et dans certains syndromes lymphoprolifératifs [124].

Dans notre étude, ces AC n'ont pas été recherchés.

2.6. Autres anticorps :

Au bout du compte, beaucoup d'auto-anticorps inédits ont été décrits dans le SGS. La contribution de certains d'entre eux au diagnostic de cette affection est indiscutable. La question est la reconnaissance quant au pronostic et la physiopathologie d'une maladie auto-immune aussi complexe.

- Les anticorps contre les antigènes thyroïdiens : le SGS primaire s'accompagne d'une atteinte auto-immune de la thyroïde dans 10 à 50% des cas.
- Les anticorps antimitochondries : craindre la survenue d'une cirrhose biliaire primitive (CBP) mais il peut aussi s'agir d'une hépatite auto-immune.
- Les anticorps anti-DNA natifs peuvent être présents (20% des cas) mais toujours à des taux faibles.

Dans notre série les anticorps anti-ADN natifs étaient positifs chez 18% des cas et les anti-Sm chez 9,4%. Les anti-cardiolipines étaient positifs chez 6,2%, les anti-B2GP1 chez 17,6%. Les AC anti CCP, étaient positifs dans 23,4% cas.

Tableau XLIII : Prévalence des autres anticorps retrouvés selon les séries.

Bilan immunologique	Casals et al [126]	Notre série
Ac anti-Sm	2%	9,4%
Ac anti-ADN natifs	5%	18%
Ac anti-phospholipides	20%	23,8%
Ac anti-CCP	7%	23,4%

3. Exploration du syndrome sec buccal :

3.1. Biopsie des glandes salivaires accessoires :

La BGSA a une bonne valeur diagnostique avec une spécificité élevée et une sensibilité allant de 63,5% à 93,7%.

C'est un outil simple, sûr et fiable pour le diagnostic du SGS, et convient donc à une application plus étendue [127].

L'intervention est réalisée en externe, au fauteuil, avec un bon éclairage ou au bloc opératoire (installation type en chirurgie orale). La lèvre inférieure est éversée à l'aide d'une pince à chalazion ou maintenue par des compresses.

La technique opératoire consiste en une infiltration à la Lidocaïne adrénaline à 1% au niveau du versant muqueux de la lèvre inférieure dans la région paramédiane, après repérage par transparence à travers la muqueuse des lobules des glandes salivaires accessoires. Excision ovale de 1cm à 1,5cm de long sur 5mm de large, enlevant muqueuse et glandes salivaires sous-muqueuses. L'axe de l'excision ovale est parallèle ou perpendiculaire au grand axe de la lèvre inférieure. Certains réalisent une simple incision muqueuse de 1,5 cm et prélèvent ensuite les lobules salivaires sous muqueux qui saillent dans l'incision. Il faut prélever de 5 à 10 lobules que l'on adresse au laboratoire d'anatomie pathologique avec les renseignements cliniques. Suture au fil résorbable tressé 3 ou 4/0 après contrôle de l'hémostase [128].

L'image histologique classique du SGS est un infiltrat lymphocytaire. La sialadénite lymphoplasmocytaire focale est la caractéristique histopathologique essentielle. Elle consiste en un infiltrat lymphocytaire primaire dans une glande par ailleurs normale. Un score focal égal ou supérieur à 1 correspond au diagnostic d'une atteinte de la glande salivaire dans le cadre d'un SGS selon les critères européens [127].

Une autre quantification de l'infiltration lymphoplasmocytaire des glandes salivaires accessoires a été mise au point par Chisholm et Mason et est utilisée dans la littérature. Un stade 3 selon Chisholm et Mason correspond à un score focal de 1, alors que le stade 4 correspond à un score focal > 1 .

Tableau XLIV : Stades de la BGSA selon Chisholm et Mason.

Stade	Infiltrat (un foyer est un agglomérat de plus de 50 cellules mononucléées)
0	Absence d'infiltrat
1	Infiltrat léger sans foyer
2	Infiltrat moyen sans foyer ou moins d'un foyer par 4mm ²
3	Un foyer par 4mm ²
4	Plus d'un foyer par 4mm ²

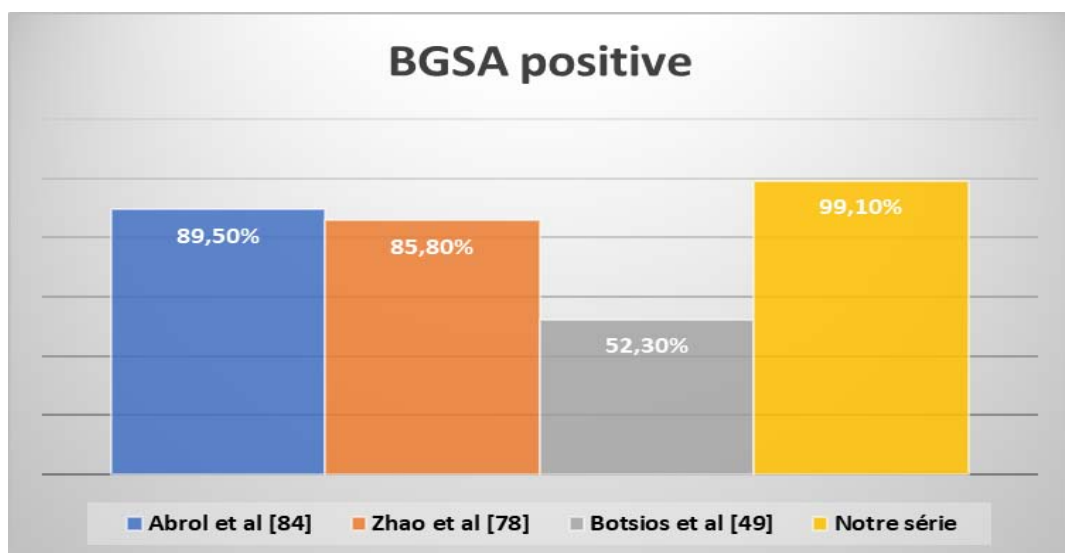


Figure 32 : Positivité de la BGSA selon les séries.

Tableau XLV : Les différents stades retrouvés à la BGSA selon les séries.

BGSA	Diallo et al [103]	Notre série
Stade III	40%	29%
Stade IV	51%	59%

Nous remarquons que, dans notre série, la BGSA est l'outil diagnostique le plus pratiqué pour objectiver le syndrome sec buccal, et ce pour son accessibilité et sa fiabilité. Ceci est conforme aux recommandations des différentes études [127] qui affirment que la BGSA convient à une utilisation plus étendue.

3.2. Imagerie des glandes salivaires :

L'échographie des glandes salivaires est un examen simple, non invasif et performant pour le diagnostic du SGS primitif et secondaire. Elle apporte des informations pertinentes sur la morphologie, la fonction, l'auto-immunité et le risque de complications [129].

Sa sensibilité est de 75,3% et sa spécificité de 83,5% selon Salaffi et al [130].

Wertheimer [131] a montré à son tour que l'IRM se révèle performante pour le diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren et peut être proposée comme alternative aux autres tests du consensus de 2002, avec un sensibilité de 82% et une spécificité de 98%.

4. Hémogramme :

La cytopénie auto-immune est l'une des manifestations extra-glandulaires courantes du SGS. Bien que les complications hématologiques du SGS sont rarement rapportées, l'anémie, la leucopénie et la thrombocytopénie sont bien connues. Ces atteintes hématologiques courantes sont généralement reconnues comme de légères anomalies biologiques sans signification clinique, pouvant se développer sous forme de cytopénie ou de pancytopénie isolée. Cependant lorsqu'elles précèdent les symptômes du syndrome sec elle l'éclipsent et, de ce fait, entraînent un retard diagnostique ou thérapeutique important [132].

L'alliance clinique collaborative internationale de Sjögren (SICCA) [133] a démontré que la leucopénie (< 4000/mm³) est observée chez 22% des patients atteints du SGS, et une anémie (taux d'hémoglobine < 12 g/dl) est observée chez 20%.

La cohorte espagnole [134] a montré qu'une proportion similaire de patients ont une leucopénie (19,9 %) et une anémie (17,1 %), et une cohorte italienne [135] a montré une neutropénie sévère (< 1500/mm³) ou lymphopénie (<1000/mm³) chez 14% des patients.

Tableau XLVI : Répartition des anomalies hématologiques selon les séries.

	Malladi et al [133]	Zhao et al [87]	Lechtman et al [136]	Notre série
Anomalie hématologiques	-	48%	50%	37,3%
Anémie	20%	20,5%	19,65%	28%
Lymphopénie	-	6,1%	42%	12%
Leucopénie	22%	31,7%	12%	8,5%
Neutropénie	-	-	-	5%
Thrombopénie	5%	6,8%	4%	3,4%

Cependant, seulement quelques études ont été menées sur les anomalies hématologiques et leur importance dans le SGS, et la cytopénie est souvent ignorée dans la pratique quotidienne des patients atteints de SGS car le degré de cytopénie est généralement léger et asymptomatique [137]. Ce qui devrait encourager à pousser les bilans autour du SGS.

5. Bilan renal :

Des études récentes ont évalué la prévalence des manifestations rénales dans de grandes séries de patients atteints de SGS. Cette prévalence variait en fonction du type de l'atteinte retrouvée chez ces patients. La protéinurie était de 1,6 à 44% de l'ensemble des atteintes, l'acidose tubulaire distale a été retrouvé chez 4,2 à 44% des patients, l'insuffisance rénale variait entre 13 et 21% des cas et le diabète néphrogénique entre 2,5 et 21% [138].

Tableau XLVII : Fréquence des atteintes rénales au cours du SGS.

Auteurs	Ramos-Casals et al [134]	Goules et al [89]	Notre série
Protéinurie	12%	55,55%	13,75%
Insuffisance rénale	30,74%	11,11%	8,5%
Biopsie rénale :			
NTI	47%	42%	20%
GNMP	16%	30%	20%
LGM	1%	-	20%

6. Bilan radiologique :

Les patients présentant une atteinte musculo-squelettique ont généralement une arthrite non érosive, distale, bilatérale et symétrique.

L'arthrite ressemble à la PR, mais sans érosions dans la plupart des cas. De petites calcifications peuvent être observées ou parfois un discret pincement de l'interligne articulaire, en particulier dans les mains.

Une synovite ou une ténosynovite non spécifique peuvent être observées, impliquant particulièrement le poignet, et plus fréquemment dans les cas de PR associée. La sacro-iliite érosive et l'arthropathie de Jaccoud sont rares [139].

Pour la série de Fauchais et al [68], les caractéristiques radiographiques montraient une atteinte érosive chez seulement trois patients avec une atteinte des IPP (n = 1) et une sacro-iléite destructrice (n = 2). L'IRM n'a montré des lésions érosives légères que dans deux cas impliquant les articulations métacarpiennes (n = 1) et IPP (n = 1)] avec évolution de la PR dans un cas. Ce qui fait que la prévalence de lésion érosive était de 2,6%.

Dans notre série, nous avons observé un pincement de l'interligne articulaire du poignet et de la cheville dans respectivement 3,9% et 4% des cas, une légère atteinte érosive au niveau

des IPP et des MTP dans respectivement 1,3% et 4% des cas. Une sacro-iléite dans 4 cas avec évolution de SPA dans 3 cas.

D'autre part, Pasoto et al. ont réalisé une étude pour étudier l'impact du SGS sur la densité osseuse [140]. Les patients atteints de SS primaire avaient des valeurs de densité minérale osseuse (DMO) plus faibles à la fois au niveau du fémur et du rachis lombaire comparé au groupe témoin sain. Cependant, le fait que tous les patients atteints du SGS étaient sous traitement corticoïdes au moment de l'étude ne permet pas d'identifier un lien causal pour l'ostéoporose dans le SGS [65].

La prévalence de l'ostéoporose dans la série de Restrepo-Jiménez et al [63] était de 16,17% se rapprochant de la nôtre qui était de 15,8%.

7. Exploration pulmonaire :

L'analyse tomodensitométrique systématique met en évidence la grande fréquence des anomalies pulmonaires chez les patients atteints de SGS. La valeur pronostique de ces anomalies n'a pas été établie.

La présence de lésions kystiques n'avait pas été reconnue dans les séries anciennes. Elle apparaît maintenant comme étant particulièrement fréquente. Comme pour les anomalies bronchiques précédemment décrites, la prévalence des anomalies est d'autant plus importante que la population étudiée présente des symptômes respiratoires.

Les pneumopathies infiltrantes sont particulièrement fréquentes au cours du SGS. Peu de données histopathologiques sont disponibles, une des raisons tenant au caractère non systématique des biopsies pulmonaires chirurgicales dans la plupart des centres prenant en charge des patients atteints de SGS [141].

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature concernant l'atteinte pulmonaire comme démontrés par les tableaux suivants.

Tableau XLVIII : Atteintes de la fonction respiratoire à l'EFR selon les séries.

EFR	Jin et al [142]	Berriche et al [143]	Ketfi et al [144]	Casals et al [78]	Notre série
Syndrome obstructif	29,73%	10%	31,8%	21%	15,4%
Syndrome restrictif	39,19%	50%	19,6%	64%	46,1%
Autres	-	20%	40,2%	15%	11,5%

Tableau XLIX : Différentes atteintes pulmonaires à la TDM selon les séries.

TDM thoracique	Matsuyama et al [145]	Jin et al [142]	Kampolis et al [77]	Casals et al [78]	Notre série
PID	58,82%	28,38%	23,1%	49%	28,12%
Nodules	17,64%	13,51%	18%	23%	12,5%
DDB	23,52%	-	10,3%	50%	15,6%
Bronchectasie		-	2,6%		6,25%
Fibrose	5%	5,41%	2,6%	13%	6,25%
Pleurésie	-	16,22%	0%	5%	12,5%
Thymome	-	-	-	-	3,12%
Adénopathies	-	-	2,6%	-	6,25%
HTAP	17,64%	21,62%	-	7%	6,25%

Tableau L : Atteintes histologiques à la biopsie pulmonaire selon les séries.

Biopsie pulmonaire	Shi et al [146]	Parambil et al [147]	Matsuyama et al [145]	Casals et al [78]	Notre série
PINS	71,4%	27,7%	60%	45%	66,66%
LIP	14,28%	16,6%	40%	15%	33,33%

8. Exploration neurologique :

8.1. Méningite :

La méningite est une complication relativement fréquente du SGS, liée à une inflammation des vaisseaux méningés. L'examen du liquide céphalo–rachidien montre une pléiocytose lymphocytaire aseptique jusqu'à 900 cellules/ml [148].

Dans notre série, nous avons noté un seul cas de pléiocytose lymphocytaire dans la PL.

8.2. Manifestations types sclérose en plaque :

Chez 10 à 20% des patients diagnostiqués du SGS, il existe des lésions du système nerveux central analogues à celles retrouvées dans le cas de sclérose en plaques (lésions de type sclérose en plaques). Elles concernent le plus souvent la substance blanche du cerveau (60 %) et la moelle épinière (40 %) [149].

Le liquide céphalo–rachidien de ces patients se caractérise par une augmentation de l'indice IgG et la synthèse de bandes oligoclonales, ce qui est typique de la SEP [150].

Notre série a noté un seul cas de synthèse intra–thécal d'IgG à la PL, avec à l'IRM des petites plaques de démyélinisations d'allure inflammatoire.

L'IRM peut révéler des anomalies méconnues par le scanner. Il s'agit d'hypersignaux en séquences pondérées en T2, localisés dans la substance blanche sous corticale et périventriculaire mais aussi les noyaux gris centraux et le cortex cérébral [151].

Des anomalies de signal de la substance blanche ont été notées dans 6 cas de notre série, ainsi que plusieurs autres aspects anatomocliniques.

8.3. Atteinte de la moelle épinière :

La myélite transverse aiguë est la forme la plus courante d'atteinte de la moelle épinière au cours du SGS. L'IRM de ces patients retrouvait des lésions hyperintenses en T2, présentes principalement dans la région cervicale [152].

Notre série a rapporté 2 cas de myélite transverse à l'IRM.

8.4. Neuropathie périphérique :

La variabilité des neuropathies chez les patients atteints de SGS et leur réponse diverse au traitement appliqué indiquent un mécanisme pathologique complexe responsable de leur survenue. Les schémas électrophysiologiques sont caractérisés par des dysfonctions axonales et une dénervation légère à marquée.

- Polyneuropathie sensorielle axonale distale :

La polyneuropathie sensorielle axonale distale, la forme la plus courante de neuropathie dans le SGS. L'étude électrophysiologique démontre un modèle axonal symétrique d'implication des fibres sensorielles [148].

- Polyneuropathie sensori–motrice :

L'examen électrophysiologique révèle une perte axonale sensorielle et motrice avec une prédominance significative des fibres sensorielles et les membres inférieurs étant plus touchés [149].

- Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique :

La polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique est peu fréquente dans le SGS. Les résultats d'électrophysiologique comprennent une latence motrice distale prolongée, une vitesse de conduction ralentie, une dispersion temporelle anormale ou un bloc de conduction partiel et une onde F absente ou une prolongation de sa latence [153].

- Mono–neuropathie multiple :

Les chercheurs ne sont pas d'accord sur la fréquence d'apparition des mononeuropathies multiples au cours du SGS. Sa fréquence peut varier de 12 à 50% [154]. Des études électrophysiologiques documentent des lésions axonales et des « pseudoblocs » correspondant aux zones d'ischémie nerveuse.

Dans notre série, nous avons trouvé une polyneuropathie axonale dans la majorité des cas soit 63,3%, ce qui rejoint les données de la littérature étant l'atteinte la plus fréquente.

9. Exploration digestive :

En particulier, plusieurs manifestations gastro-intestinales ont été rapportées chez des patients atteints de SGS, comprenant diverses formes d'atteinte gastrique, y compris la gastrite et les anticorps anti-cellules pariétales qui, collectivement, ont été retrouvée chez jusqu'à 23% des patients.

Il a été rapporté que la gastrite atrophique chez les patients atteints du SGS a une incidence allant jusqu'à 65 %. Il existe une certaine corrélation entre le degré de gastrite atrophique et l'infiltration lymphocytaire de la muqueuse gastrique ; les infiltrations cellulaires dans la muqueuse gastrique présentent un aspect histologique similaire à ce que l'on trouve dans les glandes salivaires chez les patients atteints du SGS.

La série de Restrop-Jiménez et al [63] retrouve une gastrite dans 35,61% des cas, celle de Melchor et al [106] dans 4,8%. Par contre, une gastrite atrophique est retrouvée dans 10,8% des cas de notre série. Ceci s'explique par le fait que la majorité des patients chez qui la gastrite est suspectée refusent l'endoscopie.

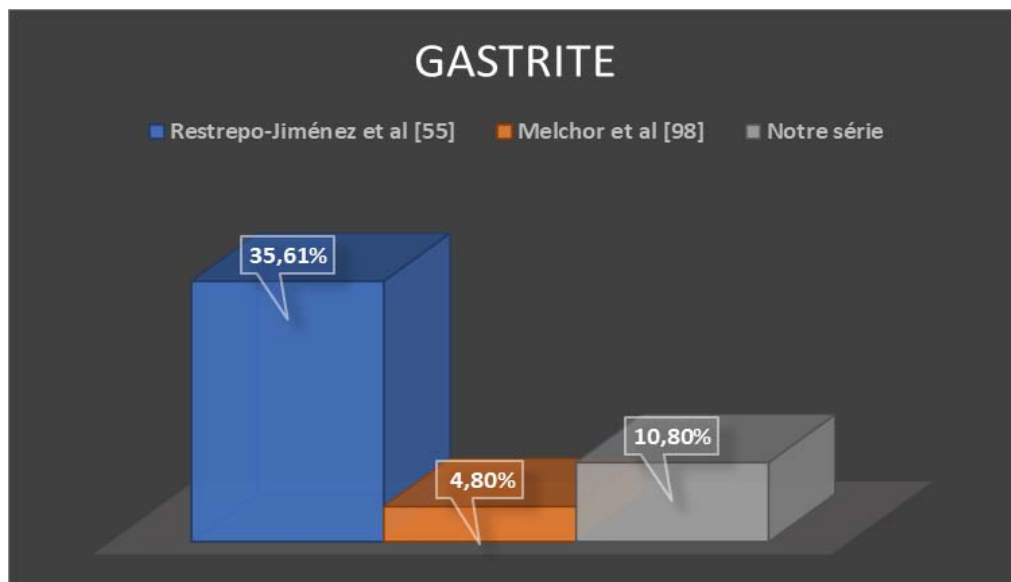


Figure 33 : Fréquence de la gastrite selon les séries.

Le pancréas partage les caractéristiques histologiques et fonctionnelles des glandes salivaires, conduisant des études pour évaluer l'association de la pancréatite dans SGS [155]. Les estimations actuelles fixent la prévalence des causes auto-immunes de pancréatite à environ 5% [156]. Dans des cas rares, une atteinte pancréatique a été rapportée sous forme d'insuffisance pancréatique.

Tableau LI : Fréquence de l'atteinte pancréatique selon les séries.

	Casals et al [59]	Carrasco et al [125]	Melchor et al [106]	Notre série
Atteinte pancréatique	0,5%	1%	1,6%	1,66%

Les manifestations hépatiques comprennent la cirrhose biliaire primitive et jusqu'à 49% des patients atteints du SGS ont eu une cytolysé hépatique à différents degrés [157]. Zhao et al [87] ont montré une cytolysé hépatique dans 22,2% des cas, Restrepo–Jiménez et al [63] dans 3,94% des cas. Dans notre série, elle a été retrouvée chez 9% des cas.

Les patients atteints du SGS avec atteinte hépatique auto-immune (HAI) semblent être extrêmement rare par rapport à la CBP. Les rapports concernant les HAI associées au SGS sont majoritairement centrés sur des cas provenant du Japon, de Corée et de Chine [157]. L'HAI est plus susceptible d'affecter les jeunes femmes.

Tableau LII : Fréquence de l'HAI et la CBP selon les séries.

	Restrepo– Jiménez et al [63]	Malladi et al [133]	Abrol et al [94]	Melchor et al [106]	Notre série
Atteinte hépatique :					
– HAI	0,34%	1%	2,6%	3,4%	8,3%
– CBP	0,34%	1,9%	3,9%	4,1%	8,3%

10. Exploration cardiaque :

Toutes les parties du cœur peuvent être affectées, y compris le péricarde, le myocarde, le système de conduction, les valves et les artères coronaires, qui se manifestent principalement par la maladie coronarienne, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), la péricardite, les troubles du rythme cardiaque, la régurgitation valvulaire, le dysfonctionnement autonome et l'insuffisance cardiaque [158]. Notons que nous avons retrouvé une ACFA à l'ECG chez une patiente dans notre série.

Les atteintes à l'ETT dans notre série comparées aux données d'une étude échocardiographique sont représentées dans le tableau LIII.

Tableau LIII : Atteinte cardiaque à l'ETT dans notre série comparée à une étude échocardiographique.

	Vassiliou et al [159]	Notre série
Péricardite	8,4%	5,3%
HTAP	22,42%	3,5%

Une étude récente menée par Cai et al [160] a conclu que les patients atteints du SGS sont plus vulnérables aux maladies cardiovasculaires.

En plus des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels tels que l'âge et l'hypertension, l'atteinte extra-glandulaire s'est avérée être indépendamment associée à l'atteinte cardiovasculaire chez ces patients, ce qui suggère la nécessité de mesures de détection et de prévention précoces pour améliorer le pronostic chez ces patients.

11. Exploration musculaire :

L'atteinte musculaire est une manifestation systémique rare du SGS, rarement décrite dans la littérature et classiquement non spécifique, tant sur le plan clinique qu'histologique [161].

Dans la série de Espitia-Thibault et al [161], 23 patients atteints du SGS ont eu des biopsies musculaires, 10 (4 SGS primaires et 6 secondaires) présentaient un schéma histologique commun.

Les 4 patients avaient une présentation clinique non spécifique, avec des myalgies, une faiblesse musculaire et des valeurs élevées de CPK. Chez les quatre patients, la myosite associée au SGS avait des caractéristiques histologiques communes, avec infiltrat inflammatoire endomysial et périnysial.

Dans notre série, 6 patients avaient une myosite interstitielle à la biopsie musculaire dont 3 avaient un SGS primitif. Les 3 patients avaient un tracé myogène à l'EMG et 1 avait une légère élévation des enzymes musculaires. Ce qui concorde avec les données de la littérature.

VII. Pathologies associées :

1. Polyarthrite rhumatoïde :

C'est l'association la plus fréquente selon de nombreuses études. Le SGS secondaire à la PR est découvert au cours d'une polyarthrite ancienne, sévère, érosive et séropositive. Les sujets ayant cette association présentaient des lésions articulaires plus graves, ce qui suggère que le SGS secondaire est un marqueur d'une maladie plus agressive [162].

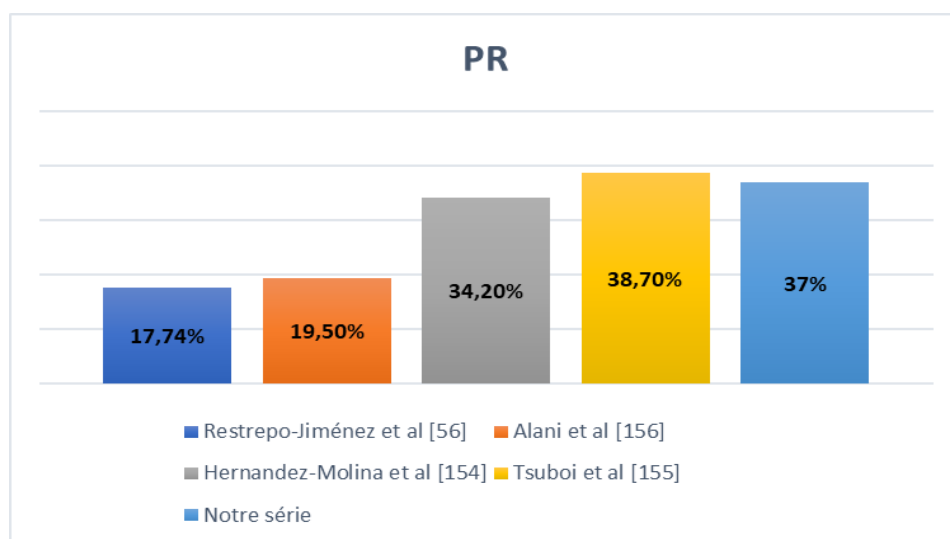


Figure 34 : Fréquence de l'association du SGS à la PR selon les séries.

Tableau LIV : Fréquence de l'association du SGS à la PR selon les séries.

	Hernandez-Molina et al [163]	Tsuboi et al [164]	Alani et al [165]	Restrepo-Jiménez et al [63]	Notre série
PR	34,2%	38,7%	19,5%	17,74%	37%

2. LEAD :

Le LEAD et le SGS ont diverses manifestations cliniques et atteintes organiques comparables, ce qui rend la recherche systématique de lupus chez les patients atteints de SGS une nécessité [166].

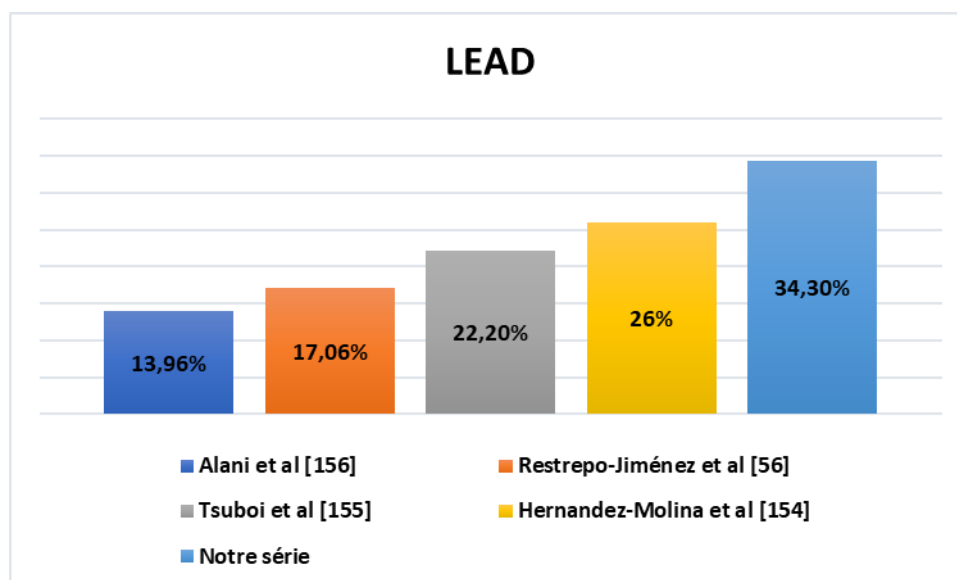


Figure 35 : Fréquence de l'association du SGS au LEAD selon les séries.

Tableau LV : Fréquence de l'association du SGS au LEAD selon les séries.

	Hernandez-Molina et al [163]	Tsuboi et al [164]	Alani et al [165]	Restrepo-Jiménez et al [63]	Notre série
LEAD	26%	22,2%	13,96%	17,06%	34,3%

3. Sclérodermie :

Une étude récente a conclu que le SGS semble être associé et non secondaire à la sclérodermie. Le SGS associé à la ScS a les mêmes caractéristiques que le SGS primitif, mais la ScS semble être moins grave. De plus, l'association SGS et ScS s'accompagne fréquemment d'une propagation de l'auto-immunité [167].

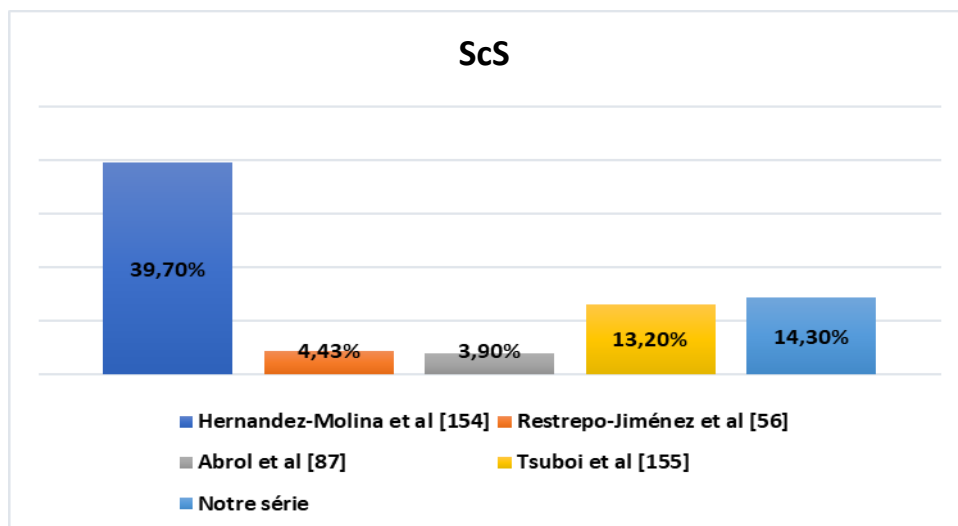


Figure 36 : Fréquence de l'association du SGS à la ScS selon les séries.

Tableau LVI : Fréquence de l'association du SGS à la ScS selon les séries.

	Hernandez-Molina et al [163]	Tsuboi et al [164]	Restrepo-Jiménez et al [63]	Abrol et al [94]	Notre série
ScS	39,7%	13,2%	4,43%	3,9%	14,3%

4. Myopathie inflammatoire :

L'association du SGS avec les myopathies inflammatoires (MI), un groupe de maladies caractérisées par une inflammation chronique des muscles striés et de la peau, a été rarement décrite. Pourtant des preuves d'association clinique entre SGS primaire et MI existent. Les patients atteints du SGS et présentant des symptômes de faiblesse musculaire doivent être examinés pour MI associées [168].

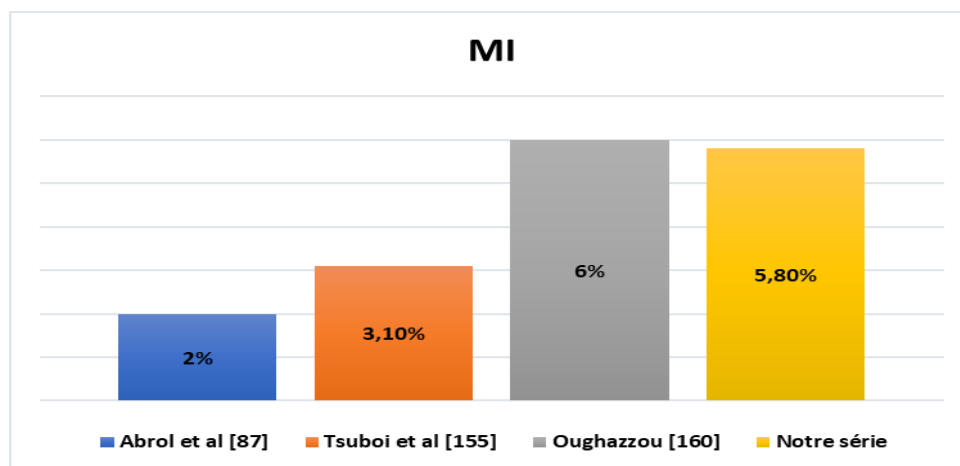


Figure 37 : Fréquence de l'association du SGS aux MI selon les séries.

Tableau LVII : Fréquence de l'association du SGS aux MI selon les séries.

	Tsuboi et al [164]	Abrol et al [94]	Oughazzou [169]	Notre série
MI	3,1%	2%	6%	5,8%

5. Thyroïdite auto-immune :

La coexistence du SGS et de la thyroïdite auto-immune (TAI) se produit fréquemment dans la pratique clinique, probablement en raison de mécanismes pathogéniques communs partagés par ces deux conditions. D'un point de vue pratique, il est important de dépister les patients atteints de SGS pour TAI et vice versa [170].

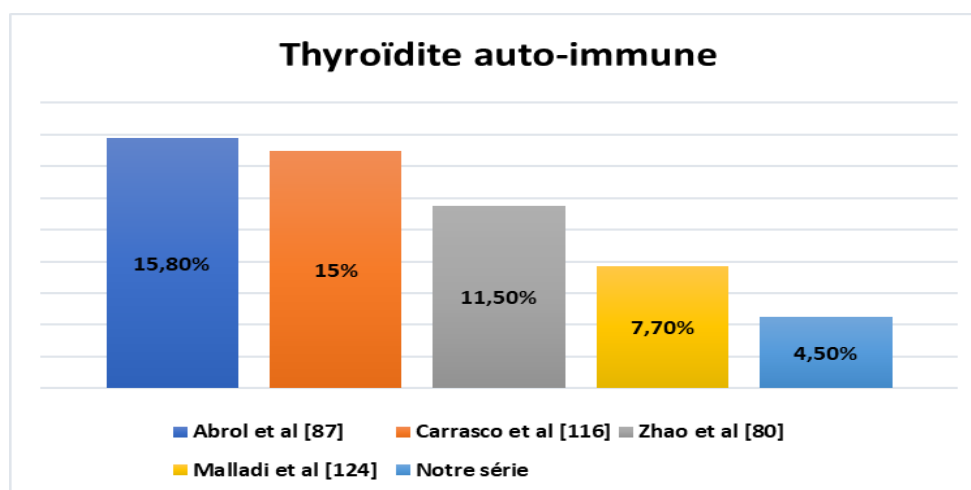


Figure 38 : Fréquence de l'association du SGS à la TAI selon les séries.

Tableau LVIII : Fréquence de l'association du SGS aux TAI selon les séries.

	Malladi et al [133]	Carrasco et al [125]	Abrol et al [94]	Zhao et al [87]	Notre série
Thyroïdite auto-immune	7,7%	15%	15,8%	11,5%	4,5%

6. Hépatopathie :

Après élimination de l'hépatite virale, la CBP doit être considérée comme la principale cause de maladie hépatique dans le SGS primitif. Les patients atteints du SGS liés à la CBP peuvent présenter un large éventail d'anomalies du foie, y compris l'absence de données cliniques ou analytiques suggérant une maladie du foie.

L'hépatite auto-immune est la deuxième maladie hépatique auto-immune la plus fréquemment associée au SGS, et près de 10% de ces patients présentent un chevauchement HAI-CBP [171].

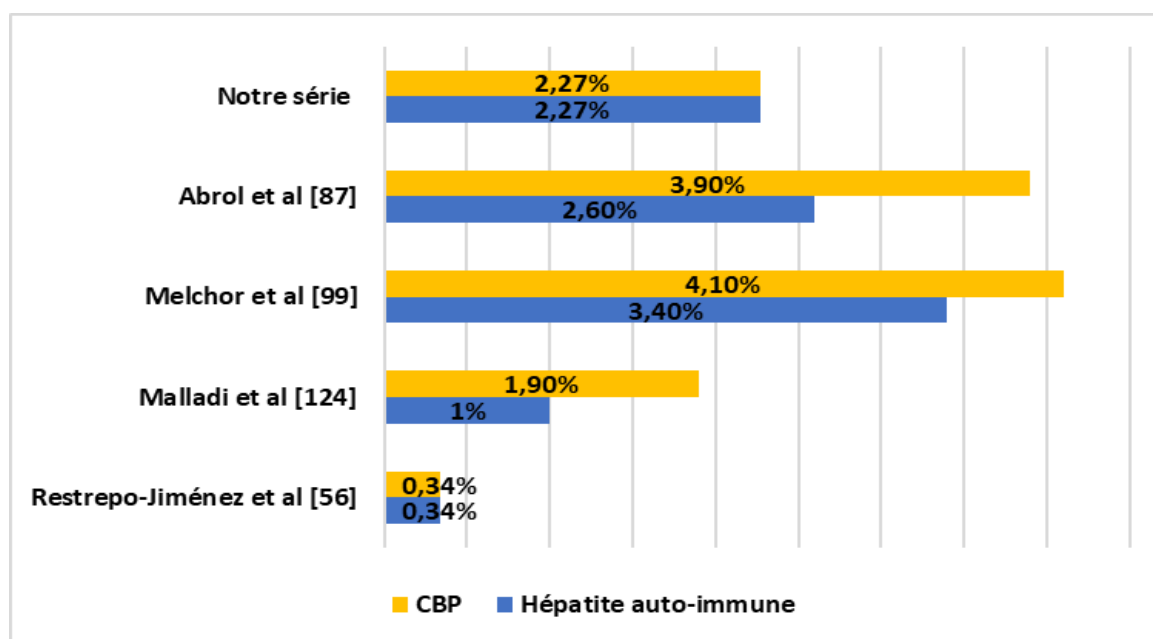


Figure 39 : Fréquence de l'association du SGS aux hépatopathies selon les séries.

Tableau LIX : Fréquence de l'association du SGS aux hépatopathies selon les séries.

	Restrepo-Jiménez et al [63]	Malladi et al [133]	Abrol et al [94]	Melchor et al [106]	Notre série
Atteinte hépatique :					
- HAI	0,34%	1%	2,6%	3,4%	8,3%
- CBP	0,34%	1,9%	3,9%	4,1%	8,3%

7. Spondylarthrite ankylosante :

L'incidence de la coexistence avec SGS et SPA est très faible, toutefois l'association pourrait ne pas être une coïncidence [172].

Pour évaluer la prévalence des manifestations articulaires axiales dans le SGS primaire et pour rechercher si ces symptômes révèlent une SPA associée ; Jarrot et al [173] ont réalisé une étude qui a montré une prévalence de 26%. Par contre, dans étude de Pérez-Fernandez [174], la SPA était retrouvée dans 0,59%. Dans notre série, elle était retrouvée dans 6,8% des cas

8. Sarcoïdose :

La sarcoïdose et le SGS primaire partagent des caractéristiques physiopathologiques, immunogénétiques et cliniques [175]. Plusieurs études n'ont pas pu exclure la possibilité d'une coexistence des deux maladies [176]. Certaines ont même suggéré de supprimer l'exclusion de la sarcoïdose des critères diagnostiques du SGS [177].

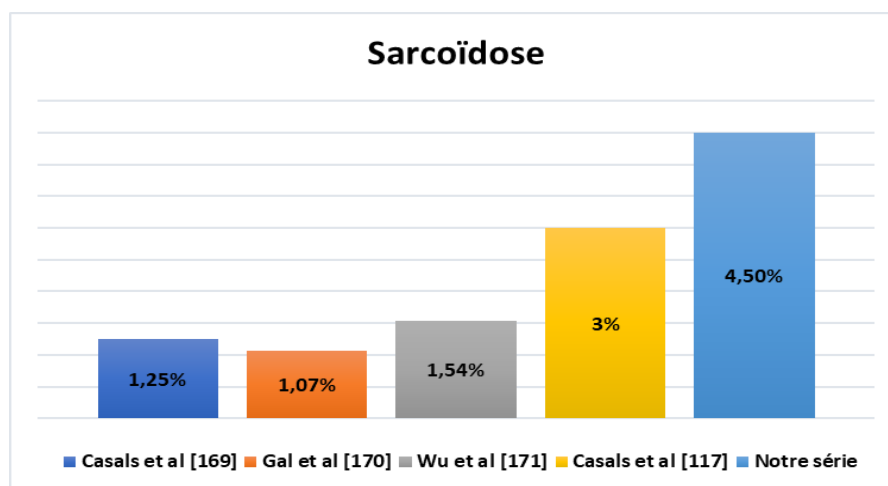


Figure 40 : Fréquence de l'association du SGS à la sarcoïdose selon les séries.

Tableau LX : Fréquence de l'association du SGS à la sarcoïdose selon les séries.

	Casals et al [178]	Gal et al [179]	Wu et al [180]	Casals et al [126]	Notre série
Sarcoïdose	1,25%	1,07%	1,54%	3%	4,5%

VIII. Activité de la maladie :

L'ESSDAI (Annexe 3) est un index clinique conçu pour mesurer l'activité de la maladie chez les patients atteints du SGS. Les experts ont identifié 12 « domaines » spécifiques aux organes contribuant à l'activité de la maladie. Pour chaque domaine, les caractéristiques de l'activité de la maladie ont été classées en 3 ou 4 niveaux en fonction de leur gravité. Les 12 domaines sont : signes généraux, lymphadénopathie, glandulaire, articulaire, cutané, pulmonaire, rénale, musculaire, hématologique, biologique, système nerveux central et périphérique [181].

Nous avons pu calculer l'activité de la maladie chez 65 patients : 23 patients (35,4%) avaient une activité faible, 17 patients (26,1%) avaient une activité modérée et 25 patients (38,5%) avaient une activité élevée.

Tableau LXI : Répartition de l'activité de la maladie basée sur l'ESSDAI selon les différentes cohortes.

ESSDAI	Angleterre [182]	Espagne [183]	Turquie [184]	Japon [185]	Notre série
Activité faible	58,2%	49%	46,9%	22,6%	35,4%
Activité modérée	36,4%	15%	38,3%	48,4%	26,1%
Activité élevée	5,4%	5%	14,8%	29%	38,5%

Notons que dans notre contexte lié à la faiblesse socio-économique et la difficulté d'accès au soin, les patients ayant des symptômes légers à modérés et ne présentant pas d'atteinte systémique ne consultent peu ou pas avant l'apparition de complications. Ce qui se reflète sur le taux d'activité élevée de l'ESSDAI dans notre série.

IX. Prise en charge thérapeutique :

Le SGS est difficile à diagnostiquer et tout aussi difficile à gérer. Il n'existe aucun remède ou agent capable d'induire une guérison. En ce moment, les objectifs thérapeutiques visent la palliation des symptômes, la prévention des complications de la maladie (en particulier au niveau oculaire et buccal) et le traitement des manifestations systémiques graves et/ou menaçant le pronostic vital avec un traitement immunosuppresseur.

L'algorithme du traitement doit donc se concentrer initialement sur les morbidités orales, oculaires et systémiques. Le choix du traitement dépend de la sévérité des symptômes et de la maladie ainsi que du degré d'atteinte des organes.

Le traitement comporte 2 volets :

- Traitement symptomatique de la triade à savoir : la sécheresse, les douleurs et l'asthénie compromettant la qualité de vie des patients.
- Traitement de fond : aujourd'hui aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité.

1. Traitement symptomatique :

1.1. Traitement symptomatique du syndrome sec :

L'évaluation doit inclure les symptômes d'inconfort et les troubles visuels ainsi que la détermination de la contribution relative du déficit de production aqueuse et de la perte par évaporation du volume des larmes. Des paramètres objectifs de stabilité du film lacrymal, d'osmolarité lacrymale, de degré de maladie du bord de la paupière et de lésion de la surface oculaire doivent être utilisés pour évaluer la gravité de la sécheresse oculaire afin d'aider à sélectionner les options de traitement appropriées.

L'éducation du patient concernant la nature du problème, les facteurs aggravants et les objectifs du traitement est essentielle à une prise en charge réussie.

La supplémentation et la stabilisation des larmes, le contrôle de l'inflammation des glandes lacrymales et de la surface oculaire et la stimulation possible de la production de larmes

sont des options de traitement qui sont utilisés en fonction du caractère et de la gravité de la sécheresse oculaire [186].

La sécheresse oropharyngée liée à un dysfonctionnement salivaire est une manifestation universelle du SGS et souvent suffisamment grave pour entraîner une altération significative de la qualité de vie. Cela peut également causer des difficultés à manger et à se nourrir, des complications dentaires, une candidose buccale récurrente et des parotidomégalies récidivantes. Ces parotidomégalies peuvent être traitées par une corticothérapie entre 0,25 et 0,5 mg/kg, en cure courte de 10 à 15 jours avec arrêt ensuite.

A son tour le traitement de xérostomie dans le SGS se base sur deux approches : le remplacement salivaire et la stimulation du flux salivaire avec des sécrétagogues.

Un traitement systémique avec des sécrétagogues sur ordonnance (pilocarpine, céviméline) doit être envisagé chez tout patient présentant des symptômes importants, des antécédents de complications buccales ou à risque de complications buccales en raison d'un débit salivaire anormalement bas.

De plus, une hygiène dentaire méticuleuse est également essentielle pour atténuer le risque de complications dentaires, telles que l'accélération de l'apparition de caries et la perte de dentition. L'utilisation régulière d'une brosse à dents électrique, le fil dentaire et le rinçage de la bouche avec de l'eau après les repas doivent être encouragés. Tous les patients atteints du SGS devraient consulter un dentiste chaque 3 à 6 mois [187].

Moyens:

- La bromhexine (Bisolvon®) et l'anétholtrithione (Sulfarlem®) :

Sont souvent utilisées pour augmenter la sécrétion salivaire mais n'ont jamais fait la preuve d'une efficacité dans des études randomisées contre placebo [188].

- Le chlorhydrate de pilocarpine (Salagen®) :

La dose conseillée est d'une gélule à 5 mg quatre fois par jour. Soixante pour cent des malades observent une amélioration du syndrome sec buccal, 40% une amélioration du syndrome sec oculaire [188].

- La Cévimeline :

Un autre agoniste cholinergique qui semble plus spécifique du récepteur M3 salivaire. Il n'est pas commercialisé en Europe ni en Maghreb. Il est commercialisé aux États-Unis sous le nom d'Evoxac® et prescrit à la posologie de 1 cp à 30 mg trois fois par jour.

- Les larmes artificielles : peuvent être utilisées sans restriction en fonction de la gêne, en privilégiant les larmes sans conservateur et donc vendues en flacon monodose : Refresh® ou Larmabak®
- Les gels lacrymaux à base de carbomère peuvent avoir une action un peu plus prolongée que les larmes. Il faut aussi privilégier les gels unidoses sans conservateur, par exemple Gel-Larmes® unidose, Celluvisc® unidose (non commercialisé au Maroc). L'inconvénient des gels est d'entraîner une vision brouillée pendant quelques minutes. Cet inconvénient n'existe pas avec des nouveaux gels à base d'acide hyaluronique : Hylocomod® ou Vismed®
- L'occlusion des canaux lacrymaux inférieurs qui a pour but de préserver ce qui reste de film lacrymal peut être efficace. Elle est effectuée soit par la mise en place de bouchons en plastique ou en collagène, soit par cautérisation.
- L'interféron α a été proposé à une petite dose : 150 UI 2 fois par jour en administration orale. Les premiers résultats très préliminaires demandent à être confirmés.
- Il existe également deux appareils (Salitron™, Saliwell™) approuvés par la FDA en 1990 et 2017, respectivement, qui utilisent la stimulation électrique localement des glandes salivaires pour augmenter la sécrétion salivaire [189].

1.2. Traitement de la fatigue :

Les patients atteints de SGS peuvent avoir une fatigue invalidante.

La base du traitement de la fatigue dans le SGS est la participation à des exercices aérobiques réguliers à faible impact et à des mesures d'auto-soins. Cette approche a fait ses

preuves dans plusieurs groupes de patients, y compris ceux atteints de LEAD, de PR, et de SGS [190].

L'utilisation de l'hydroxychloroquine dans des cas sélectionnés pour traiter la fatigue a également été suggérée malgré le manque de preuves issues d'essais contrôlés.

De plus, l'évaluation et le traitement des comorbidités qui causent la fatigue dans le SGS comme les troubles du sommeil (ex. apnée obstructive du sommeil), la dépression, fibromyalgie, hypothyroïdie, carence en vitamine D, carence en vitamine B12, troubles métaboliques et anémie doivent également être poursuivis.

1.3. Traitement de la douleur :

a. Les antalgiques :

Doivent être utilisés en privilégiant le paracétamol qui n'a pas d'effet asséchant.

b. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Peuvent être efficaces.

c. La corticothérapie :

À faibles doses (< 15 mg par jour) et à court terme (< 1 mois) peut être utilisée comme thérapie de pont tout en essayant de trouver un agent d'épargne cortisonique.

d. Les benzodiazépines :

Comme le clonazépam (Rivotril®) peuvent être utiles sur les douleurs neurologiques et en cas de participation psychologique associée, à la dose de 3 à 5 mg le matin et de 5 à 10 mg le soir.

e. Les antidépresseurs :

Pour les douleurs neurologiques, de petites doses d'antidépresseurs tricycliques peuvent être utilisées, par exemple amitriptyline (Laroxyl®), en ne dépassant pas 15 à 20 mg/j car, au-delà, on aggrave le syndrome sec.

Les nouveaux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine n'ont pas d'effet secondaire asséchant et peuvent être utilisés en cas de syndrome dépressif associé. La paroxétine (Deroxat®) pourrait également avoir un effet bénéfique dans les douleurs neurologiques [188].

f. La prégabaline s'est avérée efficace en cas de douleur neurologique.

Un total de 77% des patients de notre série ont reçu un traitement symptomatique pharmacologique.

Seulement 36,4% d'entre eux ont reçu un traitement pour leur xérostomie.

Ce faible taux est sans doute lié à l'indisponibilité de molécule dont l'efficacité a été prouvée au Maroc et le recours aux petits moyens notamment mastiquer du chewing-gum sans sucre, prendre le temps de mastiquer les aliments, sucer des bonbons sans sucre, boire de manière répétée en petite quantité.

2. Traitement de fond :

Dans les formes systémiques avec expression articulaire, musculaire ou viscérale, les immunomodulateurs sont à discuter.

Présentement, les normes de traitement varient considérablement d'un centre à l'autre et les décisions cliniques sont basées sur des études non contrôlées, de petites séries de faible effectif ou sur l'expérience dans le traitement de manifestations systémiques dans d'autres maladies étroitement liées au SGS tels que le LEAD et la PR.

2.1. L'HCO ou Plaquenil * est souvent utilisé.

En pratique quotidienne le plaquenil* (à la dose max de 6,5 mg/kg/jour) doit être proposé en cas de purpura vasculaire associé à une hypergammaglobulinémie et il peut être donné en cas de polyarthrite ou de polyarthralgies invalidantes.

Par contre ce médicament n'a pas d'effet sur le syndrome sec [188].

2.2. Le méthotrexate, à la dose de 10 à 15 mg/semaine.

Il est intéressant de noter que le SGS ne représente pas une contre-indication à l'emploi du méthotrexate. En pratique quotidienne, il pourrait être proposé devant une polyarthrite invalidante persistante après échec du Plaquenil®.

2.3. Anti-TNF-alpha :

En 2004, les anti-TNF ont été proposés comme une thérapie potentielle pour le SGS selon les résultats préliminaires d'une étude ouverte qui a testé l'utilisation de l'infliximab, un anticorps monoclonal anti-TNF chez 16 patients, mais les résultats positifs n'ont pas été confirmés dans une étude ultérieure incluant 103 patients. L'étanercept, un récepteur recombinant soluble du TNF, a été testé dans deux petites études sans amélioration significative des résultats cliniques [191].

2.4. Rituximab (anticorps anti-CD 20) :

Dans le SGS, il a été montré une efficacité du rituximab, quand il existe un lymphome associé. Son utilisation est encore limitée, ces résultats semblent prometteurs mais devront être validés par des études contrôlées pour déterminer l'efficacité et la tolérance réelle de cette molécule.

Par conséquent, il reste une option thérapeutique hors AMM pour les patients présentant une atteinte systémique sévère ou réfractaire et chez les personnes atteintes d'un lymphome à cellules B [191].

2.5. Tocilizumab (Anti-IL-6) :

Une étude récente a été menée pour tester si le tocilizumab pouvait être une option thérapeutique hors AMM pour les patients présentant une atteinte systémique sévère ou réfractaire et chez les personnes atteintes d'un lymphome à cellules B. Cette même étude avait conclu que chez les patients atteints du SGS son utilisation n'a pas amélioré l'atteinte systémique et les symptômes sur 24 semaines de traitement par rapport au placebo [192].

3. Traitement des manifestations systémiques :

3.1. Douleurs musculosquelettiques :

Les arthralgies et les myalgies sont très répandues chez les individus avec SGS. L'approche avec l'hydroxychloroquine comme traitement de première ligne suivie de l'initiation de méthotrexate (seul ou en complément de l'hydroxychloroquine) est la plus utilisée.

L'utilisation de la ciclosporine pour traiter les douleurs articulaires dans le SGS a également été mentionnée.

Le traitement avec des doses plus élevées de corticoïdes ou pendant des périodes plus longues ne doit être considéré que dans les pires scénarios.

L'utilisation de la biothérapie dans le SGS a également été mentionnée. La possibilité d'utiliser des inhibiteurs du TNF α pour les patients qui présentent un chevauchement avec la polyarthrite rhumatoïde [187].

3.2. Manifestations rénales :

S'il existe des signes de néphrite interstitiel sévère ou actif, un traitement par des corticoïdes systémiques à forte dose (prednisone 1 mg/kg/jour jusqu'à 60 mg par jour puis diminution progressive) est raisonnable. Si un agent épargnant de stéroïdes est nécessaire en raison d'une rechute de la maladie après l'arrêt des stéroïdes, l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil ont été utilisés avec succès.

L'acidose tubulaire rénale se produit également dans le SGS et est traitée par l'alcalinisation pour corriger l'acidose et, si nécessaire, du potassium pour l'hypokaliémie persistante.

L'atteinte glomérulaire (par exemple glomérulonéphrite membranoproliférative) est relativement rare et devrait augmenter la suspicion de LEAD concomitant. L'algorithme de traitement utilisé pour la glomérulonéphrite associée au lupus doit être suivie [187].

3.3. Pneumopathies interstitielles :

Le traitement avec des corticoïdes oraux (par exemple, prednisone 0,5-1 mg/kg/jour) doit être considéré comme un traitement de première intention.

Quand la thérapie de première ligne échoue, une escalade de traitement avec d'autres immunosuppresseurs est recommandée. Le cyclophosphamide associé à la prednisone a été utilisé avec succès.

De plus, l'utilisation du rituximab comme agent d'épargne cortisonique stéroïde pour la "maladie pulmonaire" a également été approuvé dans la pratique clinique [187].

3.4. Atteinte du SNP :

Le traitement de première ligne vise la gestion des symptômes en utilisant des médicaments pour la douleur neuropathique tels que la gabapentine, la prégabaline ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Les corticoïdes (par exemple 1 mg/kg/jour) suivis de l'ajout d'un agent d'épargne cortisonique (par exemple cyclophosphamide oral ou IV) sont largement utilisés.

L'azathioprine et le méthotrexate peuvent être utilisés comme traitement d'entretien ou chez les patients qui développent une toxicité au cyclophosphamide.

Bien qu'il ne soit pas utile pour la plupart des neuropathies liées au SGS, le rituximab IV a montré un bénéfice dans une cohorte prospective en France [193].

Les séries de cas suggèrent un bénéfice des corticoïdes et des IgIV, ainsi qu'un traitement par mycophénolate mofétil 2 g/j dans les formes rapidement progressives ou réfractaires au traitement [187].

3.5. Atteinte du SNC :

Cela dépend de l'activité et de la sévérité des symptômes, les traitements peuvent inclure des corticoïdes IV pendant 3 à 5 jours, de la prednisone à 1 mg/kg/jour avec une diminution lente, l'azathioprine 1-2,5 mg/kg/jour et le cyclophosphamide oral ou IV.

Pour la neuromyéélite optique le traitement initial comprend les corticoïdes en IV pendant 5 jours suivis d'une réduction progressive et/ou un échange plasmatique. Ceci est suivi par l'utilisation du rituximab IV, de l'azathioprine ou du mycophénolate mofétil comme agents d'épargne cortisonique pour la thérapie d'entretien [187].

3.6. Vascularites :

La survenue d'une vasculatrite est un événement non exceptionnel au cours du SGS.

Dans les formes limitées à un purpura vasculaire, une corticothérapie à doses moyennes peut suffire. Mais l'apparition de lésions graves, neurologiques, rénales ou viscérales oblige à recourir au traitement habituel de cette pathologie, c'est-à-dire : bolus initiaux de corticoïdes (3 bolus de 1g de Solu-Medrol® à 24h d'intervalle) puis corticoïdes per os à 1mg/kg/j. On y associe le cyclophosphamide également en bolus. La posologie en est discutée.

3.7. Lymphome :

Les lymphomes sont traités classiquement par une chimiothérapie adaptée au grade de malignité ou par radiothérapie seule en cas de localisation unique.

Une étude sur l'utilisation du rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, serait utile dans cette situation [188].

Dans la série ASSESS [95], les CTC sont administrés chez 23,7% des cas et les APS dans 23,7% des cas. Dans la série EULAR la CTC a été administrée chez 24,3% des patients, les APS sont instaurés chez 29,1%.

Dans la série SJÖGRENSER [138] les CTC ont été instaurés dans 20% des cas et les APS dans 28% des cas, alors que dans notre série on a eu recours à la CTC dans 64,5% des cas et aux APS dans 71% des cas.

Le taux élevé d'utilisation de corticoïde et d'APS revient à leur disponibilité et leur coût qui reste plus abordable pour le patient marocain comparé au coût onéreux des immunosuppresseurs et de la biothérapie qui sont moins disponibles au Maroc et en petite quantité par rapport à la demande.

Pour ce qui est des immunosuppresseurs et de la biothérapie, notre série rejoint les données de la littérature.

Tableau LXII : Description des différents moyens thérapeutiques utilisés selon les cohortes.

	ASSESS Cohorte [194]	EULAR Cohorte [194]	SJÖGRENSER Cohorte [183]	Notre série
Corticothérapie	23,7%	24,3%	20%	64,5%
Hydroxychloroquine	23,7%	29,1%	28%	71%
Immunosuppresseurs :	-	-	18,5%	30,8%
MTX	5,1%	4,1%	7%	14,95%
Cyclophosphamide	-	-	1%	13,08%
Azathioprine	1,5%	3,3%	6%	2,8%
MMF	-	-	2,5%	-
Biothérapie :	-	-	5,6%	3,7%
Anti-TNF	-	-	0,9%	1,9%
Rituximab	1%	3%	4%	0,9%
Tocilizumab	-	-	0,2%	0,9%

X. Evolution de la maladie :

L'évolution est en général stable chez des malades qui ont une atteinte exocrine isolée. Il est signalé dans de nombreuses observations, une amélioration spontanée de la maladie qui concerne la composante exocrine du syndrome sec ainsi que les atteintes viscérales. Cette amélioration peut s'accompagner d'une baisse du facteur rhumatoïde et des antinucléaires.

Chez les malades ayant d'emblée des manifestations viscérales, l'apparition de nouvelles manifestations systémiques est rare.

1. Complications :

Les complications du syndrome sec buccal et oculaire ainsi que l'asthénie sont responsables d'une grande altération de la qualité de vie et un handicap quotidien majeur. Elles peuvent entraîner un syndrome dépressif qui vient aggraver les troubles neuropsychiatriques déjà présents dans le SGS [122].

Les pneumopathies interstitielles lymphoïdes, les néphropathies et les atteintes du système nerveux périphérique et centrale sont les complications les plus graves qui, en leur absence, l'espérance de vie est la même que la population générale.

En revanche, la possibilité du développement d'une affection maligne hématologique, en particulier lymphomateuse, doit rester à l'esprit et inciter à surveiller les malades pendant de nombreuses années. C'est la complication la plus redoutée qui met en jeu le pronostic vital.

1.1. Lymphome :

a. Épidémiologie :

Le risque d'apparition d'un lymphome non hodgkinien (LNH) chez les patients souffrant de SGS primaire est connu depuis les travaux de Talal et al [195].

Le développement d'un LNH B est possible avec un risque 44 fois supérieur à la population générale. Selon les séries, cette hémopathie toucherait 2 à 9% des patients [196]. D'autres travaux portant sur des cohortes plus réduites retrouvaient une fréquence de lymphomes oscillant entre 5 et 10% des patients [12].

L'étude du suédois Theander et al [197] retrouve une incidence de LNH près de 16 fois supérieure à celle de la population générale dans une cohorte de 507 patients suivis pendant la même durée moyenne de huit ans (écart : un mois à 19 ans).

Le SGS primitif est la maladie auto-immune associée au plus grand risque de lymphome.

b. Physiopathologie :

La lymphomagenèse du SGSp est un processus en plusieurs étapes. La stimulation antigénique chronique joue un rôle clé. La première stimulation contre des auto-antigènes encore inconnus (Ro et La) peut se produire dans les centres germinaux salivaires ectopiques, conduisant à la formation de complexes immuns. Ces complexes immuns peuvent stimuler les cellules FR+ B polyclonales dans la zone marginale. De plus, plusieurs facteurs peuvent amplifier ce phénomène : la production paracrine et/ou autocrine de TNFSF13B (BAFF), la mutation d'oncogènes et suractivation de la voie NF-κB. De plus, des défauts innés ou acquis impactant les protéines impliquées dans le contrôle de l'activation de NF-κB, telles que les anomalies TNFAIP3, peuvent accentuer la suractivation des lymphocytes B. L'accumulation des événements pourrait précipiter les cellules FR+ B de la zone marginale vers une fuite monoclonale ± lymphomateuse [44].

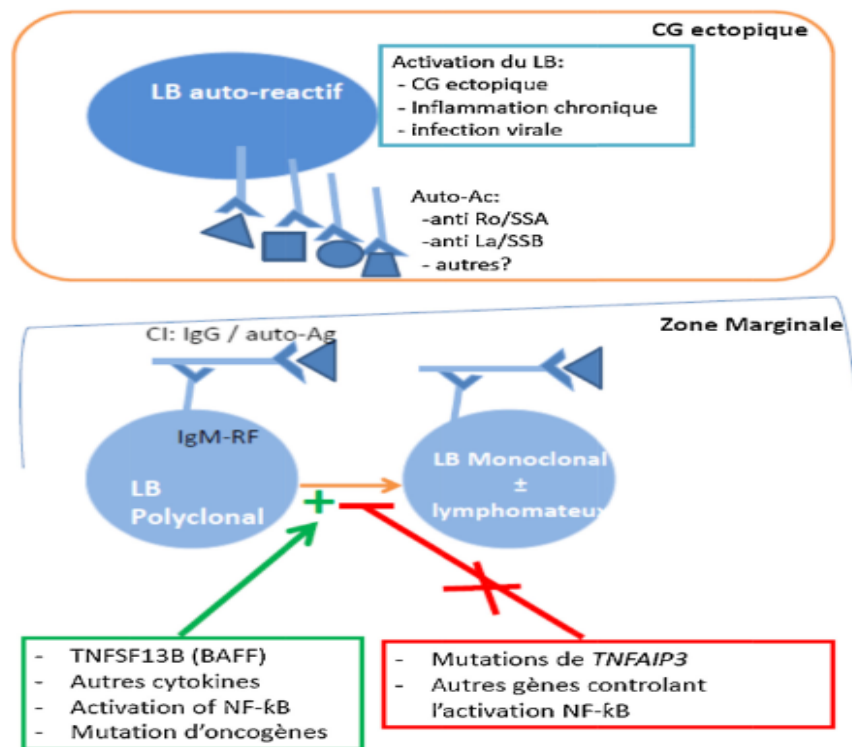


Figure 41 : Résumé de la physiopathologie de la transformation lymphomateuse au cours du

SGS.

c. Facteurs prédictifs de la survenue du lymphome :

L'identification de facteurs prédictifs de lymphomes chez les patients atteints de SGSp a un double intérêt. Ces facteurs de risque sont résumés dans le tableau LXIII [198]. D'une part, en pratique clinique, cela doit permettre l'identification précoce des patients effectivement exposés à cette complication afin de personnaliser la prise en charge. D'autre part, ces facteurs prédictifs permettent de mettre en lumière les voies physiopathologiques impliquées dans le processus de transformation lymphomateuse.

Tableau LXIII : Facteurs prédictifs du lymphome non hodgkinien au cours du SGSp [198].

Facteurs prédictifs	
Cliniques	Parotidomégalie persistante Adénopathies périphériques Purpura Activité ESSDAI élevée au diagnostic
Biologiques	Lymphopénie Fraction C4 du complément abaissé au diagnostic Gammopathie monoclonale Cryoglobulinémie de type I ou II Présence de facteurs rhumatoïdes IgM
Histologique (BGSA)	Focus score > 3 Centres germinatifs

d. Tableau caractéristique :

Le tableau clinico– histologique est assez homogène. La majorité des lymphomes compliquant le syndrome de Sjögren primitif se situent au niveau de la zone marginale. La première localisation en fréquence est l'atteinte des glandes salivaires, organes cibles de la maladie auto–immune.

Les lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (mucosa associated lymphoid tissue [MALT]) constituent le type le plus fréquent. Le deuxième type histologique par la fréquence est représenté par le lymphome B diffus à grande cellule, pouvant être le résultat de la transformation d'un lymphome de bas grade [198].

1.2. Myélome :

La présence d'une gammopathie monoclonale au cours d'un SGSp peut prédire la survenue d'un lymphome, mais aussi celle d'un myélome multiple (MM) [199].

Un travail récent constate une prévalence de 7,4% de gammopathie monoclonale (n = 26) dans une série de 352 SGSp. Au cours de l'évolution (médiane de suivi de 6,3 ans), dix patients avec MGUS (monoclonal gammopathy of unknown significance) ont développé une maladie hématologique, quatre LNH et surtout six MM.

Une transformation lymphomateuse était observée dans 5 cas soit 5,1%. Toutes des femmes, soit 100% des cas. Il s'agissait d'un LMNH parotidien dans 2 cas, d'un lymphome T cutané dans un cas, d'un plasmocytome orbitaire dans un cas et d'un myélome multiple dans un cas. Toutes avaient des facteurs prédictifs de cette transformation.

Tableau LXIV : Fréquence de la transformation lymphomateuse selon les séries.

	Mathews et al [107]	Bel Feki et al [49]	Tomi et al [199]	Abrol et al [94]	Notre série
Transformation lymphomateuse	4,8%	7,5%	3,9%	11,12%	5,1%
LMNH	4,8%	6%	2,2%	10,52%	3%
MM	0%	–	1,7%	0,6%	2,1%

2. Complications liées au traitement :

Les corticoïdes sont le traitement le plus courant au cours des pathologies auto-immunes et le SGS n'en fait pas l'exception [200].

La prescription, ainsi que les recommandations diététiques associées doivent être rigoureusement suivies.

Par ailleurs, la prise prolongée des corticoïdes peut engendrer de nombreux effets secondaires tels que : l'ostéoporose, la prise de poids, l'hypertension artérielle, le diabète cortico-induit, des perturbations hormonales, la cataracte, l'augmentation du risque infectieux, notamment urinaire ou dentaire, des troubles musculaires, du sommeil, de l'humeur et le risque d'insuffisance surrénalienne à l'arrêt brusque du traitement [201].

Cependant, même si ce type de traitement fait l'objet d'une surveillance particulière, nous avons retrouvé des complications thérapeutiques liées à l'utilisation de corticoïdes dans 14 cas.

Bien que certains effets indésirables des glucocorticoïdes soient inévitables, certains peuvent être prévenus par :

- Utilisation de la dose la plus faible de glucocorticoïdes pendant la période la plus courte nécessaire pour atteindre les objectifs du traitement.
- Prise en charge des comorbidités préexistantes
- Surveillance des patients sous traitement pour déceler les potentiels effets indésirables.
- Education thérapeutique des patients vis-à-vis au risque de la corticothérapie et leur implication dans leur prise en charge.

3. Personnes perdues de vue :

L'étude que nous avons effectuée est un travail transversal, rétrospectif et monocentrique a été réalisé sur une période de 16 ans et a porté sur 120 patients avec SGS. Comme toute étude

rétrospective, les difficultés majeures rencontrées étaient liées à l'exploration des dossiers et aux données manquantes, notamment le suivi des malades en consultation et la perte de vue de certains patients.

Le taux de patients perdus de vue a atteint les 34% dans notre étude. Ceci peut être expliqué par l'ancienneté des dossiers et la coïncidence de notre travail avec la période de l'épidémie COVID qui a incité un réaménagement du CHU et une délégation des priorités de soins aux urgences. De plus les patients atteints de pathologies chroniques dont les manifestations sont peu ou pas urgentes, refusaient de consulter par peur du virus.

Ces manques soulignent également l'intérêt de l'amélioration qualitative de l'archivage et du rapport des informations dans les dossiers tout au long du suivi des patients.

4. Taux de survie :

Les services espagnols de médecine interne ont pu collecter plus de 1000 patients avec SGS et analyser la survie en fonction des critères ESSDAI au diagnostic. Après un suivi moyen de 117 mois, 115 des 1045 (11%) patients ont décédé. Les taux de survie étaient de 96%, 92%, 81% et 60% respectivement à 5, 10, 20,30 ans [202].

Selon une étude de Weng et al [18], la mortalité chez les patients ayant un SGS primitif n'est pas élevée par rapport à la population générale, elle était de 1,3%. Dans la même étude, elle était trois fois supérieure chez l'homme traité pour SGS que chez la femme. Contrairement à l'étude d'Horvath et al [203] , la mortalité était de 9%.

Dans notre série, aucun cas de décès n'a été détecté, le taux de survie était de 100%, ce qui confirme les données de la littérature concernant le SGS étant une maladie auto-immune chronique bénigne affichant une progression lente et de faibles taux de mortalité [204].



RECOMMANDATIONS



Pendant des décennies, la prise en charge du syndrome de Sjögren a été basée sur le traitement symptomatique du syndrome sec et sur l'immunosuppression à large spectre pour les atteintes systémiques, mais il existe peu d'informations sur l'efficacité et l'innocuité relatives des options thérapeutiques disponibles.

Casals et al [205] ont élaboré des recommandations consensuelles pour la prise en charge du syndrome de Sjögren.

Trois principes généraux sous-tendent une dizaine de recommandations spécifiques:

Les patients atteints du syndrome de Sjögren doivent être pris en charge dans des centres d'expertise ou en étroite collaboration avec eux selon une approche multidisciplinaire;

La première approche thérapeutique de la sécheresse devrait être le soulagement symptomatique à l'aide de thérapies topiques.

Des thérapies systémiques peuvent être envisagées pour le traitement d'une maladie systémique active.

Après évaluation de la fonction salivaire, le traitement de la sécheresse buccale doit inclure un traitement non pharmacologique pour un dysfonctionnement léger, un traitement pharmacologique pour un dysfonctionnement modéré et des substituts salivaire pour un dysfonctionnement sévère.

La sécheresse oculaire doit d'abord être traitée avec des larmes artificielles et des gels oculaires, suivis de gouttes topiques contenant des immunosuppresseurs en cas de sécheresse oculaire réfractaire ou sévère.

La douleur musculo-squelettique peut être gérée avec des antalgiques ou d'autres agents agissant sur la douleur tout en équilibrant leurs avantages potentiels et leurs effets secondaires.

Le traitement des maladies systémiques doit être adapté à la gravité spécifique d'organe en utilisant les définitions de l'indice d'activité de la maladie du syndrome de Sjögren EULAR (ESSDAI).

Syndrome de Gougerot-Sjögren

En règle générale, l'approche thérapeutique systémique spécifique à un organe doit consister en l'utilisation séquentielle ou combinée de corticoïdes, d'immunosuppresseurs et de biothérapies.



CONCLUSION



Le syndrome de Gougerot–Sjogren (SGS) est une épithélite auto-immune caractérisée par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines. Les signes les plus typiques de l'affection sont une atteinte salivaire et lacrymale, mais peut aussi se traduire par des manifestations systémiques (parfois révélatrices).

Le diagnostique de l'affection est compliqué par le fait qu'elle peut s'observer seule (SGS primaire) ou associée à une autre maladie inflammatoire (SGS secondaire). Celui-ci repose sur un faisceau d'arguments réunis dans plusieurs critères dont les plus utilisés sont les critères du groupe du consensus américano-européen de 2002.

Le bilan immunologique a un apport remarquable dans le diagnostic du SGS dont le profil est riche en auto anticorps anti-nucléaire, anti-SSA, anti-SSB et facteurs rhumatoïdes. D'autres auto-AC non encore utilisés en pratique courante auraient probablement un intérêt dans l'avenir tel: l'AC anti alpha fodrine. La biopsie des glandes salivaires est un outil de sensibilité et de spécificité inégales pour le diagnostic de l'atteinte salivaire chez les patients atteints du SGS.

Des avancées significatives ont eu lieu avec l'arrivée de nouvelles techniques diagnostiques, de nouveaux critères de classification, de diagnostic, et d'activité de la maladie, qui viennent à point nommé pour permettre une évaluation plus rigoureuse des nombreuses manifestations cliniques, biologiques mais aussi histologiques du SGS.

De nombreuses thérapeutiques ciblant le lymphocyte B sont en développement. Le pronostic de cette affection peut être réservé en raison des atteintes graves qu'elle peut entraîner telles que l'atteinte neurologique, l'atteinte rénale et l'atteinte respiratoire.

Les résultats de notre étude rejoignent ceux de la littérature. Nos données sont donc comparables à celles de beaucoup de séries internationales, aussi bien sur le plan diagnostique qu'évolutif, malgré certaines difficultés thérapeutiques dans notre contexte.



RESUMES



Résumé

Introduction : Le SGS est une pathologie auto-immune qui résulte de l'interaction de plusieurs facteurs aboutissant à une activation inappropriée du système immunitaire, résultant en un syndrome sec pouvant s'associer à des manifestations systémiques. Son diagnostic repose sur des critères bien définis. Son pronostic dépend de la nature des lésions systémiques et la survenue de complications.

Depuis l'individualisation de ce syndrome, de nombreux progrès ont été réalisés dans sa compréhension, même si des efforts doivent encore être faits pour compléter les connaissances sur la variété des mécanismes pathogéniques et mettre à disposition des cliniciens de meilleurs outils thérapeutiques en vue d'un meilleur contrôle du risque de complication.

But : Faire une mise au point concernant cette affection en nous inspirant des données récentes de la littérature ; décrire ses différentes caractéristiques démographiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives.

Patients et méthodes : Étude rétrospective réalisée dans le service de médecine interne du CHU Mohammed VI de Marrakech, sur une période de 16 ans (2004 – 2020). Les patients étaient suivis en consultation externe ou hospitalisés. Le diagnostic du SGS était établi après confrontation des arguments épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques, en accord avec les critères de classification de 2002.

Résultats : Ainsi, avaient été colligés 120 cas de S.G.S. ; chez 113 femmes (94,16 %) et 7 hommes (5,84%), d'âge moyen au diagnostic de 48,74 ans avec des extrêmes allant de 15 à 74 ans. Le délai diagnostique était de 32,45 mois en moyenne.

Le tableau clinique était dominé par le syndrome sec buccal et oculaire retrouvé respectivement dans 94,95% des cas et 91,6% des cas, suivi par l'atteinte articulaire (75,8%), l'atteinte cutanéomuqueuse (37,5%) et l'atteinte neurologique (36,7%) où prédomine la neuropathie périphérique. Les prévalences respectives des autres principales atteintes

systémiques étaient : atteinte pleuro–pulmonaire (30,8%), digestive (18,3%), cardio–vasculaire (8,3%), atteinte rénale et psychiatrique (7,5%). Les signes généraux et la fibromyalgie retrouvés respectivement dans 33% et 14,2% des cas. Sur le plan biologique, l'hypergammaglobulinémie est retrouvée dans 42,3% de l'ensemble de nos patients. Le profil immunologique était variable avec des AAN positifs dans 60,2% des cas, des AC anti SSA dans 47,77% des cas, des AC anti SSB dans 22,22% des cas et des FR dans 37,2%.

Le SGS primitif était noté chez 85 patients (71 %), le SGS secondaire chez 35 patients (29 %). Il était primitif associé chez 9 patients (10,5 %). Selon le score de l'activité ESSDAI, 35,4% des patients avaient une activité faible, 26,1% avaient une activité modérée et 38,5% avaient une activité élevée.

Au plan thérapeutique, la majorité des patients ont été mis sous traitement symptomatique du syndrome sec. Le traitement de fond reposait sur la corticothérapie systémique dans 64,5% des cas, les antipaludéens de synthèse dans 71% des cas, 30,8% des patients ont été mis sous traitement immunosuppresseur et 12,5% sous biothérapie.

Cinq cas de lymphome ont été objectivés, toutes avaient des facteurs prédictifs de survenue de lymphomes. L'évolution était favorable, le taux de survie était de 100%.

Discussion : Dans notre contexte, le SGS ne semble pas avoir de particularité. Cependant une corroboration par des études multicentriques nationales, en vue d'une meilleure connaissance de cette pathologie au Maroc, serait souhaitable.

Conclusion : Le SGS est le plus souvent une maladie non mortelle mais s'accompagnant de signes cliniques très pénibles dans la vie quotidienne et amputant la qualité de vie des malades. Il est indispensable de recourir à des essais cliniques afin de modifier le potentiel évolutif de cette maladie auto–immune devant ainsi motiver plus d'effort quant aux recherches au sein de nos institutions.

Abstract

Introduction: SS is an autoimmune disease that results from the interaction of several factors leading to an inappropriate activation of the immune system, resulting in a dry syndrome that can be associated with systemic manifestations. Its diagnosis is based on well-defined criteria. Its prognosis depends on the nature of the systemic lesions and the occurrence of complications.

Since the individualization of this syndrome, many advances have since been made in its understanding, even if efforts must still be made to complete knowledge on the variety of pathogenic mechanisms and to provide clinicians with better therapeutic tools in view of better control of the risk of complications.

But: Shed the light on this condition by drawing inspiration from recent data from the literature; describe its different demographic, clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary characteristics.

Patients and methods: Retrospective study carried out in the internal medicine department of the university hospital center Mohammed VI in Marrakech, over a period of 16 years (2004 - 2020). Patients were followed on an outpatient basis or hospitalized. The diagnosis of SS was established after confrontation of epidemiological, clinical, paraclinical and therapeutic arguments, in accordance with the 2002 classification criteria.

Results: Thus, 120 cases of S.G.S were collected. ; in 113 women (94.16%) and 7 men (5.84%), mean age at diagnosis was 48.74 years with extremes ranging from 15 to 74 years. The diagnostic delay was 32.45 months on average.

The clinical presentation was dominated by dry mouth and eye syndrome found respectively in 94.95% of cases and 91.6% of cases, followed by joint involvement (75.8%), mucocutaneous involvement (37.5%) and neurological involvement (36.7%) where peripheral neuropathy predominates. The respective prevalences of the other main systemic manifestations

were: pleuro-pulmonary involvement (30.8%), digestive (18.3%), cardiovascular (8.3%), renal and psychiatric involvement (7.5%). General signs and fibromyalgia were found respectively in 33% and 14.2% of cases. Biologically, hypergammaglobulinemia is found in 42.3% of all our patients. The immunological profile was variable with positive ANA in 60.2% of cases, anti-SSA AC in 47.77% of cases, anti-SSB AC in 22.22% of cases and RF in 37.2%.

Primary SS was noted in 85 patients (71%), secondary SS in 35 patients (29%). It was primary associated in 9 patients (10.5%). According to the ESSDAI activity score, 35.4% of patients had low activity, 26.1% had moderate activity and 38.5% had high activity.

Therapeutically, the majority of patients were put on symptomatic treatment for sicca syndrome. The treatment was based on systemic corticosteroid therapy in 64.5% of cases, synthetic antimalarials in 71% of cases, 30.8% of patients were put on immunosuppressive treatment and 12.5% on biotherapy.

Five cases of lymphoma were objectified, all of them had predictive factors for the occurrence of lymphomas. The evolution was favorable; the survival rate was 100%.

Discussion: In our context, the SGS does not seem to have any particularity. However, corroboration by national multicentric studies, for a better knowledge of this pathology in Morocco, would be desirable.

Conclusion: SS is most often a non-fatal disease but is accompanied by very painful clinical signs in daily life and reduces the quality of life of patients. It is essential to resort to clinical trials in order to modify the evolutionary potential of this autoimmune disease, thus motivating more effort when it comes to research within our institutions.

ملخص

مقدمة: متلازمة شوغرين "روماتيزم الغدد اللعابية" هو مرض مناعي ذاتي ينتج عن تفاعل عدة عوامل تؤدي إلى تنشيط غير مناسب لجهاز المناعة، مما يؤدي إلى متلازمة الجفاف التي يمكن أن تترافق مع مظاهر جهازية. يعتمد تشخيصه على معايير محددة جدًا. ويمكن تكهن بهذا المرض من خلال طبيعة الآفات الجهازية وحدوث مضاعفات.

منذ إضفاء الطابع الفردي على هذه المتلازمة، تم إحراز تقدم كبير في فهمها، حتى إذا كان لا يزال يتعين بذل الجهود لإكمال المعرفة بمجموعة متنوعة من الآليات المسببة للأمراض وتزويد الأطباء بأدوات علاجية أفضل بهدف التحكم بشكل أفضل في مخاطر حدوث مضاعفات.

الهدف: التركيز على هذه الحالة من خلال البيانات الحديثة في الأدبيات؛ وصف خصائصه الديموغرافية والسريرية والعينية والعلاجية والتطورية المختلفة.

المرضى والأساليب: من خلال الدراسة المرجعية التي أجريت بقسم الطب الباطني في المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش على مدى 16 عامًا (2004-2020) تمت متابعة المرضى في العيادة الخارجية أو في المستشفى. تم تشخيص متلازمة شوغرين "روماتيزم الغدد اللعابية" بعد مواجهة الحجج الوبائية والسريرية والعلاجية، وفقًا لمعايير التصنيف لعام 2002.

النتائج: وهكذا، تم جمع 120 حالة من مرضى متلازمة شوغرين "روماتيزم الغدد اللعابية" عند 113 امرأة (94.16%) و 7 رجال (5.84%)، متوسط العمر عند التشخيص 48.74 سنة مع الحد الأقصى يتراوح من 15 إلى 74 سنة. كانت فترة التشخيص في المتوسط 32.45 شهرًا.

تبين من خلال الصور السريرية جفاف الفم ومتلازمة العين الموجودة على التوالي في 94.95% من الحالات و 91.6% من الحالات، تليها إصابة المفاصل (75.8%)، إصابة الجلد المخاطي (37.5%) والتورط العصبي (36.7%) حيث يسود الاعتلال العصبي. كانت معدلات انتشار الهجمات الجهازية الرئيسية الأخرى: النوبة الرئوية الجنبية (30.8%)، الجهاز الهضمي (18.3%)، القلب والأوعية الدموية (8.3%)، النوبة الكلوية والنفسية (7.5%). العلامات العامة والفيبروميالغيا على

التوالي في 33% و 14.2% من الحالات. من الناحية البيولوجية، تم العثور على فرط جاماغلوبولين الدم في 42.3% من جميع مرضانا. كان المظهر المناعي متغيراً مع وجود الأجسام المضادة النووية "AAN" إيجابية في 60.2% من الحالات، الجسم المضاد لمتلازمات الأجسام المضادة للجراثيم "أ" "SSA" في 47.77% من الحالات، الجسم المضاد لمتلازمات الأجسام المضادة للجراثيم "ب" "SSB" في 22.22% من الحالات وعامل الروماتويد "RF" في 37.2%.

لوحظ وجود متلازمة شوغرين "روماتيزم الغدد اللعابية" الأولى في 85 مريضاً (71%)، متلازمة شوغرين "روماتيزم الغدد اللعابية" ثانوي في 35 مريضاً (29%). كان مرتبطاً بشكل أساسي في 9 مرضى (10.5%). وفقاً لنتيجة مؤشر نشاط مرض متلازمة متلازمة شوغرين، كان لدى 35.4% من المرضى نشاط منخفض، و26.1% لديهم نشاط معتدل و38.5% لديهم نشاط مرتفع.

علاجياً، تم وضع غالبية المرضى على علاج أعراض متلازمة شوغرين. استند العلاج الأساسي إلى العلاج بالكورتيكوستيرويد الجهازى في 64.5% من الحالات، ومضادات الملاريا الاصطناعية في 71% من الحالات، وخضع 30.8% من المرضى لعلاج كبت المناعة و12.5% على العلاج الحيوي.

تم تحديد خمس حالات من سرطان الغدد الليمفاوية، وكان لكل منهم عوامل تنبؤية لحدوث الأورام اللمفاوية. كان التطور إيجابى، وكان معدل البقاء على قيد الحياة 100%.

المناقشة: في سياق الكلام، لا يبدو أن متلازمة شوغرين "روماتيزم الغدد اللعابية" لها أي خصوصية. ومع ذلك، فإن الدعم من خلال الدراسات الوطنية متعددة المراكز، من أجل معرفة أفضل لهذه الحالة المرضية في المغرب، سيكون أمراً مرغوباً فيه.

الخلاصة: غالباً ما تكون متلازمة شوغرين "روماتيزم الغدد اللعابية" مرضاً غير قاتل ولكنه مصحوب بعلامات سريرية مؤلمة للغاية في الحياة اليومية ويقلل من جودة حياة المرضى. من الضروري اللجوء إلى التجارب السريرية من أجل تعديل الإمكانيات التطورية لمرض المناعة الذاتية هذا، وبالتالي تحفيز المزيد من الجهود البحثية داخل مؤسساتنا.



ANNEXES



Annexe 1 : Fiche d'exploitation

I. Identité

- N°:
- Sexe : H F - Âge (date de naissance):
- Origine :
- Numéro de téléphone :
- Profession :
- Statut matrimonial: Célibataire Marié(e) Divorcé(e) Veuf(ve)
- Couverture sanitaire : CNOPS CNSS Mutuelle privée RAMED Aucune

II. Antécédent

1) Personnels :

- Médicaux :
 - Autre maladie auto-immune : Non Oui, préciser :
 - Prise médicamenteuse : Non Oui, préciser :
 - Infection virale Non Oui, préciser et dater :
 - Autres :
- Gynécologiques :
 - Gestes : parité :
 - Avortement : Non Oui, préciser :
 - Prématurité : Non Oui, préciser:
 - Ménopause précoce Non Oui
- Toxiques:
 - Radiothérapie : Non Oui, préciser le siège:
 - Tabac : Non Oui
 - Alcool : Non Oui
- Chirurgicaux : Non Oui,préciser :

2) Familiaux

- ATCD de syndrome de Gougerot: Non Oui, préciser la personne :
- Autres maladies auto-immunes: Non Oui, préciser :
- Déficit immunitaire primitif : Non Oui, préciser :

III. Motif de consultation

- Délai de consultation :
- Manifestation révélatrice:

IV. Manifestations cliniques

- TA T° FR FC
- Conjonctives Autres :

1. Signes généraux

- Asthénie Oui Non
Amaigrissement Fièvre
Polyalgies Autres

2. Manifestations oculaires : Oui Non

- Sécheresse oculaire plus de 3 mois Oui Non
- Sensation de brûlure ou cuisson oculaire Oui Non
- Sensation de sable dans les yeux Oui Non
- Utilisation des larmes artificielles plus de 3 fois par jour Oui Non
- Larmoiement réflexe Oui Non
- Photophobie Oui Non
- Prurit Oui Non
- Douleur Oui Non
- Paupière collée le matin au réveil Oui Non
- Sensation de voile dans les yeux Oui Non
- Secrétions oculaires adhérentes Oui Non
- Baisse de l'acuité visuelle Oui Non
- Hyperhémie conjonctivale Oui Non
- Tuméfaction des glandes lacrymales Oui Non

3. Manifestations buccales

- Oui Non
- Sécheresse buccale plus de 3 mois Non Oui
 - Parotidomégalie Non Oui, préciser:

- Consommation fréquente de liquide pour avaler les aliments secs
Non Oui
- Trouble de l'élocution Non Oui
- Trouble de la déglutition Non Oui
- Muqueuse buccale sèche : Non Oui
Mate collante fragile
- La langue sèche : Non Oui
Rouge depapillée fissurée
- Perlèche Non Oui
- Absence de lac salivaire au niveau du plancher buccal antérieur
Non Oui
- Infections buccales à répétition Non Oui
- Caries précoces et récidivantes Non Oui
- Déchaussement dentaire Non Oui
- Mauvais ajustement des prothèses dentaires Non Oui
- Dysgueusie Non Oui

4. Manifestations cutanées: Oui Non

-Peau sèche : Démangeaisons Erythème Desquamations

Érythème malaire

Photosensibilité

Lésions érosives des muqueuses

Purpura

Erythème noueux

Phénomène de Raynaud

Nodules

Ictère

Autres :

5. Manifestations ostéoarticulaires : Oui Non

- Polyarthralgie : Non Oui : inflammatoire mécanique
- Arthrite : Non Oui

- Aigue subaigüe chronique
- o Localisation: MCP PP Poignet Genou Cheville
- o Autre :
- 6. Manifestations respiratoires:** Oui Non
- o Toux : Non Oui, caractéristiques :
- o Dyspnée : Non Oui, caractéristiques :
- o Hémoptysie : Non Oui
- o Syndrome d'épanchement liquidien : Non Oui
- o Autre
- 7. Manifestations musculaires:** Oui Non
- Myalgies/Fibromyalgies Oui Non
- 8. Manifestations rénales :** Oui Non
- Œdèmes hématurie Protéinurie leucocytaire
- 9. Manifestations neurologiques :** Oui Non
- Convulsions
- Syndrome méningé
- Méningo-encéphalite
- AVC
- Déficit focalisé
- Myélite transverse / Myélopathie
- Neuropathie périphérique Non Oui, préciser :
- Sensitivo-motrice :
- Sensitive pure:
- Motrice pure:
- Atteinte des Nerfs crâniens Non Oui, préciser :
- Autres :
- Syndrome du canal carpien : Non Oui
- 10. Manifestations psychiatriques :** Oui Non
- Syndrome dépressif

V. Examens paracliniques :

1. **Syndrome inflammatoire:** Oui Non
- VS : Normale Augmentée, taux:
 - CRP: Normale Augmentée, taux:
 - EPP : Normale Hypergammaglobulinémie, taux :

2. L'exploration de la xérostomie:

- Flux salivaire non stimulé: Négatifs Positifs, à Nonfait
- Echographie des glandes parotides: Normale Nonfait
Pathologique, objectivant :

- Biopsie des glandes salivaires accessoires:
Normale Pathologique: Score de Chisholm :

Focus score:

3. Bilan immunologique:

O Auto anticorps:

- AAN: négatifs positifs, titre:
- Anti DNA natifs : négatifs positifs, titre
- Anti-Sm: négatifs Positifs, titre:
- Anti-SSA: négatifs Positifs, titre:
R060 R052
- Anti-SSB: négatifs Positifs, titre:
- AC anti phospholipides : négatif Positif, titre:
- Anti-cardiolipines : négatifs Positifs, titre:
- Anti-Beta2glycoprotéines: négatifs Positifs, titre:
 - Facteur Rhumatoïde : négatif Positif,
titre:
 - AC antiCCP: négatif Positif,titre
 - AC anti musclelisse: négatif Positif, titre
 - AC anti mitochondrie : négatif Positif, titre
 - Autres:

5. Atteinte hématologique : Non Oui

- Anémie Non Oui : Hb : , ,
- Leucopénie Non Oui,à.....
- Neutropénie à.....

- o Lymphopénie à.....
- o Thrombopénie : Non Oui, à.....

- 6. Atteinte rénale:** Non Oui
- a. Protéinurie de 24h: négative positive à:.....
 - b. Fonction rénale: conservée pathologique : Urée à : ,
Créat à:
 - c. PBR: non faite faite, type de Néphropathie :
 - d. Autres:

- 7. Atteinte ostéoarticulaire:** Non Oui
- Rx des mains: normale anormale:
 - Rx des pieds : normale anormale avec:
 - Autres Rx:
 - Ostéodensitométrie : T-score rachis : T-score hanche :
 - Autres:

- 8. Atteinte pulmonaire:** Oui Non
- Rx thorax: normale Pleurésie Pneumonie Syndrome
interstitiel Autre:
 - EFR : Non fait Normale Pathologique,
objectivant :
 - TDM thoracique: Non faite Normale Pathologique, objectivant:
 - Biopsie pulmonaire: Non faite si faite, nature de l'atteinte:
 - Autres:

- 9. Atteinte neurologique:** Oui Non
- Ponction lombaire: nonfait Normale Pathologique:
 - TDM cérébrale : nonfait Normale Pathologique:
 - EMG : nonfait Normale Pathologique:
 - Autres

- 10. Bilan infectieux:**
- Sérologie hépatique (VHC,VHB) Négatif Positif Nonfaite
 - HIV : Négatif Positif Non faite
 - Sérologie syphilitique Négatif Positif Non faite
 - Autres :.....

11. Atteinte digestive:

- Fonction hépatique: conservée pathologique: ASAT=
ALAT=
 - BT= BD=
 - PAL= GGT=
 - TP= Alb=
- Echographie abdominale: non faite Normale Pathologique, objectivant:
- TDM abdominale : non faite Normale Pathologique, objectivant :
- FOGD : non faite Normale Pathologique, objectivant:
- PBF: non faite Normale Pathologique, objectivant:

12. Atteinte cardiaque:

- ECG: Non fait Normal Pathologique, objectivant :
- ETT: Non faite Normale Pathologique, objectivant :

13. Autres :

- Ionogramme: Normal Pathologique, objectivant:
- Enzymes musculaires : Non fait Normaux élevés, à : -CPK=
- Bilan Thyroïdien: Non fait fait: Normal Pathologique, objectivant:
 - TSH=
 - T3=
 - T4=
 - AntiTPO=
 - AntiTG=

VII. Traitement proposé

1. Traitement symptomatique :

- Traitement de la Xérophtalmie:
 - Règles hygiéno-diététiques Oui Non
 - Larmes artificielles Oui Non
 - Gels Oui Non
 - Ciclosporinetopique Oui Non

- Disqufasol Oui Non
 - Le chlorydrate de Pilocaprine Oui Non
 - Cévimeline (Evoxac) Oui Non
 - Occlusion des canaux lacrymaux inférieurs Oui Non
 - Traitement de la Xérostomie:
 - Mesures hygiéno-diététiques Oui Non
 - L'hygiène bucco-dentaire Oui Non
 - Substitut salivaire (Hyposalix) Oui Non
 - La bromhexine (Biosolvon) Oui Non
 - L'anétholtrthione Oui Non
 - Le chlorydrate de Pilocaprine (Salagen) Oui Non
 - Cévimeline (Evocax) Oui Non
 - Traitement de la douleur:
 - Les antalgiques simples (Paracétamol) Oui Non
 - Les anti- inflammatoires non stéroïdiens Oui Non
 - Les antidépresseurs tricycliques (Laroxyl) Oui Non
 - Les benzodiazépines Oui Non
 - Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (Duloxétine) Oui Non
- 2. Traitement de fond :**
- Corticothérapie : Oui Non
 - Antipaludéens de synthèse : Oui Non
 - Immunosuppresseurs en TTT initial : Oui, préciser : Non
- Indication:
- Biothérapie: Oui, préciser: Non
- Indication:
- Autres:

VIII. Diagnostic retenu

Diagnostic retenu : SGS primitif : confirmé probable

SGS secondaire associé à :

IX. Résultat :

Rémission complète

Rémission partielle

Aggravation

X Suivi du patient / Evolution:

Activité de la maladie :

- Activité faible
- Activité modérée
- Activité élevée

Contrôle de la maladie:

Favorable

Partiellement favorable

Défavorable

Rechute :

Mémétropisme

Nouvelles atteintes:

précisé:

Recul en mois :

Facteurs de mauvais pronostic: (risque de lymphome)

1. Cliniques:

- | | | |
|---|------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> -Parotidomégalie | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui, caractéristiques: |
| <input type="checkbox"/> -Polyadénopathie | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui, caractéristiques: |
| <input type="checkbox"/> -Splénomégalie | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Oui, caractéristiques: |

- Purpura Non Oui
- Vascularite Non Oui
- AEG Non Oui
- Fièvre inexpliquée Non Oui

2. Biologique:

- Cryoglobulinémie Non Oui, préciser:
 - C4 bas Non Oui, préciser:
 - B2 Micoglobulinémie Non Oui, préciser:
 - Gammapathie monoclonale Non Oui, préciser:
 - Anémie Non Oui, préciser:
 - Lymphopénie Non Oui, préciser:
-
- Survenue de LNH : Non Oui
 - Nombre de poussées/an : Non Oui
 - Complications liées au traitement Non Oui
 - Perdus de vue Non Oui
 - Décès Non Oui

Annexe 2 :

Les critères diagnostics du groupe de consensus américano-européen (AECG)

2002 [6] :

<p>1) Signes oculaires : Une réponse positive à au moins une des questions :</p> <ul style="list-style-type: none">- Avez-vous une sensation d'oeil sec de façon gênante, persistante et quotidienne depuis trois mois ?- Avez-vous fréquemment la sensation d'avoir du sable ou du gravier dans les yeux ?- Utilisez-vous des larmes artificielles plus de trois fois par jour ? <p>2) Signes buccaux : Une réponse positive à au moins une des questions :</p> <ul style="list-style-type: none">- Avez-vous quotidiennement et depuis plus de trois mois la sensation d'avoir la bouche sèche ?- Avez-vous eu de façon récidivante ou permanente un gonflement des parotides à l'âge adulte ?- Buvez-vous souvent pour aider à avaler les aliments ? <p>3) Signes oculaires objectifs : L'un des tests au moins doit être positif :</p> <ul style="list-style-type: none">- Test de Schirmer ≤ 5 mm en 5 minutes.- Test au rose Bengale ≥ 4 selon le score de Van Bijsterveld	<p>4) Signes histologiques : - Focus score ≥ 1 sur la biopsie de glande salivaire accessoire (focus score = nombre de foyers par surface glandulaire examinée de 4 mm²). On définit un foyer comme une accumulation focale de plus de 50 cellules mononucléées.</p> <p>5) Signe d'atteinte salivaire : Positivité de l'un des trois tests suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">- Scintigraphie salivaire.- Sialographie parotidienne.- Flux salivaire non stimulé ($< 1,5$ ml en 15 min). <p>6) Autoanticorps : - Présence dans le sérum de l'un ou l'autre ou les deux parmi : anticorps anti-SSA et anti-SSB (La). Critères d'exclusion : un diagnostic de lymphome préexistant, de sida, de sarcoïdose, de maladie du greffon contre l'hôte, un antécédent de radiothérapie cervico-faciale, une infection par le virus de l'hépatite C et l'usage de médicaments anticholinergiques (antihypertenseurs, antidépresseurs, neuroleptiques...).</p>
---	---

Ces critères possèdent une sensibilité de 93,5% et une spécificité de 94% [206].

Le diagnostic de SGS selon l'AECG est retenu devant :

- La présence de quatre des six critères à condition d'avoir soit le critère 4 (histologie) soit le critère 6 (sérologie) présent.
- Trois critères objectifs sur quatre (items 3, 4, 5, 6) sans signe subjectif.

Annexe 3 :

Indice d'activité de la maladie du syndrome de Sjögren EULAR (ESSDAI) :
domaines, poids et niveau d'activité [74].

Domaine (Poids)	Pas d'activité (0)	Activité faible (1)	Activité modérée (2)	Activité élevée (3)
Signes généraux (3)				
Lymphadénopathies (4)				
Glandulaire (2)				
Articulaire (2)				
Cutanée (3)				
Pulmonaire (5)				
Rénale (5)				
Musculaire (6)				
SNP (6)				
SNC (5)				
Hématologique (2)				
Biologique (1)				

Activité faible : 0 – 5 points ; Activité modérée : 5 –13 ; Activité élevée : Au-delà de 13.



BIBLIOGRAPHIE



1. **R. I. Fox, M. Stern, et P. Michelson,**
« Update in Sjögren syndrome »,
Current Opinion in Rheumatology, vol. 12, no 5, p. 391–398, sept. 2000.
2. **M. Ramos–Casals, P. Brito–Zerón, et J. Font,**
« The Overlap of Sjögren’s Syndrome with Other Systemic Autoimmune Diseases »,
Seminars in Arthritis and Rheumatism, vol. 36, no 4, p. 246–255, févr. 2007,
Doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.08.007.
3. **G. Nocturne,**
« Actualités dans le syndrome de Sjögren primitif : aspects cliniques et thérapeutiques »,
La Revue de Médecine Interne, vol. 40, no 7, p. 433–439, juill. 2019,
Doi: 10.1016/j.revmed.2019.03.329.
4. **D. Parisi, C. Chivasso, J. Perret, M. S. Soyfoo, et C. Delporte,**
« Current State of Knowledge on Primary Sjögren’s Syndrome, an Autoimmune Exocrinopathy »,
Journal of Clinical Medicine, vol. 9, no 7, Art. no 7, juill. 2020,
Doi: 10.3390/jcm9072299.
5. **R. I. Fox,**
« Sjögren’s syndrome »,
The Lancet, vol. 366, no 9482, p. 321–331, juill. 2005,
Doi: 10.1016/S0140-6736(05)66990-5.
6. **[C. Varoquier, J.–H. Salmon, J. Sibia, et J.–É. Gottenberg,**
« Critères diagnostiques du syndrome de Gougerot–Sjögren »,
Revue du Rhumatisme Monographies, vol. 80, no 1, p. 20–25, févr. 2013,
Doi: 10.1016/j.monrhu.2012.11.001.
7. **C. Vitali,**
« Classification criteria for Sjögren’s syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American–European Consensus Group »,
Annals of the Rheumatic Diseases, vol. 61, no 6, p. 554–558, juin 2002,
Doi: 10.1136/ard.61.6.554.

8. **S. C. Shiboski,**
«American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren’s syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren’s International Collaborative Clinical Alliance Cohort »,
Arthritis Care & Research, vol. 64, no 4, p. 475–487, 2012,
Doi: 10.1002/acr.21591.

9. **A. Rasmussen,**
«Comparison of the American–European Consensus Group Sjögren’s syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort »,
Annals of the Rheumatic Diseases, vol. 73, no 1, p. 31–38, janv. 2014,
Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203845.

10. **C. H. Shiboski,**
«2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren’s syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts »,
Annals of the Rheumatic Diseases, vol. 76, no 1, p. 9–16, janv. 2017,
Doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210571.

11. **F. Franceschini, I. Cavazzana, L. Andreoli, et A. Tincani,**
« The 2016 classification criteria for primary Sjogren’s syndrome: what’s new? »,
BMC Medicine, vol. 15, no 1, p. 69, mars 2017,
Doi: 10.1186/s12916-017-0837-1.

12. **B. Saint–Marcoux et M. De Bandt,**
« Syndrome de Gougerot–Sjögren: critères de classification, lymphomes, traitements »,
Revue du Rhumatisme, vol. 74, no 8, p. 737–744, sept. 2007,
Doi: 10.1016/j.rhum.2007.05.004.

13. **B. Qin,**
« Epidemiology of primary Sjögren’s syndrome: a systematic review and meta-analysis »,
Ann Rheum Dis, vol. 74, no 11, p. 1983–1989, nov. 2015,
Doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205375.

14. **M. Essouma, J. J. Noubiap, M. Singwe–Ngandeu, et E. Hachulla,**
« Epidemiology of Sjögren Syndrome in Africa: A Scoping Review »,
JCR: Journal of Clinical Rheumatology, vol. 28, no 1, p. e240, janv. 2022,
Doi: 10.1097/RHU.0000000000001708.
15. **S. R. Pillemer,**
« Incidence of Physician–Diagnosed Primary Sjögren Syndrome in Residents of Olmsted County, Minnesota »,
Mayo Clinic Proceedings, vol. 76, no 6, p. 593–599, juin 2001,
Doi: 10.4065/76.6.593.
16. **N. Plesivcnik, B. Rozman, A. Hocevar, M. Grmek, T. Kveder, et M. Tomsic,**
« Incidence of primary Sjögren’s syndrome in Slovenia »,
Ann Rheum Dis, vol. 63, no 7, p. 874–876, juill. 2004,
Doi: 10.1136/ard.2003.014027.
17. **Y. Alamanos, N. Tsifetaki, P. V. Voulgari, A. I. Venetsanopoulou, C. Siozos, et A. A. Drosos,**
« Epidemiology of primary Sjögren’s syndrome in north–west Greece, 1982–2003 »,
Rheumatology, vol. 45, no 2, p. 187–191, févr. 2006,
Doi: 10.1093/rheumatology/kei107.
18. **M. Weng,**
« Incidence and Mortality of Treated Primary Sjögren’s Syndrome in Taiwan: A Population–based Study ».
19. **K.–H. Yu, L.–C. See, C.–F. Kuo, I.–J. Chou, et M.–J. Chou,**
« Prevalence and incidence in patients with autoimmune rheumatic diseases: A nationwide population–based study in Taiwan »,
Arthritis Care & Research, vol. 65, no 2, p. 244–250, 2013,
Doi: 10.1002/acr.21820.
20. **L.–C. See, C.–F. Kuo, I.–J. Chou, M.–J. Chiou, et K.–H. Yu,**
« Sex– and age–specific incidence of autoimmune rheumatic diseases in the Chinese population: a Taiwan population–based study »,
Semin Arthritis Rheum, vol. 43, no 3, p. 381–386, déc. 2013,
Doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.06.001.

21. **S. Bowman, G. Ibrahim, G. Holmes, J. Hamburger, et J. Ainsworth,**
« Estimating the prevalence among Caucasian women of primary Sjögren's syndrome in two general practices in Birmingham, UK »,
Scandinavian Journal of Rheumatology, vol. 33, no 1, p. 39–43, janv. 2004,
Doi: 10.1080/03009740310004676.
22. **P. Trontzas et A. Andrianakos,**
« Sjögren's syndrome: a population based study of prevalence in Greece. The ESORDIG study »,
Ann Rheum Dis, vol. 64, no 8, p. 1240–1241, août 2005,
Doi: 10.1136/ard.2004.031021.
23. **M. Birlik,**
«Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study »,
International Journal of Clinical Practice, vol. 63, no 6, p. 954–961, 2009,
Doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01749.x.
24. **L. Gøransson,**
« The point prevalence of clinically relevant primary Sjögren's syndrome in two Norwegian counties »,
Scandinavian Journal of Rheumatology, vol. 40, no 3, p. 221–224, mai 2011,
Doi: 10.3109/03009742.2010.536164.
25. **C. Sardu,**
« Population Based Study of 12 Autoimmune Diseases in Sardinia, Italy: Prevalence and Comorbidity »,
PLOS ONE, vol. 7, no 3, p. e32487, mars 2012,
Doi: 10.1371/journal.pone.0032487.
26. **C. Maldini,**
« Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area »,
Arthritis Care Res (Hoboken), vol. 66, no 3, p. 454–463, mars 2014,
Doi: 10.1002/acr.22115.

27. **V. Valim,**
« Prevalência da síndrome de Sjögren primária em importante área metropolitana no Brasil »
Revista Brasileira de Reumatologia, vol. 53, no 1, p. 29–34, janv. 2013,
Doi: 10.1590/S0482-50042013000100003.
28. **P. Brito–Zerón,**
« Sjögren syndrome »,
Nat Rev Dis Primers, vol. 2, no 1, p. 16047, déc. 2016,
Doi: 10.1038/nrdp.2016.47.
29. **A. L. Fauchais,**
« Immunological profile in primary Sjögren syndrome »,
Autoimmunity Reviews, vol. 9, no 9, p. 595–599, juill. 2010,
Doi: 10.1016/j.autrev.2010.05.004.
30. **F. E. Chibl, S. Janani, W. Rachidi, et O. Mkinsi,**
« Le syndrome de Gougerot–Sjögren primitif versus secondaire: à propos de 89 cas »,
Revue du Rhumatisme, vol. 74, no 10–11, p. 1184, nov. 2007,
Doi: 10.1016/j.rhum.2007.10.380.
31. **Y. Ibn Yacoub, S. Rostom, A. Laatiris, et N. Hajjaj–Hassouni,**
« Primary Sjögren’s syndrome in Moroccan patients: characteristics, fatigue and quality of life »,
Rheumatol Int, vol. 32, no 9, p. 2637–2643, sept. 2012,
Doi: 10.1007/s00296-011-2009-5.
32. **C. Kuo,**
« Familial Risk of Sjögren’s Syndrome and Aggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families: A Nationwide Population Study »,
Arthritis Rheumatol, vol. 67, no 7, p. 1904–1912, juill. 2015,
Doi: 10.1002/art.39127.

33. **R. I. Fox et C. M. Fox,**
« Sjögren Syndrome »,
Rheumatic Disease Clinics of North America, vol. 42, no 3, p. 519–530, août 2016,
Doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.009.
34. **F. Barone et S. Colafrancesco,**
« Sjögren’s syndrome: from pathogenesis to novel therapeutic targets »,
Clin Exp Rheumatol, vol. 34, no 4 Suppl 98, p. 58–62, août 2016.
35. **H. Zhao, Z. Liu, M. Li, et L. Liang,**
« Healthcare Warranty Policies Optimization for Chronic Diseases Based on Delay Time Concept »,
Healthcare, vol. 9, no 8, Art. no 8, août 2021,
Doi: 10.3390/healthcare9081088.
36. **R. Callaghan,**
« Direct healthcare costs and predictors of costs in patients with primary Sjögren’s syndrome »,
Rheumatology, vol. 46, no 1, p. 105–111, janv. 2007,
Doi: 10.1093/rheumatology/kel155.
37. **K. M. Houghton, D. A. Cabral, R. E. Petty, et L. B. Tucker,**
« Primary Sjögren’s syndrome in dizygotic adolescent twins: one case with lymphocytic interstitial pneumonia »,
J Rheumatol, vol. 32, no 8, p. 1603–1606, août 2005.
38. **B. L. Cobb, C. J. Lessard, J. B. Harley, et K. L. Moser,**
« Genes and Sjögren’s syndrome »,
Rheum Dis Clin North Am, vol. 34, no 4, p. 847–868, vii, nov. 2008,
Doi: 10.1016/j.rdc.2008.08.003.
39. **C. J. Lessard,**
« Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren’s syndrome »,
Nat Genet, vol. 45, no 11, p. 1284–1292, nov. 2013,
Doi: 10.1038/ng.2792.

40. **A. Björk, J. Mofors, et M. Wahren–Herlenius,**
« Environmental factors in the pathogenesis of primary Sjögren’s syndrome », *Journal of Internal Medicine*, vol. 287, no 5, p. 475–492, 2020,
Doi: 10.1111/joim.13032.
41. **F. Hakkou, S. Chbicheb, et W. El Wady,**
« Syndrome de Gougerot–Sjögren: manifestations buccales et prise en charge », *Med Buccale Chir Buccale*, vol. 17, no 4, p. 323–330, nov. 2011,
Doi: 10.1051/mbcb/2011141.
42. **C. Martel, M.–O. Jauberteau, E. Vidal, et A.–L. Fauchais,**
« Physiopathologie du syndrome de Gougerot–Sjögren primitif », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 35, no 8, p. 524–530, août 2014,
Doi: 10.1016/j.revmed.2013.12.011.
43. **A. Bordron, A. Charras, C. Le Dantec, et Y. Renaudineau,**
« Épigénome et syndrome de Gougerot–Sjögren », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 39, no 5, p. 346–351, mai 2018,
Doi: 10.1016/j.revmed.2017.09.003.
44. **G. Nocturne,**
« Actualités dans le syndrome de Sjögren primitif : aspects cliniques et thérapeutiques », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 40, no 7, p. 433–439, juill. 2019,
Doi: 10.1016/j.revmed.2019.03.329.
45. **L. Guillevin, O. Meyer, E. Hachulla et J. Sibilia,**
« Traité des Maladies et syndromes systémiques », *Librairie Lavoisier*.
<https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/maladies-et-syndromes-systemiques-6-ed/guillevin/descriptif-9782257205858>.
46. **A. I. Bolstad, H. G. Eiken, B. Rosenlund, M. E. Alarcón–Riquelme, et R. Jonsson,**
« Increased salivary gland tissue expression of Fas, Fas ligand, cytotoxic T lymphocyte–associated antigen 4, and programmed cell death 1 in primary Sjögren’s syndrome », *Arthritis Rheum*, vol. 48, no 1, p. 174–185, janv. 2003,

- Doi: 10.1002/art.10734.*
47. **P. Brito–Zerón,**
«Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome»,
J Hematol Oncol, vol. 10, no 1, p. 90, avr. 2017,
Doi: 10.1186/s13045-017-0464-5.
48. **Y.–T. Huang, T.–H. Lu, P.–L. Chou, et M.–Y. Weng,**
« Diagnostic Delay in Patients with Primary Sjögren’s Syndrome: A Population–Based Cohort Study in Taiwan »,
Healthcare, vol. 9, no 3, p. 363, mars 2021,
Doi: 10.3390/healthcare9030363.
49. **N. Bel Feki, A. Fkihi, et N. Velmans,**
« Le syndrome de Gougerot Sjögren. Une étude monocentrique à propos de 66 cas »,
La Revue de Médecine Interne, vol. 37, p. A159–A160, déc. 2016,
Doi: 10.1016/j.revmed.2016.10.177.
50. **M. S. Sarao, A. G. Elnahry, et S. Sharma,**
« Adie Syndrome »,
In StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531471/>
51. **S. Bhagwan, B. Bhagwan, et A. Moodley,**
« Bilateral Tonic Pupils as the Initial Manifestation of Sjögren’s Syndrome »,
Neuro–Ophthalmology, vol. 39, no 5, p. 248–252, sept. 2015,
Doi : 10.3109/01658107.2015.1067231.
52. **E. Masson,**
« Actualités sur les anti–SSA/Ro et anti–SSB/La »,
EM–Consulte. [https://www.em-consulte.com/article/74719/actualites-sur-les-anti-ssaro-et-anti-ssbla.](https://www.em-consulte.com/article/74719/actualites-sur-les-anti-ssaro-et-anti-ssbla)

53. **R. I. Fox, et C. M. Fox,**
« Extraglandular Manifestations of Sjögren’s Syndrome (SS): Dermatologic, Arthritic, Endocrine, Pulmonary, Cardiovascular, Gastroenterology, Renal, Urology, and Gynecologic Manifestations »,
In Sjögren’s Syndrome: Practical Guidelines to Diagnosis and Therapy, Éd. New York, NY: Springer, 2012, p. 285–316.
Doi: 10.1007/978-1-60327-957-4_17.
54. **M. Rischmueller, J. Tieu, et S. Lester,**
« Primary Sjögren’s syndrome »,
Best Practice & Research Clinical Rheumatology, vol. 30, no 1, p. 189–220, févr. 2016,
Doi: 10.1016/j.berh.2016.04.003.
55. **E. Mæland, S. T. Miyamoto, D. Hammenfors, V. Valim, et M. V. Jonsson,**
« Understanding Fatigue in Sjögren’s Syndrome : Outcome Measures, Biomarkers and Possible Interventions »,
Frontiers in Immunology, vol. 12, 2021,
56. **I. Giles et D. Isenberg,**
« Fatigue in primary Sjögren’s syndrome: is there a link with the fibromyalgia syndrome? »,
Ann Rheum Dis, vol. 59, no 11, p. 875–878, nov. 2000,
Doi: 10.1136/ard.59.11.875.
57. **C. Botsios,**
« Elderly onset of primary Sjögren’s syndrome: Clinical manifestations, serological features and oral/ocular diagnostic tests. Comparison with adult and young onset of the disease in a cohort of 336 Italian patients »,
Joint Bone Spine, vol. 78, no 2, p. 171–174, mars 2011,
Doi: 10.1016/j.jbspin.2010.05.008.
58. **T. Karageorgas, S. Fragioudaki, A. Nezos, D. Karaiskos, H. M. Moutsopoulos, et C. P. Mavragani,**
« Fatigue in Primary Sjögren’s Syndrome: Clinical, Laboratory, Psychometric, and Biologic Associations : Fatigue in Primary SS »,
Arthritis Care & Research, vol. 68, no 1, p. 123–131, janv. 2016,
Doi: 10.1002/acr.22720.

59. **M. Ramos–Casals,**
« Primary Sjögren Syndrome in Spain: Clinical and Immunologic Expression in 1010 Patients »,
Medicine, vol. 87, no 4, p. 210–219, juill. 2008,
Doi: 10.1097/MD.0b013e318181e6af.
60. **P. Kruszka et R. J. O’Brian,**
« Diagnosis and Management of Sjögren Syndrome »,
Rheumatology, vol. 79, no 6, p. 6, 2009.
61. **M. Acs,**
« Customary practices in the monitoring of dry eye disease in Sjogren’s syndrome »,
Journal of Optometry, vol. 11, no 4, p. 232–241, oct. 2018,
Doi: 10.1016/j.optom.2018.05.001.
62. **A. J. Villarreal–Gonzalez, I. Jocelyn Rivera–Alvarado, L. A. Rodriguez–Gutierrez, et A. Rodriguez–Garcia,**
« Analysis of ocular surface damage and visual impact in patients with primary and secondary Sjögren syndrome »,
Rheumatol Int, vol. 40, no 8, p. 1249–1257, août 2020,
Doi: 10.1007/s00296–020–04568–7.
63. **P. Restrepo–Jiménez, N. Molano–González, et J.–M. Anaya,**
« Geoepidemiology of Sjögren’s syndrome in Latin America »,
Joint Bone Spine, vol. 86, no 5, p. 620–626, oct. 2019,
Doi: 10.1016/j.jbspin.2019.02.004.
64. **G. Mahaman Salissou,**
« Le syndrome de Sjögren : aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs au CHU Aristide–Le–Dantec de Dakar, Sénégal (2012–2016) »,
Bull Soc Pathol Exot, vol. 113, no 3, p. 136–142, juin 2020,
Doi: 10.3166/bspe–2020–0124.

65. **M. Rozis, J. Vlamis, E. Vasiliadis, C. Mavragani, S. Pneumaticos, et D. S. Evangelopoulos,**
« Musculoskeletal Manifestations in Sjogren’s Syndrome: An Orthopedic Point of View »,
JCM, vol. 10, no 8, p. 1574, avr. 2021,
Doi: 10.3390/jcm10081574.
66. **V. Torrente–Segarra,**
« Fibromyalgia prevalence and associated factors in primary Sjögren’s syndrome patients
in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology registry (SJOGRENSER) »,
Clinical and experimental rheumatology, vol. 35, févr. 2017.
67. **F. Carubbi,**
« Characterisation of articular manifestations in primary Sjögren’s syndrome: clinical and
imaging features »,
Clin Exp Rheumatol, vol. 38 Suppl 126, no 4, p. 166–173, août 2020.
68. **A.–L. Fauchais,**
« Articular manifestations in primary Sjögren’s syndrome: clinical significance and
prognosis of 188 patients »,
Rheumatology, vol. 49, no 6, p. 1164–1172, juin 2010,
Doi: 10.1093/rheumatology/keq047.
69. **D. Bessis, C. Francès, B. Guillot, et J.–J. Guilhou,**
Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques
apparentées
Dermatologie et médecine. 2007.
Doi: 10.1007/978-2-287-33886-1.
70. **H. T. Behrman et K. K. Lee,**
« Sjögren’s syndrome »,
Arch Derm Syphilol, vol. 61, no 1, p. 63–79, illust, janv. 1950,
Doi: 10.1001/archderm.1950.01530080069007.

71. **L. Orgeolet,**
« Can artificial intelligence replace manual search for systematic literature? Review on cutaneous manifestations in primary Sjögren’s syndrome »,
Rheumatology, vol. 59, no 4, p. 811–819, avr. 2020,
Doi: 10.1093/rheumatology/kez370.
72. **C. Villon,**
« Epidemiology of cutaneous involvement in Sjögren syndrome: Data from three French pSS populations (TEARS, ASSESS, diapSS) »,
Joint Bone Spine, vol. 88, no 4, p. 105162, juill. 2021,
Doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105162.
73. **I. Katayama, H. Yokozeki, et H. Murota,**
« Abberant Sudomotor Functions in Sjögren’s Syndrome: Comparable Study with Atopic Dermatitis on Dry Skin Manifestation »,
In Current Problems in Dermatology, vol. 51, Éd. S. Karger AG, 2016, p. 62–74.
Doi: 10.1159/000446780.
74. **R. Seror,**
« EULAR Sjögren’s syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide »,
RMD Open, vol. 1, no 1, p. e000022, févr. 2015,
Doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022.
75. **Ø. Palm,**
« Clinical pulmonary involvement in primary Sjögren’s syndrome: prevalence, quality of life and mortality—a retrospective study based on registry data »,
Rheumatology, vol. 52, no 1, p. 173–179, janv. 2013,
Doi: 10.1093/rheumatology/kes311.
76. **J. G. Natalini, C. Johr, et M. Kreider,**
« Pulmonary Involvement in Sjögren Syndrome »,
Clinics in Chest Medicine, vol. 40, no 3, p. 531–544, sept. 2019,
Doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.002.

77. **C. F. Kampolis, S. Fragkioudaki, C. P. Mavragani, A. Zormpala, A. Samakovli, et H. M. Moutsopoulos,**
« Prevalence and spectrum of symptomatic pulmonary involvement in primary Sjögren’s syndrome »,
Clin Exp Rheumatol, vol. 36 Suppl 112, no 3, p. 94–101, juin 2018.
78. **M. Ramos–Casals,**
« Characterization of systemic disease in primary Sjögren’s syndrome: EULAR–SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements »,
Rheumatology, vol. 54, no 12, p. 2230–2238, déc. 2015,
Doi: 10.1093/rheumatology/kev200.
79. **W. B. Yahia, A. Atig, A. Guiga, A. Bouker, N. Ghannouchi, et F. Bahri,**
« Manifestations respiratoires au cours du syndrome de Gougerot–Sjögren primitif: à propos de 22 cas »,
La Revue de Médecine Interne, vol. 37, p. A98–A99, juin 2016,
Doi: 10.1016/j.revmed.2016.04.031.
80. **C. Vitali et N. Del Papa,**
« Pain in primary Sjögren’s syndrome »,
Best Practice & Research Clinical Rheumatology, vol. 29, no 1, p. 63–70, févr. 2015,
Doi: 10.1016/j.berh.2015.05.002.
81. **L. H. Dias, S. T. Miyamoto, R. A. Giovelli, C. I. M. de Magalhães, et V. Valim,**
« Pain and fatigue are predictors of quality of life in primary Sjögren’s syndrome »,
Adv Rheumatol, vol. 61, no 1, p. 28, déc. 2021,
Doi: 10.1186/s42358-021-00181-9.
82. **C. Iannuccelli,**
« Fatigue and widespread pain in systemic lupus erythematosus and Sjögren’s syndrome: symptoms of the inflammatory disease or associated fibromyalgia? »,
Clinical and experimental rheumatology, vol. 30, p. 117–21, déc. 2012.

83. **J. Riega–Torres,**
« Beta–2 Microglobulin in Whole Unstimulated Saliva Can Effectively Distinguish Between Sjögren’s Syndrome and Non–Autoimmune Sicca Symptoms »,
Arch Rheumatol, vol. 32, no 4, p. 284–289, 2017,
Doi: 10.5606/ArchRheumatol.2017.6273.
84. **P. Kanellopoulos, C. Baltoyiannis, et A. G. Tzioufas,**
« Primary Sjögren’s syndrome associated with inclusion body myositis »,
Rheumatology, vol. 41, no 4, p. 440–444, avr. 2002,
Doi: 10.1093/rheumatology/41.4.440.
85. **J. Luo,**
« Clinical features and potential relevant factors of renal involvement in primary Sjögren’s syndrome »,
International Journal of Rheumatic Diseases, vol. 22, no 2, p. 182–190, 2019,
Doi: 10.1111/1756–185X.13429.
86. **A. Goules, D. Geetha, L. J. Arend, et A. N. Baer,**
« Renal involvement in primary Sjögren’s syndrome: natural history and treatment outcome »,
Clin Exp Rheumatol, vol. 37 Suppl 118, no 3, p. 123–132, juin 2019.
87. **Y. Zhao,**
« Primary Sjögren Syndrome in Han Chinese »,
Medicine (Baltimore), vol. 94, no 16, p. e667, avr. 2015,
Doi: 10.1097/MD.0000000000000667.
88. **J. Luo, Y.–W. Huo, J.–W. Wang, et H. Guo,**
« High–Risk Indicators of Renal Involvement in Primary Sjogren’s Syndrome: A Clinical Study of 1002 Cases »,
Journal of Immunology Research, vol. 2019, p. e3952392, févr. 2019,
Doi: 10.1155/2019/3952392.

89. **A. V. Goules, I. P. Tatouli, H. M. Moutsopoulos, et A. G. Tzioufas,**
« Clinically Significant Renal Involvement in Primary Sjögren’s Syndrome: Clinical Presentation and Outcome: Clinical Presentation and Outcome of Significant Renal Involvement in SS »,
Arthritis & Rheumatism, vol. 65, no 11, p. 2945–2953, nov. 2013,
Doi: 10.1002/art.38100.
90. **G. Cafaro,**
« Peripheral Nervous System Involvement in Sjögren’s Syndrome: Analysis of a Cohort From the Italian Research Group on Sjögren’s Syndrome »,
Frontiers in Immunology, vol. 12, 2021,
Doi : 10.3389/fimmu.2021.615656
91. **I. Moreira, F. Teixeira, A. Martins Silva, C. Vasconcelos, F. Farinha, et E. Santos,**
« Frequent involvement of central nervous system in primary Sjögren syndrome »,
Rheumatol Int, vol. 35, no 2, p. 289–294, févr. 2015,
Doi: 10.1007/s00296-014-3097-9.
92. **T. Gono,**
« Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren’s syndrome »,
Clin Rheumatol, vol. 30, no 4, p. 485–490, avr. 2011,
Doi: 10.1007/s10067-010-1458-7.
93. **S. Geyl,**
« La gastroparésie peut être à l’origine de symptômes digestifs hauts inexplicés chez les patients souffrant d’un syndrome de Gougerot–Sjögren »,
La Revue de Médecine Interne, vol. 39, no 6, p. 427–430, juin 2018,
Doi: 10.1016/j.revmed.2018.02.007.
94. **E. Abrol, C. González–Pulido, J. M. Praena–Fernández, et D. A. Isenberg,**
« A retrospective study of long–term outcomes in 152 patients with primary Sjögren’s syndrome: 25–year experience »,
Clinical Medicine, vol. 14, no 2, p. 157–164, avr. 2014,
Doi: 10.7861/clinmedicine.14-2-157.

95. F. Teixeira, I. Moreira, A. M. Silva, C. Vasconcelos, F. Farinha, et E. Santos,
« Neurological involvement in Primary Sjögren's Syndrome ».
96. T. Seeliger,
« Neuro-Sjögren: Peripheral Neuropathy With Limb Weakness in Sjögren's Syndrome »,
Frontiers in Immunology, vol. 10, 2019,
Doi : 10.3389/fimmu.2019.01600
97. Y. Cui,
« Depression in primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis »,
Psychology, Health & Medicine, vol. 23, no 2, p. 198-209, févr. 2018,
Doi: 10.1080/13548506.2017.1339895.
98. M.-C. Hsieh, C.-W. Hsu, M.-C. Lu, et M. Koo,
« Increased risks of psychiatric disorders in patients with primary Sjögren's syndrome—a secondary cohort analysis of nationwide, population-based health claim data »,
Clin Rheumatol, vol. 38, no 11, p. 3195-3203, nov. 2019,
Doi: 10.1007/s10067-019-04705-z.
99. C.-C. Shen, A. C. Yang, B. Kuo, et S.-J. Tsai,
« Risk of Psychiatric Disorders Following Primary Sjogren Syndrome: A Nationwide Population-based Retrospective Cohort Study »,
The Journal of rheumatology, vol. 42, mai 2015,
Doi: 10.3899/jrheum.141361.
100. V. Milic,
« Personality, depression and anxiety in primary Sjogren's syndrome - Association with sociodemographic factors and comorbidity »,
PLOS ONE, vol. 14, no 1, p. e0210466, janv. 2019,
Doi: 10.1371/journal.pone.0210466.
101. F. R. Oliveira,
« 2021 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the gynecological and obstetric care of patients with Sjogren's syndrome »,
Adv. rheumatol, vol. 61, sept. 2021,
Doi: 10.1186/s42358-021-00208-1.

102. **S. Maddali Bongi, A. Del Rosso, M. Orlandi, et M. Matucci–Cerinic,**
« Gynaecological symptoms and sexual disability in women with primary Sjögren’s syndrome and sicca syndrome »,
Clin Exp Rheumatol, vol. 31, no 5, p. 683–690, oct. 2013.
103. **S. Diallo, M. Niassé, I. Diédhiou, A. C. Ndao, L. M. Diaby, et Y. A. N. Guèye,**
« Épidémiologie du syndrome de Gougerot–Sjögren : étude de 568 observations au Sénégal »,
Revue du Rhumatisme, vol. 88, p. A281–A282, déc. 2021,
Doi: 10.1016/j.rhum.2021.10.479.
104. **E. Elefante,**
« FRI0326 Peripheral Lymphadenopathy in Primary Sjögren’s Syndrome: Frequency, Pattern of Distribution and Clinical Significance – A Single Center Experience »,
Annals of the Rheumatic Diseases, vol. 75, no Suppl 2, p. 553–553, juin 2016,
Doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.4517.
105. **E. C. Ebert,**
« Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of Sjogren Syndrome »,
Journal of Clinical Gastroenterology, vol. 46, no 1, p. 25–30, janv. 2012,
Doi: 10.1097/MCG.0b013e3182329d9c.
106. **S. Melchor,**
« Digestive involvement in primary Sjögren’s syndrome: analysis from the Sjögrenser registry »,
Clin Exp Rheumatol.
107. **P. M. Mathews, S. A. Robinson, A. Gire, A. N. Baer, et E. K. Akpek,**
« Extraglandular ocular involvement and morbidity and mortality in primary Sjögren’s Syndrome »,
PLOS ONE, vol. 15, no 9, p. e0239769, sept. 2020,
Doi: 10.1371/journal.pone.0239769.

108. **S. Parreau,**
« Abdominal symptoms during Sjogren’s syndrome: a pilot study »,
Adv. rheumatol., vol. 61, janv. 2021,
Doi: 10.1186/s42358-021-00164-w.
109. **K. Melissaropoulos, D. Bogdanos, T. Dimitroulas, L. I. Sakkas, G. D. Kitas, et D. Daoussis,**
« Primary Sjögren’s Syndrome and Cardiovascular Disease »,
Current Vascular Pharmacology, vol. 18, no 5, p. 447–454, sept. 2020,
Doi: 10.2174/1570161118666200129125320.
110. **S. Retamozo,**
« Systemic manifestations of primary Sjögren’s syndrome out of the ESSDAI classification: prevalence and clinical relevance in a large international, multi-ethnic cohort of patients »,
Clin Exp Rheumatol, vol. 37 Suppl 118, no 3, p. 97–106, juin 2019.
111. **E. Bartoloni,**
« Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren’s syndrome: results of a population-based multicentre cohort study »,
Journal of Internal Medicine, vol. 278, no 2, p. 185–192, 2015,
Doi: 10.1111/joim.12346.
112. **F. Jaziri,**
« Syndrome de Gougerot–Sjögren et thyroïdite auto-immune de Hashimoto : l’œuf avant la poule ? »,
Annales d’Endocrinologie, vol. 79, no 4, p. 386, sept. 2018,
Doi: 10.1016/j.ando.2018.06.606.
113. **S. Allegue, I. Saoud, S. Arfa, A. Ben Mabrouk, O. Berriche, et H. Sfar,**
« Dysthyroïdie et syndrome de Sjögren »,
Annales d’Endocrinologie, vol. 81, no 4, p. 344, sept. 2020,
Doi: 10.1016/j.ando.2020.07.571.

114. **F. A. Adataia, A. Michaeli–Cohen, J. Naor, B. Caffery, A. Bookman, et A. Slomovic,**
« Correlation between corneal sensitivity, subjective dry eye symptoms and corneal staining in Sjögren’s syndrome »,
Canadian Journal of Ophthalmology, vol. 39, no 7, p. 767–771, déc. 2004,
Doi: 10.1016/S0008–4182(04)80071–1.
115. **F. Fajnkuchen,**
« Les manifestations oculaires du syndrome de Sjögren »,
Médecine thérapeutique, vol. 8, no 5, p. 257–65, nov. 2002.
116. **H. EL Fouar,**
« Syndrome de gougerot–sjögren : Expérience de l’Hôpital Militaire Moulay–Ismail de Meknès (À propos de 14 cas) »,
Thèse, Faculté de médecine et de Pharmacie de FES, Meknes, 2019.
117. **B. Caffery,**
« Sjogren’s syndrome in optometric practices in North America »,
Contact Lens and Anterior Eye, vol. 41, no 6, p. 518–526, déc. 2018,
Doi: 10.1016/j.clae.2018.08.006.
118. **P. Y. Hatron et A. L. Fauchais,**
« [Primary Gougerot–Sjogren’s syndrome] – PubMed »,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11252941/>
119. **J.–E. Gottenberg,**
« Serum Levels of Beta2–Microglobulin and Free Light Chains of Immunoglobulins Are Associated with Systemic Disease Activity in Primary Sjögren’s Syndrome. Data at Enrollment in the Prospective ASSESS Cohort »,
PLoS One, vol. 8, no 5, p. e59868, mai 2013,
Doi: 10.1371/journal.pone.0059868.
120. **M. Pertovaara et M. Korpela,**
« Serum 2 microglobulin correlates with the new ESSDAI in patients with Sjogren’s syndrome »,
Annals of the Rheumatic Diseases, vol. 70, no 12, p. 2236–2237, déc. 2011,
Doi: 10.1136/ard.2011.153098.

121. **A. Sanosyan,**
« Discrepancy of Serological and Molecular Patterns of Circulating Epstein–Barr Virus Reactivation in Primary Sjögren’s Syndrome »,
Frontiers in Immunology, vol. 10, 2019,
Doi : 10.3389/fimmu.2019.01153
122. **Éric Hachulla, Pierre–Yves Hatron,**
« Détecter les maladies systémiques auto–immunes ».
123. **C. Martel,**
« Active Immunological Profile Is Associated with Systemic Sjögren’s Syndrome »,
J Clin Immunol, vol. 31, no 5, p. 840–847, oct. 2011,
Doi: 10.1007/s10875-011-9553-3.
124. **P. Youinou et Y. Renaudineau,**
« Les nouveaux autoanticorps du syndrome de Gougerot–Sjögren primaire »,
Immuno–analyse & Biologie Spécialisée, vol. 21, no 3, p. 158–164, juin 2006,
Doi: 10.1016/j.immbio.2005.11.004.
125. **M. García–Carrasco,**
« Primary Sjögren Syndrome: Clinical and Immunologic Disease Patterns in a Cohort of 400 Patients »,
Medicine, vol. 81, no 4, p. 270–280, juill. 2002.
126. **M. Ramos–Casals, P. Brito–Zerón, et J. Font,**
« The Overlap of Sjögren’s Syndrome with Other Systemic Autoimmune Diseases »,
Seminars in Arthritis and Rheumatism, vol. 36, no 4, p. 246–255, févr. 2007,
Doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.08.007.
127. **D. Guellec,**
« Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren’s syndrome: A systematic review »,
Autoimmunity Reviews, vol. 12, no 3, p. 416–420, janv. 2013,
Doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.001.

128. **L. Guyot, P. Seguin, et H. Benateau,**
« Biopsie des glandes salivaires accessoires »,
In Techniques en chirurgie maxillo-faciale et plastique de la face, Paris: Springer Paris, 2010, p. 5-6.
Doi: 10.1007/978-2-8178-0073-8_2.
129. **A. Martel,**
« Evaluation de l'échographie des glandes salivaires principales pour le diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif et secondaire. »,
Thèse, Faculté de médecine de Tours, Tours, 2017.
130. **F. Salaffi,**
« Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy »,
Rheumatology, vol. 47, no 8, p. 1244-1249, août 2008,
Doi: 10.1093/rheumatology/ken222.
131. **W. Julien,**
« Performances diagnostiques de l'échographie et de l'IRM salivaires dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. Etude prospective dans un groupe de 72 patients présentant un syndrome sec », 2011.
132. **B.-S. Chung et W.-H. Yoo,**
« Successful treatment with intravenous immunoglobulin of severe thrombocytopenia complicated in primary Sjögren's syndrome »,
Rheumatol Int, vol. 32, no 5, p. 1353-1355, mai 2012,
Doi: 10.1007/s00296-010-1395-4.
133. **A. S. Malladi,**
« Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: A study of participants enrolled in an International Sjögren's syndrome registry »,
Arthritis Care Res, vol. 64, no 6, p. 911-918, juin 2012,
Doi: 10.1002/acr.21610.

134. **M. Ramos–Casals,**
« Systemic involvement in primary Sjogren’s syndrome evaluated by the EULAR–SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS–SS Registry) », *Rheumatology*, vol. 53, no 2, p. 321–331, févr. 2014,
Doi: 10.1093/rheumatology/ket349.
135. **C. Baldini,**
« Primary Sjögren’s syndrome as a multi–organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients », *Rheumatology*, vol. 53, no 5, p. 839–844, mai 2014,
Doi: 10.1093/rheumatology/ket427.
136. **S. Lechtman,**
« Cytopénies périphériques associées au syndrome de Gougerot–Sjögren primaire : facteurs cliniques, biologiques et immunologiques associés à partir d’une cohorte de 173 patients », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 37, p. A87, juin 2016,
Doi: 10.1016/j.revmed.2016.04.318.
137. **J. H. Koh, J. Lee, S.–H. Chung, S.–K. Kwok, et S.–H. Park,**
« Relation of Autoimmune Cytopenia to Glandular and Systemic Manifestations in Primary Sjögren Syndrome: Analysis of 113 Korean Patients », *J Rheumatol*, vol. 42, no 10, p. 1817–1824, oct. 2015,
Doi: 10.3899/jrheum.150058.
138. **N. Bossini,**
«Clinical & morphological features of kidney involvement in primary Sjögren’s syndrome» *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 16, no 12, p. 2328–2336, déc. 2001,
Doi: 10.1093/ndt/16.12.2328.
139. **T. Jacques, I. Sudoł–Szopińska, N. Larkman, P. O’Connor, et A. Cotten,**
« Musculoskeletal Manifestations of Non–RA Connective Tissue Diseases: Scleroderma, Systemic Lupus Erythematosus, Still’s Disease, Dermatomyositis/Polymyositis, Sjögren’s Syndrome, and Mixed Connective Tissue Disease », *Semin Musculoskelet Radiol*, vol. 22, no 02, p. 166–179, avr. 2018,
Doi: 10.1055/s–0038–1639473.

140. S. G. Pasoto,
« Cortical bone density and thickness alterations by high-resolution peripheral quantitative computed tomography: association with vertebral fractures in primary Sjögren's syndrome »,
Rheumatology (Oxford), vol. 55, no 12, p. 2200–2211, déc. 2016,
Doi: 10.1093/rheumatology/kew332.
141. B. Crestani, S. Schneider, H. Adle–Biassette, M. P. Debray, M. Bonay, et M. Aubier,
« Manifestations respiratoires au cours du syndrome de Gougerot–Sjögren »,
Rev Mal Respir, p. 17, 2007.
142. Y. Jin, T. Zhang, W. Ye, X. Zhu, L. Wang, et X. Wang,
« Clinical profile and associated factors of pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome »,
Medicina Clínica, vol. 153, no 8, p. 305–311, oct. 2019,
Doi: 10.1016/j.medcli.2019.01.016.
143. O. Berriche, S. Younes, et S. Hammami,
« Manifestations respiratoires au cours du syndrome de Gougerot–Sjögren »,
La Revue de Médecine Interne, vol. 36, p. A155, déc. 2015,
Doi: 10.1016/j.revmed.2015.10.119.
144. A. Ketfi, R. Touahri, L. Ihadjadene, et N. Djouadi,
« Manifestations pulmonaires du syndrome de Sjögren »,
Revue des Maladies Respiratoires Actualités, vol. 13, no 1, p. 199, janv. 2021,
Doi: 10.1016/j.rmra.2020.11.435.
145. N. Matsuyama, K. Ashizawa, T. Okimoto, J. Kadota, H. Amano, et K. Hayashi,
« Pulmonary lesions associated with Sjögren's syndrome: radiographic and CT findings »,
BJR, vol. 76, no 912, p. 880–884, déc. 2003,
Doi: 10.1259/bjr/18937619.
146. J.–H. Shi,
« Pulmonary Manifestations of Sjögren's Syndrome »,
Respiration, vol. 78, no 4, p. 377–386, 2009,
Doi: 10.1159/000214841.

147. J. G. Parambil, J. L. Myers, R. M. Lindell, E. L. Matteson, et J. H. Ryu,
« Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome »,
Chest, vol. 130, no 5, p. 1489–1495, nov. 2006,
Doi: 10.1378/chest.130.5.1489.
148. A.–L. Fauchais, L. Magy, et E. Vidal,
« Central and peripheral neurological complications of primary Sjögren’s syndrome »,
La Presse Médicale, vol. 41, no 9, p. e485–e493, sept. 2012,
Doi: 10.1016/j.lpm.2012.06.002.
149. S. Delalande,
« Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients »,
Medicine (Baltimore), vol. 83, no 5, p. 280–291, sept. 2004,
Doi: 10.1097/01.md.0000141099.53742.16.
150. B. Y.–H. Thong et N. Venketasubramanian,
« A case of Sjögren’s syndrome or multiple sclerosis? A diagnostic and therapeutic dilemma »,
Rheumatol Int, vol. 22, no 6, p. 256–258, nov. 2002,
Doi: 10.1007/s00296-002-0240-9.
151. R. Goulabchand,
« IRM cérébrales au cours du syndrome de Gougerot–Sjögren : résultats préliminaires et aspects anatomo–cliniques »,
La Revue de Médecine Interne, vol. 40, p. A55, juin 2019,
Doi: 10.1016/j.revmed.2019.03.021.
152. J. de Seze,
« Myelopathies secondary to Sjögren’s syndrome: treatment with monthly intravenous cyclophosphamide associated with corticosteroids »,
J Rheumatol, vol. 33, no 4, p. 709–711, avr. 2006.
153. R. H. Dworkin,
« Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence–based recommendations »,
Pain, vol. 132, no 3, p. 237–251, déc. 2007,
Doi: 10.1016/j.pain.2007.08.033.

154. **J. Perzyńska–Mazan, M. Maślińska, et R. Gasik,**
« Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome », *Reumatologia*, vol. 56, no 2, p. 99–105, 2018,
Doi: 10.5114/reum.2018.75521.
155. **P. Afzelius, E. M. Fallentin, S. Larsen, S. Møller, et M. Schiødt,**
« Pancreatic function and morphology in Sjögren's syndrome », *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 45, no 6, p. 752–758, juin 2010,
Doi: 10.3109/00365521003642542.
156. **N. J. Greenberger,**
« Autoimmune pancreatitis: time for a collective effort », *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 66, no 6, p. 1152–1153, déc. 2007,
Doi: 10.1016/j.gie.2007.08.007.
157. **Y. Popov et K. Salomon–Escoto,**
« Gastrointestinal and Hepatic Disease in Sjogren Syndrome », *Rheumatic Disease Clinics of North America*, vol. 44, no 1, p. 143–151, févr. 2018,
Doi: 10.1016/j.rdc.2017.09.010.
158. **L. Qin, Y. Zhang, X. Yang, Q. Luo, et H. Wang,**
« Cardiac involvement in primary Sjögren's syndrome », *Rheumatol Int*, vol. 42, no 2, p. 179–189, févr. 2022,
Doi: 10.1007/s00296-021-04970-9.
159. **V. A. Vassiliou, I. Moysakis, K. A. Boki, et H. M. Moutsopoulos,**
« Is the heart affected in primary Sjögren's syndrome? An echocardiographic study », *Clin Exp Rheumatol*, vol. 26, no 1, p. 109–112, févr. 2008.
160. **X. Cai, J. Luo, T. Wei, W. Qin, X. Wang, et X. Li,**
« Risk of Cardiovascular Involvement in Patients with Primary Sjögren's Syndrome: a large-scale cross-sectional cohort study », *Acta Reumatol Port*, vol. 44, no 1, p. 71–77, janv. 2019.

161. **A. Espitia–Thibault,**
« Sjögren’s syndrome–associated myositis with germinal centre–like structures », *Autoimmunity Reviews*, vol. 16, no 2, p. 154–158, févr. 2017,
Doi: 10.1016/j.autrev.2016.12.006.
162. **L. E. Brown, M. L. Frits, C. K. Iannaccone, M. E. Weinblatt, N. A. Shadick, et K. P. Liao,**
« Clinical characteristics of RA patients with secondary SS and association with joint damage », *Rheumatology (Oxford)*, vol. 54, no 5, p. 816–820, mai 2015,
Doi: 10.1093/rheumatology/keu400.
163. **G. Hernández–Molina, C. Ávila–Casado, et J. Sánchez–Guerrero,**
« Reflections in the assessment of secondary Sjögren’s syndrome », *Rheumatology*, vol. 50, no 8, p. 1519–1521, août 2011,
Doi: 10.1093/rheumatology/ker196.
164. **H. Tsuboi,**
« Primary and secondary surveys on epidemiology of Sjögren’s syndrome in Japan », *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*, vol. 24, nov. 2013,
Doi: 10.3109/14397595.2013.843765.
165. **H. Alani, J. Henty, N. Thompson, E. Jury, et C. Ciurtin,**
« Systematic review and meta–analysis of the epidemiology of polyautoimmunity in Sjögren’s syndrome (secondary Sjögren’s syndrome) focusing on autoimmune rheumatic diseases », *Scandinavian Journal of Rheumatology*, vol. 47, no 2, p. 141–154, mars 2018,
Doi: 10.1080/03009742.2017.1324909.
166. **S. G. Pasoto, V. Adriano de Oliveira Martins, et E. Bonfa,**
« Sjögren’s syndrome and systemic lupus erythematosus: links and risks », *Open Access Rheumatol*, vol. 11, p. 33–45, janv. 2019,
Doi: 10.2147/OARRR.S167783.

167. **C. Salliot,**
« Sjögren's syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis », *Rheumatology*, vol. 46, no 2, p. 321–326, févr. 2007,
Doi: 10.1093/rheumatology/kel252.
168. **M. P. Migkos, I. Sarmas, G. A. Somarakis, P. V. Voulgari, K. I. Tsamis, et A. A. Drosos,**
« Sjögren Syndrome Associated with Inflammatory Muscle Diseases », *Mediterranean Journal of Rheumatology*, vol. 29, no 2, Art. no 2, 2018.
169. **I. Oughazzou,**
« AUTO-ANTICORPS ET SYNDROME DE GOUGEROT SJÖGREN:EXPERIENCE DU CHU DE MARRAKECH »,
Thèse, Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech, Marrakech, 2016.
170. **C. Baldini, F. Ferro, M. Mosca, P. Fallahi, et A. Antonelli,**
« The Association of Sjögren Syndrome and Autoimmune Thyroid Disorders », *Frontiers in Endocrinology*, vol. 9, 2018,
Doi : 10.3389/fendo.2018.00121
171. **P. B. Zeron, S. Retamozo, A. Bové, B. A. Kostov, A. Sisó, et M. Ramos–Casals,**
« Diagnosis of Liver Involvement in Primary Sjögren Syndrome », *J Clin Transl Hepatol*, vol. 1, no 2, p. 94–102, déc. 2013,
Doi: 10.14218/JCTH.2013.00011.
172. **G. W. Zhao, L. F. Huang, D. Li, et Y. Zeng,**
« Ankylosing spondylitis coexists with rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome: a case report with literature review », *Clin Rheumatol*, vol. 40, no 5, p. 2083–2086, mai 2021,
Doi: 10.1007/s10067-020-05350-7.
173. **P.–A. Jarrot,**
«Axial Articular Manifestations in Primary Sjögren Syndrome: Association With Spondyloarthritis », *J Rheumatol*, vol. 48, no 7, p. 1037–1046, juill. 2021,
Doi: 10.3899/jrheum.200189.

174. O. M. Pérez-Fernández, R. D. Mantilla, P. Cruz-Tapias, A. Rodríguez-Rodríguez, A. Rojas-Villarraga, et J.-M. Anaya,
« Spondyloarthropathies in Autoimmune Diseases and Vice Versa », *Autoimmune Diseases*, vol. 2012, p. e736384, févr. 2012,
Doi: 10.1155/2012/736384.
175. M. Ramos-Casals, P. Brito-Zerón, M. García-Carrasco, et J. Font,
« Sarcoidosis or Sjögren Syndrome?: Clues to Defining Mimicry or Coexistence in 59 Cases », *Medicine*, vol. 83, no 2, p. 85-95, mars 2004,
Doi: 10.1097/01.md.0000121237.98962.1e.
176. M. J. Mansour,
« Sarcoidosis and Sjögren's syndrome: clinical and salivary evaluation », *J Oral Pathol Med*, vol. 42, no 8, p. 594-599, sept. 2013,
Doi: 10.1111/jop.12057.
177. M. J. Mansour, I. Al-Hashimi, et J. M. Wright,
« Coexistence of Sjögren's syndrome and sarcoidosis: a report of five cases: Coexistence of Sjögren's syndrome and sarcoidosis », *Journal of Oral Pathology & Medicine*, vol. 36, no 6, p. 337-341, avr. 2007,
Doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00530.x.
178. M. Ramos-Casals,
« Primary Sjögren Syndrome: Hematologic Patterns of Disease Expression », *Medicine*, vol. 81, no 4, p. 281-292, juill. 2002.
179. I. Gal, J. Kovacs, et M. Zeher,
« Case series: coexistence of Sjögren's syndrome and sarcoidosis », *J Rheumatol*, vol. 27, no 10, p. 2507-2510, oct. 2000.
180. C.-H. Wu,
« Comorbid autoimmune diseases in patients with sarcoidosis: A nationwide case-control study in Taiwan », *J Dermatol*, vol. 44, no 4, p. 423-430, avr. 2017,
Doi: 10.1111/1346-8138.13654.

181. **R. Seror,**
« EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome », *Ann Rheum Dis*, vol. 69, no 6, p. 1103–1109, juin 2010, Doi: 10.1136/ard.2009.110619.
182. **A. Dumusc,**
« Comparison of ESSDAI and ClinESSDAI in potential optimisation of trial outcomes in primary Sjögren's syndrome: examination of data from the UK Primary Sjögren's Syndrome Registry », *Swiss Medical Weekly*, no 5, févr. 2018, Doi: 10.4414/smw.2018.14588.
183. **SJÖGRENSER Group, part of the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER),**
« ESSDAI activity index of the SJÖGRENSER cohort: analysis and comparison with other European cohorts », *Rheumatol Int*, vol. 39, no 6, p. 991–999, juin 2019, Doi: 10.1007/s00296-019-04285-w.
184. **D. Tecer, D. Büyükşireci, Z. Günendi, et F. Göğüş,**
« The association of serum beta-2-microglobulin with autoantibody production and disease activity in patients with primary Sjögren's syndrome », *GMJ*, vol. 62, no 4, p. 272–277, nov. 2020, Doi: 10.4274/gulhane.galenos.2020.1070.
185. **N. Iwata,**
« Utility of the EULAR Sjögren syndrome disease activity index in Japanese children: a retrospective multicenter cohort study », *Pediatric Rheumatology*, vol. 18, no 1, p. 73, sept. 2020, Doi: 10.1186/s12969-020-00458-1.
186. **G. N. Foulks,**
« Clinical Guidelines for Management of Dry Eye Associated with Sjögren Disease », *The Ocular Surface*, vol. 13, no 2, p. 118–132, avr. 2015, Doi: 10.1016/j.jtos.2014.12.001.

187. **F. B. Vivino,**
« Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment »,
Clinical Immunology, vol. 203, p. 81–121, juin 2019,
Doi: 10.1016/j.clim.2019.04.009.
188. **X. Mariette,**
« Traitements actuels et potentiels du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif »,
Revue du Rhumatisme, vol. 69, no 7, p. 697–701, juill. 2002,
Doi: 10.1016/S1169-8330(02)00368-X.
189. **F. P. Strietzel,**
« Efficacy and safety of an intraoral electrostimulation device for xerostomia relief: A multicenter, randomized trial »,
Arthritis & Rheumatism, vol. 63, no 1, p. 180–190, 2011,
Doi: 10.1002/art.27766.
190. **B. E. Strömbeck, E. Theander, et L. T. H. Jacobsson,**
« Effects of exercise on aerobic capacity and fatigue in women with primary Sjögren's syndrome »,
Rheumatology, vol. 46, no 5, p. 868–871, mai 2007,
Doi: 10.1093/rheumatology/kem004.
191. **P. Brito-Zerón, A. Sisó-Almirall, A. Bové, B. A. Kostov, et M. Ramos-Casals,**
« Primary Sjögren syndrome: an update on current pharmacotherapy options and future directions »,
Expert Opinion on Pharmacotherapy, vol. 14, no 3, p. 279–289, févr. 2013,
Doi: 10.1517/14656566.2013.767333.
192. **R. Felten,**
« Interleukin 6 receptor inhibition in primary Sjögren syndrome: a multicentre double-blind randomised placebo-controlled trial »,
Ann Rheum Dis, p. annrheumdis-2020-218467, nov. 2020,
Doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218467.

193. **A. Mekinian,**
« Efficacy of rituximab in primary Sjögren's syndrome with peripheral nervous system involvement: results from the AIR registry », *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 71, no 1, p. 84-87, janv. 2012, Doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200086.
194. **R. Seror,**
« Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI) », *Ann Rheum Dis*, vol. 75, no 2, p. 382-389, févr. 2016, Doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206008.
195. **N. Talal, L. Sokoloff, et W. F. Barth,**
« Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjögren's syndrome (reticulum cell sarcoma, "pseudolymphoma," macroglobulinemia) », *The American Journal of Medicine*, vol. 43, no 1, p. 50-65, juill. 1967, Doi: 10.1016/0002-9343(67)90148-9.
196. **E. Baimpa, I. J. Dahabreh, M. Voulgarelis, et H. M. Moutsopoulos,**
« Hematologic Manifestations and Predictors of Lymphoma Development in Primary Sjögren Syndrome: Clinical and Pathophysiologic Aspects », *Medicine*, vol. 88, no 5, p. 284-293, sept. 2009, Doi: 10.1097/MD.0b013e3181b76ab5.
197. **E. Theander, G. Henriksson, O. Ljungberg, T. Mandl, R. Manthorpe, et L. T. H. Jacobsson,**
« Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors », *Ann Rheum Dis*, vol. 65, no 6, p. 796-803, juin 2006, Doi: 10.1136/ard.2005.041186.
198. **G. Nocturne et X. Mariette,**
« Du syndrome de Gougerot Sjögren aux lymphomes », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 37, p. A9-A12, juin 2016, Doi: 10.1016/j.revmed.2016.04.219.

199. **A.–L. Tomi,**
« Brief Report: Monoclonal Gammopathy and Risk of Lymphoma and Multiple Myeloma in Patients With Primary Sjögren’s Syndrome »,
Arthritis & Rheumatology, vol. 68, no 5, p. 1245–1250, 2016,
200. **H. Fan et E. F. Morand,**
« Targeting the side effects of steroid therapy in autoimmune diseases: the role of GILZ »,
Discov Med, vol. 13, no 69, p. 123–133, févr. 2012.
201. **M. Yasir, A. Goyal, P. Bansal, et S. Sonthalia,**
« Corticosteroid Adverse Effects »,
In StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
202. **P. Brito–Zerón,**
« Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR–SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients »,
Ann Rheum Dis, vol. 75, no 2, p. 348–355, févr. 2016,
203. **I. F. Horvath, A. Szanto, G. Papp, et M. Zeher,**
« Clinical Course, Prognosis, and Cause of Death in Primary Sjögren’s Syndrome »,
Journal of Immunology Research, vol. 2014, p. e647507, mai 2014,
Doi: 10.1155/2014/647507.
204. **M. Voulgarelis, A. Tzioufas, et H. Moutsopoulos,**
« Mortality in Sjögren’s syndrome »,
Clinical and experimental rheumatology, vol. 26, p. S66–71, nov. 2007.
205. **M. Ramos–Casals,**
« EULAR recommendations for the management of Sjögren’s syndrome with topical and systemic therapies »,
Annals of the Rheumatic Diseases, vol. 79, no 1, p. 3–18, janv. 2020,
Doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216114.
206. **D. Oliver,**
« Le syndrome de Sjögren primaire, une maladie systémique: partie 1 », 2017 :47, no 47,
nov. 2017.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب

والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

متلازمة كوجرو شوغرن

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية 2022/03/21

من طرف

الآنسة جهان ربيع اندلسي

المزداة في 16 فبراير 1996 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

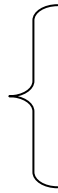
متلازمة كوجرو شوغرن- ملف وبائي- معايير التشخيص

اللجنة

الرئيسة

المشرفة

الحكام



ل. السعدوني

استاذة في الطب الباطني

م. زحلان

أستاذة في الطب الباطني

ل. بنجيلالي

أستاذة في الطب الباطني

ح. قاصف

أستاذ في الطب الباطني

السيدة

السيدة

السيدة

السيد