

PLAN

LISTE DES ABRÉVIATIONS	10
LISTE DES FIGURES	14
LISTE DES TABLEAUX	19
LISTE DES DIAGRAMMES	22
INTRODUCTION	24
CHAPITRE I : PARTIE THÉORIQUE	27
I. DÉFINITION.....	28
II. HISTORIQUE.....	28
III. NOSOGRAPHE.....	32
IV. ÉPIDÉMIOLOGIE	32
V. RAPPELS ANATOMO-HISTOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DES GLANDES SALIVAIRES ET LACRYMALES.....	34
1) Rappel anatomo-histologique	34
a) Glandes salivaires.....	34
b) Glandes lacrymales.....	39
2) Rappel physiologique.....	41
a) La salive et sécrétion salivaire.....	41
b) Le film lacrymal.....	42
VI. PHYSIOPATHOLOGIE.....	44
1) Les différents acteurs impliqués	46
a) Rôle du terrain génétique	46
b) Rôle des agents environnementaux et endocriniens	47
i) Les virus.....	47
1. Le virus d'Epstein Barr (EBV)	47
2. Les rétrovirus	48
3. Le virus de l'hépatite C (HCV)	49
ii) Les facteurs hormonaux	51
c) Rôle de l'immunité innée	52
i) Les cellules épithéliales acinaires	52
ii) Les cellules dendritiques	53
d) Rôle de l'immunité adaptative.....	54
i) Les lymphocytes T	54
1. Au niveau sanguin.....	54
2. Au niveau des glandes salivaires.....	54

ii) Les lymphocytes B	55
1. Au niveau sanguin	55
2. Au niveau des glandes salivaires.....	56
iii) Les cytokines secrétées.....	56
e) Le rôle de l'immunité innée et de l'interféron	57
f) Les auto-anticorps	60
i. Les facteurs rhumatoïdes et les anticorps anti nucléaires.....	60
1. Les facteurs rhumatoïdes (FR).....	60
2. Les anticorps anti-SSB.....	61
3. Les anticorps anti-SSA	61
ii. Les anticorps anti-alpha fodrine	61
g) Le système BAFF/Récepteurs	63
h) Le mécanisme des lésions	64
i. Les anomalies de l'apoptose	64
ii. Les anomalies de la jonction neuro-exocrine	65
iii. Le rôle des enzymes	66
2) Synthèse.....	67
3) Syndrome de Gougerot-Sörngen primitif : Un lupus des muqueuses ?.....	69
VII. ÉTUDE CLINIQUE.....	71
A- Syndrome de Gougerot -Sjörngen primitif	71
1) Circonstances de découverte	71
2) Signes cliniques.....	72
a) Les manifestations glandulaires	72
i) Atteinte oculaire ou xérophtalmie.....	73
ii) Atteinte salivaire ou xérostomie	76
iii) Tuméfaction des glandes salivaires.....	79
b) Autres manifestations glandulaires	80
i) Atteintes des voies aériennes	80
ii) Atteintes des muqueuses cutanées et génitales	81
iii) Atteintes des muqueuses digestives	82
1. Œsophage	82
2. L'estomac.....	82
3. Intestin grêle	83
4. Pancréas.....	83

c) Manifestations extra-glandulaires	83
i) Atteinte du système locomoteur	85
1. Manifestations articulaires	85
2. Manifestations musculaires	85
ii) Manifestations respiratoires	86
1. Atteintes des voies aériennes supérieures	87
2. Atteintes des voies aériennes inférieures.....	87
3. Pneumopathies infiltrantes diffuses	91
4. Atteintes diverses	96
iii) Manifestations neurologiques.....	96
1. Atteinte du système nerveux périphérique	96
2. Atteinte du système nerveux central	98
iv) Manifestations psychiatriques	102
v) Manifestations rénales	103
1. Tubulopathie	103
2. Glomérulopathie.....	106
vi) Atteinte vasculaire.....	106
1. Phénomène de Raynaud.....	106
2. Vasculite	107
vii) Atteinte cardiaque.....	108
viii) Atteinte de la peau et des muqueuses.....	109
ix) Autres atteintes extra-glandulaires	109
1. Organes hématopoïétiques	109
2. Syndrome d'hyperviscosité	110
B- Syndrome de Gougerot-Sörgeu secondaire.....	110
1) S.G.S secondaire à la polyarthrite rhumatoïde	111
2) S.G.S secondaire au Lupus Erythémateux Disséminé.....	112
3) S.G.S secondaire à la sclérodermie	113
4) S.G.S associé aux pathologies thyroïdiennes	114
5) Autres associations	115
VIII. EXAMENS PARACLINIQUES	117
1) Explorations du syndrome sec buccal.....	117
a) Test du morceau de sucre	117
b) Scialométrie	118

c) Scialochimie	119
d) Imagerie des glandes salivaires.....	120
i) Scialographie des parotides.....	120
ii) Scintigraphie des glandes salivaires.....	122
iii) Echographie parotidiennes	122
iv) Scialo-IRM	124
e) Biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA).....	124
2) Explorations des glandes lacrymales	127
a) Test de Schirmer	127
b) Examen à la lampe à fente	128
i) Inspection du ménisque lacrymal	128
ii) Imprégnation par la fluorescéine	128
iii) Coloration au rose Bengale et au vert de Lissamine	129
c) Le break up time (BUT)	131
d) Autres tests d'exploration du syndrome sec oculaire.....	132
i) Evaluation de la clairance des larmes.....	132
ii) Dosage lacrymal du lysozyme et de la lactoferrine.....	132
iii) Osmolarité lacrymale	132
iv) La biopsie conjonctivale	132
e) Biopsie de la glande lacrymale principale	132
3) Bilan biologique	133
A- Bilan non spécifique	133
a) Anomalies hématologiques	133
b) Le syndrome inflammatoire.....	134
c) L'électrophorèse des protéines.....	134
d) La cryoglobulinémie	134
B- Bilan spécifique	134
a) Anticorps anti-SSA et anti-SSB	135
b) Anticorps anti-alpha fodrine	140
c) Anticorps anti-appareil de Golgi	140
d) Autres anticorps	141

IX. DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN	142
A. DIAGNOSTIC POSITIF	142
1) Critères de Manthorpe (Copenhague) et critères de Fox (Californiens) (1986)	143
2) Critères Européens modifiés (AECG) (2002)	144
3) Critères de l'ACR/ Critères ACR-EULAR (2016)	146
4) Diagnostic en pratique	146
a) Critères d'exclusion	146
b) SGS primaire	146
c) SGS secondaire	147
B. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	150
1) Syndrome sec des sujets âgés.....	151
2) Causes iatrogènes	151
3) Exocrinopathie d'allure immune	151
a) La sarcoïdose	152
b) La maladie du greffon contre l'hôte.....	152
c) Le diabète	152
d) L'amylose	152
e) Les lymphomes	152
4) Exocrinopathie virale	152
5) Causes exceptionnelles de syndrome sec.....	153
X. TRAITEMENT.....	156
A- Traitement symptomatique	157
1) Traitements symptomatiques du syndrome sec.....	157
2) Traitements symptomatiques de la douleur.....	159
B- Traitement de fond	159
1) Hydroxychloroquine (HCQ)	160
2) Méthotrexate(MTX).....	160
3) Biothérapies : les anti-TNF-alpha	161
4) Rituximab (anticorps anti -CD20).....	161
5) Autres anticorps monoclonaux : Epratuzumab	162
6) Autres	162
C- Traitement des complications	163
1) L'hypertrophie parotidienne	163

2) Les candidoses buccales.....	163
3) Les pneumonies interstitielles lymphoïdes	163
4) Les complications du système nerveux	163
5) Les vascularites	164
6) Les lymphomes	164
XI. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC	164
A- Activité de la maladie (score ESSDAI)	165
B- Les lymphomes non Hodgkiniens	168
1) Histoire	168
2) Lymphome et SGS : épidémiologie	168
3) Tableau clinique.....	168
4) Facteurs de risque.....	169
5) Nouveaux facteurs de risque	170
C- SGS et myélome	171
CHAPITRE II : PARTIE PRATIQUE.....	172
PATIENTS ET MÉTHODES.....	173
I. Méthodologie	174
1) Type de l'étude.....	174
2) Lieu de l'étude.....	174
3) Durée de l'étude	174
4) Population	174
II. Paramètres étudiés	175
1) Paramètres cliniques et paracliniques.....	175
2) Critères diagnostiques utilisés	176
III. Analyse statistique	177
IV. Aspects ethniques	177
RÉSULTATS	178
I. Données socio-démographiques.....	179
1) Âge	179
2) Sexe	180
3) Origine	181
4) Situation familiale	182
II. Données cliniques	183
1) Antécédents.....	183

2) Manifestations cliniques.....	185
a) Circonstances de découverte	185
b) Délai de diagnostic.....	186
c) Signes cliniques.....	187
III. Données des examens para-cliniques	196
1) Bilan biologique	196
a) Bilan inflammatoire	196
b) Bilan hématologique.....	197
c) Bilan rénal.....	199
d) Bilan immunologique.....	200
2) Bilan radiologique	202
3) Exploration glandulaire	208
4) Autres bilans	214
IV. S.G.S primitif et S.G.S secondaire	215
V. Activité de la maladie : score (ESSDAI)	217
VI. Traitement	218
1) Traitement symptomatique du syndrome sec	218
2) Corticoïdes	218
3) Traitement de fond	219
a) Les immunosuppresseurs.....	219
b) Les antipaludéens de synthèse.....	219
4) Autres traitements	220
VII. Réponse au traitement/Évolution	221
VIII. Complications	222
DISCUSSION	223
I. Données épidémiologiques.....	224
1) Prévalence et incidence	224
2) Âge et sexe.....	226
II. Expression clinico-paraclinique	228
1) Antécédents.....	228
2) Délai de diagnostic	229
3) Manifestations glandulaires.....	229
4) Manifestations extra-glandulaires	239
III. Pathologies associées	254

1) Polyarthrite rhumatoïde	254
2) Pathologies thyroïdienne.....	254
3) Hépatopathies	255
4) Purpura thrombopénique immunologique	255
5) Lupus érythémateux disséminé	257
6) Sclérodermie.....	257
7) Sarcoïdose	257
8) Vascularites (Maladie de Behçet).....	258
IV. Critères diagnostiques.....	259
V. Activité de la maladie : score (ESSDAI)	260
VI. Prise en charge thérapeutique.....	261
1) Glucocorticoïdes	261
2) Hydroxychloroquine.....	262
3) Méthotrexate	263
4) Agents anti-TNF alpha	263
5) Rituximab (anticorps anti CD-20).....	264
VII. Evolution et pronostic.....	265
CONCLUSION	266
RÉSUMÉ	269
ANNEXES	278
BIBLIOGRAPHIE	290

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	:	Anticorps
Ac anti-CCP	:	Anticorps antipeptides cycliques citrullinés
Ac anti-SSA	:	Anticorps anti-Sicca Syndrome A
Ac anti-SSB	:	Anticorps anti-Sicca Syndrome B
AAN	:	Anticorps anti-nucléaires
Ach	:	Acétylcholine
ACPA	:	Anticorps anti-protéines citrullinées
ACR	:	Collège américain de rhumatologie
ADCC	:	La <i>cytotoxicité</i> à médiation <i>cellulaire dépendante des anticorps</i>
ADO	:	Antidiabétiques oraux
AECG	:	American-European Consensus Group
AEG	:	Altération de l'état general
ATD	:	Acidose tubulaire distale
Anti-RNP	:	Anti- <i>ribonucleoprotein</i>
AVC	:	<i>Accident vasculaire cérébral</i>
BAAF	:	<i>B cell Activating of the TNF family factor</i>
BAV	:	<i>Baisse de l'acuité visuelle</i>
BGSA	:	<i>Biopsie des glandes salivaires accessoires</i>
BLyS	:	<i>B lymphocyte Stimulator</i>
BUT	:	<i>Break-up time</i>
CIMB	:	<i>Critères internationaux de la maladie de Behçet</i>
CDC	:	Cytotoxicité dépendante du complément
CMH	:	Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	:	Cytomégalovirus
CPA	:	Cellule présentatrice d'antigène

CRP	:	Proteine C Réactive
DLBCL	:	Diffuse Lang B-Cell Lymphoma
DDB	:	Dilatation des bronches
EBV	:	Epstein-Barr Virus
EFR	:	Exploration fonctionnelle respiratoire
EMG	:	Electromyogramme
EPP	:	Electrophorèse des proteines
ETT	:	Echographie trans-thoracique
ENA	:	Antigènes nucléaires solubles
ELISA	:	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EULAR	:	Ligue européenne contre le rhumatisme
ESSDAI	:	EULAR/ Sjogren's Syndrome Disease Activity Index
ESSPRI	:	EULAR/ Sjogren's Syndrome Patient Reported Index
FAN	:	Facteurs anti-nucléaires
FR	:	Facteurs rhumatoïdes
GNC	:	Glomérulonéphrite chronique
GVH	:	Réaction du greffon contre l'hôte
HCV	:	Virus de l'hépatite C
HCQ	:	Hydroxychloroquine
HLA	:	Human leucocyte antigens
HMMIM	:	Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès
HTA	:	Hypertension artérielle
HTAP	:	Hypertension artérielle pulmonaire
HTLV-1	:	Virus T-Lymphotrope humain de type 1
IDR	:	Immunodiffusion radiale
IFI	:	Immunofluorescence indirecte
Ig	:	Immunoglobuline
IL	:	Interleukine

INF	:	Interferon
IRF	:	Interferon Regulatory Factor
IRM	:	Imagerie par résonance magnétique
IP	:	Immunoprécipitation
IPD	:	Interphalangiennes distales
IPP	:	Interphalangiennes proximales
IR	:	Insuffisance rénale
KPS	:	Kératite ponctuée superficielle
LED	:	Lupus érythémateux disséminé
LIP	:	Pneumopathie interstitielle lymphocytaire
LNH	:	Lymphomes non Hodgkinien
LB	:	Lymphocytes B
LT	:	Lymphocytes T
MAI	:	Maladie auto-immune
MALT	:	Tissu lymphoïde associé aux muqueuses
MCP	:	Métacarpo-phalangiennes
MM	:	Myélome multiple
MTX	:	Méthotrexate
NFS	:	Numération-formule sanguine
NTI	:	Néphropathie tubulo-interstitielle
n Treg	:	T régulateurs naturels
OR	:	Odss Ratio
p DC	:	Cellules dendritiques plasmocytoides
PINS	:	Pneumopathie interstitielle non spécifique
PID	:	Pneumopathie Interstitielle Diffuse
PR	:	Polyarthrite rhumatoïde
PTI	:	Purpura Thrombopénique Immunologique
SAPS	:	Syndrome Asthénie Polyalgie Séchresse

SLEDAI	:	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
	:	Système nerveux central
SNC	:	Système nerveux périphérique
SNP	:	Syndrome de Sjögren
SS	:	Syndrome de Gougerot–Sjögren
SGS	:	Syndrome de Gougerot–Sjögren
SGSp	:	Syndrome de Gougerot–Sjögren primitif
SGSs	:	Syndrome de Gougerot–Sjögren secondaire
STAT	:	Signal Transducer and Activator of Transcription
TACI	:	Transmembrane activator and calcium–modulator and cyclophilin ligand interactor
TAI	:	Thyroidite auto–immune
TDM	:	Tomodensitométrie
TGF	:	Transforming growth factor
Th	:	Lymphocyte T helper
TLR	:	Toll–Like–receptors
TNF	:	Tumor necrosis factor
VIH	:	Virus de l’immunodéficience humaine
VLC	:	Vascularite leucocytoplasmique
VS	:	Vitesse de sédimentation
WB	:	Western blot
ZM	:	Zone marginale

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Anatomie détaillée des glandes salivaires principales.
- Figure 2** : Image montrant les glandes salivaires accessoires.
- Figure 3** : Ostium du canal de Sténon droit (S), en regard du collet de la deuxième molaire supérieure.
- Figure 4** : Unité de sécrétion.
- Figure 5** : Cellule myoépithéliale.
- Figure 6** : Mode d'excrétion.
- Figure 7** : Histologie normale de la glande parotide.
- Figure 8**: Glande lacrymale principale.
- Figure 9** : Composition du film lacrymal.
- Figure 10** : Schéma physiopathologique simplifié reconstituant la séquence des événements susceptibles de se dérouler au cours du SGS
- Figure 11** : Présence de l'ADN du virus Epstein Barr détecté par hybridation in situ, dans les cellules épithéliales de glandes salivaires d'un patient atteint de SS.
- Figure 12** : Présence de cellules productrices d'interféron (cellules dendritiques plasmacytoïdes) dans les glandes salivaires accessoires d'un patient ayant un SGS.
- Figure 13** : La jonction neuro-exocrine.
- Figure 14** : Schéma physiopathologique du syndrome de Sjögren.
- Figure 15** : Xérophtalmie.
- Figure 16** : Langue sèche, partiellement dépaillée et fissuraire.
- Figure 17** : Absence de lac salivaire sur le plancher buccal antérieur.
- Figure 18** : Candidose érythémateuse.

Figure 19 : Xérostomie, muqueuse buccale mate, collante et fragile avec présence de caries cervicale caractéristiques.

Figure 20 : Bronchiolite oblitérante.

Figure 21 : PINS fibrosante.

Figure 22 : LIP lymphocytaire.

Figure 23 : Kystes des deux lobes inférieurs chez une patiente présentant un SGSp.

Figure 24: Lymphome pulmonaire compliquant un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Figure 25 : IRM médullaire en séquence T2, coupe sagittale : multiples lésions en hypersignal au niveau bulbaire et sur la longueur de la moelle cervicale.

Figure 26 : IRM encéphalique en coupe axiale: lésions multiples en hyposignal T1 au niveau de la substance blanche périventriculaire et juxtacorticale.

Figure 27 : IRM cérébrale en séquence T2, coupe axiale : hypersignaux multiples de taille et de topographie variables.

Figure 28 : Lésions histologiques rénales du syndrome de Gougerot-Sjögren.

Figure 29 : Image montrant la technique de la sialométrie.

Figure 30.A : Sialographie normale. Noter l'aspect harmonieux de l'arborisation canalaire (image d'arbre en hiver).

Figure 30. B : Sialographie. Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Raréfaction et anomalies des canaux, dilatations des acini en boules de gui.

Figure 31 : Coupe échographique haute résolution longitudinale de la glande parotide droite montrant de multiples régions cystiques adjacentes (grade 3).

Figure 32 : Glande salivaire accessoire. Infiltrat lymphocytaire en amas.

Figure 33 : Kératite ponctuée superficielle et débris muqueux et épithéliaux, photo du service de l'ophtalmologie, hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Figure 34 : Coloration au vert de Lissamine de la conjonctive.

Figure 35 : Rupture du film lacrymal permettant d'apprécier le BUT.

Figure. 36 : Structure des ribonucléoprotéines.

Figure 37 : Immunofluorescence indirecte des anti-SSA associés à des anti-SSB.

Figure 38 : Mise en évidence par immunofluorescence indirecte d'anticorps dirigés contre l'appareil de Golgi dans une cellule de fibrosarcome de gerbille.

Figure 39 : EULAR Sjögren's syndrome patient reported index (ESSPRI).

Figure 40 : Lymphome de la parotide au cours d'un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Figure 41.A : Radiographie des mains (face) montrant une déminéralisation en bande des épiphyses et un discret pincement articulaire en regard des MCP et IPP chez une patiente atteinte de PR.

Service de médecine interne-hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès.

Figure 41.B : Radiographie des pieds (face) montrant une déminéralisation en bande des épiphyses et une érosion de la 5^{ème} tête métatarsienne chez une patiente atteinte de PR. Servic de médecine interne-hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès.

Figure 42.A : Radiographie thoracique (face) montrant un syndrome interstitiel chez une patiente atteinte de SGSp. Service de médecine interne-hospital militaire Moulay Ismail-Meknès.

Figure 42.B : Scanner thoracique en coupe axiale objectivant un syndrome interstitiel diffus chez une patiente atteinte de SGSp. Service de médecine interne-hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès.

- Figure 43.A :** Radiographie thoracique (face) montrant un syndrome interstitiel de siège basal bilatéral. Service de médecine interne–hôpital militaire Moulay Ismail–Meknès.
- Figure 43.B :** TDM thoracique en coupe axiale objectivant une fibrose localisée au niveau des bases (aspect en verre dépoli basal bilatéral : flèches rouges). Service de médecine interne– hôpital militaire Moulay Ismail–Meknès.
- Figure 44. A :** Test de Schirmer chez une patiente atteinte de SGSp. Service d’ophtalmologie–hôpital hôpital militaire Moulay Ismail–Meknès.
- Figure 44. B :** Test de Schirmer positif à l’œil droite. Service d’ophtalmologie–hôpital militaire Moulay Ismail–Meknès.
- Figure 45 :** Cotation de l’infiltrat lymphoplasmocytaire focal des glandes salivaires accessoires selon Chisholm. A : stade 1 ; B : stade 2 ; C : stade 3 ; D : stade 4. Service d’anatomo–pathologie– hôpital militaire Moulay Ismail–Meknès.
- Figure 46 :** Parotidomégalie ulilatérale droite chez une patiente atteinte de SGSp. Service de médecine interne–hôpital militaire Moulay Ismail–Meknès.
- Figure 47 :** Les étapes de réalisation d’une biopsie des glandes salivaires accessoires. Service de chirurgie maxillo–faciale– hôpital militaire Moulay Ismail–Meknès.
- Figure 48. A :** Coupe échographique haute résolution longitudinale de la glande parotide droite montrant une évidente inhomogénéité parenchymateuse (grade 2).

Figure 48. B : Coupe échographique haute résolution longitudinale de la glande parotide gauche montrant le parenchyme homogène normal.

Figure 49 : IRM des glandes parotides objectivant une parotidomégalie bilatérale homogène. Service de médecine interne–hôpital militaire Moulay Ismail–Meknès.

Figure 50 : Purpura vasculaire des membres inférieurs chez une patiente atteinte de SGS_p. Service de médecine interne–hôpital militaire Moulay Ismail–Meknès.

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1** : Cotation de l'infiltrat lymphoplasmocytaire focal des glandes salivaires accessoires selon Chisholm.
- Tableau 2** : Fréquence des anticorps anti-SSA et anti-SSB dans le SGS primaire et secondaire.
- Tableau 3** : Prévalence des Ac anti-SSA et des anticorps anti-SSB dans les maladies systémiques par immunodiffusion radiale (IDR) et par ELISA.
- Tableau 4** : Résultats des recherches d'anticorps anti-SSA par différentes techniques dans les maladies systémiques.
- Tableau 5** : Critères préliminaires ACR-EULAR pour le SGSp (2016).
- Tableau 6** : Les différentes causes de xérophtalmie.
- Tableau 7** : Les différentes causes de xérostomie.
- Tableau 8** : Médicaments causants une xérostomie et/ou xérophtalmie.
- Tableau 9** : L'ESSDAI (EULAR/ Sjögren's syndrom disease activity index).
- Tableau 10** : Facteurs prédictifs de lymphome non hodgkinien au cours du SGSp.
- Tableau 11** : Répartition des malades selon la tranche d'âge.
- Tableau 12** : Répartition des patients selon les antécédents médicaux.
- Tableau 13** : Répartition des patients selon les manifestations articulaires.
- Tableau 14** : Fréquence de l'atteinte des différentes articulations dans notre série.
- Tableau 15** : Répartition des patients selon les lésions cutanées.
- Tableau 16** : Répartition des signes neuro-psychiatriques chez les patients de notre série.
- Tableau 17** : Répartition des patients selon les signes pleuropulmonaires.
- Tableau 18** : Fréquence des autres manifestations cliniques selon le type du SGS.
- Tableau 19** : Répartition des patients selon l'anomalie des marqueurs de l'inflammation.

Tableau 20: Répartition des atteintes hématologiques chez nos patients selon la catégorie du SGS.

Tableau 21 : Répartition des patients selon les atteintes rénales.

Tableau 22 : Répartition des AC anti antigène nucléaires extractibles chez nos patients.

Tableau 23: Profil des AC anti ENA dans notre série.

Tableau 24 : Répartition des patients selon la positivité des AC.

Tableau 25 : Fréquence des différentes atteintes articulaires selon le type du SGS.

Tableau 26 : Répartition des patients selon le résultat de la BGSA et le type du SGS.

Tableau 27 : Tableau récapitulatif des principales atteintes systémiques.

Tableau 28: Manifestations systémiques chez les patients ayant un SGSp.

Tableau 29 : Répartitions des cas de SGSp selon leurs associations avec des maladies auto-immunes.

Tableau 30 : Manifestations systémiques chez les patients avec un SGSs.

Tableau 31 : Répartition des patients selon le score ESSDAI.

Tableau 32 : Répartition des patients selon la prise de la corticothérapie.

Tableau 33 : Répartition des patients selon les différents traitements de fond prescrits.

Tableau 34 : Tableau comparatif de la prévalence du SGSp dans différents pays.

Tableau 35 : Tableau comparatif de la prévalence du SGSs dans différents pays.

Tableau 36 : Moyenne d'âge et pourcentage des femmes chez des populations atteintes du SGS selon les séries.

Tableau 37 : Moyenne d'âge et sexe ratio chez des populations atteintes du SGSp selon les séries.

Tableau 38: Moyenne d'âge et sexe ratio chez des populations atteintes du SGSs selon les séries.

Tableau 39 : Fréquence du syndrome sec et la positivité des tests objectifs du SGS selon les séries.

Tableau 40 : Fréquence du syndrome sec et de la positivité des tests objectifs du SGSp selon les séries.

Tableau 41 : Fréquence du syndrome sec et de positivité des tests objectifs du SGSs selon les séries.

Tableau 42 : Fréquence des manifestations systémiques au cours du SGS selon les séries.

Tableau 43 : Fréquence des manifestations respiratoires au cours du SGSp selon les séries.

Tableau 44 : Fréquence des anomalies sur le scanner thoracique.

Tableau 45: Fréquence de l'atteinte neurologique selon différentes séries de SGSp.

Tableau 46 : Fréquence de l'atteinte rénale selon différentes séries de SGSp.

Tableau 47 : Fréquence des atteintes rénales au cours du SGS.

Tableau 48 : Fréquence des atteintes hématologiques du SGSp selon les séries.

Tableau 49 : Positivité des AAN dans le SGSp selon les séries.

Tableau 50 : Fréquence des Ac anti-SSA et anti-SSB dans le SGSp selon les séries.

Tableau 51 : Pourcentage des FR positifs dans le SGSp et SGSs selon les séries.

Tableau 52: Fréquence des Ac selon les séries du SGSp.

Tableau 53 : Fréquence des Ac selon les séries du SGSs.

Tableau 54 : Fréquence du SGS primitif et secondaire selon les séries d'après les critères Européens et Euro-américain.

LISTE DES DIAGRAMMES

Diagramme 1 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

Diagramme 2 : Répartition de nos patients selon le sexe.

Diagramme 3 : Répartition des patients selon leur origine.

Diagramme 4 : Répartition des patients selon la situation familiale.

Diagramme 5: Répartition des cas de maladies auto immunes associées chez nos patients.

Diagramme 6: Répartition des manifestations cliniques révélatrices chez les patients.

Diagramme 7 : Répartition des patients selon le délai de diagnostic.

Diagramme 8 : Répartition des signes généraux chez les patients de notre série.

Diagramme 9 : Répartition des manifestations oculaires chez les patients selon le type du SGS.

Diagramme 10 : Répartition des signes buccaux chez les patients selon le type du SGS.

Diagramme 11 : Répartition des malades selon les manifestations articulaires.

Diagramme 12 : Répartition des signes cutanée chez les patients atteints de SGS.

Diagramme 13 : Répartition des manifestations respiratoires chez les patients selon le type du SGS.

Diagramme 14 : Répartition des patients selon l'anomalie des marqueurs de l'inflammation.

Diagramme 15 : Répartition des atteintes hématologiques chez nos patients selon la catégorie du SGS.

Diagramme 16 : Répartition des patients selon les atteintes rénales.

Diagramme 17 : Répartition des patients selon l'aspect de la fluorescence des AAN.

Diagramme 18 : Répartition des patients selon le type des AC anti antigènes nucléaires.

Diagramme 19 : Répartition des anomalies de la TDM thoracique chez le patient selon le type du SGS.

Diagramme 20 : Répartition des patients selon la positivité du test de Schirmer et le type du SGS.

Diagramme 21 : Répartition des patients selon le résultat de la BGSA.

Diagramme 22 : Répartition des patients selon le résultat de la BGSA et le type du SGS.

Diagramme 23 : Répartition des patients selon le score ESSDAI.

Diagramme 24 : Répartition des patients selon les différents traitements de fond prescrits.

Diagramme 25 : Répartition des patients selon la réponse aux traitements.

Diagramme 26 : Pourcentage de BGSA anormale dans le SGS_p selon les séries.

Diagramme 27 : Pourcentage de BGSA anormale dans le SGS_s selon les séries.

INTRODUCTON

Le syndrome de Gougerot Sjörger (SGS) maintenant appelé dans l'ensemble de la littérature syndrome de Sjörger (SS) est une maladie auto-immune chronique d'évolution lentement progressive, caractérisée par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines, en particulier des glandes salivaires et lacrymales, responsable d'une sécheresse buccale et oculaire, et par la production des différents auto-anticorps (01). L'infiltration lymphocytaire peut intéresser d'autres organes responsables de manifestations extra-glandulaires de la maladie. Enfin, la survenue d'un lymphome B est plus fréquente chez ces patients (02). Le SS peut être isolé (syndrome de Sjörger primitif) ou associé à d'autres maladies auto-immunes (syndrome de Sjörger secondaire) comme la polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie, les myosites (03). De plus, le syndrome de Sjörger peut s'associer à d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organes principalement les thyroïdites auto-immunes et la cirrhose biliaire primitive (04).

Sur le plan épidémiologique on assiste à une augmentation de la fréquence du Syndrome de Sjörger sans doute en rapport avec une meilleure connaissance de la maladie mais aussi avec la variabilité des critères diagnostiques (05) .

L'origine de cette affection, comme la plupart des maladies auto-immunes, est inconnue. Sa pathogénie semble impliquer des facteurs génétiques, un infiltrat lymphoplasmocytaire, des cellules épithéliales, des auto-anticorps et des virus (06).

Au plan clinique, le syndrome sec caractéristique du syndrome de Sjörger peut-être fruste voire même absent et les manifestations systémiques extra glandulaires peuvent être la principale circonstance de découverte de cette connectivite (07) .Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments, clinique, histologique et immunologique (08) .

Le syndrome de Sjörge est ainsi un point de convergence des affections auto immunes. Mais il relie également les maladies de système à la pathologie maligne des cellules responsables de l'immunité, puisque l'apparition d'un syndrome lymphoprolifératif est une éventualité possible au cours du syndrome de Sjörge. C'est l'exemple le plus net des rapports qui existent entre les maladies auto immunes et les affections malignes (09).

Le traitement de cette maladie n'est pas encore bien codifié et nécessite une parfaite connaissance des mécanismes étio-pathogéniques.

Le SGS pose de nombreux problèmes : diagnostiques, étiopathogéniques et thérapeutiques. Son étude revêt un intérêt capital surtout que ce syndrome se situe au carrefour des maladies auto-immunes et parfois à la frontière des proliférations cellulaires bénignes et malignes.

Le but de notre travail est de 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. Nous avons mené une étude rétrospective à visée descriptive au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. La durée de l'étude s'est étalée sur une période de 7 ans (Août 2010 – Avril 2017). Nous avons colligé 14 cas dont 13 femmes et 1 homme.

CHAPITRE I : ÉTUDE THÉORIQUE

I. DÉFINITION :

Le syndrome de Gougerot–Sjörger (SGS), souvent appelé en bref « Syndrome de Sjörger » (prononcer « cieux–graine » comme le dirait Gérard Kaplan) (10) ; est une épithélite auto–immune associée à la production de différents auto–anticorps. Cette maladie auto–immune (MAI) systémique est caractérisée par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines et de manifestations générales de nature immuno–inflammatoire. Cette infiltration touche particulièrement les glandes salivaires et lacrymales, responsable alors d’une sécheresse buccale ou xérostomie et d’une sécheresse oculaire ou xérophtalmie. L’association xérostomie et xérophtalmie constitue le syndrome sec, élément caractéristique du syndrome de Gougerot Sjörger. L’extension de l’infiltration lymphoïde autour des épithéliums fait comprendre le concept d’épithélite auto–immune qui va atteindre divers organes ou tissu. Parfois l’infiltration devient monoclonale avec un risque accru de lymphome non Hodgkinien ou LNH (11).

Le SGS est dit, par définition, primitif lorsque la xérostomie et la xérophtalmie ne sont pas associées à une maladie systémique clairement définie mais à des manifestations générales dont certaines sont particulièrement fréquentes et évocatrices (polyarthrites, fibrose pulmonaire, atteinte neurologique). Le SGS est qualifié de secondaire lorsqu’il est associé à d’autres maladies systémiques clairement définies. Il s’agit le plus souvent d’une polyarthrite rhumatoïde (12).

II. HISTORIQUE :

L’histoire du SGS constitue un élan continu représentatif de l’évolution de la médecine au vingtième siècle avec globalement *trois périodes* qui se chevauchent : longue période initiale de description anatomo–clinique entre 1888 et 1950, puis

période immunologique entre 1950 et 1980 et enfin période de définition moléculaire entre 1980 jusqu'à nos jours.

➤ La première description du syndrome de Gougerot Sjögren est attribuée à Johann Von Mikulicz chirurgien viennois qui, le 23 janvier 1888, a rapporté devant la Société de médecine scientifique à Königsberg le cas d'un agriculteur prussien de 42 ans ayant une hypertrophie douloureuse bilatérale des glandes lacrymales, parotidiennes et sous-maxillaires. Les glandes ont été excisées chirurgicalement et l'analyse histologique a montré dans les trois glandes un infiltrat à petites cellules rondes faisant suspecter un lymphome (13). Le 9 mars de la même année, à Londres, le Dr W. B. Hadden présentait à la Clinical Society le cas d'une femme âgée de 65 ans, ayant à la fois, une xérostomie et une xérophtalmie. En outre, d'autres rapports sur des cas cliniques semblables furent publiés par Hutchinson, en Angleterre, et Fischer, en Allemagne, en 1888.

En 1925, le dermatologue français Gougerot, au cours d'une réunion de la société française de dermatologie et de syphiligraphie, avait décrit trois cas de sécheresse buccale s'intégrant dans un syndrome sec étendu, touchant les conjonctives, la bouche, le larynx, la muqueuse nasale et vaginale, avec possibilité d'un dysfonctionnement endocrinien, notamment thyroïdien et ovarien (14,09) ; il avait décrit un syndrome nouveau dans une publication portant le titre suivant : « Insuffisance progressive et atrophie des glandes salivaires et muqueuses de la bouche, des conjonctives et parfois muqueuses nasales, larynx et vulvaires, sécheresse de la bouche, des conjonctives » (15).

En 1927, Hullok- Houwers, ophtalmologiste hollandais, constata l'association fréquente de manifestations articulaires avec une kératite filamentaire (16).

En 1933, Henrik Sjögren, ophtalmologiste suédois, avait publié une monographie remarquable et avait décrit les caractères définitifs du syndrome qui

porta son nom (09). Il avait montré que le syndrome sec oculaire est la composante ophtalmologique d'une maladie qui touche d'autres glandes exocrines, essentiellement les glandes salivaires, en étant associée à une polyarthrite. Il avait décrit également les caractéristiques de l'atteinte oculaire, en précisant l'aspect de la « kérato-conjonctivite sèche » et mis au point le test au rose Bengale, qui fut longtemps utilisé comme test diagnostique. Il suggère cependant que : « tout patient hospitalisé pour des atteintes rhumatismales devrait en bonne logique être soumis à un examen recherchant la kérato-conjonctivite sèche ». Cette publication historique ouvrait pour Sjörgen une période de 22 ans durant laquelle, il compléta la description du syndrome. Ses publications se répandirent très vite dans les pays anglo-saxons. C'est donc sous ce nom de « Sjögren's syndrome » que l'affection fut connue dans ce pays (17).

Il faut également rendre hommage à Morgan et Castleman, qui, les premiers en 1953 (18), rapprochent les faits décrits par Mikulicz d'une part et Sjogren d'autre part, ils ont démontré qu'un sous-groupe de patients avec syndrome de Mikulicz avait une maladie auto-immune avec un infiltrat histologique identique aux patients atteints d'un syndrome de Sjögren. Ils en avaient conclu que la maladie de Mikulicz et le syndrome de Sjögren représentaient une seule et même entité (19). Ainsi le terme de maladie de Mikulicz a été progressivement abandonné, ne conservant que celui de syndrome de Gougerot-Sjörgen.

En 1961, Bunim (20), anticipant sur les résultats du travail exhaustif de Bloch et Coll, propose, au cours d'une Heberden Oration, un concept élargi du syndrome de Gougerot-Sjörgen, dans lequel la polyarthrite rhumatoïde peut être remplacée par toute autre connectivite ou maladie auto-immune (21).

En 1964, avec Talal, Bunim attirait l'attention sur l'association possible d'un syndrome de Gougerot-Sjörgen avec un lymphome malin (22). La notion d'une

forme primitive, indépendante de toute autre connectivité, et constituant par ses manifestations viscérales et biologiques une maladie systémique autonome au profil immunologique propre et au terrain génétique particulier (23).

- La période immunologique insista sur le rôle du facteur rhumatoïde, des antinucléaires et la présence, dans le SGS, d'anticorps particuliers que sont l'anti-Ro (SSA) et l'anti-La (SSB) et plus récemment les anticorps anti-fodrine, protéine du cytosquelette. A côté de l'immunité humorale se développèrent les concepts de l'immunité cellulaire : le rôle des gènes d'histocompatibilité, des cellules T et de leur fonction natural killer (24).
- La période actuelle est centrée sur les données de biologie moléculaire, illustrée par la diminution d'excrétion du TGF- β au sein des lésions mais surtout par les variations de cytokines (en particulier le TNF ou tumor necrosis factor) au sein des glandes salivaires des malades, ainsi que par l'étude du concept de mimétisme moléculaire à l'origine des théories virales causes possibles du SGS.

Récemment, le TNF, retrouvé dans les glandes salivaires, a été incriminé dans la physiopathologie par le biais de son rôle facilitant sur l'apoptose des cellules acineuses (24).

Le syndrome de Gougerot-Sjörgen primitif, affection fréquente, le plus souvent bénigne, offre l'intérêt d'anomalies biologiques nombreuses et de lésions anatomiques aisément accessibles : elle constitue un modèle très utilisé pour l'étude physiopathologique des affections dysimmunitaires (9).

III. NOSOGRAPHIE :

Le terme de SGS primitif (SGSp) est conservé pour désigner l'affection : il ne s'agit pas, en termes nosographiques, d'une maladie, mais du regroupement de symptômes exprimant une souffrance du système exocrine et également d'atteintes viscérales diverses ou d'une complication de type vascularitique. Par ailleurs, l'évolution possible vers une pathologie lymphomateuse précise qu'il s'agit d'une affection qui se situe au carrefour des maladies auto-immunes et des syndromes lymphoprolifératifs. L'expression symptomatique du SGSp ne se cantonne donc pas à un syndrome sec témoin de l'atteinte exocrine, mais désigne une affection systémique dont la reconnaissance des différents profils est importante pour le patient et sa prise en charge (25).

IV. ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence du SGS n'a pas fait l'objet d'études systématiques. Les études disponibles sont des estimations partielles auxquelles il ne faut accorder qu'une valeur très relative (09).

L'incidence actuelle du SGS est de 4 cas pour 100 000 habitants dont 70% avaient un SGS primitif (26).

Selon les critères utilisés, la prévalence du SGS varie de 0,2% à 2,7% (25). Cette variabilité de la fréquence estimée est en partie due aux différences entre les critères de classification utilisés, mais aussi à la différence entre l'âge des groupes étudiés et aux différentes méthodes employées pour apprécier l'hypofonctionnement salivaire et lacrymal (27).

Les études nécroscopiques mettant en évidence des lésions histologiques des glandes salivaires compatibles avec la maladie sont retrouvées dans 0,44 % des cas. La fréquence de l'anticorps anti-SSA est de l'ordre de 1/1000 cas dans la population

générale (28). Le SGS est considéré comme l'une des maladies auto-immunes les plus répandues. Il viendrait au deuxième rang des maladies auto-immunes, derrière la polyarthrite rhumatoïde (PR) (prévalence 1%) (29) ; mais devant le lupus érythémateux disséminé (LED) (prévalence 0,03%). Il reste cependant une pathologie peu connue et moins étudiée que le LED par exemple (29–31).

La répartition selon le sexe donne une très nette prédominance dans le sexe féminin. Le Sex ration F/H est d'environ 10/1 (26).

Le pic d'âge varie entre 40 et 50 ans mais le SGS peut survenir à tout âge (26). C'est le plus souvent vers 45 ans qu'apparaissent les premiers symptômes. Son début est le plus souvent très insidieux, monosymptomatique, si bien que le diagnostic est posé 6 à 8 ans après les premières manifestations (31,32). La répartition selon l'âge montre que le SGS survient surtout autour de la ménopause, mais avec des extrêmes de 2 à 83 ans (9).

Il ne semble pas exister de prédominance raciale, mais l'antigène d'histocompatibilité « à risque » diffère selon les contrées (32).

Il a été décrit des formes familiales qui affectent en général les femmes (mère-fille ou couple de sœurs) dans une même famille (12).

Le SGS est un véritable "*syndrome carrefour*" au sein des maladies auto-immunes en raison de l'existence des formes secondaires. La situation la plus couramment observée est celle du SGS secondaire, notamment à une polyarthrite rhumatoïde dont il émaille l'évolution dans environ 26 à 31% des cas.

V. RAPPELS ANATOMO–HISTOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE DES GLANDES SALIVAIRES ET LACRYMALES :

La pathologie principale du SGS concerne les glandes exocrines, surtout salivaires et lacrymales.

1) Rappel anatomo–histologique :

a) Les glandes salivaires :

Les glandes salivaires sont divisées en glandes salivaires principales et accessoires (33). Les glandes salivaires principales sont la glande parotide, la glande sub–mandibulaire et la glande sub–linguale (Figure 1). Les glandes salivaires accessoires sont ubiquitaires ; elles sont localisées dans l'ensemble de la muqueuse des voies aérodigestives supérieures ; Leur nombre est estimé entre 600 et 1000 (33) (Figure 2).

– Les glandes salivaires principales sont au nombre de six, trois paires symétriques de chaque côté :

- La plus importante en volume est la **glande parotide**, ses sécrétions de salive se déversent dans la bouche par le canal de Sténon en regard de la 2ème molaire du haut (Figure 3).
- La **glande sous mandibulaire ou sous maxillaire**, située sous l'angle de la mandibule, se déverse dans la bouche par le canal de Wharton en avant sous la langue.
- La **glande sub–linguale** est dans le plancher buccal en avant. Elle a de multiples canaux excréteurs s'abouchant à la surface.
- Les glandes salivaires accessoires sont classées en **glandes linguales, buccales, palatines et labiales** (34).

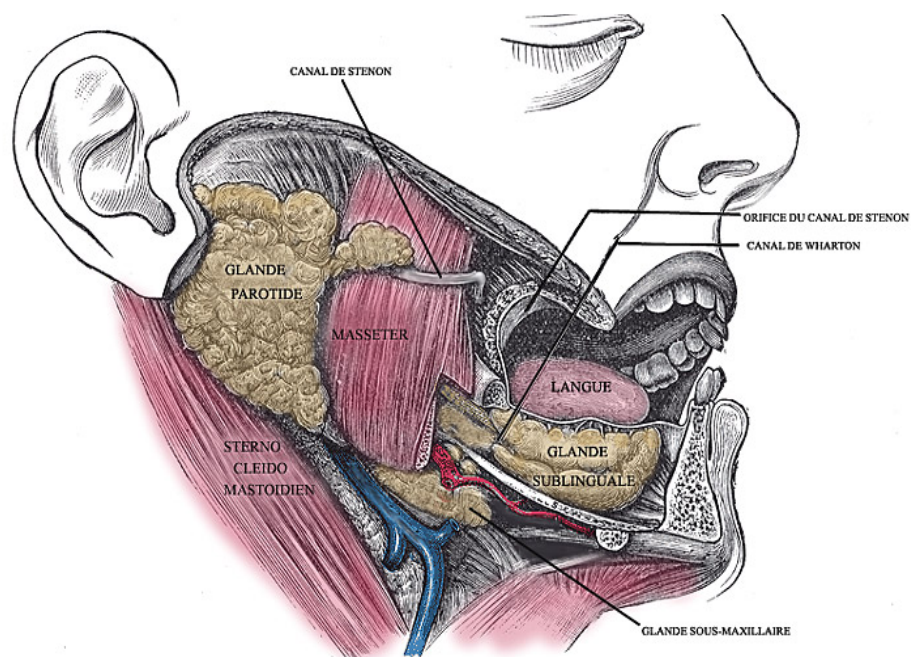


Figure. 1 : Anatomie détaillée des glandes salivaires principales (Henry Gray (1821–1865). Anatomy of the Human Body (1918).



Figure. 2 : Image montrant les glandes salivaires accessoires.

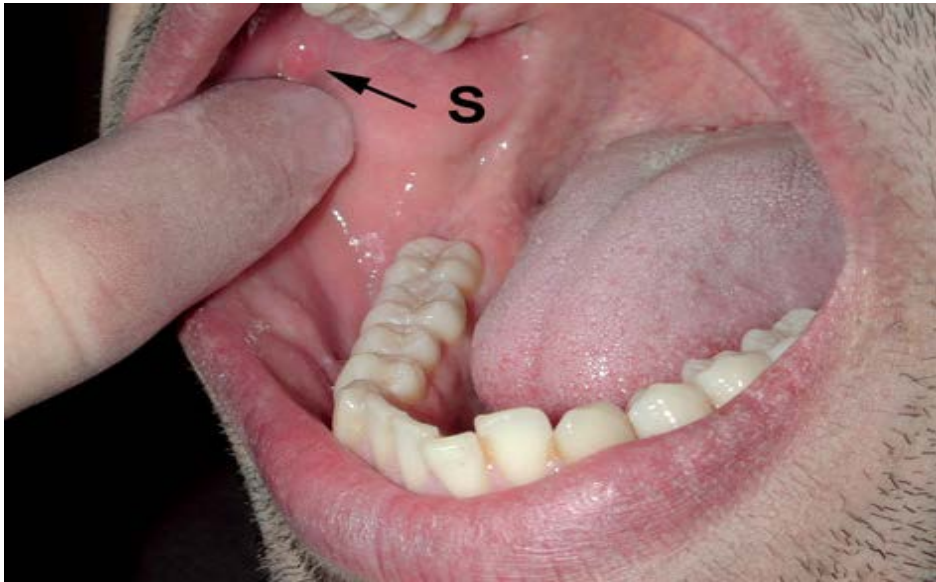


Figure. 3 : Ostium du canal de Sténon droit (S), en regard du collet de la deuxième molaire supérieure (d'après Chossegras et coll, 2008).

Les lèvres sont recouvertes du côté externe, par un épithélium *malpighien kératinisé* comportant poils, glandes sébacées et sudoripares, du côté interne, par un épithélium *malpighien non kératinisé* comportant des glandes salivaires accessoires labiales logées au niveau du chorion (34).

Les glandes salivaires labiales sont des glandes salivaires unilobulées. Ce sont essentiellement des glandes muqueuses.

L'unité sécrétoire élémentaire des glandes salivaires est une formation tubuloacineuse appelée adénomère, dont les portions terminales sont les acini. L'acinus est composé de cellules muqueuses de grande taille à cytoplasme clair contenant des grains de mucigène, à noyau basal. Parfois lorsque les unités sécrétoires sont mixtes, les cellules séreuses forment des croissants séreux entourant la partie terminale des acini muqueux. Les cellules séreuses sont plus basophiles, leur noyau central (34). Elles possèdent des grains de zymogène. L'acinus se draine dans un canal situé, ensuite dans un canal extérieur (35) (Figure 4).

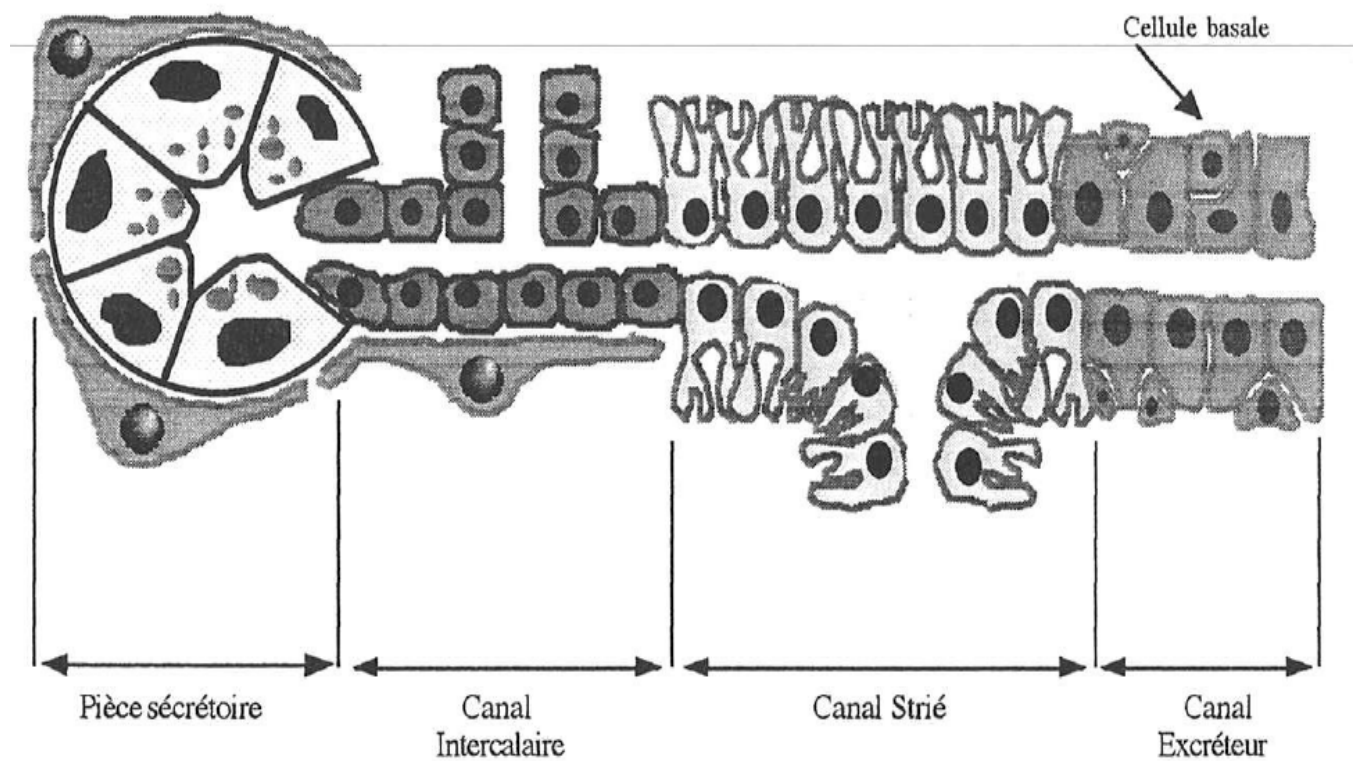


Figure. 4 : Unité de sécrétion (35).

Les acini séreux et muqueux sont entourés par les expansions de cellules contractiles, les cellules myoépithéliales. Ces cellules myoépithéliales sont disposées entre les cellules épithéliales et la membrane basale (Figure 5) (36).

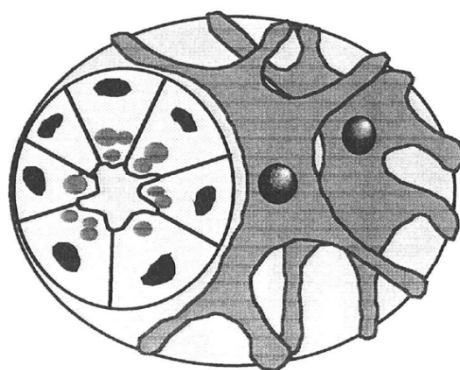


Figure. 5 : Cellule myoépithéliale (36).

Les différentes glandes salivaires sont séparées par du tissu conjonctif ou cheminent non seulement les canaux excréteurs de gros diamètres mais aussi des vaisseaux sanguins, des lymphatiques et des filets nerveux (36).

Les glandes salivaires accessoires sont de glandes mérocrines. L'excretion se fait par exocytose. La contraction des cellules myoépithéliales règle la sécrétion de salive en poussant le contenu des acini dans le système des canaux (Figure 6) (36).

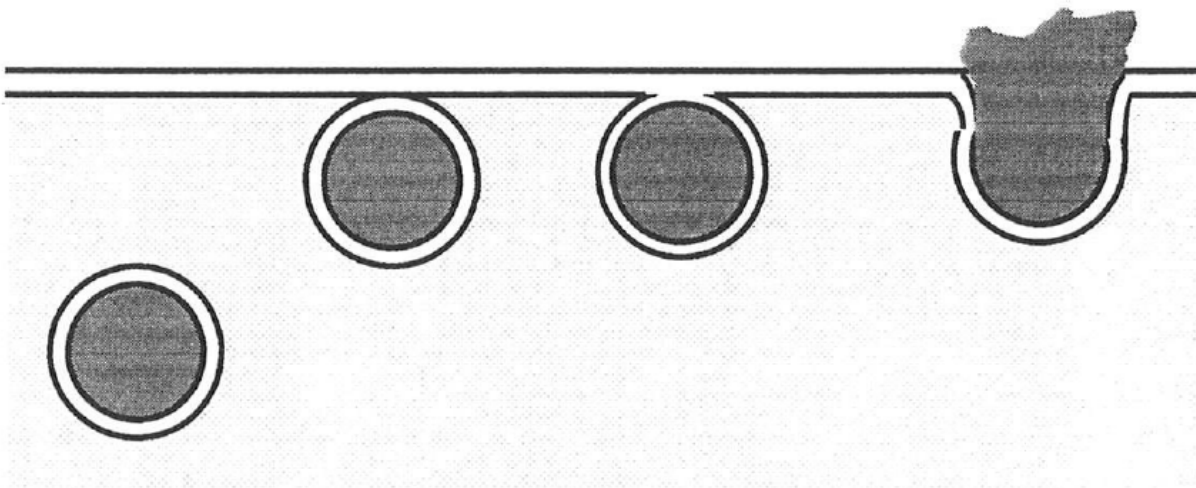


Figure. 6 : Mode d'excrétion mérocrine (36).

Les glandes salivaires principales et accessoires normales présentent globalement le même aspect histologique (Figure 7) (37). Les biopsies des glandes salivaires accessoires (BGSA) sont indicatrices.

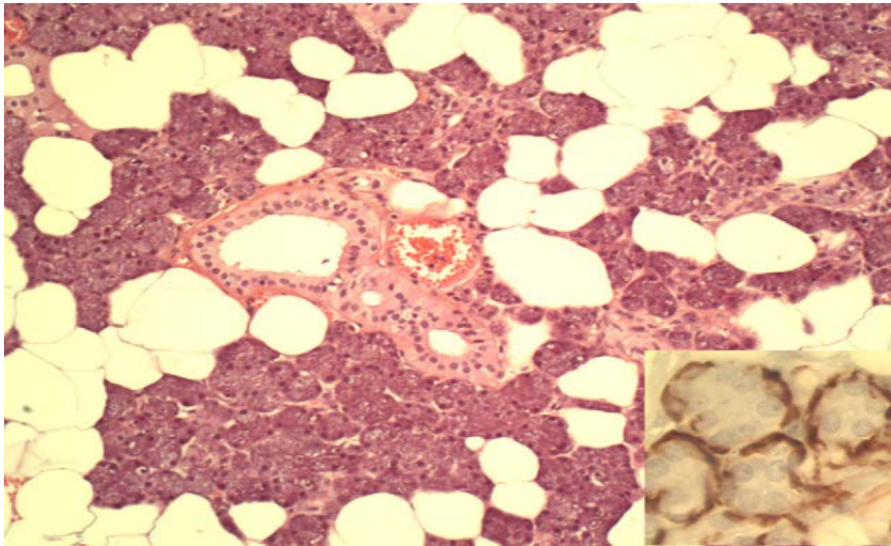


Figure. 7 : Histologie normale de la glande parotide (HES 40). Acini séreux avec, au centre, un canal excréteur. Immunohistochimie avec l'anticorps antiactine musculaire lisse. Cet immunomarquage met en évidence une couche de cellules myoépithéliales entourant les cellules luminales des acini.

b) Glandes lacrymales :

Les larmes sont secrétées par les glandes lacrymales, se répandent sur la surface antérieure du globe puis vers l'angle interne avant d'être éliminés dans les fosses nasales par les voies lacrymales excrétrices.

Il existe une glande lacrymale principale et des glandes lacrymales accessoires:

i. La Glande lacrymale principale :

C'est une glande en grappe, située sous le rebord orbitaire supéro-externe. L'aileron externe du muscle releveur de la paupière supérieure la divise en deux portions inégales (Figure 8):

- Portion orbitaire : c'est la portion la plus volumineuse, logée dans la fossette lacrymale de l'os frontal. Elle a une forme aplatie légèrement ovalaire.

- Portion palpébrale : située dans l'épaisseur de la paupière supérieure, sous la portion orbitaire qu'elle rejoint en arrière. Elle est logée entre l'aileron externe du muscle releveur de la paupière supérieure et le cul-de-sac conjonctival supérieur.

Chaque portion possède des canaux excréteurs qui s'ouvrent dans le fond du cul-de-sac conjonctival supérieur.

L'innervation de la glande lacrymale principale est assurée par le nerf lacrymal qui est une branche de l'ophtalmique de Willis (V₁).

La glande lacrymale est une glande exocrine de type tubulo-acineux et à structure lobulaire.

ii. Les glandes lacrymales accessoires :

Elles sont microscopiques et de localisation variée, on en distingue 3 types:

- Glandes à sécrétion séreuse : de structure comparable à la glande lacrymale principale située dans les culs-de sac conjonctivaux supérieur et inférieur.
- Les glandes à mucus : ce sont les cellules mucineuses de l'épithélium conjonctival, prédominant au niveau du canthus interne et le cul-de-sac inférieur,
- Les glandes de l'appareil cilié : ce sont les glandes sudoripares et sébacées des cils et les glandes de Meibomius.

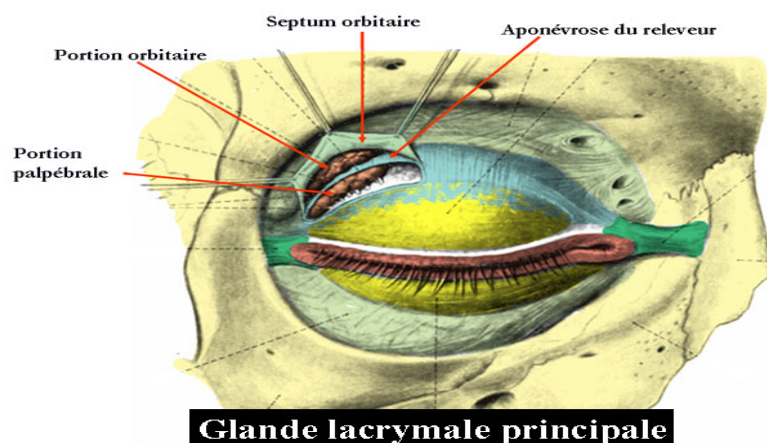


Figure. 8: Glande lacrymale principale.

2) Rappel physiologique :

a) La salive et sécrétion salivaire :

Le volume salivaire excrété quotidiennement est très variable selon les individus, il est estimé à 750 ml en moyenne par 24 heures (entre 500 ml et 1,5L). Cette sécrétion est sous l'influence de multiples facteurs tels que le degré d'hydratation, la position du corps, l'exposition à la lumière, les médicaments...

La salive est une sécrétion aqueuse (teneur en eau 99%), hypotonique contenant des quantités variables de mucines, d'enzymes (α -amylase, lysozyme), d'anticorps (IgA) et d'ions inorganiques (Na, K, Cl, Ca^{2+} , PO_4^- , HCO_3^- , thiocyanate, fluorure). Les mucines lubrifient les aliments et les rendent déglutissables. Elles facilitent également la mastication et la parole. L' α -amylase débute la digestion des glucides dans un milieu alcalinisé et tamponné par le bicarbonate. Elle protège aussi l'émail dentaire tout comme les ions fluorures de la salive (38).

Le lysozme, les Immunoglobulines A et le thiocyanate servent à la défense contre les agents pathogènes. La production de salive est étroitement liée à la teneur en eau de l'organisme. Elle peut varier entre 0.1ml/min et 4ml/min. La quantité de salive moyenne produite est de 1ml/min correspondant à une production journalière de 1.5 litre. 70% de la salive provient des glandes submandibulaires, 25% des glandes parotides et le reste des glandes sublinguales ainsi que des glandes de la muqueuse buccale. Les glandes salivaires principales comportent deux types de cellules sécrétoires : les cellules séreuses et les cellules muqueuses.

La répartition de ces cellules varie d'une glande à l'autre et influence ainsi la composition des sécrétions. La glande parotide est essentiellement séreuse et produit une fine sécrétion aqueuse riche en enzymes et en anticorps. Les glandes

sublinguales contiennent surtout des cellules muqueuses et produisent une sécrétion épaisse. La glande submandibulaire contient les deux types cellulaires et produit un liquide de consistance intermédiaire. La composition de la salive totale dépend essentiellement du degré d'activité et de la capacité fonctionnelle résiduelle de chaque glande salivaire principale et dans une moindre mesure des glandes salivaires accessoires dont il existe 3 types (muqueuses, séreuses, mixtes) (38, 39).

b) Le film lacrymal :

Les larmes se répandent sur la cornée et la conjonctive sous forme d'un film très fin (8 μ devant la cornée). Le film lacrymal (Figure 9) normal est bien plus qu'une simple solution aqueuse qui baigne l'oeil. Il comprend 3 couches (40,41) :

- **La partie externe** est huileuse puisque composée de phospholipides, elle est produite à partir des glandes de Meibomius, localisées au sein des paupières. Sa fonction est de retarder l'évaporation du film lacrymal. Elle aide à la diffusion des larmes sur la surface cornéenne.
- **La partie centrale** est composée de sécrétions aqueuses des glandes de Krause et Wolfring. Elle représente le 90% de l'épaisseur du film. Elle contient une série de substances anti-microbiennes dont le lysozyme, la protéine majeure des larmes, la lactoferrine ainsi que des immunoglobulines. 95% de cette couche est produite par les glandes lacrymales principales et le reste par les glandes lacrymales accessoires.
- **La partie interne** est une fine couche mucoïde qui dérive des cellules en gobelet de la conjonctive. Cette couche facilite la dispersion des larmes sur la surface oculaire.

Dans le SGS, le patient a principalement une déficience de la couche aqueuse. La production des larmes est influencée par des hormones et des neurotransmetteurs.

Le lysozyme est une enzyme cationique de bas poids moléculaire qui réduit la concentration bactérienne en attaquant les mucopeptides de la paroi. Dans le SGS, le lysozyme est très fortement abaissé. D'où l'utilité de mettre en évidence cette anomalie pour le diagnostic positif du syndrome. Plusieurs études ont montré que l'analyse de la composition protéique du film lacrymal avait une sensibilité plus grande que le test de Schirmer, le break-up time et le test au Rose Bengale. Dans ce contexte l'abaissement de la concentration en lysozyme peut précéder un test de Schirmer pathologique dans le syndrome sec. Plusieurs groupes ont mis au point des procédés électrophorétiques pour l'analyse des protéines des larmes (42).

La vitamine A est essentielle pour la croissance épithéliale, la différenciation et le maintien d'une architecture de surface épithéliale normale. Malgré l'hypothèse qu'un déficit local en vitamine A pourrait être associé à une sécheresse oculaire, des traitements topiques par pommade de vitamine A n'ont montré aucune efficacité (43).

Dans le SGS, l'osmolarité des larmes augmente en raison de la diminution de la composante aqueuse et du maintien de la plupart des substances solubles au même niveau. Il a été suggéré que des larmes hyperosmolaires pourraient être dommageables pour l'épithélium cornéen. Cependant, la surface oculaire normale tolère des variations d'osmolarité importantes

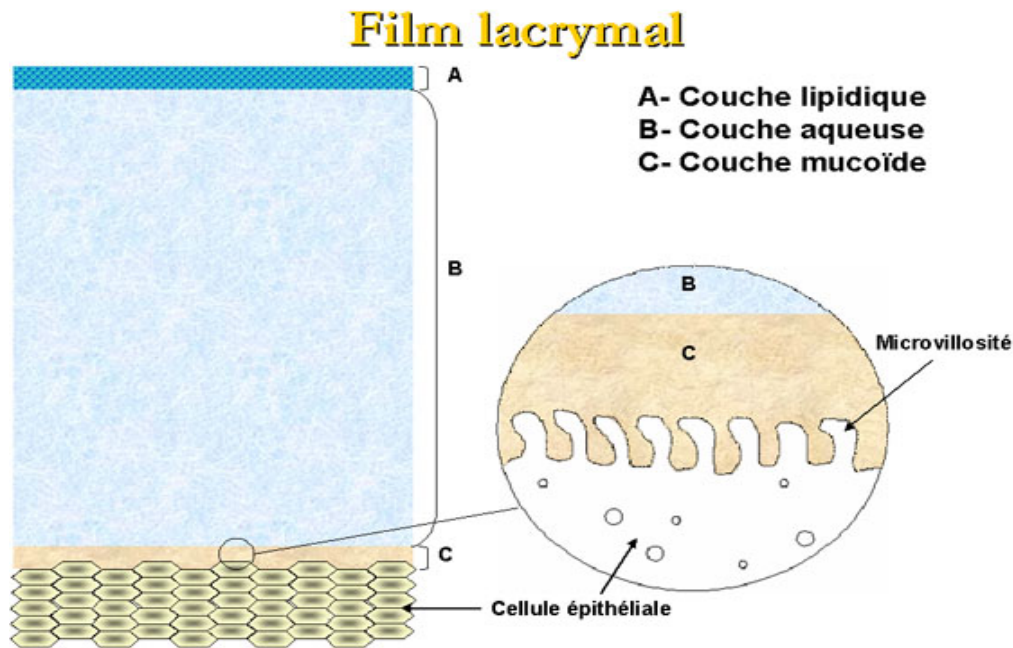


Figure. 9 : Composition du film lacrymal.

VI. PHYSIOPATHOLOGIE :

L'infiltration lymphocytaire des parenchymes et la multitude des perturbations immunologiques permettent de classer le SGS primitif parmi les affections auto-immunes. Il constitue même un excellent modèle pour l'étude de ce type de pathologie car les organes intéressés par le processus (les glandes salivaires et accessoires) et les cellules impliquées sont très aisément accessibles et se prêtent assez facilement aux analyses les plus sophistiquées (44).

L'origine de cette affection, comme la plupart des maladies auto-immunes, est inconnue. Le modèle proposé de la pathogenèse du SS est que les personnes génétiquement prédisposées sont exposées à des facteurs environnementaux tels que l'infection virale, qui conduisent à une réponse auto-immune prolongée centrée sur les cellules épithéliales des glandes exocrines. Cependant, les spécificités de ces voies ne sont pas bien comprises, et la relation pathogène entre la maladie auto-immune initiale des glandes exocrines et les autres atteintes extra-glandulaires est

inconnue (45–47), mais les différentes étapes qui conduisent à la physiopathologie globale de la maladie et à son expression principale, commencent à être précisées.

Pour mieux comprendre la physiopathologie du SGS dans son ensemble, il est d'abord nécessaire de s'intéresser à chacun des multiples intervenants impliqués, environnementaux ou personnels, qu'il s'agisse de cellules, de virus, de messagers chimiques ou encore de récepteurs (48). Dans un deuxième temps, nous présenterons deux hypothèses, l'une concernant la physiopathologie globale de cette maladie et l'autre, celle du syndrome sec.

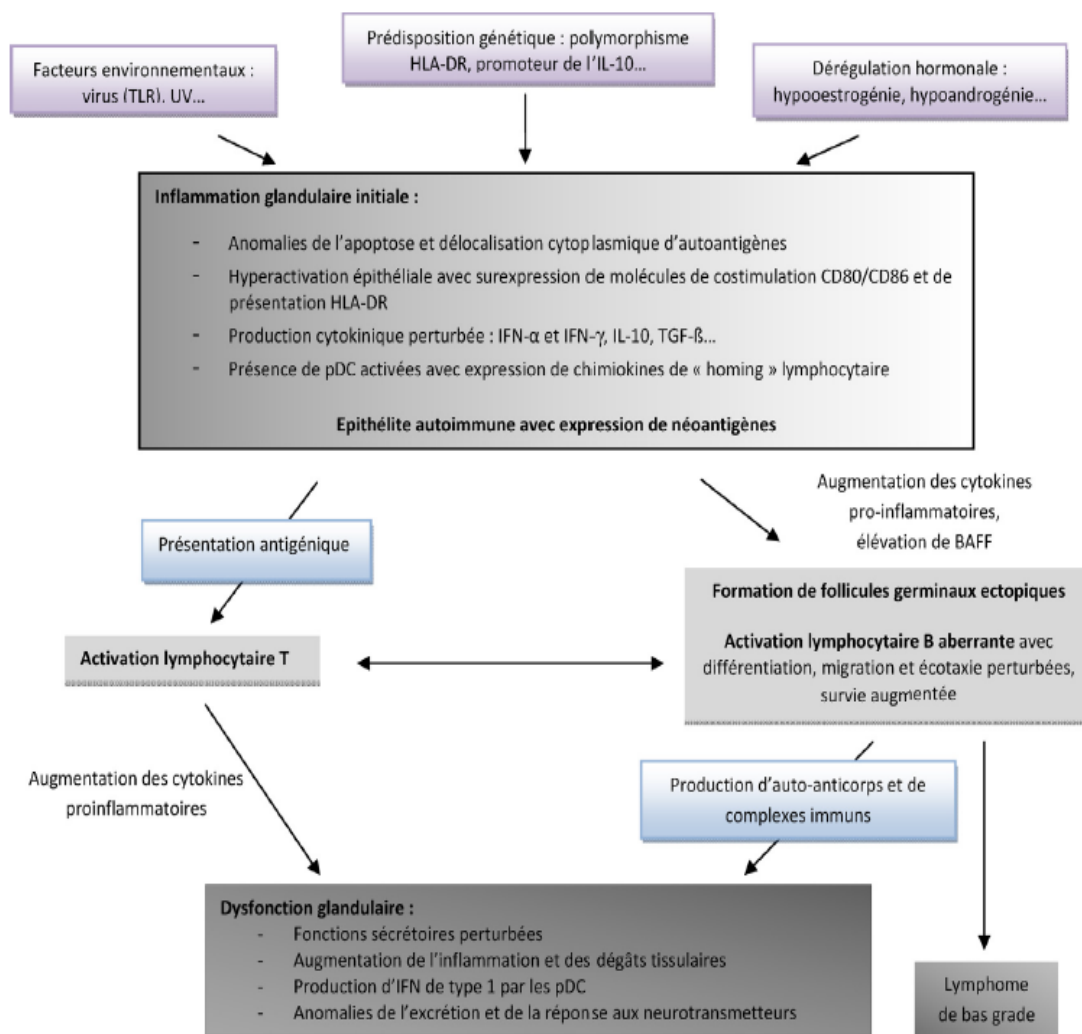


Figure. 10 : Schéma physiopathologique simplifié reconstituant la séquence des événements susceptibles de se dérouler au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren (48).

1) Les différents acteurs impliqués :

a) Rôle du terrain génétique :

Il existe très probablement un terrain génétique particulier au SGS. Si les cas familiaux sont peu fréquents, il n'est pas rare en revanche de retrouver d'autres maladies auto-immunes chez les apparentés au premier degré d'un sujet atteint de SGS, comme : PR, LED, Thyroïdite auto-immune... (48,49).

Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ne représentent que l'un des éléments de la prédisposition des porteurs du SGS aux autres maladies auto-immunes (50). L'antigène DQ (HLA-DQ) et l'antigène DR (HLA-DR) sont les facteurs de risque les plus documentés.

Dans la population caucasienne, il existe un lien très net entre l'haplotype A1-B8-DR3-DQ2 et le SGS primitif. Il a été montré que ce haplotype était en fait lié à la présence d'anticorps anti SSB et non à la maladie (51,52). En cas de SGS secondaire, c'est le HLA de l'affection systémique impliquée qui prévaut (12).

D'autres équipes ont démontré une association entre le SGS et l'antigène HLA DR15 ou la présence d'une hétérozygotie DR3 DR15 (53). Les associations entre HLA et SGS pourraient être des associations entre HLA et la présence d'auto-anticorps (54). Les SGS sans anticorps anti-SSA (Ro) ou anti SSB (La) ne sont-ils pas associés à un antigène d'histocompatibilité, les SGS avec anti-SSA seuls sont associés à DR15, et les SGS avec anti-SSA et anti-SSB sont associés à DR3. De façon intéressante, les mêmes observations ont été récemment faites chez les patients lupiques sécrétant des anti-SSA ou anti-SSB (55).

Comme pour d'autres affections auto-immunes, le polymorphisme de gènes du TNF α , et à un moindre degré, des interleukines, IL-10 et IL-6, argumentent la responsabilité d'un terrain génétique favorable à la survenue du SGS. L'association avec un polymorphisme de IRF5 (*Interferon Regulatory Factor 5* : gène impliqué dans

la sécrétion et l'activité des interférons) rend compte de la signature par cette cytokine du processus lésionnel (25). L'IRF-5 est un facteur de transcription activé par la fixation des IFN de type I sur leur récepteur qui induit la synthèse d'IFN par une boucle d'amplification. Les mêmes observations ont été faites pour le signal transducer and activator of transcription-4 (STAT-4), lui aussi impliqué dans les voies des IFN (56,57).

b) Rôle des agents environnementaux et endocriniens :

i) Les virus :

Les virus sont les facteurs environnementaux qui ont été les plus impliqués dans la genèse du SGSp, les glandes salivaires étant un site d'infection latente pour de nombreux virus et notamment pour l'Epstein-Barr virus (EBV) et le Cytomégalovirus (CMV). Ces derniers ont d'ailleurs fait l'objet de très nombreuses études contradictoires visant à prouver leur imputabilité dans le SGSp. Parmi les hypothèses physiopathologiques avancées figure un possible mimétisme moléculaire entre certaines protéines virales et un auto-antigène présent dans les cellules exocrines (25,58). Pendant la dernière décennie, l'attention s'est focalisée sur trois types de virus, le virus d'Epstein-Barr (EBV), les rétrovirus et le virus de l'hépatite C (HCV) (33,59), mais aucune étude n'a pu démontrer de manière certaine l'implication de ces virus dans le développement de la maladie (60).

1) Le virus d'Epstein-Barr (EBV) :

Plusieurs groupes ont rapporté que le génome et les protéines de l'EBV étaient plus fréquemment retrouvés dans les glandes salivaires des patients souffrant d'un SS que dans celles des témoins. Ce génome est, par exemple, détecté par hybridation in situ dans les cellules épithéliales salivaires de 50 % des malades et de seulement 8 % des témoins (Figure 11). L'interprétation de ces faits doit être cependant très prudente. L'EBV pourrait avoir un rôle dans la prolifération lymphoïde

salivaire, mais sa présence pourrait n'être aussi que contingente, secondaire à la destruction de la glande par un autre mécanisme(59).

Récemment, le rôle de l'EBV a été relancé par une étude montrant que les ARN-Eber de l'EBV pouvaient former des complexes avec l'auto-antigène SS-B (La) pour induire une sécrétion d'interféron de type 1 par un mécanisme passant par TLR-3 (61). Il s'agit d'un exemple très intéressant de possible interaction entre un antigène viral et un auto-antigène.

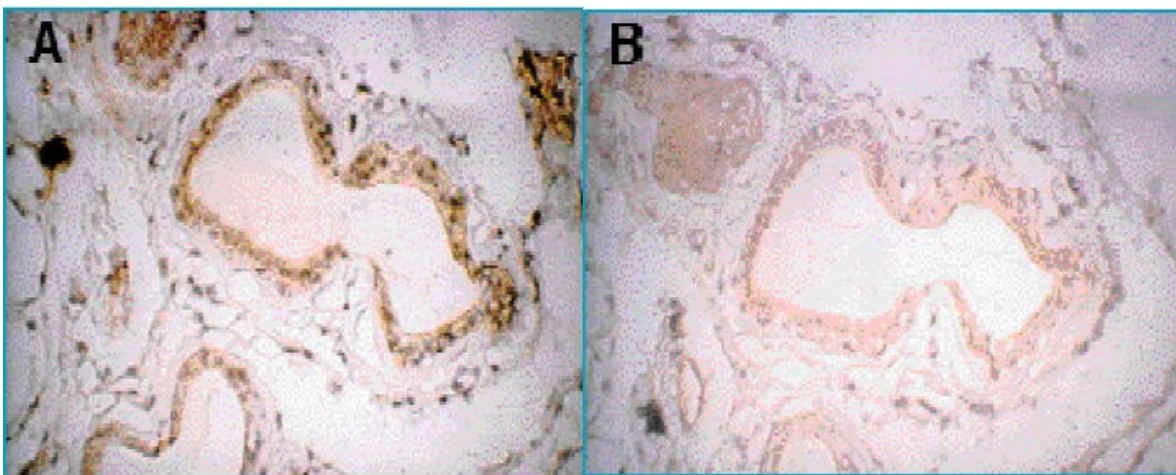


Figure. 11 : (33)

Présence de l'ADN du virus Epstein Barr détecté par hybridation in situ (en marron) dans les cellules épithéliales de glandes salivaires d'un patient atteint de syndrome de Sjögren. A- positivité des cellules épithéliales avec une sonde spécifique de l'EBV. B- résultats négatifs avec une sonde contrôle reconnaissant le parvovirus.

2) Les rétrovirus :

L'idée d'une éventuelle association entre un rétrovirus et le SS est née de l'observation de patients infectés par le VIH ou par le virus HTLV-I qui présentaient des anomalies cliniques et histologiques très semblables à celles observées dans le SS. Les malades infectés par le VIH peuvent avoir un syndrome sec s'accompagnant

souvent d'une importante parotidomégalie, mais non associées à la présence d'auto-anticorps anti-SS-A et anti-SS-B. L'association la plus intéressante entre SS et rétrovirus est le lien avec l'infection par le HTLV-I (44). Au Japon, il a démontré que chez des patients atteints de SS primitif en zone d'endémie pour HTLV-I, la fréquence d'une sérologie positive pour HTLV-I était de l'ordre de 25% alors qu'elle n'était que de 5 à 6 % dans la population générale de la même région et dans une population présentant une autre maladie auto-immune: le lupus érythémateux (62). Fait curieux en dehors de zones d'endémie, chez des patients séronégatifs pour HTLV-I, le gène *tax* de ce virus est présent dans les glandes salivaires de 30% des patients et dans celles de 4% des témoins mais seulement dans une cellule sur 100 000 (63,64).

La signification de cette anomalie reste inconnue. Cependant, elle n'est pas spécifique du SGS car elle a été retrouvée dans d'autres maladies des glandes salivaires. Ainsi, il ne pourrait s'agir que de l'expression amplifiée par l'inflammation de la séquence d'un virus saprophyte (59). Par conséquent, ces observations ne peuvent pas constituer un argument en faveur d'une infection rétrovirale à l'origine du SGS.

De plus, un essai thérapeutique utilisant un antirétroviral inhibiteur de la transcriptase inverse chez des patients ayant un SGS sans infection par rétrovirus connue a permis une amélioration subjective et objective de la symptomatologie oculaire et buccale secondaire au syndrome sec (48), mais aucune nouvelle étude récente réalisée à plus grande échelle n'est venue confirmer ces résultats (25).

3) Le Virus de l'hépatite C (HCV) :

Le tropisme salivaire de l'HCV est maintenant bien démontré: le HCV est présent dans la salive d'environ la moitié des malades ayant une virémie plasmatique positive (65). Un infiltrat lymphoïde salivaire, identique à celui observé dans le SS a

été décrit chez la moitié des porteurs d'une hépatite C chronique, mais jamais associé à la présence d'auto-anticorps anti-SS-A et anti-SS-B (66). Ainsi, il existe incontestablement des syndromes secs liés à une infection par le virus HCV. Cependant, l'infiltration lymphoïde salivaire de ces malades s'intègre dans une infiltration lymphoïde diffuse touchant de nombreux organes. Ces syndromes secs associés à HCV seraient donc comparables aux syndromes secs associés au VIH ou au HTLV-I et ne s'accompagnent habituellement pas d'auto-anticorps sériques spécifiques du SS auto-immun (59).

Il faut être très prudent dans l'interprétation des sérologies de l'hépatite C dans le SGS car l'existence d'une hypergammaglobulinémie ou d'une sérologie rhumatoïde très positive peut en fausser le résultat. (12) Ainsi, à ce jour, les arguments en faveur d'un lien de causalité entre SGS et HCV sont minces.

Enfin, le virus de l'hépatite C est rarement capable d'induire un tableau de SS, clinique, biologique et histologique et ce même en l'absence d'atteinte hépatique patente, ce qui a conduit à l'exclure des critères de classification du SS (25). Cependant, le HCV s'associe le plus souvent à des syndromes secs isolés, sans autres critères de SGS (48).

❖ Conclusion : le rôle des virus

À partir des données dont nous disposons aujourd'hui, il est possible de faire 3 hypothèses physiopathogéniques (59) :

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

- La troisième hypothèse donnerait aux virus un rôle encore plus indirect : tout virus spécifique d'une cible qui était génétiquement prédisposée à faire une maladie auto-immune entraîne des modifications de cette cible qui favorisent alors l'apparition de la maladie auto-immune. Un argument expérimental a été apporté récemment en faveur de ce dernier mécanisme : les souris B6-lpr/lpr déficientes en Fas, génétiquement prédisposées à faire une maladie auto-immune systémique avec glomérulonéphrite mais sans atteinte salivaire vers l'âge de 6-8 mois, développent une maladie inflammatoire des glandes salivaires proche du SS 3 mois après avoir été infectées par le cytomégalovirus murin, virus sialotrope mais qui a été pourtant complètement éliminé des glandes salivaires au moment où apparaît la maladie auto-immune (44,67).

À l'heure actuelle et malgré l'importante littérature disponible sur le sujet, aucun virus n'a pu être impliqué de manière formelle dans l'induction du SS(48).

ii. Les facteurs hormonaux :

Des facteurs hormonaux sont également mis en cause dans la physiopathologie du SS. La carence en œstrogènes est suggérée par la prépondérance féminine et le pic de prévalence pendant ou après la ménopause(68). Un rôle des œstrogènes dans la régulation de l'apoptose glandulaire exocrine argumente cette hypothèse. Le rôle d'une hypo-androgénie est également discuté par l'intermédiaire d'un retentissement sur la réponse immune (25). Cette suspicion a été appuyée par des modèles expérimentaux murins dans lesquels une carence en estrogène a été induite (69). Ces souris sur-expriment le facteur de transcription RbAP48 et développent une sécheresse oculaire et buccale. De plus, il existe également un infiltrat lymphocytaire glandulaire et une sécrétion d'auto-anticorps de type anti-SSA, anti-SSB et anti-fodrine (69). L'augmentation d'expression de

RbAP48 provoque l'apoptose des cellules épithéliales favorisant ainsi l'expression de certains auto-antigènes. Elle induit aussi la sécrétion d'interleukine-18 (IL-18) et d'IFN- γ par les cellules épithéliales des glandes salivaires conduisant à l'expression membranaire de molécules HLA de classe II et de molécules de co-stimulation notamment CD80, CD86 et ICAM (70). D'autres travaux ont discuté le rôle de l'hypoandrogénie dans l'immunogénèse du SS.

En effet, à l'inverse des estrogènes qui réduisent la sécrétion lacrymale et le temps de rupture du film lacrymal, les androgènes influencent positivement la sécrétion lacrymale particulièrement celle de la couche lipidique et ont un rôle suppresseur de l'auto-immunité (48). Plusieurs études ont ainsi pu constater des taux sanguins abaissés d'androgène dans le SS (71). De plus, l'administration systémique ou locale d'androgènes à des modèles murins et chez des patients améliore la sécrétion lacrymale et réduit l'infiltrat lymphocytaire (48,71).

c) Rôle de l'immunité innée :

Plusieurs éléments de l'immunité innée locale, au niveau des tissus glandulaires exocrine, sont manifestement mis en cause dans la physiopathologie du SS : surexpression de TLR-2, 3, 4 et surtout 7 augmentant l'expression membranaire acineuse du CMH de classe II, de diverses molécules d'adhésion et d'IL-6, activant les cellules dendritiques plasmacytoïdes... Il s'agit là des témoins de l'activation de l'immunité innée, prélude à l'initiation d'une réponse adaptative vis-à-vis du tissu glandulaire (25).

i) Les cellules épithéliales acinaires :

Les cellules épithéliales acinaires des glandes salivaires présentent dans le SS des altérations morphologiques et fonctionnelles (48). Elles expriment de grandes quantités d'HLA-DR (contrairement aux cellules de sujets normaux) et cette expression est augmentée par IFN- γ (44). Des molécules de co-stimulation sont

également présentes à leur surface comme CD80 et CD86, permettant ainsi à la cellule des acini de se comporter en CPA professionnelle et d'activer la réponse lymphocytaire T) (48).

Les cellules canalaire expriment aussi des chimiokines attractantes pour les LT et produisent la cytokine B (BAFF), notamment après stimulation par l'IFN γ , INF- α ou via l'activation des TLRs, qu'elles surexpriment dans le SS. Elle produit également la cytokine Flt-3L, impliquée récemment dans les anomalies de répartition lymphocytaire B au cours du SS (48).

Enfin, 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 voir même la membrane ce qui le rendait potentiellement antigénique (25,32). Ces anomalies peuvent être retrouvées sur divers types de cellules épithéliales (canaux biliaires, tubules rénaux...). Ces modifications spécifiques de la cellule épithéliale ont valu le terme d'épithélite auto-immune utilisée pour décrire la maladie (59).

ii) Les cellules dendritiques :

Les cellules dendritiques plasmocytoïdes (pDC) sont les cellules présentatrices d'antigène (CPA) par excellence et sont à la jonction entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Elles présentent de nombreux récepteurs des « signaux de danger » à leur surface notamment des TLRs, différent selon leur sous-type. Leur présence a été démontrée au niveau des glandes salivaires de patients atteints de SS alors qu'elle ne l'est pas chez des sujets sains (72). De plus, ces pDC sont activées puisqu'elles sur-expriment des molécules de co-stimulation comme CD40 et CD86. Par ailleurs, les pDC sont les principales productrices d'IFN- γ En réponse à une stimulation par cet IFN ainsi que par d'IFN- γ , les pDC augmentent leur production de BAFF et peuvent ainsi influencer sur l'activation lymphocytaire B.

Dans le modèle murin NOD, une accumulation de cellules dendritiques dans les glandes salivaires précède l'infiltrat lymphocytaire, plaidant en faveur d'un rôle de ces cellules dans l'initiation du SS. Cette corrélation entre infiltration par les cellules dendritiques et degré de l'infiltrat salivaire semble également exister chez l'homme (48).

d) Rôle de l'immunité adaptative :

Les sujets porteurs d'un SS expriment plusieurs stigmates d'activation de l'immunité adaptative qui concernent :

i) Les lymphocytes T :

Les perturbations lymphocytaires T sont caractérisées essentiellement par une surexpression de marqueurs d'activation, restriction du répertoire signant l'engagement dans une réponse ciblée, activation de lymphocytes T auxiliaires, infiltration glandulaire de type Th17, réduction de populations T régulateurs naturels (nTreg) (25).

1) Au niveau sanguin :

Au niveau sanguin, le SS s'accompagne fréquemment d'une lymphopénie T modérée mais sans déséquilibre franc des sous-populations circulantes (48). Les LT circulants au cours du SS expriment de nombreux marqueurs d'activation comme HLA-DR, CD25 (Récepteur de l'IL-2) et phospho-STAT 3 avec pour corolaire, une augmentation de la transcription des cytokines IL-10 et IL-13 (48,72).

2) Au niveau des glandes salivaires :

Dans les glandes salivaires, l'infiltration inflammatoire est constituée essentiellement de LT CD4+, possédant des marqueurs de surface témoignant de leur activation comme HLA-DR, CD 25 (48). Elles secrètent de l'IL-1, du TNF- α et de l'IL-10. La quasi-absence de production de l'IL-2 et 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 aiguë (48).

L'étude du répertoire des lymphocytes T CD4 infiltrant les glandes salivaires a retrouvé dans la plupart des cas une restriction de la région de jonction laissant supposer que ces lymphocytes pourraient reconnaître un antigène commun (59). En faveur de cette hypothèse, chez un même patient, il est observé que le répertoire T était identique dans les glandes salivaires et les glandes lacrymales. Le rôle de ces lymphocytes TCD4 « helper » est de favoriser la réaction immunitaire après avoir reconnu différents antigènes glandulaire plus ou moins spécifiques, dont les antigènes SSA/Ro, SSB/La et la fodrine. Les lymphocytes T CD8, moins abondants, contiennent du granzyme et peuvent donc avoir une action cytotoxique (59).

ii) Les lymphocytes B :

Caractérisée principalement par une réduction du seuil d'activation, majoration de l'affinité, sensibilité vis-à-vis de la cytokine B (BAFF). Tous les éléments d'une réponse adaptative mixte, humorale et cellulaire sont donc observés au cours du SS (25).

1) Au niveau sanguin :

IL a été montré des anomalies de répartition des différents sous-populations de LB (48). Certaines équipes ont mis en évidence une augmentation des LB CD5 sanguins (32). Une étude récente a mis en évidence une augmentation des LB matures 2 (LBm2), des LBm2', précurseurs des LB du centres germinatifs (73). L'élément le plus remarquable est une diminution dans le sang du pourcentage de lymphocytes B mémoires (LBm5) exprimant le marqueur CD27, car ces LB seraient attirés vers les tissus atteints, en particulier les glandes salivaires (44,74). Ces anomalies ne se retrouvent pas dans d'autres pathologies auto-immunes comme le LED et pourraient ainsi constituer une signature lymphocytaire du SS utilisable

comme marqueur diagnostique (74). De plus il existe également des anomalies qualitatives de différentes sous-populations B (48).

Une équipe a mis en évidence la présence d'une population B CD21-low auto-réactive présentant une anergie fonctionnelle et pouvant donc être activée par une stimulation antigénique chronique avec à terme un risque de pathologie lymphoproliférative (25,75).

2) Au niveau des glandes salivaires :

A l'inverse, au niveau salivaire, il existe une infiltration majoritaire de cellules B mémoires CD27+ (76). Les lymphocytes B sécrètent les anticorps anti-SSA, anti-SSB et du facteur rhumatoïde et exprime fréquemment l'idiotype public 17109 (44).

L'infiltration salivaire des lymphocytes B peut se faire sur des modes oligoclonal, cette restriction oligoclonal pourrait être un facteur prédisposant à l'apparition d'un lymphome (59).

iii. Les cytokines sécrétées :

Les cytokines sécrétées, outre l'interleukine 2, l'interféron γ est sécrété par les lymphocytes T salivaires, ce qui est en faveur d'un profil de sécrétion de cytokines de type TH1 (77). Cependant, comme souvent en immunopathologie, la situation est plus complexe car des cytokines de type TH2 : l'interleukine 6 et l'interleukine 10 sont également sécrétées par les lymphocytes T salivaires favorisant probablement l'activité des lymphocytes B glandulaires sécréteurs d'auto-anticorps (59). Dans la plupart des études, l'interleukine 4, autre interleukine de type TH2, n'est pas ou peu retrouvée. Le TGF- β , qui est présent dans les glandes salivaires normales, n'est pas retrouvé dans les glandes salivaires de patients atteints de SS, ce qui est à rapprocher des souris knock-out pour le TGF- β , qui développent une prolifération lymphoïde salivaire. Cependant l'absence de TGF- β n'est pas reconnue par tous les

auteurs (44). Deux équipes retrouvent une augmentation des lymphocytes Th 17 dans les glandes salivaires accessoires, mais ceci doit être confirmé (78,79).

Enfin, il existe une augmentation des monokines : interleukine 1, interleukine 6 et TNF- α (59).

e) Le rôle de l'immunité innée et de l'interféron : une signature « interféron » identique à celle du lupus dans le syndrome de Sjögren :

Les IFN sont des protéines douées d'activité antivirale et de propriétés anti-tumorales et immuno-modulatrices (48). Tout comme le lupus LED, les différentes études du transcriptome (l'ensemble des ARN messagers transcrits par une cellule ou par un tissu) réalisées par Gottenberg et al, chez des patients atteints de SS ont mis en évidence une signature « interféron » au niveau des glandes salivaires et dans les cellules mononuclées du sang circulant (80). Ces données sont confortées par la présence de nombreuses cellules épithéliales et lymphocytaires exprimant l'IFN alpha au sein des glandes salivaires de patients atteints de SS (81).

Au cours du SGS, l'analyse du transcriptome (deux études ont concerné les glandes salivaires (82,83), une troisième les cellules mononuclées du sang périphérique (84)) a démontré, comme dans le lupus, l'augmentation d'expression des gènes induits par les interférons. Dans une étude sur les glandes salivaires accessoires de sept patients atteints de SGS et de sept patients témoins atteints de syndrome sec sans anomalie immunologique (absence d'auto anticorps et biopsie de glandes salivaires accessoires normale), le transcriptome de ces, échantillons a été comparé à un référentiel représenté par du tissu parotidien sain(82). Ainsi, ces 14 échantillons analysés ne représentaient qu'un tiers de l'ensemble des échantillons prélevés pour cette étude au départ. L'analyse informatique a pu classer correctement tous les échantillons sauf un : un contrôle qui a été classé parmi les patients. Si on compare les glandes salivaires de patients aux glandes salivaires de

contrôles, 464 gènes sont sur- ou sous exprimés chez les patients (environ autant surexprimés que sous-exprimés).

Parmi ces gènes différemment exprimés entre SS et contrôles, 26 sont induits par les interférons de type 1 et de type 2. La surexpression des gènes induits par l'interféron a été confirmée en PCR quantitative pour plusieurs d'entre eux (IFITM1, BAFF, TLR8) (60).

Les auteurs ont par ailleurs démontré qu'il existait dans les glandes salivaires de patients des cellules dendritiques plasmacytoïdes qui sont responsables de la sécrétion d'interféron (Figure 12), ces cellules ne sont pas retrouvées dans les glandes salivaires contrôles (85).

Une autre étude a porté sur le transcriptome des cellules mononucléées sanguines chez 34 patients atteints de SS et chez 22 témoins (84). Les puces utilisées contenaient plus de 22 000 gènes. Les auteurs ont retrouvé un profil d'expression dans le sang très superposable à celui retrouvé dans le lupus avec une signature interféron. La surexpression des gènes induits par l'interféron était corrélée à la présence d'anticorps anti-SSA (Ro) et SSB (La). La stimulation de ces cellules dendritiques plasmacytoïdes sécrétant de l'interféron peut se faire par *deux mécanismes* :

- une infection microbienne bactérienne ou virale. La dérégulation de séquences endogènes d'origine virale qui pourraient s'exprimer à la suite d'anomalies épigénétiques ;
- La stimulation de récepteurs de l'immunité innée (TLR : Toll-like récepteurs) par des complexes immuns contenant, par exemple, antigène SSA et anticorps anti-SSA, et antigène SSB et anticorps anti-SSB (86).

Les deux mécanismes peuvent coexister, le deuxième amplifiant le premier. Ces données nouvelles permettent de considérer aujourd'hui le SS comme *le lupus des muqueuses* (44).

Enfin, il a été retrouvé récemment dans le SS la même association génétique que dans le lupus avec un gène de réponse à l'interféron, le gène IRF-5 (59,87). D'autres polymorphismes génétiques, comme ceux du système HLA, du TNF- α et du TGF- β , contribuent également à la pérennisation de la réponse IFN (88,89). Ils sont en effet associés non à la maladie mais à un profil de sécrétion des auto-anticorps anti-SSA-SSB, et favorisent donc l'apparition de complexes, immuns capables de stimuler la sécrétion d'IFN par les cellules dendritiques.

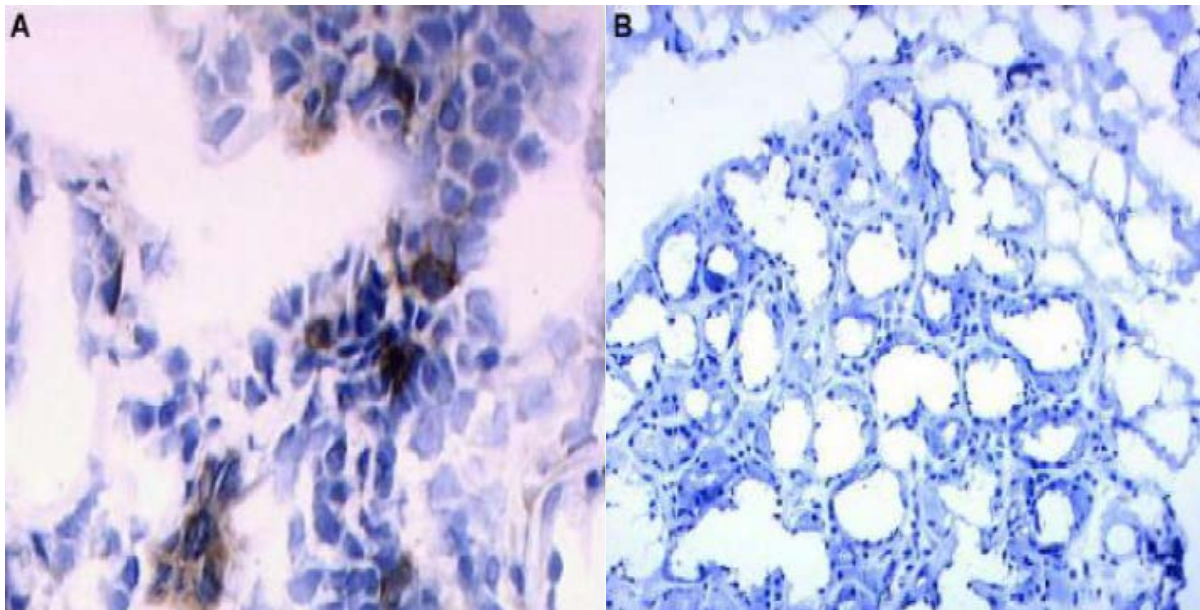


Figure. 12 : Présence de cellules productrices d'interféron (cellules dendritiques plasmacytoïdes) dans les glandes salivaires accessoires d'un patient ayant un SGS (A) cellules absentes chez un témoin. (B) (immunohistochimie avec marquage par anticorps anti-CD123) (82).

f) les auto-anticorps :

Les patients atteints de SS ont une variété d'anticorps auto-antirétroviraux, dont les facteurs rhumatoïdes, avec anticorps anti nucléaires Ro/SSA et La /SSB le plus souvent dirigée contre les antigènes nucléaires extractibles et d'autres contre les antigènes spécifiques d'organes tels que les cellules thyroïdiennes ou les muqueuses gastriques (47). Au moins trois éléments de preuves appuient la possibilité que les anticorps auto-administrés contre SSA et SSB puissent jouer un rôle pathogène :

- Ils sont présents dans la salive des patients atteints de SS;
- Il existe une augmentation de l'ARN messenger de l'anticorps SSB dans les cellules épithéliales de la conjonctive des patients atteints de SS;
- les cellules B infiltrant les glandes salivaires dans le SS ont une immunoglobuline intracytoplasmique dirigée contre anticorps anti- SSA et SSB (90).

Plus récemment, des anticorps dirigés contre la protéine cytosquelettique β -fodrine et le récepteur muscarinique M3 ont été décrits (47). Ils jouent un rôle direct dans la physiopathologie du SSp au niveau du tarissement de la salive et des larmes de même que dans les manifestations dysautonomiques présentées par certains patients (91). Ces anticorps sont encore cependant controversés et ne sont actuellement pas recherchés en routine dans les laboratoires (48).

i) Les facteurs rhumatoïdes et les anticorps antinucléaires :

1) **Les facteurs rhumatoïdes :** sont détectés dans 50 à 80 % des cas de SS primitif, c'est-à-dire presque aussi souvent que dans la polyarthrite rhumatoïde (92). La prévalence des anticorps antinucléaires (AAN), quand on les dépiste par immunofluorescence indirecte sur cellules Hep-2, varie de 50 à 80 % selon les auteurs au cours du SGS primitif. Les deux anticorps les plus utiles pour établir le

diagnostic sont les anticorps anti-SSA et anti-SSB. Les anticorps anti-SSA sont présents dans 50 à 90 % des cas (92). À noter qu'ils ne sont pas spécifiques du SGS puisqu'on les retrouve également dans 30 % environ des cas de lupus.

2) **Les anticorps anti-SSB** : apparaissent quasi exclusivement chez des malades ayant déjà des anticorps anti-SSA et correspondent donc à une diversification épitopique. Ils sont retrouvés dans 30 à 60 % des cas de SSp dont ils sont assez spécifiques. Les lymphocytes B producteurs d'anticorps anti-SSA et anti-SSB sont présents au sein de l'infiltrat mononucléé des glandes exocrines (32). Des lymphocytes T spécifiques d'épitopes de ces protéines sont également présents dans l'infiltrat (93).

3) **Les anticorps anti-SSA** : pourraient avoir un rôle pathogène direct sur le tissu conducteur cardiaque du fœtus entraînant un bloc auriculo-ventriculaire néonatal (92). En dehors de cet exemple, les anticorps anti-SSA et anti-SSB n'ont pas de rôle pathogène direct. Ils deviennent immunogènes sans doute grâce à une expression anormale dans le cytoplasme ou en raison de leur présence à l'intérieur des vésicules d'apoptose présentes en nombre augmenté dans les cellules épithéliales (94).

ii. Les Anticorps anti-alpha fodrine :

Une dégradation anormale d'un auto-antigène du cytosquelette, l'alphafodrine, a été mise en évidence dans les glandes salivaires des souris NFS/sld thymectomisées à l'âge de 3 jours, souris qui constituent un des modèles de SS. Cette dégradation anormale aboutit à la présence d'une protéine de 120 kd exprimée exclusivement dans les glandes salivaires des souris malades (95). Les animaux développent à la fois des anticorps et une immunité cellulaire contre cet antigène. Mais surtout, la quasi-totalité des sérums de SS humains contiennent des anticorps anti-alpha-fodrine alors que ces anticorps ne sont jamais retrouvés dans

le sérum de sujets normaux ou de malades avec d'autres maladies auto-immunes (95). L'excellente spécificité des anticorps anti-alpha fodrine a été confirmée par une équipe allemande (96 à 98%) avec une sensibilité de 52 à 63 % (96). Très récemment, il a été confirmé que l'accumulation du produit de 120 kd de l'alpha-fodrine dans les cellules épithéliales était la conséquence d'une apoptose anormale par la voie des caspases, ou d'un clivage anormal par le granzyme B produit par les lymphocytes T cytotoxiques (97).

Une observation très intéressante a été fournie par le groupe de Saito démontrant qu'il existait une association entre la présence d'anticorps anti-alpha-fodrine dans le sang des patients et l'existence d'une réactivation du virus Epstein Barr mise en évidence par la présence d'anticorps anti-ZEBRA dans le sérum (98). Les auteurs démontraient que l'EBV pouvait entraîner l'activation anormale des caspases aboutissant à l'accumulation du produit de 120 kd de l'alpha-fodrine.

Enfin, il a récemment été mis en évidence dans le sérum des patients atteints de SS la présence d'anticorps dirigés contre une autre protéine du cytosquelette : le fragment amino-terminal de la beta-fodrine (99). Il n'y a pas d'homologie entre alpha- et beta-fodrine. Comme pour l'alpha-fodrine, l'antigène reconnu est un produit de dégradation anormale de la beta-fodrine de 65 kd, clivé par la caspase 3 ou le granzyme B. Chez les patients atteints de SS, ce produit de clivage de 65 kd est présent en quantité anormale dans l'ensemble du cytoplasme de la cellule épithéliale. De plus, la beta-fodrine intacte, au lieu d'être localisée au pôle apical de la cellule, est retrouvée au pôle basal. La sensibilité des anticorps anti-beta-fodrine dans le SS était de 70 % et la spécificité de 93 % (99).

L'accumulation de produit de dégradation de protéine du cytosquelette dans les cellules épithéliales est, comme il a été rappelé, sans doute secondaire à des anomalies de l'apoptose (94).

g) Le système BAFF/récepteurs :

Une nouvelle cytokine de la famille du TNF appelée BAFF est connue depuis quelques années pour être un facteur de survie des lymphocytes B (48). Le système est formé de cinq composants. Deux ligands : BAFF (appelé aussi BlyS) et APRIL sont présents sur les monocytes, les lymphocytes T activés et les cellules dendritiques. Cette molécule BAFF peut également être sécrétée et présente sous forme soluble. Elle se fixe sur un récepteur présent sur le lymphocyte B. Trois types de récepteurs sont connus : BCMA, TACI et BR3 (ou BAFF-R) (59).

Son rôle potentiellement pathogène a été bien mis en évidence chez des souris transgéniques chez lesquelles il entraîne hypergammaglobulinémie, positivité du facteur rhumatoïde et des anticorps antinucléaires ainsi que des manifestations cliniques lupiques rénales puis des lésions de sialadénites (48,100).

Il existe actuellement de nombreuses preuves, directes ou indirectes de l'importance de BAFF dans la physiopathologie du SGSp. Au niveau du sang circulant, des taux parfois très augmentés de BAFF ont été retrouvés, en corrélation avec le titre des anti-SSA et anti-SSB et de l'hypergammaglobulinémie (100,101).

Par ailleurs, la cytokine BAFF est présente en excès dans les glandes salivaires accessoires de patients atteints de SS, dans les lymphocytes T et les cellules épithéliales salivaires et même dans certains lymphocytes B (102). On la retrouve augmentée également dans la salive des patients avec une corrélation entre son taux salivaire et les lésions de périodontites. L'expression de BAFF dans les glandes salivaires est fortement augmentée après stimulation par les interférons, notamment l'interféron alpha, la cytokine de l'immunité innée induite par les infections (103). On voit là que BAFF pourrait être le lien entre l'activation de l'immunité innée (d'origine possiblement infectieuse) et l'activation de l'immunité adaptative et en particulier des lymphocytes B(59).

De plus, les LT circulants des patients atteints de SGS sécrètent des taux de BAFF plus élevés que ceux des sujets sains y compris en l'absence de toute stimulation (104). Cette augmentation des concentrations sériques de BAFF pourrait ainsi être responsable de la répartition anormale des sous-populations B périphériques au cours du SSp (105).

Les études sont encore discordantes, car les tests Elisa ne reconnaissent pas toutes les formes de BAFF circulantes biologiquement actives (48).

h) Le mécanisme des lésions :

i) Les anomalies de l'apoptose : un excès d'apoptose (destruction) des cellules épithéliales salivaires et un déficit d'apoptose (survie) des lymphocytes autoréactifs

Par analogie aux modèles animaux, un défaut d'apoptose des lymphocytes auto-réactifs a été suggéré pour expliquer leur accumulation dans les glandes salivaires (44). Parallèlement, une augmentation de l'apoptose par la voie Fas-Fas ligand a été récemment observée dans les cellules épithéliales salivaires et pourrait être responsable de la destruction de ces cellules (106). Au contraire, l'apoptose est diminuée au sein des nodules lymphoïdes infiltrant les glandes salivaires car les lymphocytes des nodules expriment fortement l'antigène bcl2, ce qui les protégerait de l'apoptose (44). De plus, Sumida et al. (107) ont démontré que les cellules T exprimant Fas ligand, et donc potentiellement impliquées dans l'apoptose des cellules épithéliales, utilisaient une jonction restreinte et donc reconnaissaient potentiellement un même antigène. Ces anomalies de l'apoptose seraient des anomalies intrinsèques des cellules épithéliales et non pas induites par l'infiltrat lymphocytaire (44).

En effet, elles sont présentes dans un modèle murin de SS : les souris NOD.scid dépourvues d'infiltration lymphoïde (108), ce qui justifie d'autant plus le terme d'épithélite auto-immune pour définir la maladie (82). Cependant, l'augmentation de l'apoptose par la voie Fas–Fas ligand reste controversée : récemment, le groupe de Johnson n'a pas retrouvé d'augmentation de l'apoptose induite par Fas dans les glandes salivaires de patients atteints de SGS (109).

Enfin, certaines cellules salivaires, et en particulier les canaux salivaires qui ne sont pas détruits contrairement aux acini, se protègent de l'apoptose en surexprimant la protéine p53 fonctionnelle (110).

ii) Les anomalies de la jonction neuro–exocrine :

Quel que soit le mécanisme de destruction des acini salivaires et lacrymaux, il est frappant de constater que dans la plupart des cas, cette destruction n'excède pas 50 à 70 % des glandes. Les 30 à 50 % de glandes saines qui persistent devraient pouvoir suffire à produire une quantité minimale de larmes et de salive (59). Le plus souvent, ce n'est pas le cas, les malades souffrant d'une sécheresse majeure. Il existe donc dans le SS une inhibition de la sécrétion des acini restants. Comment s'explique cette inhibition ? La sécrétion salivaire et lacrymale est contrôlée par le système nerveux parasympathique suite d'une stimulation cholinergique (acétylcholine) qui se fixe et active le récepteur muscarinique de type M3 de la cellule acineuse (Figure 13) (44).

Plusieurs phénomènes peuvent venir inhiber cette jonction neuro–exocrine :

- les cytokines produites dans les glandes salivaires, et en particulier l'IL1 et le TNF alpha peuvent avoir un rôle inhibiteur. Cela est l'une des raisons ayant motivé la réalisation d'essais de molécules inhibitrices du TNF_ dans cette pathologie ;

- des anticorps anti récepteurs muscariniques M3 ont pu être mis en évidence dans le sérum des patients. Cependant, la recherche de ces anticorps est actuellement très difficile et nécessite d'utiliser des tests fonctionnels (111) ;
- une distribution anormale de l'aquaporine 5 qui est un canal à eau, a été mis en évidence dans les glandes salivaires de patients atteints de SS (112).

Normalement, l'aquaporine 5 est située à la partie apicale de la cellule acineuse. Chez les patients atteints de SS, la protéine était détectée à la partie basale de la cellule et ne pouvait donc jouer son rôle de canal à eau. De façon très intéressante, dans le modèle animal de la souris NOD, l'injection d'anticorps anti récepteur muscarinique M3 entraînait l'absence de translocation de l'aquaporine 5 au pôle apical de la membrane, suggérant un lien entre la présence de ces anticorps et l'anomalie de distribution de la pompe à eau (113).

À noter cependant que cette délocalisation de l'aquaporine dans les glandes salivaires de patients atteints de SS n'a pas été retrouvée dans une étude récente (59).

iii) Le rôle des enzymes :

Sous l'effet des cytokines notamment du TNF- α mais peut-être aussi d'autres signaux d'activation les acini vont produire des enzymes (metalloprotéinases) qui vont aggraver les lésions cellulaires et détruire la matrice extracellulaire (96).

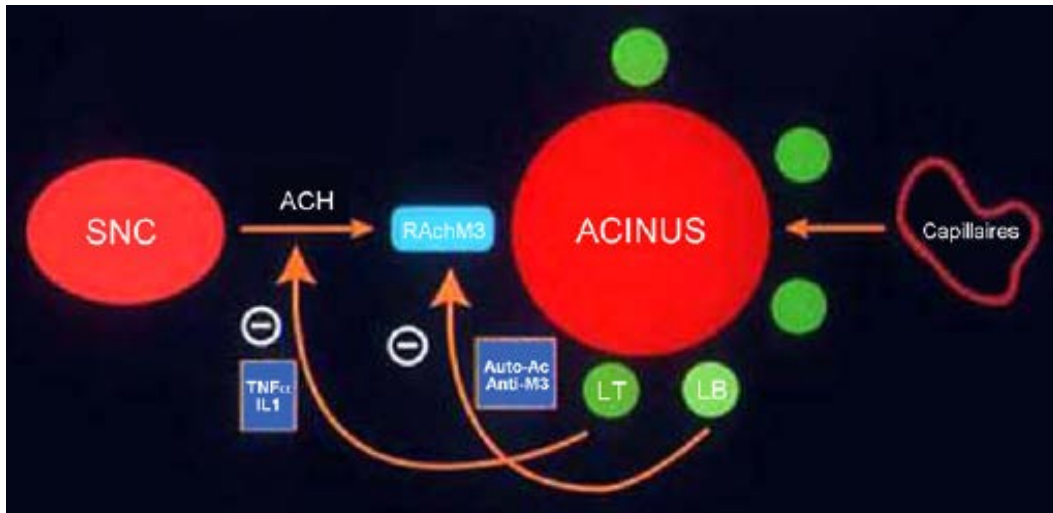


Figure. 13. La jonction neuro-exocrine. SNC : système nerveux central, ACH: acétylcholine ; RACHM3: récepteur à l'acétylcholine de type M3; LT : lymphocyte T ; LB : Lymphocyte B (59).

2) Synthèse :

Le scénario actuel repose sur une intrication de facteurs environnementaux principalement viraux conduisant à une activation de la cellule épithéliale glandulaire via l'immunité innée et les TLRs notamment le TLR-3. L'activation des cellules épithéliales conférerait à celles-ci un phénotype de CPA avec expression membranaire d'HLA-DR et de molécules de co-stimulation et augmenterait leur synthèse d'IFN (48).

L'agression glandulaire conduirait aussi à la production de cytokines à leurs tours responsables de la sécrétion de chimiokines et de l'expression de molécules d'adhésion à la surface des veinules à haut endothélium (HEV). Cela entraînerait alors un afflux de cellules immunitaires dans la glande lésée.

Parallèlement, chez ces sujets ayant des facteurs génétiques prédisposant concernant la voie des IFN, une activation plus marquée de cette voie conduirait à une hyperactivation des LB et LT et à une augmentation de la sécrétion de BAFF notamment par les cellules épithéliales glandulaires. Cette augmentation serait

responsable quant à elle d'un allongement de la survie des LB et d'un accroissement de la synthèse d'Ig par les plasmocytes. De plus, la délocalisation des antigènes SSA et SSB au niveau cytoplasmique secondaire à des anomalies du processus apoptotique permettrait leur présentation potentielle à des LT. Il y aurait alors sécrétion d'auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB chez les patients ayant les haplotypes HLA favorisant la présentation de ces auto-antigènes. Ces auto-anticorps, en se liant à leur antigène, formeraient des complexes immuns capables de pérenniser l'activation de la voie des IFN en induisant à nouveau la sécrétion d'IFN par les pDC via leur fixation à des TLR ou à des récepteurs du fragment constant des IgG (48).

Un cercle vicieux se mettrait donc en place et continuerait à exister même après la disparition des facteurs environnementaux initiaux ayant conduit à son développement. Il semblerait donc que ce soit la cellule épithéliale glandulaire qui occupe une place centrale dans la physiopathologie du SGS, victime mais également coupable, particulièrement dans l'initiation des mécanismes lésionnels et non les lymphocytes (59). La perpétuation de la stimulation des LB en association avec l'augmentation de BAFF serait responsable au long terme de l'hyper activation polyclonale B et du sur-risque de lymphomes (Figure 14).

Il reste encore de nombreuses voies à explorer, notamment parmi celles pouvant assurer une interface entre stress et immunité, avec à la clé le développement de nouvelles thérapeutiques dont certaines sont déjà à l'étude dans d'autres maladies auto-immunes comme les inhibiteurs de l'IL-17 qui sont testés dans la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante ou encore les anti-BAFF (48).

Enfin, la physiopathologie du syndrome de SS a beaucoup progressé ces dernières années et a permis d'avancer sur la compréhension d'autres maladies

auto-immunes, par la découverte de nombreuses similitudes entre le syndrome de Gougerot Sjögren et le lupus. Le SS est un modèle idéal pour comprendre les liens entre immunité innée et autoimmunité et les liens entre auto-immunité et lymphomes (59).

3) Syndrome de Gougerot Sjörgen primitif : un lupus des muqueuses ?

Les travaux récents ont mis en évidence trois points majeurs de convergence physiopathologique : l'association des mêmes polymorphismes HLA-DR15 et DR3 aux auto-anticorps anti-SS-A (Ro) et anti-SS-B (La), l'existence d'une signature « interféron » et la présence de cellules dendritiques *plasmacytoïdes*. La différence essentielle entre ces deux maladies est la relative spécificité d'organe au cours du SS, tant pour l'atteinte clinique que pour la localisation des lymphomes (44). Comprendre les mécanismes à l'origine de cette différence est un enjeu physiopathologique intéressant (44).

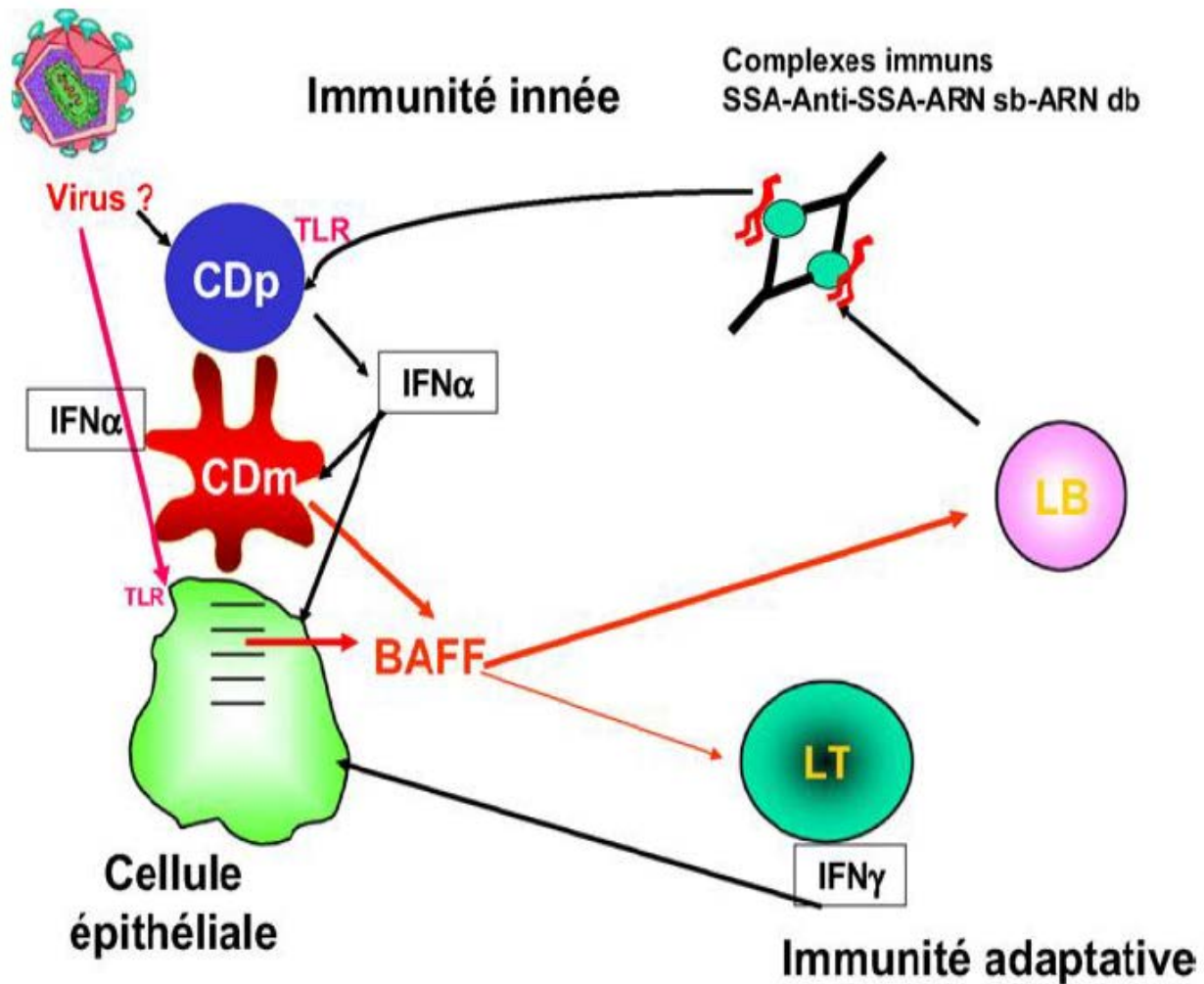


Figure. 14 : Schéma physiopathologique du syndrome de Sjögren (57) : La sécrétion d'IFN de type I est possiblement déclenchée par une agression épithéliale d'origine virale. L'activation des voies des IFN est ensuite autoentretenu chez les patients ayant des facteurs de prédisposition génétique qui favorisent la sécrétion des autoanticorps anti-SSA-SSB par les complexes immuns. Il existe donc une boucle autoentretenu augmentant IFN et BAFF, ce qui entretient la stimulation des lymphocytes B et T. CDp : cellule dendritique plasmacytoïde ; CDm : cellule dendritique myéloïde ; LT : lymphocyte T ; LB : lymphocyte B ; TLR : Toll-like récepteur ; ARN sb : ARN simple brin ; ARN db : ARN double brin ; IFN : interféron.

VII. ÉTUDE CLINIQUE :

Le SGS est caractérisé sur le plan clinique par l'association d'une kératoconjonctivite sèche, d'une xérostomie, et de manifestations générales de nature immuno-inflammatoire.

Ce syndrome peut être isolé, on parle dans ce cas du SGS primitif, ou bien il peut être associé à d'autres maladies auto-immunes et on parle de SGS secondaire.

A- Syndrome de Gougerot-Sjogren primitif :

1) Circonstances de découverte :

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, l'atteinte lacrymale et salivaire n'est pas toujours évidente, et bien souvent, c'est en présence de signes viscéraux ou biologiques que la recherche d'une xérostomie ou d'une xérophtalmie, ou mieux encore, une biopsie des glandes salivaires accessoires amène au diagnostic de S.G.S (09).

C'est très habituellement le cas lorsqu'il existe une connectivite associée : les signes fonctionnels de l'atteinte exocrine sont occultés par les manifestations articulaires d'une polyarthrite rhumatoïde, viscérales d'un lupus érythémateux systémique, cutanées ou respiratoires d'une sclérodermie (09).

On peut également dépister un S.G.S en présence d'une affection auto-immune : hépatopathie ou thyroïdite notamment. Le même retard au diagnostic peut s'observer en cas de S.G.S primitif : parmi les signes cliniques susceptibles de révéler cette affection, il faut noter les arthralgies ou les arthrites et surtout les manifestations douloureuses diffuses : Véritable myosite ou simples myalgies des ceintures ou diffuses, points douloureux électifs compatibles avec une fibromyalgie ou un syndrome de fatigue chronique (09).

Parfois le S.G.S est décelé lors du bilan étiologique d'une fibrose pulmonaire, d'un purpura vasculaire, d'une vascularite avec ou sans manifestations neurologiques.

Le S.G.S a été dépisté chez des patients atteints de syndrome lymphoprolifératif (114).

Il n'est pas rare non plus que le diagnostic de S.G.S soit suspecté en présence d'anomalies biologiques : hypergammaglobulinémie polyclonale, découverte devant une vitesse de sédimentation élevée ; anémie ou leucopénie chroniques ; manifestations cliniques et biologiques en rapport avec une cryoglobulinémie ; anomalies immunologiques diverses : facteur rhumatoïde, auto-anticorps variés, notamment anticorps antinucléaire.

La découverte d'anticorps anti-Ro (SSA) ou anti-La (SSB) amène souvent à évoquer ce syndrome chez des patients pour lesquels le diagnostic n'avait pas été envisagé (09).

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 (09).

2) Signes cliniques :

a) Les manifestations glandulaires :

L'ensemble des glandes exocrines est concerné, siège d'un infiltrat de cellules lymphocytaires et plasmocytaires, avec, pour terme évolutif une destruction parenchymateuse et la constitution d'un syndrome sec (115).

L'inflammation glandulaire s'exprime au plan clinique par la survenue de tuméfactions parfois volumineuses des glandes salivaires principales : parotide et/ou sous-maxillaires, plus rarement des glandes lacrymales (115). Ces

tuméfactions peuvent être chroniques, ou au contraire évoluer par poussées successives. Elles sont parfois très volumineuses et douloureuses. Ces épisodes de fluxion glandulaire sont un témoin d'évolutivité de la maladie, et concernent 20 % à 40 % des patients, ces patients présentant un risque plus élevé de manifestations extra glandulaires graves et de dégénérescence lymphomateuse (116,117). L'atteinte bilatérale et symétrique des parotides et des glandes lacrymales réalise le syndrome de MIKULICZ.

Le syndrome sec lié au tarissement progressif des sécrétions exocrines. Son expression clinique prédomine au niveau buccal et ophtalmique, cependant, l'ensemble des glandes exocrines peut être atteint (115).

Le syndrome sec est historiquement le maître symptôme de la maladie, mais il est cependant inconstant et très variable dans son intensité, parfois même d'une latence clinique totale, n'étant dépisté que par les explorations paracliniques appropriées. Il n'y a aucune relation entre la sévérité de ce syndrome sec et l'évolutivité systémique de la maladie appréciée sur le nombre et la gravité des manifestations extraglandulaires (115).

i) Atteinte oculaire ou xérophtalmie :

L'atteinte oculaire du S.G.S est constituée par le tarissement de la sécrétion lacrymale secondaire à l'infiltration lymphoplasmocytaire des glandes excrétrices (09). La xérophtalmie qui en résulte peut être responsable d'une atteinte de la cornée et de la conjonctive, là où elles sont les plus exposées, c'est-à-dire dans la fente inter-palpébrale réalisant le tableau de kératoconjonctivite sèche (118).

Les troubles fonctionnels provoqués par la xérophtalmie ne sont pas toujours suffisants pour retenir l'attention des malades. Il est donc nécessaire de les rechercher de façon systématique par un interrogatoire orienté, mais même dans

ces conditions, plus du tiers des malades porteurs d'une kératoconjonctivite sèche objective ne se plaint pas de leurs yeux (33).

Les signes fonctionnels en rapport avec une xérophtalmie sont des causes de consultation très fréquentes en ophtalmologie

L'atteinte oculaire débute habituellement de manière insidieuse sur une période de plusieurs années.

La gêne fonctionnelle la plus fréquemment décrite est une sensation de corps étrangers, de sable dans les yeux mais plus évocatrices sont la sensation de sécheresse oculaire et l'absence de l'arme sous l'influence d'agents irritants (oignons) ou des émotions. Des secretions épaisses collent parfois les paupières le matin. L'impression de voile devant les yeux, disparaissant au clignement des paupières, est due à la présence de débris muqueux devant la cornée (33).

Une photophobie, un prurit et une irritation font également partie des symptômes. Ils peuvent être augmentés par le vent, les parfums ou d'autres facteurs environnementaux irritants (33). La baisse de l'acuité visuelle, provoquée par les lésions cornéennes de la kératoconjonctivite sèche, a été rapportée mais est le plus souvent transitoire (119).

Les signes physiques s'observent dans les syndromes secs déjà sévères : les conjonctives sont rouges et enflammées (Figure 15), la fréquence du clignement augmentée (115). La simple inspection de l'œil ne découvre en général que peu d'anomalies. La tuméfaction des glandes lacrymales est rare : 2 cas sur 62 pour Bloch et al. (33). Dans l'angle interne de l'œil, dénué de film lacrymal, on peut découvrir de longs filaments jaunâtres, épais, collants, que des clignements de paupière entraînent vers la cornée (09).

L'hyposécrétion lacrymale peut être responsable de complications ophtalmiques. La complication cornéenne la plus sévère et la plus traînante est la

survenue de véritables ulcères cornéens qui peuvent exceptionnellement se perforer (120). L'existence d'un SGS expose, par ailleurs, à la survenue de kératite microbienne. Les ulcères aseptiques ou abcédés peuvent dans certains cas récidiver et progresser vers la cécité (118).

De façon beaucoup plus exceptionnelle, des manifestations ophtalmologiques extracornéo-conjonctivales peuvent s'observer au cours du syndrome de Sjögren : altérations du champ visuel, trouble de l'oculomotricité, nystagmus, ptôsis, trouble de la vision des couleurs, neuropathie optique, choroïdopathie, vascularites et hémorragies rétiniennes... (121).

Deux points différenciant les syndromes de Sjögren primitif (SGSp) des syndromes de Sjögren secondaire (SGSs) méritent d'être soulignés :

- Les syndromes secs oculaires associés au SGSp sont plus sévères que les formes liées au SGSs.
- Par ailleurs sur le plan évolutif, les formes liées au SGSp sont stables, tandis que celles associées au SGSs suivent une évolution parallèle à l'affection causale, avec la survenue possible de phase de quasi normalisation de la fonction lacrymale (122).



Figure. 15 : Xérophtalmie (118).

ii) Atteinte salivaire ou xérostomie :

L'infiltration lymphoplasmocytaire des glandes salivaires, en particulier des glandes sous-maxillaires et salivaires accessoires, provoque le tarissement de la sécrétion de la salive et l'apparition d'une xérostomie (09).

- Les signes fonctionnels :

Au stade initial, les signes fonctionnels sont souvent discrets, uniquement retrouvés grâce à un interrogatoire minutieux et orienté. Au cours de l'évolution de la maladie, ils se majorent et deviennent la source d'un important handicap fonctionnel, compromettant la qualité de vie des patients et retentissant sur leur psychisme.

La sécheresse orale continue appelée aussi xérostomie est le symptôme principal de l'atteinte des glandes salivaires. La xérostomie s'exprime par une sensation de bouche sèche, pâteuse gênant parfois la mastication, l'élocution et la déglutition des aliments secs. Elle peut obliger le patient à la prise répétée de gorgées de liquide en parlant ou en mangeant conduisant parfois à un véritable syndrome polyuropolydipsique (115).

A la phase ultérieure, le patient se plaint de difficultés pour avaler, d'un manque de stabilité de ses prothèses dentaires amovibles, d'une incidence accrue de caries, de brûlures chroniques de la muqueuse buccale, d'une intolérance aux aliments épicés ou acides, d'une incapacité à manger des aliments secs ou de parler de manière continue pendant quelques minutes (123). Le goût s'altère. L'état dentaire se détériore, les caries, l'usure précoce et la chute des amalgames aboutissent à l'édentation progressive (33).

Les patients sont aussi plus sujets à un reflux gastro-oesophagien en raison d'une évacuation ralentie de l'acide gastrique et la diminution de l'effet tampon de la salive (123).

- Les signes cliniques :

Comme les symptômes, les signes cliniques ont une grande variabilité interindividuelle et sont généralement non spécifiques. À l'examen clinique, la xérostomie se traduit par une atteinte des tissus mous, des tissus durs et des glandes salivaires (123).

Dans les formes les plus évoluées, la muqueuse buccale apparaît terne, parcheminée, ulcérée, recouverte d'un enduit gélatineux (33). La langue est rouge, dépauillée et fissurée (Figure 16), le lac de salive habituellement présent sur le plancher buccal est souvent inexistant (Figure 17), un écoulement absent ou peu abondant de salive opaque à l'ostium des canaux des glandes salivaires principales (124,125), un érythème généralisé ou en carte géographique de la muqueuse buccale.

L'infection candidosique est très fréquente dans le SGS ; elle pourrait atteindre 70% des patients et se présente sous différentes formes : candidose pseudomembraneuse aiguë (muguet), candidose érythémateuse (Figure 18), chéilite angulaire (perlèche), stomatite sous-prothétique (123).

Les malades atteints d'un SGS présentent un risque carieux élevé. Ces caries apparaissent sur des sites habituellement assez protégés (dents mandibulaires antérieures, région cervicale, limites d'obturations récentes). Les caries cervicales sont prédominantes et elles ressemblent à celles rencontrées chez les patients ayant eu une irradiation cervico-faciale (Figure 19) (125).



Figure. 16 : Langue sèche, partiellement dépauillée et fissuraire (123).



Figure. 17 : Absence de lac salivaire sur le plancher buccal antérieur (123).



Figure. 18 : Candidose érythémateuse (123).



Figure. 19 : Xérostomie, muqueuse buccale mate, collante et fragile avec présence de caries cervicales caractéristiques (123).

iii) Tuméfaction des glandes salivaires :

Environ un tiers des patients développe, au cours de la maladie, une tuméfaction des glandes salivaires ; le risque augmente avec la sévérité de la dysfonction glandulaire et l'inflammation. Les glandes salivaires peuvent présenter une tuméfaction le plus souvent bilatérale, symétrique, diffuse, ferme et non douloureuse ou parfois légèrement sensible (123), mais des poussées transitoires unilatérales ou asymétriques sont possibles (33).

Dans les formes précoces ou mineures, les glandes peuvent être discrètement indurées sans être tuméfiées. Les glandes submandibulaires sont parfois atteintes avant les glandes parotides (123).

La tuméfaction peut être récurrente avec des épisodes évoluant sur quelques semaines ou quelques mois ; dans d'autres cas, l'augmentation de volume est constante, avec peu ou pas de variation (123). Des hypertrophies d'apparition brusque sont possibles. Quand l'hypertrophie parotidienne devient fixe sans

épisode de régression, il faut craindre l'apparition d'un lymphome, l'échographie et l'IRM sont utiles dans cette situation (33,126).

Une sécrétion de couleur crème est parfois observée à l'ostium des canaux excréteurs ; ce liquide contient des lymphocytes avec quelques polynucléaires neutrophiles. La surinfection bactérienne est peu fréquente, le patient présente alors les symptômes et les signes d'une sialadénite aiguë (125,127). Elle peut être volumineuse au point de donner un faciès en poire, en écureuil ou en hamster. Le plus souvent, elle n'est décelée que par la palpation qui perçoit une glande ferme et lisse (33).

b) Autres manifestations glandulaires :

Le syndrome sec ne se limite pas aux glandes lacrymales et salivaires, l'ensemble des glandes exocrines est touché par le processus inflammatoire mais de façon moins fréquente, et comprend : les muqueuses génitales, la peau, les voies aériennes, les muqueuses digestives et exceptionnellement le pancréas.

i) Atteintes des voies aériennes :

L'atteinte des glandes exocrines des voies aériennes supérieures entraîne une réduction des sécrétions physiologiques. Le syndrome sec intéresse, ainsi le nez, la gorge et les oreilles (09).

Les signes fonctionnels sont : la sensation de nez sec, la formation de croûtes nasales, des épistaxis fréquentes et des douleurs pharyngées ; le sens de l'olfaction serait normal pour certains (09), altéré chez presque tous les patients pour d'autres. En ce qui concerne les oreilles, une baisse de l'audition est révélée par des études audiométriques dans 46% des cas, elle serait d'origine neurosensorielle. On trouve souvent une diminution de la formation de cérumen (09). Une surdité de transmission provoquée par l'obstruction de la trompe d'Eustache est décelée dans 14% des cas (128).

À l'examen, la sécheresse de la muqueuse nasale (xérorhinie) avec croûtes, de l'oropharynx, des cordes vocales, du conduit auditif externe est objective.

L'examen histologique de la muqueuse nasale prélevée par biopsie montre des lésions glandulaires tout à fait identiques à celles des glandes salivaires accessoires. La cotation semi-quantitative permet de constater que l'intensité des altérations est pratiquement la même dans les deux sites, autorisant ainsi l'utilisation de la biopsie de muqueuses nasales dans un but diagnostique (09).

La bronchite sèche, traduction de la dessiccation de la muqueuse bronchique, est responsable d'une toux persistante et se surinfecte souvent : les patients expectorent avec peine quelques crachats grisâtres (09).

Les pneumopathies aiguës étaient une cause de décès au cours du S.G.G (09). La formation de bouchons muqueux est responsable d'atélectasies dont la forme discoïde localisée, non évolutive, serait caractéristique du syndrome (09). La bronchoscopie montre une trachée inflammatoire, des bronches hypotoniques et rouges, les sécrétions sont très épaisses, rares, visqueuses, difficiles à aspirer. Parfois la sécheresse est totale. La biopsie peut retrouver l'atrophie de la muqueuse, la métaplasie canalaire des acini, l'infiltration lymphocytaire du chorion étouffant les éléments normaux du tissu glandulaire bronchique (09).

Les épreuves fonctionnelles respiratoires objectivent un syndrome obstructif retrouvé de façon assez régulière chez un tiers des patients porteurs d'un S.G.S (09).

ii) Atteintes des muqueuses cutanées et génitales :

La sécheresse vaginale et vulvaire existe dans 10% à 30% des cas même chez les femmes ménopausées, elle est responsable de prurit local et de dyspareunie (14, 129), elle justifie l'utilisation de lubrifiants locaux.

Environ 60% des patients se plaignent de sécheresse cutanée gênante. Dans un cas d'hypohydrose, une biopsie cutanée a révélé une infiltration dense de plasmocytes et de lymphocytes autour des glandes exocrines et des structures canalaire en nombre réduit. L'étude immuno-histochimique de la peau découvre des dépôts intra-épidermiques d'IgG chez 68% des sujets atteints de SGS primitif (09).

iii) Atteintes des muqueuses digestives :

1) Œsophage :

L'atteinte de l'œsophage au cours du SGS est très diversement appréciée.

Une œsophagite atrophique est parfois responsable d'une dysphagie (120).

Ce symptôme fréquent est causé souvent par la xérostomie (130).

La radiographie de l'œsophage est normale. Cependant, parfois le Transit oeso-gastro-duodéal met en évidence un rétrécissement post cricoïde ou des replis œsophagiens comparables à ceux que l'on décrit au cours du syndrome de Plummer Vinson (131). Ces lésions sont confirmées par l'endoscopie, qui permet également de constater l'existence d'une œsophagite atrophique ou d'une candidose isolée de l'œsophage (120).

2) L'estomac :

Les nausées, les douleurs épigastriques et la dyspepsie sont des plaintes fréquentes des patients avec SGS. A l'endoscopie la muqueuse gastrique est atrophique et peut avoir une apparence pavée (120).

Les analyses histologiques montrent une gastrite atrophique sans ou avec métaplasie intestinale .La lamina propria est infiltrée par des cellules essentiellement lympho-plasmocytaires. Les lymphocytes T prédominent dans les grands infiltrats. Beaucoup de patients ont une perte de fonction de la muqueuse gastrique sous forme d'hypochlorhydrie ou d'achlorhydrie de même qu'une

hypopepsinogénie et un taux de gastrine sérique élevé. Cela est généralement combiné à un bas taux sérique de vitamine B12 (132).

3) Intestin grêle :

Plusieurs auteurs ont rapporté des carences nutritionnelles dans le cadre d'un possible syndrome de malabsorption (133). Des études récentes ont montré que l'incidence de la maladie coeliaque était dix fois plus fréquente dans le SGS que dans la population générale (4.5/100 vs 4.5–5.5/1000) (134). Il est donc possible que le syndrome de malabsorption ne soit pas la conséquence d'un SGS mais celle d'une maladie coeliaque méconnue qui devrait être recherchée par le dosage des anticorps anti-transglutaminases tissulaire dont le rendement diagnostique est bon (135).

4) Pancréas :

Une pancréatite aiguë peut se retrouver chez environ 1% des patients. Les atteintes pancréatiques sont essentiellement latentes avec une fréquence estimée de 33 à 50% des patients. Les études ont montré surtout une insuffisance pancréatique infra-clinique (136). Les épreuves à la sécrétine montrent avec une fréquence variable une réduction du volume globale de la sécrétion et de la teneur en bicarbonate (120).

Des anticorps contre l'épithélium des canaux pancréatiques peuvent être retrouvés chez 33% des patients (137). Avec l'infiltration mononucléaire histologique, un mécanisme auto-immun de l'atteinte pancréatique est postulé.

Le pancréas endocrine n'est pas touché (09).

c) **Manifestations Extra-glandulaires :**

Dans le SGS, on observe des atteintes viscérales et des anomalies biologiques qui peuvent être révélatrices, posant alors un problème diagnostique. Ces atteintes sont révélatrices dans 25% des cas et peuvent précéder le syndrome sec de

plusieurs années. A l'inverse, celle-ci peuvent compliquer l'évolution d'un SGS et devraient être dépistées. Ces manifestations sont parfois très gênantes et la qualité de vie des patients est altérée (09).

Les manifestations extra-glandulaires sont fréquentes, touchant 70% environ des malades. Elles sont parfois graves et mettent en jeu le pronostic vital. Leur diversité fait du SGS une véritable maladie de système (56).

Schématiquement ces manifestations extra glandulaires sont la conséquence de deux types de mécanismes (120) :

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

Parmi les symptômes généraux, l'asthénie est une plainte très fréquente et presque constante. Cette asthénie est souvent profonde et isolée sans être associée à un autre signe général (pas d'amaigrissement, pas de fièvre). Sa pathogénie n'est pas bien établie, mais elle pourrait être secondaire à des troubles du sommeil dû à la xérostomie ou encore en relation avec une inflammation chronique. Une hypothyroïdie, qui doit être exclue pourrait être une autre explication (138).

La fatigue est, entre autres, un symptôme de la dépression. Dans une étude, il a été constaté qu'après avoir traité la dépression, l'asthénie physique et psychique s'est améliorée de façon significative. Il a été montré également que la fatigue est un bon indicateur de l'activité du SGS (139). Cette asthénie est parfois associée à un tableau de polyalgique comparable à un syndrome fibromyalgique (140).

Le terme de SAPS : « Syndrome Asthénie Polyalgies Sécheresse » est proposé pour nommer les symptômes présentés par ces patients qui n'ont pas de critères immunologiques du SGS. Ces patients n'ont aucun risque de complication systémique et en particulier de lymphome. Il existe des points communs entre SAPS et fibromyalgie. L'origine de ce SAPS est pour l'instant inconnue (94).

Contrairement au SGS, il n'y a pas d'anomalies auto-immunes. Dans certains cas, l'origine pourrait être au moins en partie psychosomatique.

i) Atteinte du Système Locomoteur :

1) Manifestations articulaires :

Elles sont présentes dans 75% des cas, il s'agit souvent de polyarthralgies à caractère inflammatoire. On retrouve le plus souvent une polyarthrite distale, bilatérale et symétrique touchant notamment les interphalangiennes proximales, les métacarpophalangiennes, les poignets, parfois les grosses articulations, de rythme inflammatoire avec notamment un dérouillage matinal. La constatation d'authentiques lésions de synovite est rare (12, 120).

Fait essentiel dans le SGS primitif, cette polyarthrite n'est pas érosive ni destructrice. Elle répond souvent aux anti-paludéens de synthèse (120).

Dans la plupart des cas, le facteur rhumatoïde est présent. Une déformation de type Jaccoud est possible. Sur les radiographies on trouve une ostéoporose juxta-articulaire (89), parfois un discret pincement de l'interligne, mais jamais d'érosion ni de destruction, ce qui permet d'établir la différence entre les manifestations articulaires du SGS primitif et celles d'une Polyarthrite Rhumatoïde associée à un SGS (09).

2) Manifestations musculaires :

L'atteinte musculaire est plus rare touchant environ 10% des patients et se limite en règle à des myalgies avec une sensation de faiblesse musculaire et

d'asthénie, sans déficit musculaire, ni myolyse biologique, en dehors bien sûr des cas de syndrome de chevauchement syndrome de Gougerot Sjogren–dermato–polymyosite (12,120).

Chez certains patients, les douleurs sont plus diffuses, non systématisées, sans phénomène objectif et réalisent un tableau proche de la fibromyalgie

d'autant plus que l'on retrouve à l'examen des points de fibromyalgie : douleurs à la pression des insertions tendineuses (56).

Les activités enzymatiques sont le plus souvent normales, l'électromyogramme montre dans certains cas des potentiels brefs et polyphasiques. Les anomalies histologiques les plus habituellement observées sont l'atrophie et l'inégalité de taille des fibres, l'atrophie des fibres de type II, des infiltrats inflammatoires, la désorganisation des mitochondries (30,31).

Enfin l'atteinte musculaire caractéristique du SGS ne devra pas être confondue avec la faiblesse musculaire due à l'hypokaliémie que l'on observe parfois au cours de l'acidose tubulaire rénale (30, 31,120).

ii) Manifestations respiratoires :

L'atteinte respiratoire au cours du SGS est classiquement plus rare et moins sévère dans le SGS primitif que dans le SGS secondaire. Elle est parfois révélatrice de la maladie. Sa fréquence très diversement appréciée, en fonction des méthodes utilisées pour la détecter (135). Une atteinte pulmonaire cliniquement significative affecte moins de 10% des patients. En revanche, le scanner thoracique détecte des anomalies pulmonaires chez 30 à 60% des patients n'ayant aucune plainte respiratoire et des anomalies des épreuves fonctionnelles respiratoires peuvent être observées chez 75% des patients. (141)

Le diagnostic de l'atteinte pulmonaire au cours du SGS nécessite la pratique d'un lavage broncho–alvéolaire ainsi qu'au recours à la biopsie pulmonaire

chirurgicale dans de rares cas.

Les atteintes respiratoires spécifiques au cours de ce syndrome sont les suivants

1) Atteintes des voies aériennes supérieures :

L'atteinte des voies aériennes supérieures au cours du SGS est fréquente mais mal décrite. Elle se manifeste par une sécheresse nasale et une rhinite croûteuse. Des infections récidivantes des voies aériennes supérieures, une altération de l'odorat et du goût, des épistaxis, une perforation de la cloison nasale, une sinusite chronique, des otites récidivantes en rapport avec une obstruction chronique de la trompe d'Eustache, peuvent également survenir. Une hypoacousie possiblement en rapport avec des altérations d'origine auto-immune de l'épithélium cochléaire, peut compliquer le tableau ORL de la maladie. L'atteinte laryngée peut être au premier plan du tableau clinique (142).

2) Atteintes des voies aériennes inférieures :

On distingue une atteinte des voies aériennes proximales et une autre des voies aériennes distales, cependant l'atteinte histologique des premières a été relativement peu étudiée dans le SGS. La réalisation de biopsies bronchiques et tranbronchiques a fréquemment montré une infiltration par des mastocytes et des neutrophiles associée à des altérations épithéliales bronchiques. Le rôle de cette infiltration lymphocytaire dans la genèse des symptômes respiratoires est incertain. En effet, l'infiltration lymphocytaire est similaire chez les sujets symptomatiques ou non (143).

L'atteinte des bronchioles est rarement au premier plan sur les biopsies pulmonaires des patients atteints de SGS. Elle est retrouvée dans 2 cas sur 12 dans la série de Deheinzelin (144). Dans la série d'Ito, l'atteinte bronchiolaire est l'anomalie principale chez 4 patients sur 33, et une anomalie associée chez 4

autres patients, soit 8 patients sur 33 (25%) (145). Quatre types de lésions

histologiques des bronchioles peuvent s'observer au cours du SGS mais aucune n'est spécifique du SGS :

- **Bronchiolite folliculaire** : c'est l'atteinte la plus fréquente dans le contexte de SGS. La lumière des bronchioles est comprimée par des follicules lymphoïdes hyperplasiques développés dans la paroi bronchiolaire. La bronchiolite folliculaire est parfois associée à une pneumopathie interstitielle lymphocytaire (LIP).
- **Bronchiolite lymphocytaire** : elle se caractérise par une infiltration lymphocytaire sans formation de follicules et s'observerait particulièrement au cours du SGS (146).
- **Bronchiolite constrictive** : (également appelée bronchiolite oblitérante) : il existe une destruction de la paroi bronchiolaire avec une disparition de la lumière qui est parfois totale, la bronchiole étant remplacée par une cicatrice fibreuse. Ce type d'atteinte est exceptionnel au cours du SGS primitif et est classique mais très rare dans la forme secondaire du SGS (147).
- **Bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée**. Ici, les espaces aériens sont obstrués par du tissu conjonctif cellulaire peu dense développé à partir de la bronchiole terminale. La présentation clinique, fonctionnelle et respiratoire n'est pas celle d'une maladie des voies aériennes mais plutôt celle d'une pathologie parenchymateuse avec radiographiquement des opacités alvéolaires (Figure 20) (148), et fonctionnellement un trouble ventilatoire restrictif. Ce type d'atteinte est rare au cours du SGS (149).

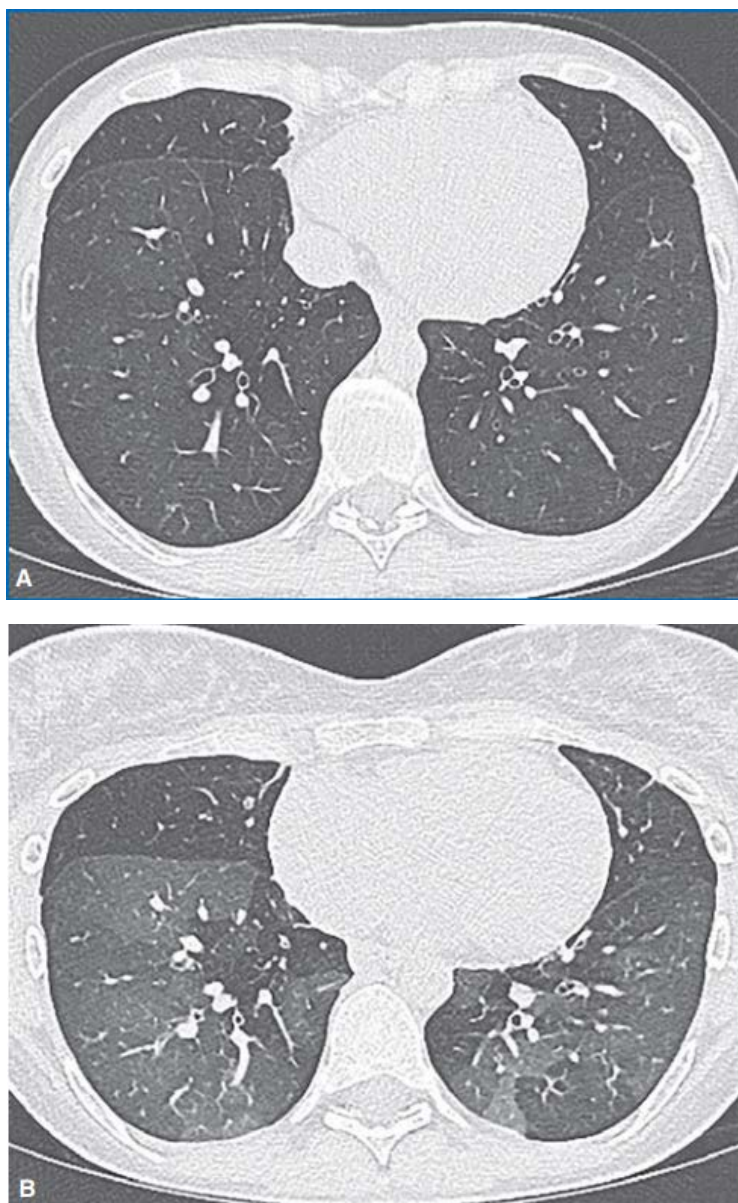


Figure. 20 : Bronchiolite oblitérante chez une patiente de 26 ans présentant un syndrome de Gougerot-Sjögren. Hétérogénéité de densité des poumons réalisant un aspect de poumon en mosaïque en inspiration (Figure 20 A), plus marquée en expiration (Figure 20 B) en raison de l'association d'un trappage (148).

Les explorations fonctionnelles respiratoires retrouve plusieurs anomalies, le plus fréquemment retrouvé est un trouble ventilatoire obstructif avec une diminution des débits expiratoires, mesurés à bas volume pulmonaire, au dessous de 75% de la valeur théorique (150). Une hyperréactivité bronchique peut être détectée chez environ 50 % des patients atteints de SGS par un test à la métacholine (151). L'existence d'une sécheresse de la muqueuse bronchique n'a jamais été objectivement démontrée dans le SGS. L'étude de la clairance mucociliaire a été proposée comme un test fonctionnel pour explorer la sécheresse bronchique. Une diminution de la clairance mucociliaire (mesurée par une scintigraphie de ventilation) a été observée chez des patients symptomatiques, atteints d'un SGS primitif ou secondaire, avec une bonne corrélation entre le degré d'atteinte de la clairance et le degré d'atteinte de la sécrétion salivaire (152).

La réalisation systématique de scanners thoraciques confirme la grande fréquence des anomalies bronchiques au cours du SGS. L'étude systématique des patients, sans sélection préalable de signes d'appel respiratoires, montre des épaississements des parois bronchiques chez 8 % à 22 % des patients, des dilatations des bronches chez 6 % à 38 %, et des nodules bronchiolaires chez 6 % à 23 % des patients (150).

L'atteinte des voies aériennes est très fréquente tant au plan fonctionnel que sur l'imagerie, mais il s'agit le plus souvent d'anomalies n'ayant pas ou peu de conséquences cliniques. On peut cependant parfois observer une toux qui est une manifestation fréquente au cours du SGS, pouvant affecter 10 à 50 % des patients. Il s'agit d'une toux sèche, qui peut précéder le diagnostic de SGS de plusieurs années. Habituellement attribuée à la sécheresse de la muqueuse bronchique, les mécanismes en sont à la fois multiples et mal compris (150,153).

Les infections respiratoires récidivantes constitueraient une complication

fréquente du SGS, 10 % à 35 % des patients atteints de SGS présentant des bronchites ou des pneumopathies à répétition (153). Il s'agit d'une manifestation spécifique car le SGS n'est pas associé à une plus grande fréquence des infections en dehors de la sphère ORL. Ces infections sont généralement attribuées au dessèchement trachéobronchique mais il n'y a pas eu d'étude spécifique et il est probable que des anomalies de l'immunité locale soient mises en jeu. Comme pour la toux, la démarche diagnostique à la recherche d'une cause autre que le SGS doit être systématique, tout particulièrement pour ce qui concerne le reflux gastro-œsophagien et la recherche de foyers infectieux dentaires (parodontopathie favorisée par la sécheresse buccale) ou ORL.

Des dilatations des bronches sont fréquemment détectées sur le scanner au cours du SGS. La fréquence des dilatations des bronches symptomatiques est mal connue et semble moins fréquente que dans la polyarthrite rhumatoïde (154).

3) Pneumopathies infiltrantes diffuses :


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. Deheinzelin et coll. rapportent une grande variété de lésions anatomopathologiques sur les biopsies pulmonaires de patients atteints de SGS et présentant une pneumopathie interstitielle diffuse : bronchiolite folliculaire, LIP, fibrose pulmonaire avec nid-d'abeilles. La présence de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires est également rapportée chez près de 10 % des patients (155).

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 (157).

Comme dans d'autres types de connectivites, différents modes de présentation radio-clinique sont possibles, qui peuvent être séparés en fonction de la chronologie de l'atteinte (157).

On trouve :

 **Pneumopathie subaiguë** : évoluant sur plusieurs semaines ou plusieurs mois ; Ce type d'atteinte peut être révélateur du SGS. L'aspect radiologique peut être évocateur d'une pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) en mettant en évidence des opacités en verre dépoli à prédominance sous pleurale et postérieure, avec des signes de fibrose d'étendue variable (réticulations sous pleurales, parfois zones de nid d'abeilles) (Figure 21). L'évolution est parfois très lente, sur de nombreuses années. La différenciation avec une LIP (Figure 22) est souvent difficile en l'absence de biopsie pulmonaire chirurgicale. Plus rarement, l'imagerie est évocatrice d'une pneumopathie interstitielle commune avec des lésions en nid-d'abeilles à distribution périphérique sous-pleurale

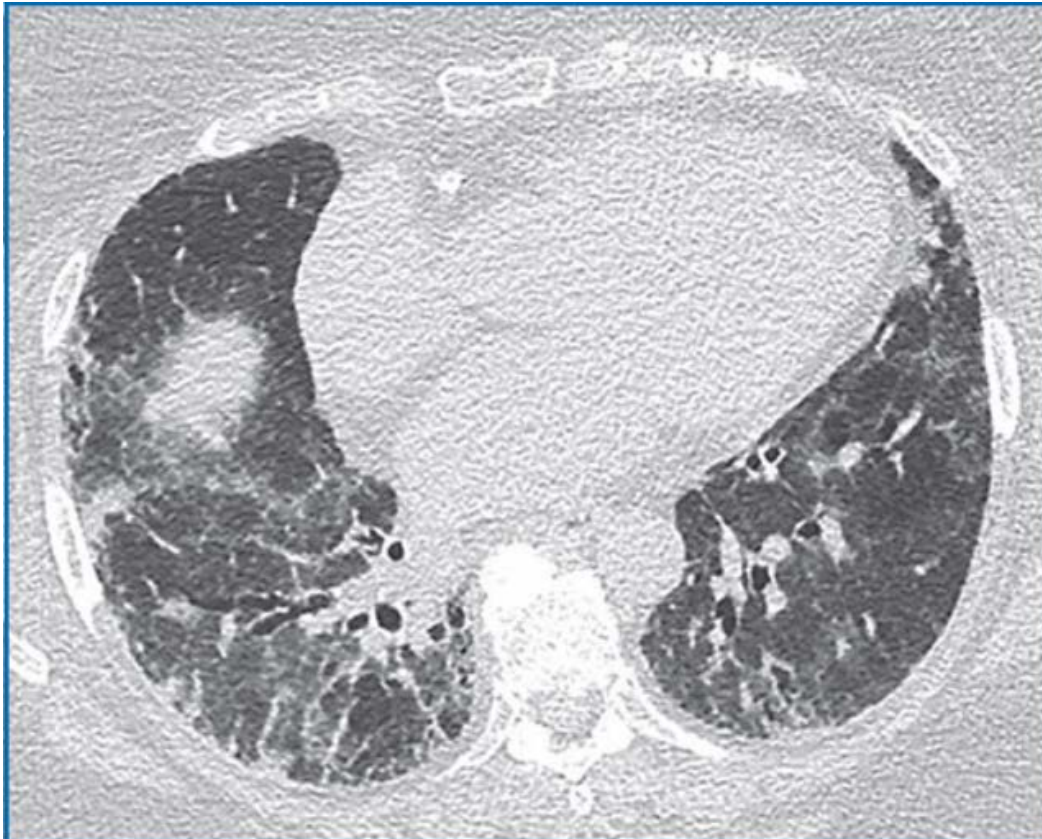


Figure. 21 : PINS fibrosante chez une patiente de 73 ans présentant un syndrome de Gougerot-Sjögren. Coupe transversale passant par les bases, montrant des Infiltrats réticulaires, en verre dépoli et bronchectasies par traction (148).



Figure. 22:LIP lymphocytaire chez une patiente de 53 ans présentant un syndrome de Gougerot-Sjögren. Infiltrats en verre dépoli et lésions kystiques associées à un épaissement des parois bronchiques signant une bronchopathie associée (148).

- ✚ **Pneumopathie interstitielle lymphocytaire (LIP)** : avec la bronchiolite folliculaire et l'alvéolite lymphocytaire, la LIP constitue une des formes pulmonaires de la lymphoprolifération pulmonaire qui accompagne le SGS. La LIP est une pneumopathie infiltrante rare et mal caractérisée. Le diagnostic de certitude nécessite une biopsie pulmonaire montrant l'infiltration lymphoplasmocytaire du tissu interstitiel et des cloisons alvéolaires, associées à des follicules lymphoïdes avec parfois des centres germinatifs. Des granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires, des zones de pneumopathie envoie d'organisation peuvent également être observés (154).
- ✚ **Kystes pulmonaires** : L'existence de lésions kystiques pulmonaires a été associée à la LIP par Ichikawa et coll. en 1994 (155) mais il semble que les kystes puissent s'observer au cours du SGS en dehors d'une LIP. Les kystes sont uniques ou multiples, de taille variable (5 mm à plus de 10 cm), avec une paroi fine ou indiscernable et contiennent parfois des calcifications (Figure 23).

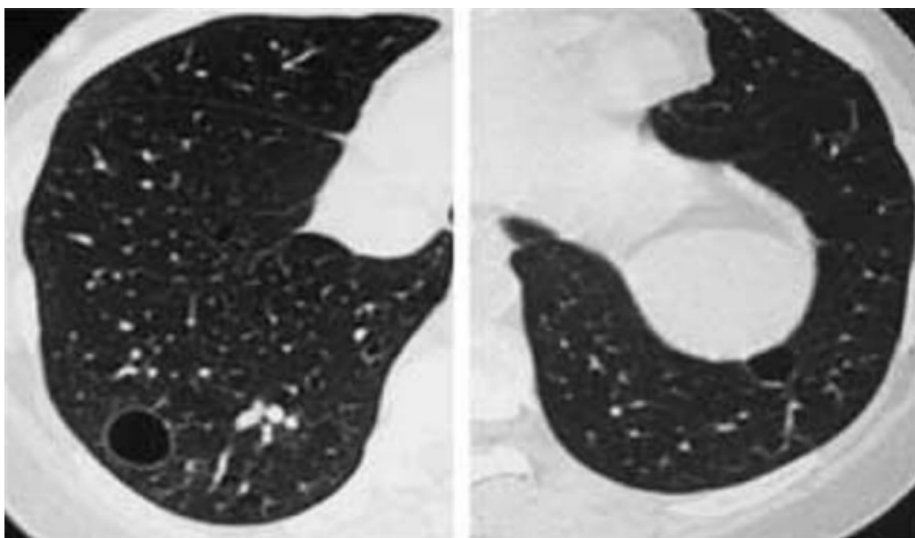


Figure. 23 : Kystes des deux lobes inférieurs chez une patiente présentant un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (158).

- ✚ **Amylose pulmonaire** ; Les dépôts amyloïdes pulmonaires, constitués de chaînes légères ou de protéine AA, le plus souvent localisés au poumon, avec ou sans lymphome associé, et exceptionnellement associés à une amyloïdes systémique (156), peuvent compliquer le SGS. L'aspect radiographique le plus fréquent est celui de nodules pulmonaires multiples, souvent associés à des lésions kystiques comme évoqué au paragraphe précédent.
- ✚ **Lymphomes pulmonaires** ; Les lymphomes B sont une complication redoutable du SGS qui affecte 5 % des patients au cours de leur vie. Dans leur grande majorité, il s'agit de lymphomes B de la zone marginale (60 %), extraganglionnaires du MALT (75 % des cas), de faible grade de malignité mais pouvant évoluer vers un lymphome de haut grade de malignité. Ils sont localisés dans les glandes salivaires dans 60 % des cas. L'évolution est habituellement lente, avec une survie de 90 % à 5 ans. La localisation pulmonaire, primitive ou secondaire, s'observe dans 20 % des cas (Figure 24). Sa morphologie peut être similaire à celles rencontrées au cours de processus lymphoprolifératifs bénins. Il peut prendre la forme d'un ou plusieurs nodules, masses ou condensations pulmonaires s'associant à un verre dépoli (159). Il peut dans de rares cas s'associer à une amylose. Plus généralement, la majoration d'une lésion nodulaire alors que le traitement est efficace sur les autres lésions doit attirer l'attention. L'évolution d'une lésion nodulaire doit être étudiée comparativement aux examens les plus anciens et pas uniquement comparativement à l'examen le plus récent (148).

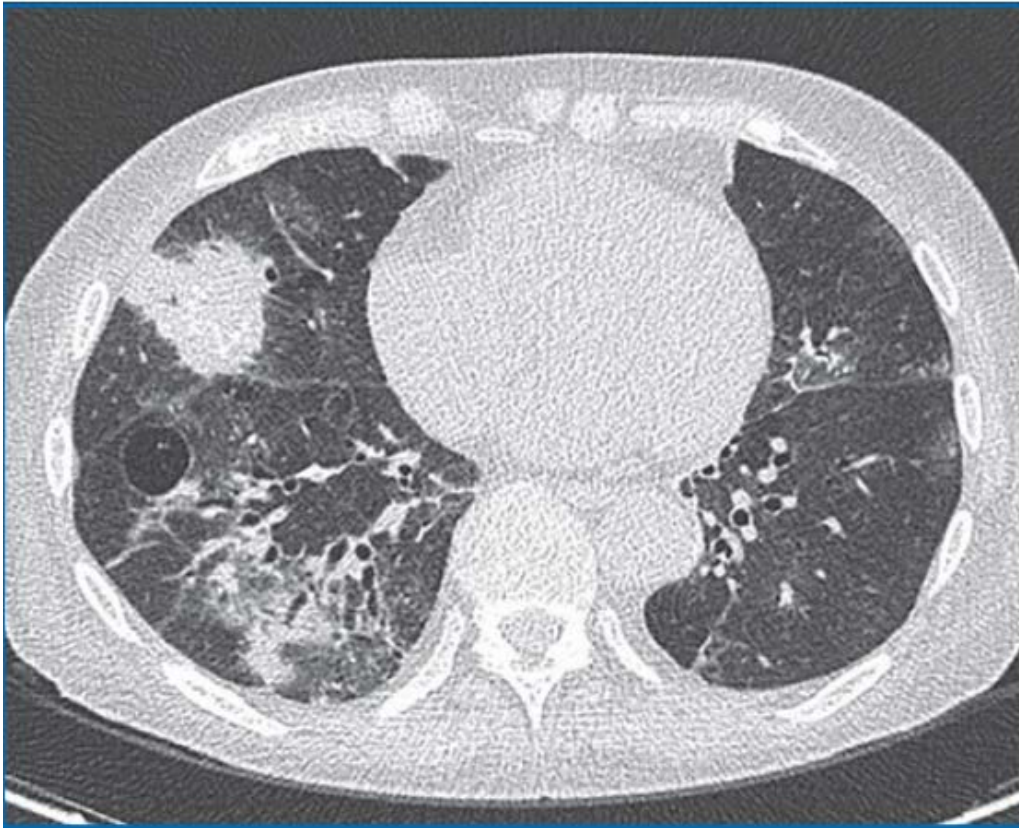


Figure. 24: Lymphome pulmonaire compliquant un syndrome de Gougerot–Sjögren chez une patiente de 66 ans, se présentant sous la forme d’une masse à contours irréguliers dans le lobe moyen (148).

4) Atteintes diverses :

A titre tout à fait exceptionnel, d’autres lésions pulmonaires ont été décrites au cours du SGS, elles ne sont vues pratiquement que dans les formes secondaires. Les atteintes pulmonaires suivantes ont été signalées : amyloïdes, vasculite pulmonaire avec hypertension artérielle pulmonaire, atélectasies et bronchiectasies, bulles multiples, pseudolymphome endobronchial. Les autres manifestations respiratoires telles que les pleurésies avec ou sans épanchement sont rares (157).

iii) Manifestations neurologiques :

1) Atteinte du système nerveux périphérique :

L’atteinte du système nerveux périphérique (SNP) du SGS est de description très ancienne puisqu’elle était déjà signalée par Sjogren en 1935. Sa fréquence

varie de 10 jusqu'à 50% des patients si l'atteinte neurogène périphérique est systématiquement recherchée (160). En dehors de la mononévrite multiple, l'atteinte du SNP est le plus souvent bénigne, lentement progressive et peut parfois précéder le diagnostic de plusieurs années. La plupart des auteurs considèrent qu'elle est liée à une vascularite du vasa nervorum (120).

Quatre types d'atteinte neurogène périphérique ont été décrits :

- La polyneuropathie sensitivomotrice, manifestation de loin la plus fréquente retrouvée dans 60% des atteintes nerveuses périphériques (108). Il s'agit d'une polyneuropathie axonale distale symétrique sensitivomotrice ou sensitive pure, se limitant à une hypoesthésie ou à des paresthésies des extrémités en chaussette ou en gants avec aréflexie et diminution des différentes sensibilités objectives. Un déficit moteur discret est parfois associé (120).

La neuronopathie sensitive, décrite comme la deuxième atteinte périphérique au cours du SGS primitif, est la plus caractéristique (162). Elle est la conséquence d'une infiltration lymphocytaire des ganglions et racines dorsales et reproduit un tableau clinique voisin de la neuropathie de Denny Brown : il s'agit d'une atteinte purement sensitive, proximale et asymétrique, touchant la sensibilité profonde, accompagnée de paresthésies douloureuses. Elle s'associe volontiers à une atteinte du système nerveux végétatif (pupille d'Addie, hypotension orthostatique, anhidrose) ou une neuropathie sensitive trigémينية. Le diagnostic électrophysiologique est difficile car l'examen électrique standard peut être normal, alors qu'il existe des altérations des potentiels d'action des nerfs sensitifs et du réflexe H (163).

- Plus rares, la mononévrite multiple est d'expression beaucoup plus sévère, responsable de déficit moteur pouvant toucher différents territoires des

quatre membres. Cette mononévrite multiple est très souvent associée à des manifestations cutanées de vascularite et sur le plan biologique à une cryoglobulinémie mixte (164).

- L'atteinte des nerfs crâniens, souvent multiples et récidivante, n'a été rapportée que dans quelques cas. Tous les nerfs crâniens peuvent être touchés. L'atteinte du trijumeau uni- ou bilatérale, est la plus fréquente (20% des atteintes neurogènes périphériques de la maladie), suivie par l'atteinte faciale et l'atteinte oculomotrice (120).

Des cas de polyradiculonévrites chroniques, de neuropathies dysautonomiques et du syndrome du canal carpien ont été rapportés au cours du SGS primitif (164,165). La paralysie périodique hypokaliémique est une complication rare au cours du SGSp, elle n'était rapportée que dans une vingtaine de cas. Elle est le plus souvent révélatrice de l'affection (166).

2) Atteinte du système nerveux central :

Les manifestations neurologiques centrales (SNC) sont extrêmement variées et aucune n'est caractéristique. Leur fréquence varie entre 20 et 25% des cas (164-167) et leur pathogénie demeure inconnue. La vascularite constitue le mécanisme le plus souvent évoqué, mais un processus auto-immun a été également proposé (168). Dans près de 60 %, elles sont associées à une neuropathie périphérique (164,167).

Par ailleurs, les critères diagnostics ne sont pas uniformes. Certaines études ont inclus par exemple des patients avec SGS secondaire à un lupus érythémateux systémique et/ou avec des facteurs confondants qui augmentent le risque de maladie cérébro-vasculaire comme le diabète, l'hypertension et l'hyperlipidémie. Des facteurs pouvant être associés à une maladie psychiatrique comme des maladies thyroïdiennes ne sont pas prises en compte par tous les auteurs. Ce

dernier point est particulièrement important puisque les endocrinopathies auto-immunes touchant notamment la thyroïde sont associées dans le syndrome de Sjögren (169).

Il convient pourtant de rechercher un SGS au cours d'une atteinte neurologique centrale. Elle réalise des tableaux variés tels : des déficits focalisés récidivants, des méningo-encéphalites aseptiques récurrentes ou des manifestations médullaires (myélite transverse ou myélopathie progressive). L'atteinte encéphalique est fréquente et se traduit par un déficit, le plus souvent progressif, sensitif et/ou moteur d'un hémicorps. L'installation du déficit peut être aiguë mimant un accident vasculaire ischémique. L'atteinte médullaire peut se présenter sous forme de myélopathie chronique, myélite transverse, syndrome de Brown-Sequard ou hémorragie sous arachnoïdienne spinale. Des atteintes du tronc cérébral ou du cervelet comme un nystagmus, une ophtalmoplégie internucléaire, une paralysie de la latéralité, un syndrome cérébelleux ont été rapportées. Des cas de névrite optique, parfois révélatrices, ont été décrits au cours du SGSp posant le diagnostic différentiel avec la sclérose en plaques (169).

Alexander a insisté sur un aspect clinique qui mime la sclérose en plaque avec des atteintes multifocales, transitoires mais récurrentes. La résonance magnétique nucléaire est l'examen le plus sensible pour détecter des anomalies parfois infracliniques comparables à celles observées dans la sclérose en plaques (09, 170).

L'IRM peut révéler des anomalies méconnues par le scanner visualiser des lésions médullaires (Figure 25, 26 et 27). Il s'agit d'hypersignaux en séquences pondérées en T2, localisés dans la substance blanche sous corticale et péri-ventriculaire mais aussi les noyaux gris centraux et le cortex cérébrale. La prise de contraste est rare. L'IRM ne semble pas être corrélée à la clinique et peut être

normale malgré une atteinte patente. L'angiographie cérébrale est rarement réalisée mais serait le plus souvent normale (169). Des examens par SPECT (Single photon emission computed tomography) ont été effectués chez des patients ayant des manifestations neuropsychiatriques et une IRM normale. Chez 81% de ces patients, cet examen était anormal essentiellement au niveau temporal. Ceci suggère une anomalie de perfusion sans changements structurels pouvant être responsable de certaines manifestations cliniques (171).

Une altération des fonctions cognitives a été noté par plusieurs équipes et se traduit par des difficultés mnésiques, des troubles de la concentration et de l'attention sans troubles praxiques ou phasiques associés. Ces troubles sont peu spécifiques et peuvent être expliqués par la présence d'un syndrome dépressif, qui est justement très fréquent au cours du SGSp (172). Quelques cas de syndrome démentiel ont été décrits (170).

Les manifestations psychiatriques sont très fréquentes au cours du SGSp lorsqu'elles sont recherchées de façon systématique : 60 à 100% des patients. Il s'agit de troubles névrotiques tels : un syndrome dépressif, anxiété et hypochondrie. Des cas d'hystérie ont été rapportés (12).



Figure. 25 : IRM médullaire en séquence T2, coupe sagittale : multiples lésions en hypersignal au niveau bulbaire et sur la longueur de la moelle cervicale (173).

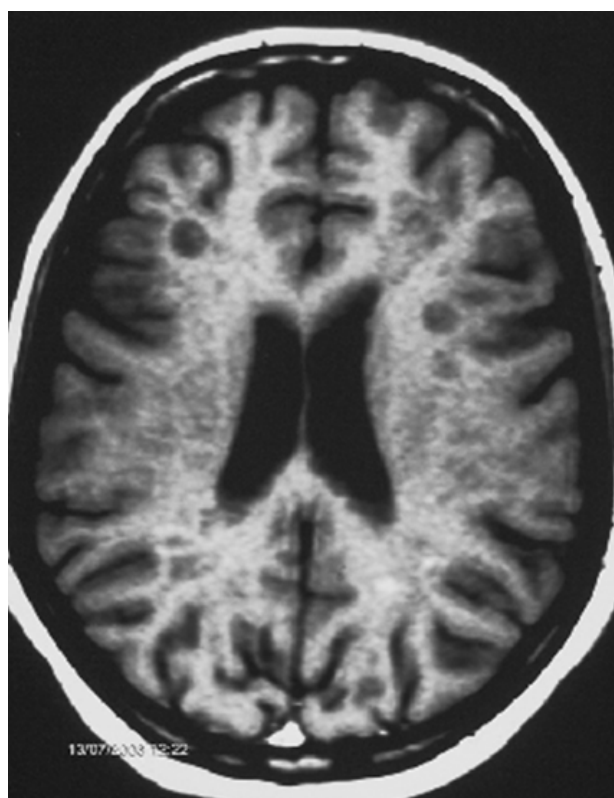


Figure. 26 : IRM encéphalique en coupe axiale: lésions multiples en hyposignal T1 (trous noirs) au niveau de la substance blanche périventriculaire et juxtacorticale (173).

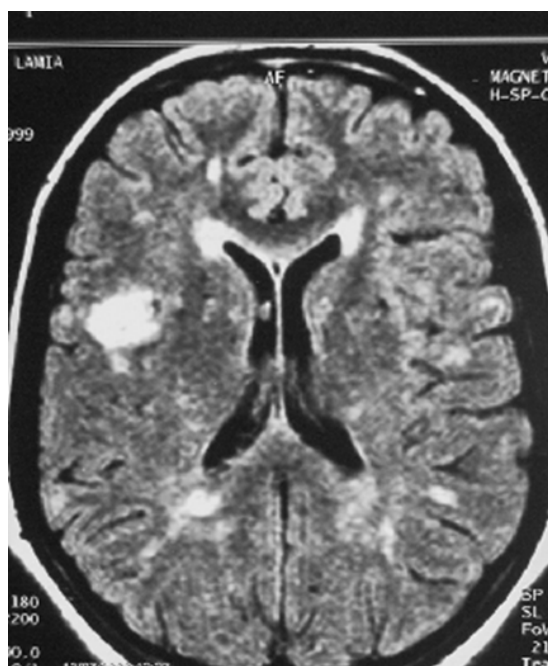


Figure. 27 : IRM cérébrale en séquence T2, coupe axiale : hypersignaux multiples de taille et de topographie variables (173).

iv) Manifestations psychiatriques :

Les manifestations psychiatriques sont fréquentes mais rarement graves. Une étude rigoureuse menée par Malinow et l'équipe d'Alexander (33) trouve des anomalies psychiatriques chez 25 patients sur 40 porteurs d'un SGS, soit 62,5%. Il s'agit surtout de syndrome dépressif atypique ou de névrose à tendance dépressive, confirmées par les résultats du MMPI (174). Des anomalies de la série cognitive sont également notées—difficultés de concentration, altération de la mémoire, baisse des performances intellectuelles, réalisant un tableau proche d'une démence, voire d'un syndrome d'Alzheimer chez le sujet âgé (33). Cependant, si ces symptômes sont classiquement fréquents, ils restent le plus souvent bénins, ce qui contraste avec la gravité des psychoses observées au cours d'autres connectivites, comme le lupus érythémateux systémique par exemple. Une étude utilisant le questionnaire SCL-90 confirme le caractère relativement modérée des anomalies psychopathologiques, qui pourraient en fait être plutôt secondaires

aux symptômes invalidants que constituent, les douleurs, la fatigue et la sécheresse (175).

v) Manifestations rénales :

On peut observer au cours du S.G.S une atteinte tubulaire, probablement fréquente, et des lésions glomérulaires certainement exceptionnelles (33).

1) Tubulopathie :

Il s'agit d'une atteinte tubulaire distale qui se traduit par deux ordres de symptômes : l'hyposthénurie et l'acidose tubulaire. La fréquence de l'acidose tubulaire rénale est de 20 à 26% à 33% (09). La tubulopathie est l'apanage des syndromes de Gougerot-Sjogren isolés avec localisations viscérales diverses et nombreux anticorps. Le purpura hyperglobulinémique est particulièrement fréquent, retrouvé même dans 5 cas de néphropathies sur 6 (09). Les mécanismes invoqués sont l'hyperglobulinémie, l'éclosion de protéines monoclonales ou une inflammation d'origine immunologique comme le laisse penser la découverte de complexes immuns, d'IgG et de C3 dans la membrane basale des tubules (09).

En fait, dans une revue récente de 471 patients, une atteinte rénale cliniquement parlante n'était retrouvée que dans 10 cas (42%). Dans tous les cas (33), il s'agissait d'une néphropathie interstitielle, associée 2 fois à une atteinte glomérulaire. L'atteinte est liée à l'infiltration lymphocytaire polyclonale interstitielle (Figure 28) (33).

✚ Les *troubles de la concentration urinaire* se traduisent par l'émission d'urines matinales de concentration basse, même après restriction hydrique. Une polyurie et une polydipsie réalisant un diabète rénal insipide peuvent s'installer (33).

✚ *L'acidose tubulaire rénale type 1* est, le plus souvent, sans aucune traduction clinique ni biologique. Parfois, la tubulopathie devient patente ? Les anomalies

du culot urinaire sont mineurs : proteinurie faible, toujours inférieurs à 0,50g/24h, quelques cylindres granuleux ou hyalins. Mais ce sont les désordres ioniques qui retiennent l'attention (acidose hyperchlorémique), alors que la filtration glomérulaire est normale. Cette tubulopathie distale peut se compliquer d'hypokaliémie, dont le signe révélateur est une faiblesse musculaire sévère, et d'anomalies du métabolisme phosphocalcique : baisse de la réabsorption tubulaire du phosphore, hypercalciurie, ostéomalacie dont plusieurs cas responsables de douleurs osseuses sont signalés au cours du S.G.S (33). L'acidose tubulaire distale est habituellement bien tolérée et stable. Néanmoins, des formes graves ont été rapportées au cours desquelles l'insuffisance rénale majeure nécessite le recours à l'hémodialyse. Avant cette thérapeutique extrême, la néphropathie interstielle réagit favorablement à la corticothérapie (09). Parfois, la tubulopathie devient globale : un trouble de la réabsorption des bicarbonates apparaît (acidose tubulaire de type 2) ou bien un syndrome de Fanconi se constitue (33).

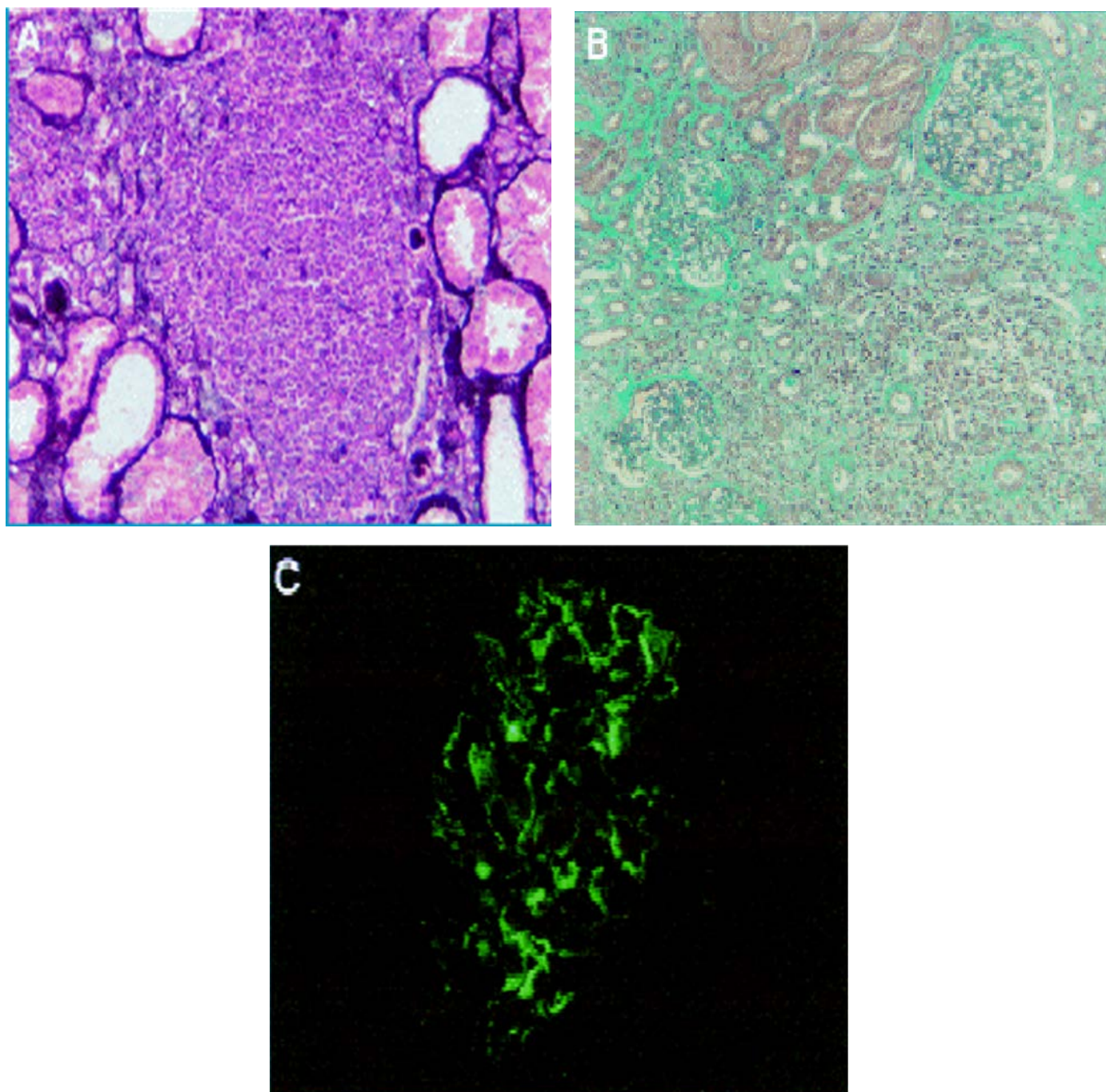


Figure. 28 : Lésions histologiques rénales du syndrome de Gougerot Sjögren :

A : infiltrat interstitiel pseudonodulaire avec prédominance de cellules mononuclées (SGS associé à un lupus érythémateux disséminé). **B :** infiltrat plus modéré avec zones de fibrose interstitielle (SGS primaire). **C :** lésions glomérulaires avec dépôts extramembraneux d'IgG (SGS secondaire).

2) Glomérulopathie :

En l'absence de maladie lupique, quelques cas de glomérulopathies directement imputables au sgs ont été rapportés(33). Elles sont le plus souvent liées à la présence de cryoglobulines et peuvent être rapprochées des glomérulopathies par cryoglobulinémie liées au virus de l'hépatite C. Elles comportent une insuffisance rénale d'installation subite et une protéinurie. La biopsie rénale découvre un aspect de glomérulonéphrite membranoproliférante, avec parfois des images en croissant (33). Ce tableau de glomérulonéphrite est sensible aux immunosuppresseurs et au rituximab (33).

vi) Atteinte vasculaire :

1) Phénomène de Raynaud :

Dans les SGS primaires, 13 à 30% des patients ont un phénomène de Raynaud (176).

Le syndrome de Raynaud est fréquent et il est le plus souvent d'apparence bénigne. Il doit attirer l'attention quand il est d'apparition tardive, asymétrique, et de topographie "aberrante" (pieds, oreilles, nez). Des nécroses et des ulcérations en "carte de géographie" sont très évocatrices de vasculopathie thrombosante et elles sont de mauvais pronostic. Elles sont rares sauf en cas de cryoglobulinémie. Et le plus souvent, elles sont le témoin d'une maladie systémique (177).

Le phénomène de Raynaud est souvent associé à d'autres manifestations extraglandulaires et sa présence lors du diagnostic constitue un facteur prédictif d'activité du SGS et de risque de diffusion plurisystémique de la maladie (177).

Les patients avec phénomène de Raynaud ont une incidence significativement augmentée de fibrose pulmonaire, d'arthrite non érosive, de vasculite, de facteur anti-nucléaire (FAN), d'anticorps anti-SSA et anti-SSB par rapport aux patients sans phénomène de Raynaud (12,177).

2) Vasculite :

Les vasculites touchent surtout la peau et le système nerveux périphérique. Le mécanisme pathogénique semble être similaire à celui incriminé dans l'arthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique (176).

Une atteinte des vaisseaux de type vasculite est décrite. La morphologie des lésions vasculitiques varie en fonction de la profondeur du vaisseau atteint et de l'importance de la réponse inflammatoire. Les lésions les plus fréquentes sont un purpura palpable ou non des membres inférieurs et des lésions de type urticaire.

Des nodules érythémateux des membres inférieurs, des lésions de type érythème polymorphe et de type erythema perstans de même qu'un syndrome de Sweet sont des manifestations beaucoup plus rares.

Les lésions purpuriques des membres inférieurs sont indistinguables des lésions du purpura hypergammaglobulinémique bénin de la maladie de Waldenström qui est associé avec le SGS dans environ 25–30% des cas (179). L'éruption cutanée peut survenir en même temps que le syndrome sec ou de nombreuses années après son installation, il peut aussi le précéder. Il se présente sous l'aspect de pétéchies siégeant sur les membres inférieurs, dont l'apparition par poussées est souvent provoquée par l'exercice.

Ces éruptions s'effacent en trois à quatre jours et peuvent être extensives ou confluentes, très douloureuses laissant des traces pigmentées (09). Il faut noter la fréquence du purpura hyperglobulinémique en association avec l'acidose tubulaire rénale, la myosite et le syndrome de Raynaud. Il existe également une association entre le purpura des membres inférieurs et la présence d'une cryoglobulinémie mixte et la positivité du facteur rhumatoïde (180).

L'existence d'une urticaire comme signe cutané d'une vasculite est bien connue. Dans le SGS, ces lésions se retrouvent sur l'ensemble du corps.

Contrairement à d'autres causes d'urticaire, les lésions cutanées dans une vasculite persistent de manière fixe pendant plusieurs jours et peuvent être caractérisées par une hyperpathie et associées à des pétéchies. Certains malades ont une vascularite urticarienne hypocomplémentémique et répondent à la définition du syndrome de McDuffie (33).

vii) Atteinte cardiaque :

Les atteintes cardiaques du SGS, essentiellement des péricardites, surviennent surtout dans les formes associées à une autre connectivite (09). Au cours du SGS primitif, les manifestations cardiaques sont anecdotiques. Chez 64 patients étudiés cliniquement et par échographie, Gyongyosi et al. trouvent une seule péricardite exsudative aiguë et un péricarde échogène dans 33% des cas (33). Le SGS maternel intervient dans la pathogénie du bloc cardiaque congénital par l'intermédiaire des anticorps anti-SSA (Ro) et/ou anti-SSB (La) et du polymorphisme génétique du TGF- β (33). Les anticorps anti-SSA ou anti-SSB pourraient avoir un rôle pathogène direct sur le tissu conducteur cardiaque du fœtus, entraînant un bloc auriculoventriculaire néonatal, et dans les lésions cutanées kératinocytaires du lupus néonatal. Il y aurait une expression cytoplasmique et membranaire anormale de SSA et/ou SSB à l'intérieur des vésicules d'apoptose des cardiomyocytes fœtaux. Chez des patientes atteintes de SGS avec anti-SSA, 1 à 2% des grossesses à un enfant atteint de lupus cutané néonatal, pathologie réversible en 6 mois. Si un enfant a présenté un bloc auriculoventriculaire néonatal, le risque que la même complication survienne à l'occasion d'une nouvelle grossesse est plus important, 10 à 15%, ce qui démontre l'implication de facteurs génétiques en plus de la présence des auto-anticorps chez la maman. Un traitement préventif par plasmapharèse et dexaméthasone en cours de grossesse d'est avéré efficace (09).

viii) Atteinte de la peau et des muqueuses :

La xérose cutanée est une plainte fréquente des patients atteints du SGS, elle varie entre 23 à 67% (181). Ces patients se plaignent aussi d'une sécheresse des lèvres et d'une perlèche. On retrouve aussi la sensation de douleur et de brûlure de la langue et de la muqueuse buccale pouvant être une manifestation de candidose (182). La xérose cutanée sévère est souvent accompagnée d'un prurit. Ce dernier provoque un grattage qui peut conduire à une hyperpigmentation localisée. C'est la réponse des mélanocytes stimulés par le grattage (182). Le mécanisme responsable de la xérose est inconnu. Il n'existe à notre connaissance pas d'étude sur le fonctionnement des glandes sébacées (produisant les agents lubrificateurs principaux de la peau) dans le SGS. Par contre la transpiration (glandes sudoripares) est diminuée chez les patients souffrant d'un SGS, mais la pilocarpine peut stimuler la production de sueur. Quelques anciens cas rapportés dans la littérature parlent d'inflammation des glandes sudoripares (183).

D'autres manifestations cutanées ont été rapportées : érythème des paupières, vitiligo, alopécie et lymphome cutanées (182). Des cas d'amylose cutanées nodulaire localisée ont été récemment rapportés avec présence de substance amyloïde et d'Ig de chaînes légères (184).

ix) Autres atteintes extra glandulaires :

1) Organes hématopoïétiques :

Une splénomégalie est découverte dans 19% des cas. La fréquence des adénopathies n'a pas fait l'objet d'une recherche systématique (120). Leur apparition n'est pas fréquente. Les modifications histologiques sont très variables. Le plus souvent, il s'agit d'une simple hyperplasie lymphoïde folliculaire, avec une importante plasmocytose. Quelques fois, des lésions d'artérite s'y associent, parfois existent des infiltrats diffus effaçant plus ou moins l'architecture (09,31).

Il faut se méfier du développement d'un lymphome du MALT avec composante lymphoplasmocytaire. Le diagnostic entre plasmocytose réactionnelle et lymphome repose sur la démonstration du caractère polytypique ou monotypique des immunoglobulines intracytoplasmiques. Le terme de pseudo-lymphome n'est plus utilisé et désignait probablement les lésions initiales d'un lymphome du MALT (120).

2) Syndrome d'hyperviscosité :

Trois patients atteints de SGS ont développé un syndrome d'hyperviscosité (185) comportant des signes de souffrance cérébrale (céphalées, vision trouble, sensation ébrieuse), un syndrome hémorragique (épistaxis, ecchymoses, purpura pétéchial) et les lésions classiques du fond d'œil (veines dilatées et tortueuses, hémorragies...). L'hyperviscosité est provoquée par des complexes intermédiaires IgG-facteur rhumatoïde.

Des plasmaphérèses ont été utilisées avec succès dans un cas (126), les trois patients ont reçu corticoïdes et immunodépresseurs.

B) Syndrome de Gougerot-Sjogren secondaire :

La forme secondaire du syndrome a été la base de la description princeps de Sjögren (186). Cet ophtalmologiste suédois avait remarqué les mains rhumatoïdes de ses patientes à œil sec. Le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire fut ensuite éclipsé par la forme dite primitive dont les atteintes extra-muqueuses, parfois premières, ne réunissent pourtant jamais les critères d'une maladie générale autonome. Secondaire, ce syndrome l'est parce qu'il fait suite à une polyarthrite rhumatoïde, à une collagénose authentifiée ou à une maladie apparentée. Secondaire, il l'est aussi parce qu'il reste au second plan derrière la maladie générale, pour le malade comme pour le médecin.

1) SGS secondaire à la Polyarthrite Rhumatoïde :

C'est l'association la plus commune vu la fréquence de la PR dans la population. La fréquence de la polyarthrite rhumatoïde (PR) au cours du SGS varie suivant les travaux consultés. Lorsque les auteurs retiennent les critères de l'ARA pour le diagnostic de PR, cette fréquence est de 30% pour Shearn (187), 52% pour Bloch et coll (188) 54% pour Whaley et coll (189). Dans ces trois séries, le diagnostic de SGS a été posé sur la présence de deux des trois critères classiques.

Le SGS secondaire à la PR est découvert au cours d'une polyarthrite ancienne, sévère, érosive, séropositive, souvent avec anti-nucléaires dont la cible n'est pas identifiée (dont ni anti-SSA, ni anti-SSB, ni ceux qui caractériseraient une autre collagénose) (190). Le syndrome sec secondaire doit toujours être recherché à l'interrogatoire. Le malade pourrait l'avoir passé sous silence faute de connaître son rapport avec le rhumatisme. Sa prévalence dans la PR est de ce fait sous-estimée. La sécheresse est surtout marquée aux yeux. La xérostomie est moins gênante. Le gonflement des glandes salivaires est rare. La dégénérescence lymphomateuse reste exceptionnelle. Il n'y a pas les complications viscérales sauf pulmonaire du syndrome primitif où l'on décrit des fibroses. Bien que l'atopie soit fréquente dans cette dernière et qu'un accroissement des intolérances aux traitements de fond ait été signalé dans la PR avec SGS, la plupart des auteurs n'en tiennent pas compte dans leurs choix thérapeutiques. Le Plaquénil est théoriquement avantageux puisque efficace contre la polyarthrite rhumatoïde, contre le lupus qui a plus d'un point commun avec le SGS primitif, et sur les anomalies biologiques du syndrome primitif, mais on n'a pu démontrer qu'il améliore les flux lacrymaux et salivaires. La Sulfasalazine, l'Azathioprine, le Méthotrxate, la corticothérapie, indiscutables pour la PR, sous réserve de leurs indications, sont inefficaces voire néfastes sur le syndrome sec. La ciclosporine par

voie générale, d'abord rejetée sur son effet fibrosant, mérite une réévaluation. On ne sait rien des traitements plus récents de la PR, anti-TNF inclus (191).

Dans certains cas, la nature de l'atteinte articulaire, le caractère primaire ou secondaire du SGS sont plus difficiles voire impossibles à établir. Une polyarthrite débutante, bien sûr pas encore érosive et souvent séronégative, peut entraîner déjà une sécheresse invalidante. Un syndrome primitif sans anti-SSA/SSB mais avec facteur rhumatoïde peut avoir des signes articulaires dominants. De plus cette atteinte articulaire précéderait la sécheresse dans 30% des cas. L'histologie salivaire n'est pas différente. HLA-DR1 et HLA-DR4 prédominent dans le SGS secondaire à la PR, contre HLA-DR2 ou HLA-DR3 dans le SGS primitif mais la différence de fréquence est insuffisante pour l'usage diagnostique. La scintigraphie salivaire est fréquemment perturbée dans des PR sans syndrome sec. Les anticorps anticanaux salivaires sont au moins aussi souvent positifs dans la PR typique, sans syndrome sec, que dans le SGS primitif. Les facteurs rhumatoïdes se voient à peu près également dans les deux affections. On recherche alors des particularités de l'atteinte articulaire du syndrome primitif (179) : poussées plus brèves (quelques jours), moins enraidissantes, moins inflammatoires, moins symétriques, moins distales. La découverte d'anti-SSA/SSB, d'anti- α -fodrine serait en faveur du SGS primitif, et celle d'anti-kératines, en faveur de la PR, mais en clinique comme en biologie les exceptions sont possibles (191).

Résoudre le dilemme n'est pas urgent sauf en cas d'atteinte viscérale, notamment neuropathie, qui serait banale dans un SGS primitif mais inquiétante si l'on a conclu à une polyarthrite rhumatoïde (191).

2) SGS secondaire au Lupus Érythémateux Disséminé :

La recherche systématique de lupus érythémateux disséminé (LED) chez les patients atteints de SGS permet d'en retrouver 4 à 8% (192). La fréquence de

l'atteinte lacrymale et salivaire au cours du lupus est de 43% selon Alarcon Segovia (85). L'anticorps anti-Ro (SSA) est présent dans 30% des lupus et 92% des lupus des sujets âgés, et ne s'accompagne pas pour autant d'un SGS (193).

Un SGS a été décrit en association avec des lupus discoïdes, et avec des lupus induits par les antibiotiques ou par l'hydralazine. Le lupus qui se complique d'un syndrome sec comporte plus souvent des atteintes articulaires et des facteurs rhumatoïdes. Les SGS secondaire apparaissent surtout quand la patiente franchit le cap de la ménopause, alors même que les localisations viscérales du lupus se calment (194). Dans d'autre cas, la sécheresse accompagne toute l'évaluation du lupus. Comme celui de la PR, le syndrome sec secondaire au lupus est surtout oculaire. L'histologie est celle du syndrome primitif. Les anti-SSA/SSB sont quasi constants mais il n'y aurait pas d'anticorps anti- α -fodrine, spécifique du syndrome primitif. Les atteintes extra-glandulaires doivent être considérées comme lupiques sauf exception. Le traitement est celui du lupus augmenté des mesures symptomatiques contre la sécheresse. Comme dans la PR, des situations compliquées ne sont pas exceptionnelles. Des chevauchements complets ou successifs SGS sont possibles (195). La transformation est annoncée par une pleurésie, une glomérulonéphrite, ou d'autres lésions lupiques, et surtout par l'acquisition d'auto-anticorps spécifiques du lupus. Un SGS primitif typique peut devenir un authentique lupus, d'autant plus qu'il a débuté plus jeune et qu'il entraîne plus d'atteintes extra-glandulaires.

3) SGS secondaire à la sclérodémie :

La fréquence de la Sclérodémie chez les malades atteints de SGS varie de 4 à 6% (138,192). La recherche systémique de signes de SGS au cours de sclérodémie donne des résultats très divergents, allant de 1 à 20%. Cette incertitude n'a pas été résolue par les 3 études spécialement consacrées à ce sujet. Alarcon Segovia et

coll. (138) soumettent 25 patients atteints de sclérodémie aux tests utilisés pour le diagnostic de xérophtalmie et de xérostomie, tous les malades ont au moins un test positif, 22 malades ont deux test ou plus positifs, 14 ont suffisamment d'anomalies pour que l'on puisse affirmer l'existence d'une atteinte oculaire et lacrymale.

Les sclérodémies avec SGS ont des anticorps anti-nucléaires de type moucheté dans 53% des cas ce sont des anticorps anti-Ro (SSA) ou anti-La (SSB) qui sont de bons marqueurs de l'association (09).

La sclérodémie, surtout dans sa forme CREST (calcinosis, Raynaud, esophagus, skin, telangiectasia), ou plus souvent TRAC (télangiectasies, Raynaud, anti-centromère) est la seule collagénose où le syndrome sec a régulièrement le pas sur la maladie générale (191). En effet, l'évolution de celle-ci est si lente que le malade, voire son médecin, négligent ensemble le syndrome de Raynaud et les signes cutanés pour s'inquiéter de la sécheresse. La recherche d'un syndrome de Raynaud et de télangiectasies aux paumes doivent faire partie de l'examen systématique de tout SGS surtout apparemment primitif. Les complications viscérales sont celles de la sclérodémie-CREST (196) : reflux gastro-œsophagien ou hypertension artérielle pulmonaire qui peut être mortelle après une dizaine d'années d'évolution du CREST. Dans d'autres cas, le syndrome sec complique une sclérodémie généralisée, avec ses anti-corps-Scl 70, déjà connue et déjà évoluée.

Le SGS secondaire à la sclérodémie se marque par la gêne buccale et par une histologie salivaire particulièrement fibreuse (191).

4) SGS associé aux pathologies thyroïdiennes :

Chez des patients porteurs d'un SGS, la recherche d'anomalies thyroïdiennes est souvent fructueuses (181). Une pathologie thyroïdienne qu'elle soit auto-immune ou non se voit dans environ 36% des patients avec SS primaire selon une

étude transversale cas–contrôle récente (138).

La prévalence d'une maladie thyroïdienne dans un groupe de patientes vivant dans une communauté non déficiente en iode se situe entre 14.7% et 20.3% et englobe le groupe de femmes d'âge moyen qui intéresse le SGS (197). Ramos–

Casals (198) trouve une prévalence d'atteinte thyroïde de toute cause supérieure dans son groupe contrôle (27%). Ce chiffre n'est pas significativement différent dans le groupe SS primaire (36%). En comparant les patients avec SGS primaire avec ou sans atteinte thyroïdienne entre eux, on trouve une prévalence plus élevée de femme, d'anticorps anti–cellules pariétales, anti–thyroglobuline et anti– peroxidase thyroïdienne dans le groupe avec atteinte thyroïdienne. Inversement la recherche systématique d'un SGS chez des hypothyroïdiens permet de découvrir dans 17% des cas un stade 3–4 Chisholm à la biopsie des glandes salivaires accessoires (51).

En comparant les études citées, il n'est pas possible de se prononcer définitivement sur une prévalence augmentée de maladies thyroïdiennes dans le SGS. Si l'on considère cependant que le nombre de contrôles atteints il est probable qu'il y ait une association positive entre les maladies thyroïdiennes et le SGS primaire.

5) Autres associations :

➤ **La périartérite noueuse** : Si le SGS est exceptionnel au cours de la périartérite noueuse, on peut en revanche rencontrer une vascularite au cours de ce syndrome, notamment lorsqu'il accompagne une PR (138).

➤ **Dermatopolymyosites** : au cours du SGS, la polymyosite est signalée dans 8 à 10% des cas. L'association inverse est exceptionnellement mentionnée : il s'agit d'une polymyosite d'un type particulier : localisation rhizomélisque, dysphagie majeure, myosite infiltrante extensive à l'histologie, évolution locale (138).

➤ **SGS secondaire aux autres maladies inflammatoires générales** : Les publications d'associations de syndrome sec à la maladie de Horton, la pseudopolyarthrite rhizomélique, les spondylarthropathies ou le rhumatisme psoriasique ne sont sans doute pas anecdotiques (191).

➤ **Connectivite mixte : ou syndrome de Sharp** : Parmi 100 malades étudiés par Sharp et coll., atteints de cette affection et porteurs de l'anticorps anti-ribonucléoprotéine (anti-RNP), 7 ont une atteinte lacrymale et salivaire. La présence d'anticorps anti-RNP est en revanche rarement signalée dans le SGS (138). Alarcon-Segovia et coll. pratiquent une série complète de test chez 25 patients et découvrent au moins 3 anomalies chez 12 sujets, soit 48% (31, 144). Rappelons que l'anticorps anti RNP qui définit la maladie sur le plan immunologique est présent dans le sérum de 4% des patients atteints de SGS.

➤ **Autres connectivites** : Le SGS peut être associé à une polychondrite atrophiante, également à un syndrome de Sweet (dermatose neutrophile aigue fébrile) et à un syndrome de Shulman (fasciite avec éosinophilie) et à une granulomatose lymphomatoïde. Aussi le SGS est observé associé à des affections auto immuns (138).

➤ **SGS secondaire aux hépatopathies auto-immunes** : L'atteinte biologique hépatique est fréquente au cours du SGS. La recherche de signes de SGS chez des patients atteints d'une maladie du foie permet de découvrir une atteinte lacrymale et/ou salivaire dans 72% de cirrhose biliaire primitive, 42% d'hépatite chronique active, 38% de cirrhose cryptogénétique (09).

Deux maladies auto-immunes spécifiques d'organe se compliquent de syndrome sec et paradoxalement plus souvent que les collagénoses, pourtant maladies auto-immunes diffuses. Dans la cirrhose biliaire primitive, la sécheresse survient dans 2 cas sur 3. Elle est précoce, marquée, plus buccale qu'oculaire,

parfois apparemment inaugurale mais les signes biologiques retentionnels et les anticorps anti-mitochondries sont déjà détectables. L'histologie salivaire montre surtout un infiltrat péricanalaire comme celui du foie. L'association d'une cirrhose biliaire primitive compliquée de sécheresse avec un CREST réalise le (tri) syndrome de Reynolds (199). Il peut entraîner des complications pulmonaires.

L'hépatite chronique auto-immune comporte près d'une fois sur deux un syndrome sec. Il est plus atténué mais l'asthénie, très marquée, fait rechercher une maladie hépatique. Les signes biologiques de cytolysse et les anticorps anti-muscles lisses sont constamment retrouvés. Comme pour les autres maladies causales, les traitements de ces hépatopathies, malgré leur efficacité sur le foie, ne réduisent pas significativement la sécheresse. Les espoirs mis dans le Delursan et l'Imurel ont été déçus

➤ **Association à d'autres maladies auto immunes :** Le SGS a été décrit en association avec un purpura thrombotique thrombocytopénique, une lipodystrophie partielle, myasthénie, fibrose rétro-péritonéale, maladie de Crohn, yersiniose, érythème annulaire et épidermolyse toxique (33).

VIII. Examens paracliniques :

1) *Exploration du syndrome sec buccal :*

De nombreuses méthodes ont été mises au point pour mettre en évidence le syndrome sec buccal tels le test au sucre (placé sous la langue il doit se dissoudre en 3 à 4 minutes) et la mesure du pH buccal (la bouche est acide ($\text{pH} \leq 6$)). Il existe notamment d'autres examens plus performants qui sont :

a) Le test du morceau de sucre :

On mesure le temps nécessaire à sa fonte. Normalement un morceau de sucre placé sous la langue doit fondre en moins de trois minutes. Cependant l'échelle des

chiffres considérés comme normaux est suffisamment étalée pour qu'il soit possible d'affirmer objectivement un déficit salivaire.

b) Sialométrie :

La sécrétion salivaire peut être déterminée pour une glande majeure individuelle ou l'ensemble de la cavité buccale. Les sécrétions sont collectées soit sans stimulation (au repos) soit après stimulation gustative ou mécanique des glandes. La collection de la salive de l'ensemble de la cavité buccale sans stimulation est un bon test d'identification des personnes avec une fonction sécrétoire abaissée (Figure 29). C'est la seule méthode de mesure actuellement considérée d'une valeur diagnostique pour le SGS (200).

La valeur seuil est de 1.5ml/15min correspondant à 1.5g/15min si l'on assume que le poids spécifique de la salive est de 1g/cm³. Cette façon de faire est simple et rapide. Cependant la collection de la salive complète n'est que d'une valeur limitée puisqu'elle ne détecte pas la dysfonction d'une glande particulière et ne permet pas d'analyser une modification de la composition salivaire (201). De plus la collection de l'ensemble de la salive de la cavité buccale n'est pas nécessairement la somme des sécrétions des glandes individuelles puisque de nombreux contaminants peuvent s'y retrouver (expectorations, sérum, restes alimentaires).

En revanche, la collection sélective de la salive peut révéler une hyposécrétion des glandes submandibulaires et sublinguales qui s'observe précocement au cours du SGS (202). Elle semble être un indicateur plus spécifique d'une atteinte des glandes salivaires. Contrairement à la diminution du flux parotidien qui n'est pas spécifique du SGS (203). La présence d'une hyposécrétion sévère des glandes submandibulaires et sublinguales lors de la sialométrie stimulée (≤ 0.05 ml/min/glande) ou de l'ensemble des glandes (≤ 0.05 ml/min/glande) sont très spécifiques d'un SGS existant depuis plus de 2 ans. Par contre, la combinaison d'une

sialométrie non-stimulée pathologique et d'une sialométrie stimulée normale est significativement associée à l'utilisation de médicaments psychotropes (203) et permet donc de différencier les xérostomies d'origine médicamenteuse et auto-immune.



Figure. 29 : Image montrant la technique de la sialométrie : Trois compresses rondes sont placées dans la bouche au niveau des orifices sécréteurs des glandes salivaires : une compresse sublinguale et deux compresses dans la région des 2e et 3e molaires supérieures à gauche et à droite. Une fois les compresses positionnées, la patiente ferme la bouche et penche la tête en avant, durant cinq minutes.

c) **Sialochimie :**

En raison des modifications de la chimie salivaire bien documentée dans diverses pathologies des glandes salivaires, l'étude de la composition de la salive a été proposée dans le SGS (201). A ce jour aucun ensemble de critères de classification ou de diagnostic ne prend en compte la sialochimie dans le cadre du SGS. Les concentrations du sodium, du chlore, de l'albumine et des IgA totales sont augmentées alors que la concentration en phosphate est diminuée dans la salive des patients avec SGS par rapport aux sujets sains (203).

La sialochimie permet en outre de différencier des maladies qui cliniquement font une xérostomie et une tuméfaction récidivante des glandes salivaires comme la

sialadénose ou le syndrome de rétention sodée (203).

Dans une étude récente, la combinaison d'une sialométrie stimulée pathologique des glandes submandibulaires et sublinguales associée à une concentration augmentée du sodium et du chlore a montré une sensibilité de 85% et une spécificité de 96% pour le diagnostic d'une atteinte des glandes salivaires dans le cadre d'un SGS (204).

d) Imagerie des glandes salivaires :

i) Sialographie des parotides :

Elle peut mettre en évidence des anomalies fréquentes précédant la xérostomie. Cet examen radiologique consiste à opacifier les glandes parotides sous pression hydrostatique en injectant un produit de contraste hydrosoluble (lipiodol) après cathétérisation du canal de Sténon. C'est un examen long, techniquement délicat et parfois douloureux pour le patient. Il existe 3 aspects différents (205) :

- A. Sialectasies ponctuées : dilatations punctiformes des canaux périphériques avec rétrécissement des canaux interlobulaires (75% des cas)
- B. Sialectasies globulaires : dilatations plus volumineuses, uniformément réparties tandis que disparaissent les canalicules (20% des cas)
- C. Sialectasies cavitaires et destructrices avec coalescence des lobules irréguliers avec des zones de dilatation kystiques (5% des cas).

La fréquence et l'intérêt des modifications sont diversement interprétés et dépendent de l'expérience et l'expertise du médecin (206). Pour certains auteurs, les modifications sont quasiment constantes et pour d'autres elles ne s'observent que dans environ 50% des cas (207). Bien que cet examen figure dans les critères de classification européens, l'aide diagnostique est très accessoire en raison des problèmes pratiques que posent la réalisation et le risque d'accidents secondaires comme les infections et la rétention de produit radio-opaque (Figure 30, A et B).



Figure. 30. A : Sialographie normale. Noter l'aspect harmonieux de l'arborisation canalaire (image d'arbre en hiver) (208).

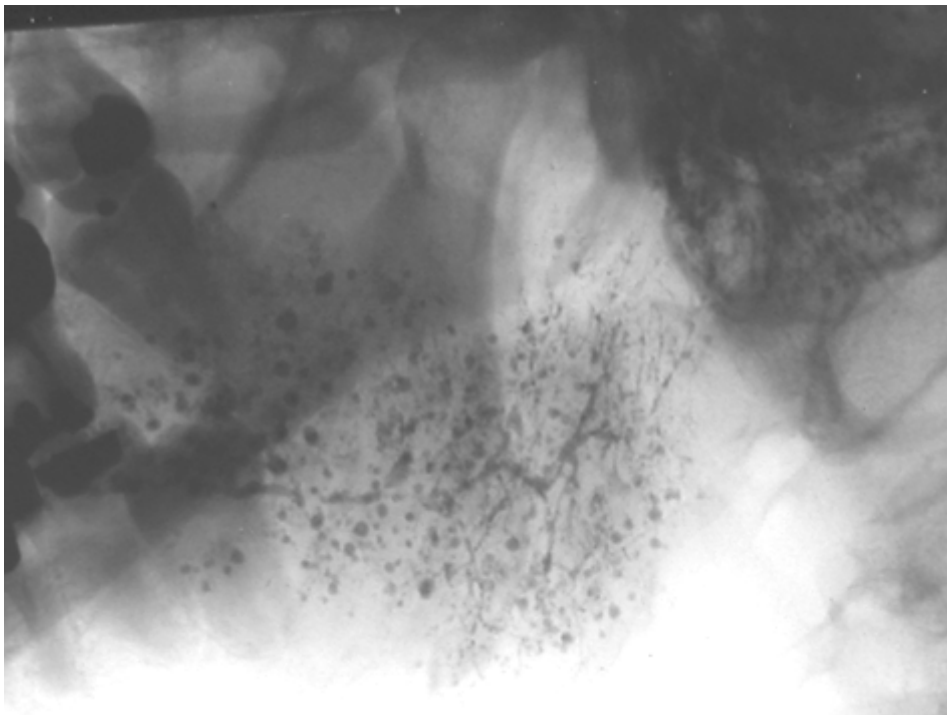


Figure. 30. B : Sialographie. Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Raréfaction et anomalies des canaux, dilatations des acini en boules de gui (208).

ii) Scintigraphie des glandes salivaires

La scintigraphie des glandes salivaires a un double intérêt : diagnostic et pronostique. Elle permet de mesurer la fixation d'un radioisotope, le technétium ^{99m}Tc , sélectivement capté par les glandes salivaires et son élimination dans la salive. L'examen peut être complété par l'étude du taux de radioactivité excrété dans la salive. C'est une méthode caractérisée par son innocuité et l'absence de désagrément pour le patient.

La scintigraphie est le plus souvent anormale, soit dans les délais, soit dans le taux de fixation de l'isotope. La silhouette des glandes est faiblement dessinée et l'imprégnation orale est basse. Au maximum, il n'y a pas de concentration du traceur dans les glandes salivaires, le comptage externe est faible ou nul et le taux de radioactivité dans la salive est très bas (209). La sensibilité diagnostique est estimée à 96,4%, par contre la spécificité est très faible. La valeur prédictive positive est de 25% alors que la valeur prédictive négative est de 90% (210).

iii) Echographie parotidienne :

Cet examen est d'accès plus facile et moins coûteux. Il a une bonne corrélation avec le score de sialographie conventionnelle et le score focal de l'examen histologique (211).

Plusieurs publications récentes suggèrent que l'échographie peut être un outil d'aide au diagnostic du SGS. Wernicke et coll. ont examiné les glandes salivaires principales de 316 patients souffrant de maladies rhumatismales dont 57 d'entre eux avaient un SGS primitif, 33 un SGS secondaire. Une sensibilité de 63,1 % et une spécificité de 98,7 % ont été rapportées. Un aspect hétérogène des glandes salivaires était fortement associé à la positivité des anticorps antinucléaires, anti-SSA/SSB (212). L'évaluation quantitative des images échographiques semble représenter une avancée diagnostique car ces méthodes fournissent une bonne prédiction du score

anatomopathologique de la biopsie des glandes salivaires (Figure.31 : A et B) (213). Les auteurs concluent qu'une échographie des glandes salivaires principales constitue un outil utile au diagnostic du SGS (212).



Figure.31 : A et B : Coupe échographique haute résolution longitudinale de la glande parotide droite montrant de multiples régions cystiques adjacentes (grade 3) (213).

iv) Sialo-IRM :

La sialo-IRM est une technique relativement nouvelle qui pourrait être intéressante à l'avenir. C'est un examen qui précise l'architecture interne de la glande parotide et donne d'importantes informations sur les canaux salivaires. La technique est coûteuse et la plupart des études la comparent à la sialographie traditionnelle en démontrant une bonne corrélation entre la sialographie par IRM et la sialographie conventionnelle (214).

Une étude plus récente a démontré une corrélation entre l'IRM et le score histopathologique des glandes salivaires accessoires. L'intérêt de l'IRM dans le SGS se situe actuellement surtout dans le diagnostic du lymphome salivaire (211).

e) Biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA):

La biopsie des glandes salivaires accessoires est considérée comme l'examen de référence dans l'exploration d'un syndrome sec buccal : elle a indiscutablement un rôle-clé dans l'enquête étiologique, permettant de faire le diagnostic de sarcoïdose ou d'amylose par exemple. Elle est également très utile pour affirmer le diagnostic de SGS en objectivant un infiltrat lymphocytaire nodulaire très évocateur qui n'est cependant pas totalement spécifique.

Il s'agit de l'examen complémentaire le plus important. La biopsie se fait dans la grande majorité des cas au niveau de la partie muqueuse de la lèvre inférieure

pour obtenir de 5 à 10 glandes salivaires accessoires (12). Une biopsie parotidienne n'est faite que dans des cas exceptionnels et sa validité diagnostique n'est pas supérieure à une biopsie au site usuel. Lors de la persistance d'une tuméfaction glandulaire et surtout si elle est asymétrique, une biopsie de la glande en cause devrait être considérée. En effet les chances d'être face à une lésion lymphoépithéliale bénigne sont grandes. Ces patients sont à risque de développer un lymphome (215).

L'image histologique classique du SGS est un infiltrat lymphocytaire (Figure 32: A et B). Il faut cependant différencier entre des lésions lymphoépithéliales bénignes siégeant essentiellement dans la glande parotide et la sialadénite lymphocytaire focale touchant plutôt les autres glandes salivaires majeures et mineures.

- **Les lésions lymphoépithéliales bénignes** représentent aussi bien la prolifération du tissu lymphoïde intraparotidien que l'infiltration glandulaire par des lymphocytes. Ces cellules remplacent l'épithélium glandulaire et causent l'augmentation de volume des glandes. La prolifération lymphocytaire est associée à une hyperplasie et métaplasie de l'épithélium ductal. Cela permet la formation d'îlots épithéliaux et myoépithéliaux caractéristiques. Cependant, l'architecture lobulaire est maintenue. On peut aussi voir des follicules lymphoïdes avec des centres germinatifs. Les plasmocytes et les polynucléaires neutrophiles ne sont en général que de composantes mineures de l'infiltrat. Ce type de lésions n'est observé que dans environ 40% des patients avec SGS (216).

- **La sialadénite lymphoplasmocytaire focale** est la caractéristique histopathologique essentielle. Elle consiste en un infiltrat lymphocytaire primaire dans une glande par ailleurs normale. Elle est caractérisée par un agrégat focal de 50 lymphocytes ou plus adjacent à des acini normaux. Ces agrégats se retrouvent dans la plupart des glandes du spécimen prélevé. Des plasmocytes sont fréquemment vus dans l'interstice mais rarement dans les foyers lymphocytaires.

Des centres germinatifs lymphoïdes se retrouvent souvent dans les infiltrats lymphocytaires importants. Le nombre d'agrégats contenant plus de 50 lymphocytes est compté et ont établi un score en fonction du nombre de ces agrégats par 4 mm² (216). 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.

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 1).

Tableau-1 : Cotation de l'infiltrat lymphoplasmocytaire focal des glandes salivaires accessoires selon Chisholm :

Stade	Infiltrats (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

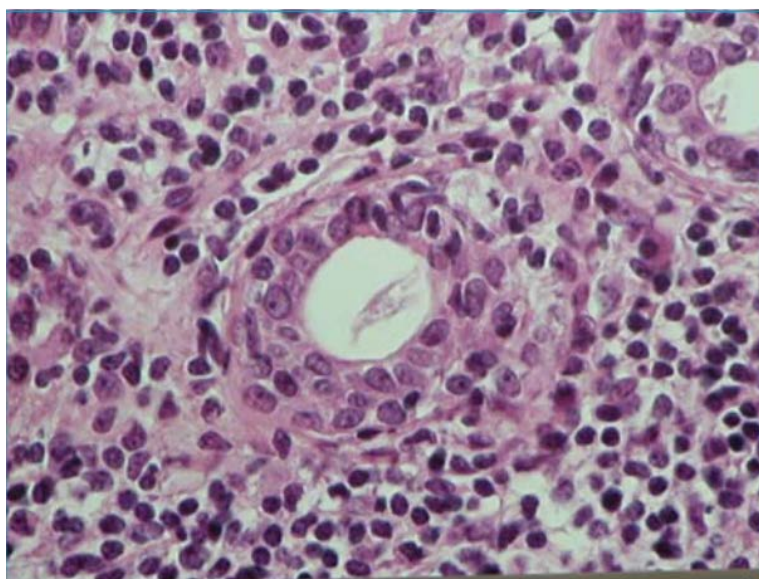


Figure. 32. A : Glande salivaire accessoire. Infiltrat lymphocytaire en amas (208).

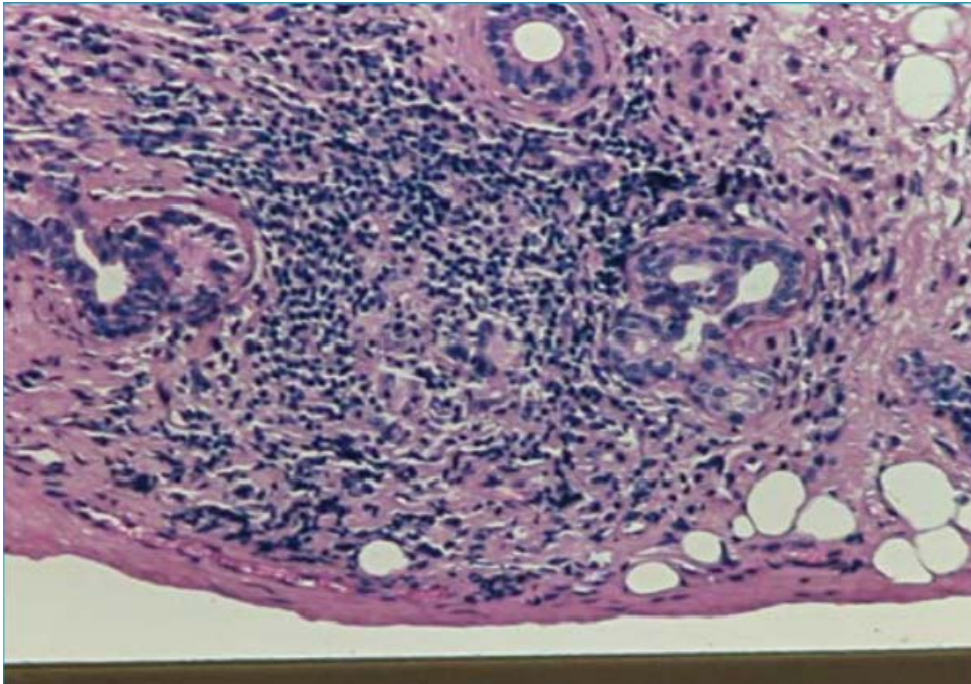


Figure. 32. B : Noter l'infiltration de lymphocytes entre les épithéliales d'un canal salivaire chez un patient souffrant d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (208).

2) Exploration des glandes lacrymales :

Le diagnostic du syndrome sec oculaire au cours du SGS fait habituellement appel à l'examen biomicroscopique de l'œil (afin d'apprécier le retentissement du syndrome sec sur la surface oculaire). Certains tests permettant d'apprécier quantitativement et qualitativement le déficit lacrymal sont parfois nécessaires au diagnostic et, dans certains cas, une évaluation cytologique et immunologique de la surface oculaire (218).

a) Test de Schirmer :

Le test de Schirmer I est le test objectif le plus utilisé pour quantifier une diminution voire disparition de la sécrétion lacrymale. Il est réalisé avec une bandelette de papier buvard, de largeur (0.5 mm) et de longueur (35 mm) standardisées. 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. Un test de Schirmer inférieur à 5 mm fait partie des critères diagnostiques du SGS (189).

En cas de résultat douteux, le test de Schirmer I peut-être sensibilisé en le réalisant après inhalation de vapeurs d'ammoniac (189). C'est le principe du test de Schirmer II. Une valeur de Schirmer avec stimulation nasale inférieure à 10 mm est le témoin d'une altération du larmoiement réflexe qui est évocatrice d'un SGS (42).

b) Examen à la lampe à fente :

i) Inspection du ménisque lacrymal :

En situation normale de production lacrymale, un ménisque lacrymal mesurant environ 0,5 mm siège entre le bord de la paupière inférieure et la conjonctive bulbaire. Chez les sujets présentant un déficit de la sécrétion lacrymale, ce ménisque est souvent réduit (42).

ii) Imprégnation par la fluorescéine :

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) (Figure 33). 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 (42).

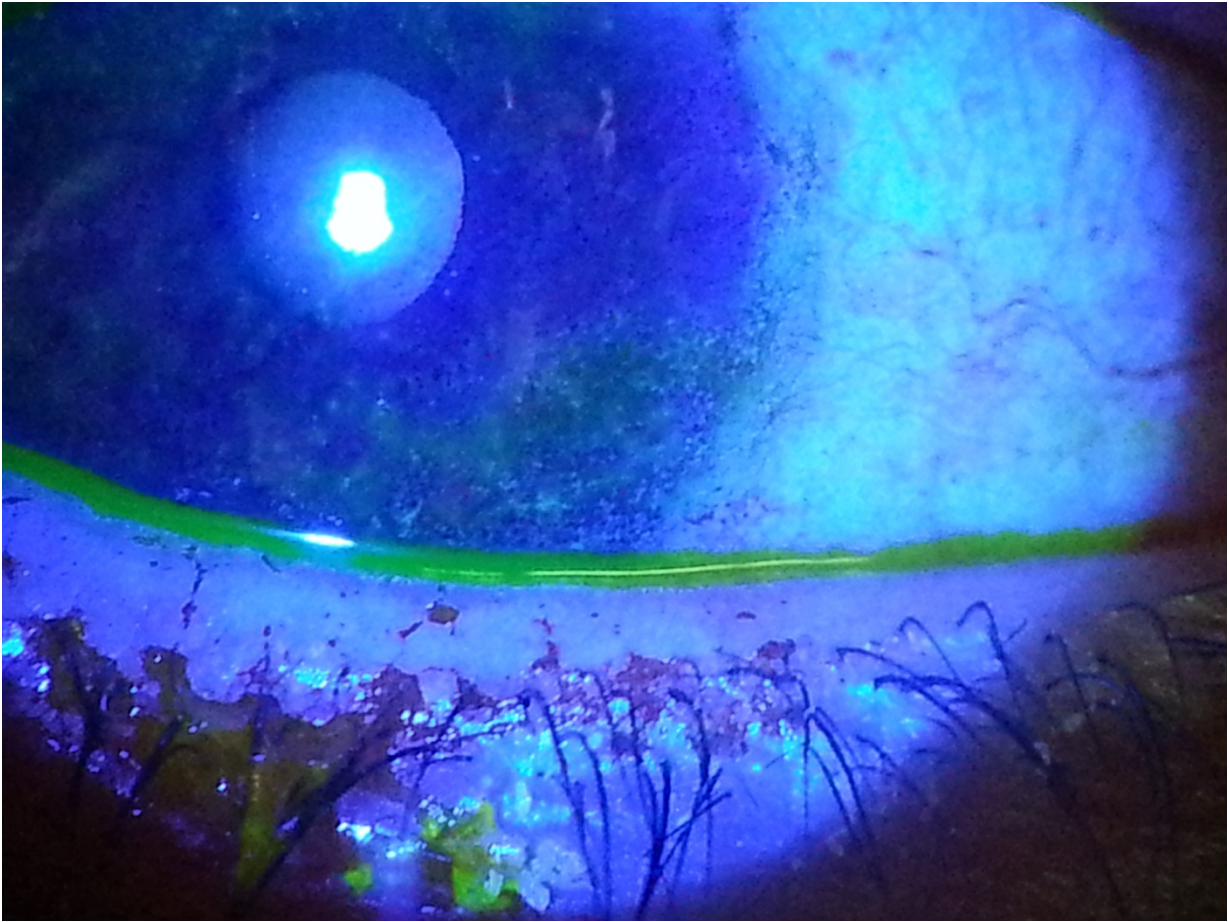


Figure. 33 : Kératite ponctuée superficielle et débris muqueux et épithéliaux, photo du service de l'ophtalmologie, hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

iii) Coloration au rose Bengale et au vert de Lissamine :

Le rose Bengale et son successeur, le vert de Lissamine, sont très utiles au diagnostic des lésions de la surface oculaire au cours d'un syndrome sec. Ce test est légèrement douloureux. La kératoconjonctivite sèche provoque des lésions de la cornée et de la conjonctive qui peuvent être visualisées au microscope. Si elles sont très évoluées, les lésions peuvent être visibles à l'oeil nu. Dans le cas contraire, il est facile de les faire apparaître en instillant dans le cul-de-sac conjonctival une goutte de Rose Bengale 0.5-1% ou du vert Lissamine. Le colorant se dépose au niveau des territoires de conjonctive et de cornée non protégés par le composant muqueux des larmes. Il se forme 2 triangles rouges brillants à base limbique, visibles à la simple

inspection. L'aspect le plus caractéristique se voit lorsque la cornée se colore également sur les deux tiers inférieurs. Une coloration étendue est spécifique du SGS (42). Selon l'intensité de la coloration de la cornée, des parties médiale et latérale de la conjonctive bulbaire, un score entre 0 et 3 est attribué à chaque partie (Figure 34). Le score de van Bijsterveld s'obtient en additionnant le score de sévérité obtenu sur chacune des 3 parties (conjonctive nasale, conjonctive temporale et cornée) (40). On parle de kératoconjonctivite sèche quand ce score est supérieur à 3-5.

L'examen à la lampe à fente complète l'inspection à l'œil nu et peut mettre en évidence les lésions suivantes : des micro-ulcérations précoces et fréquentes de l'épithélium cornéen, une kératite filamentaire avec présences de filaments prenant fortement le colorant et flottant dans le liquide lacrymal ou restant accrochés à la cornée par une extrémité. Ces lésions débutent et prédominent toujours dans la moitié inférieure de la cornée (42).



Figure.34 : Coloration au vert de Lissamine de la conjonctive (40).

c) Le break up time (BUT) :

Ce test apprécie la stabilité du film lacrymal, il consiste à mesurer le temps en secondes entre l'ouverture des paupières et la visualisation de la première rupture du film lacrymal. Il est le reflet de l'évaporation lacrymale. Pour déterminer le BUT, on instille une goutte de fluorescéine et l'on demande 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. On recherche la survenue d'une rupture du film lacrymal qui apparaît sous la forme d'une zone sombre sur la cornée (Figure 35). La valeur normale du BUT est supérieure à 10 secondes, un raccourcissement du BUT est le témoin 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 (42).

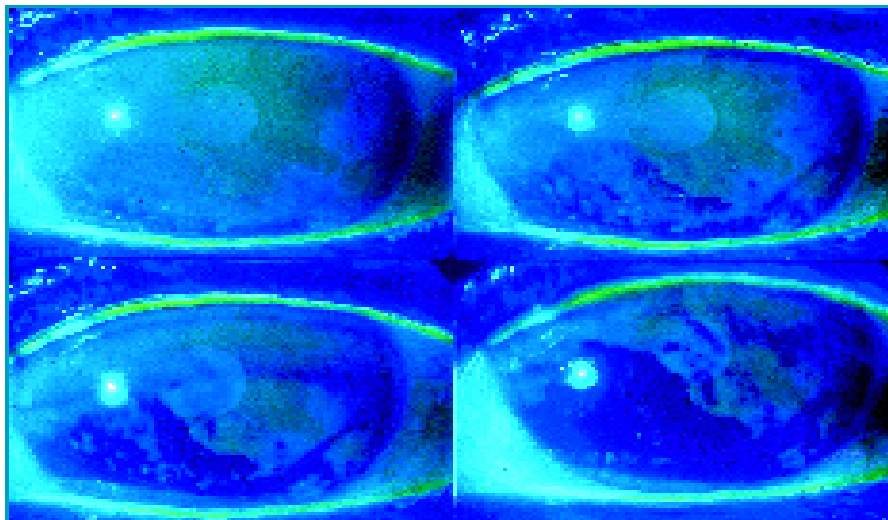


Figure. 35 : Rupture du film lacrymal permettant d'apprécier le BUT (42).

d) Autres tests d'exploration du syndrome sec oculaire :*i) Évaluation de la clairance des larmes :*

La clairance des larmes peut être évaluée par l'étude de la dilution de la fluorescéine au sein du film lacrymal. Il existe une diminution de la clairance des larmes des patients atteints d'un SGS. Si on instille 0,5 ml d'une solution de fluorescéine au niveau du cul-de-sac conjonctival inférieur, la fluorescence est détectable sur le papier de Schirmer après 30 min chez les patients qui présentent un SGS, alors que celle-ci doit disparaître normalement en 20 min (42).

ii) Dosage lacrymal du lysozyme et de la lactoferrine :

En cas de déficit de la production lacrymale, il existe une diminution de la concentration du lysozyme et de la lactoferrine. La combinaison de la coloration au rose Bengale et du dosage de la lactoferrine aurait une spécificité élevée dans le diagnostic du SGS (42).

iii) Osmolarité lacrymale :

Les larmes ont une osmolarité voisine de $302 \pm 6,3$ mOsmol/l chez l'individu normal. En cas de syndrome sec, l'osmolarité augmente et atteint des niveaux compris entre 330 et 340 mOsmol/l. La détermination de l'osmolarité des larmes a une sensibilité élevée et une forte spécificité dans le diagnostic du SGS, mais sa faible diffusion et son coût élevé limitent son utilisation (42).

iv) La biopsie conjonctivale :

En raison de son caractère agressif, ses indications sont limitées. Elle constitue un matériel de choix pour une étude cytologique et d'immunohistochimie.

e) Biopsie de la glande lacrymale principale :

Les biopsies des glandes lacrymales sont peu fréquentes en raison de leur moindre accessibilité par rapport aux glandes salivaires accessoires, du risque

d'hémorragie et du dommage possible des canaux excréteurs. L'image histologique est identique à celle trouvée dans les glandes salivaires accessoires avec une infiltration en agrégats de localisation péri-canalaire. Le virus d'Epstein-Barr a été détecté dans les glandes lacrymales et donc impliqué dans la pathogenèse des changements glandulaires (98).

3) Bilan biologique :

Le bilan biologique complet est systématiquement pratiqué dans un but diagnostic et pronostic. Dans le SGS, on réalise une série de bilan qu'on peut partager en bilan spécifique et non spécifique de la maladie.

A- Bilan non spécifique :

Les manifestations hématologiques associées au SGS avaient été notées dès sa description, en 1933, par H. Sjögren. Depuis cette époque, elles n'ont fait l'objet que d'un nombre limité d'études au cours desquelles les SGS primitifs et secondaires étaient associées.

a. Anomalies hématologiques :

L'hémogramme peut révéler une anémie chez 25 à 30% des patients (50), d'allure inflammatoire, normochrome ou hypochrome ; elle peut être également auto-immune ou hémolytique (138).

Une leucopénie inférieure à 4000 leucocytes/mm³ avec lymphopénie et/ou neutropénie s'observe chez 30 à 50 % des patients sans conséquences pathologiques notables (120). Une hyper-éosinophilie est fréquemment observée et se voit chez presque un patient sur 3 (218).

Enfin, une thrombopénie est rarement décrite. Quelques cas de purpura thrombopénique ont été rapportés (218).

b. Le syndrome inflammatoire :

Il est marqué par une élévation de la vitesse de sédimentation (VS), parfois au-delà de 100 à la première heure, cette augmentation est liée à la présence d'une hypergammaglobulinémie polyclonale que l'observe chez 70% des patients en moyenne (42). Alors que la normalité de la protéine C réactive (CRP) témoigne de l'absence du syndrome inflammatoire vrai (218).

Les protéines de l'inflammation et singulièrement la protéine C réactive sont parfois élevées dans certaines formes sévères de polyarthrite ou de vascularite (120).

c. L'électrophorèse des protéines :

À l'électrophorèse des protéines (EPP), il existe une augmentation des α 2-globulines et des γ -globulines dans 65% des cas. L'hypergammaglobulinémie est habituellement polyclonale et elle est évocatrice du diagnostic. Elle peut parfois atteindre des taux très élevés. Lorsque le taux de gammaglobulines est bas ou diminue au cours de l'évolution de la maladie, il doit faire craindre le développement d'un syndrome malin lymphocytaire. L'hypergammaglobulinémie témoigne de l'hyperactivité B des lymphocytes (12). Il peut exister un composant monoclonal qui doit faire craindre la survenue d'un lymphome (120).

L'hypergammaglobulinémie peut s'accompagner d'un purpura « hyperglobulinémique » et d'une acidose tubulaire rénale (50% des cas) plus souvent de type distale que proximale et il s'y associe anatomiquement une néphropathie interstitielle lympho-plasmocytaire. Des symptômes d'hyperviscosité peuvent s'observer (138).

d. La cryoglobulinémie :

Une cryoglobulinémie est retrouvée dans 20% des cas environ, 2 fois sur 3 elle est de type 3, mixte polyclonale, 1 fois sur 3 de type 2 avec un composant monoclonal (120).

B- Bilan spécifique :

Le SGS comporte une extrême richesse en anticorps. Certains sont spécifiques d'organes : anticorps anti-canaux excréteurs des glandes salivaires ou lacrymales (fréquents dans les SGS secondaires), anticorps anti-estomac, antithyroïdiens, anti-muscles lisses, anticorps anti-mitochondries, réaction de Coombs positive... D'autres n'ont pas de spécificité d'organes (138).

On retrouve, avec une grande fréquence, une sérologie rhumatoïde positive dans 75 à 95% des cas, même en l'absence de polyarthrite rhumatoïde. Des anticorps antinucléaires, détectés par une technique standard d'immunofluorescence (donnant une fluorescence moucheté sur lignée HEP2), sont également 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. Les anticorps anti-DNA natifs ou bicaténaires peuvent être présent (20% des cas) mais toujours à des taux faibles (218). Les anticorps anti-RNP sont exceptionnellement retrouvés et à des taux toujours faibles.

a) Anticorps anti-SSA et anti-SSB :

Les anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La font partie des anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (extractable nuclear antigens : ENA). Les auto-anticorps anti-nucléaires sont les plus fréquemment rencontrés en pratique médicale. Ce sont les marqueurs diagnostiques du SGS (219).

Les anticorps anti-SSA et anti-SSB sont des polypeptides fixés sur de petits acides ribonucléoprotéiques (Figure 36) (ARN) appelés YRNA. Deux types de protéines SSA ont été identifiées : une protéine de 52 kD (Ro 52kD) et une autre de 60 kD (Ro 60kD), et un seul type de la protéine SSB de 48 kD. Le rôle physiologique de ces protéines n'est pas clairement déterminé mais elles participent probablement à la régulation de l'activité de l'ARN polymérase III et au transit des YRNA du noyau

vers le cytoplasme (220). Le rôle pathogène des anticorps anti-SSA semble démontré dans le contexte du bloc auriculo-ventriculaire congénital (221).

Ces AAN sont dépistés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp-2 (Figure 37). Les Ac anti-SSA donnent une fluorescence granulaire qui épargne les nucléoles, tandis que les Ac anti-SSB offrent une fluorescence mouchetée qui les englobe (219). La méthode de référence pour détecter les anticorps anti-SSA et anti-SSB était la méthode d'Ouchterlony basée sur l'immunodiffusion. Mais cette méthode manque de sensibilité. Actuellement, on utilise le plus souvent un test ELISA pour le dépistage. Les kits ELISA les plus fréquemment utilisés manquent de sensibilité pour la détection des anticorps anti-SSA 52 kD, contrairement aux anticorps anti-SSA-60 kD et anti-La/SSB (222). Il faut donc avoir recours à des méthodes plus sensibles comme le Western blot (WB) et le dot blot.

La fréquence de ces anticorps est diversement appréciée selon les méthodes utilisées : en moyenne 60 à 95% des SGS primitifs et 40% des SGS secondaires pour les anti-SSA, et 40% pour les anti-SSB (219). Les deux anticorps co-existent chez environ 50% des patients présentant un SGS (223), ils caractérisent les formes sévères de la maladie notamment au niveau des manifestations extra-glandulaires : phénomène de Raynaud, vascularite cutanée ou viscérale (120). Ces fréquences dépendent évidemment de la technique que l'on a choisie pour analyser les anticorps. Ainsi la prévalence des anti-SSA augmente de 60 % par IDR à 84 % par Elisa dans le SGS primaire et de 30 à 50 % dans le LED, pendant que celle des anti-SSB grimpe de 30 à 75 % dans le SGS primaire et de 12 à 38 % dans le LED (Tableau 2 et 3) (219, 224).

Les performances des quatre méthodes les plus couramment utilisées pour identifier ces Anticorps ont été comparées par Manoussakis et al. (225). Ils ont

observé qu'au cours du SGS primaire, les sensibilités sont de 57, 61, 50 et 40 % pour la contre-immunoelectrophorese, les précipitations de l'ARN, l'Elisa et le Western Blott, et les spécificités de 52, 45, 60 et 80 %, respectivement (Tableau 4).

Biologiquement, une fréquence élevée des cryoglobulines paraît associée à ces types d'anticorps. Des titres élevés d'anti-SSA correspondaient à des aspects sialographiques plus avancés en cas de SGS associé aux lupus, PR, connectivite mixte. Il n'y aurait par contre pas de corrélation en cas de SGS primaire (219).

Tableau-2 : Fréquence des anticorps anti-SSA et anti-SSB dans le SGS primaire et secondaire (D'après Youinou) (219).

	Anti-SSA	Anti-SSB
-SGS primaire	104/198	112/247
-SGS avec PR	9/84	5/106
-PR sans SGS	3/102	4/211
-SGS + LED	16/30	9/46
-LED sans SGS	35/157	29/340

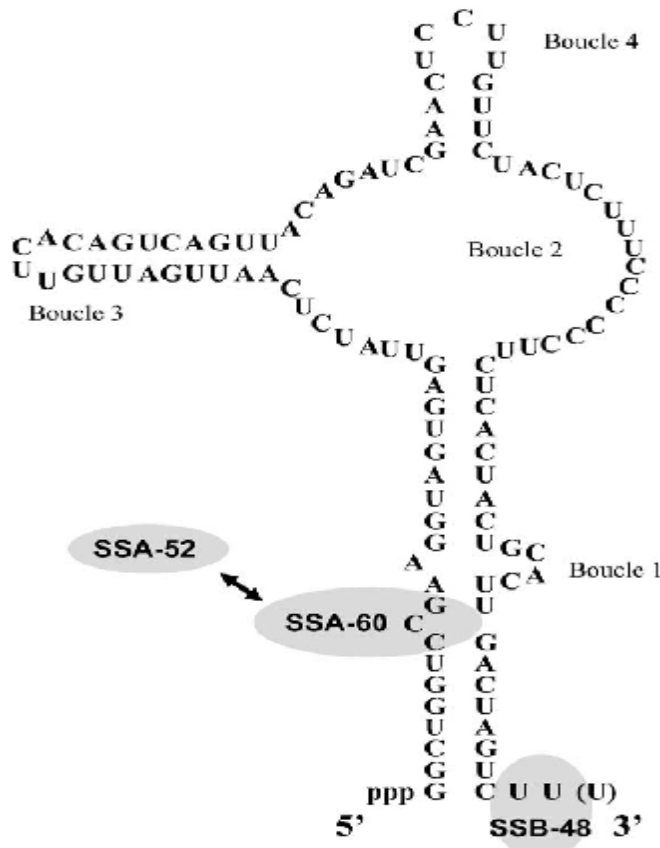


Figure. 36. Structure des ribonucléoprotéines dont les petits acides ribonucléiques brandissent les peptides sicca syndrome A (SSA)-60 et SSA-52 pour les anticorps (Ac) anti-Ro-SSA, et le peptide sicca syndrome B (SSB)-48 pour les Ac anti-La-SSB (219).

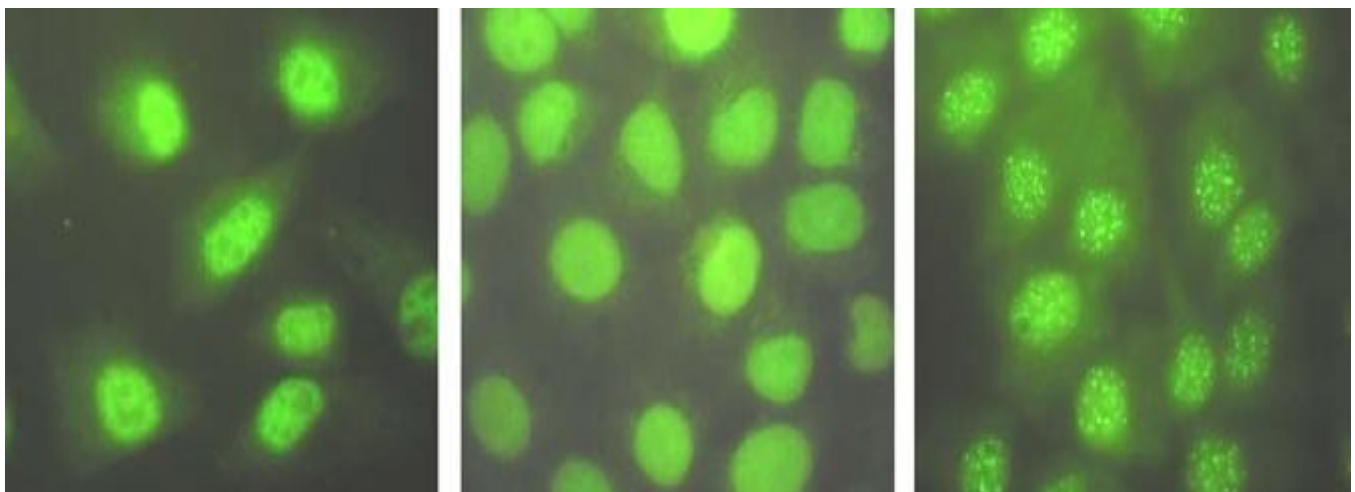


Figure. 37. À gauche, anticorps (Ac) anti-Ro-sicca syndrome A (SSA) dépistés par immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2 classiques (noter que les nucléoles échappent à la fluorescence). Au milieu, des anti-SSA associés à des anti-La-sicca syndrome B (SSB). À droite, la fluorescence produite par des Ac anti-centromères est montrée pour comparaison (219).

Tableau-3 : Prévalence des anticorps (Ac) anti-sicca syndrome A (SSA) et des Ac anti-sicca syndrome B (SSB) dans les maladies systémiques par immunodiffusion radiale (IDR) et par enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa) (219).

	Pourcentage de sérums positifs			
	IDR		ELISA	
	SSA	SSB	SSA	SSB
SGS primitif	40 – 80	20 – 40	70 – 98	60 – 90
SGS secondaire	10 – 50	5 – 20	40 – 90	30 – 50
LED	20 – 40	5 – 20	40 – 60	25 – 50
Témoins normaux	0 – 1	0 – 1	5 – 15	0 – 10

Tableau-4 : Résultats des recherches d'anticorps anti-sicca syndrome A (SSA) par différentes techniques dans les maladies systémiques (225).

	Pourcentage de sérums positifs			
	SGS primaire	LED	PR	Témoins normaux
Contre-immuno-électrophorèse	57	62	39	0
Précipitations de l'ARN	61	65	49	0
ELISA	50	46	36	0
Western blotting	46	31	13	0

b) Anticorps anti- α -fodrine :

L'alpha fodrine a initialement été décrite comme la cible (cible spécifiquement exprimée par les glandes salivaires) d'anticorps d'isotype IgG, observés dans le syndrome primaire de Sjögren (226). En 2000, l'équipe de Torsten Witte rapportait l'intérêt de combiner la recherche des Ac anti-alpha fodrine d'isotype IgA à celle des Ac anti-alpha fodrine d'isotype IgG (227). Selon les résultats publiés, la recherche combinée des IgA et des IgG anti-alpha fodrine avait augmenté la sensibilité de 10 à plus de 40 %, selon que l'on s'intéressait aux syndromes de Sjögren primaires ou secondaires. Alors que la spécificité dépassait largement les 90 %.

Selon les propres conclusions des auteurs : «le produit de clivage de l'alpha fodrine, protéine associée au cytosquelette de toutes les cellules de l'organisme, constitue la cible d'Ac détectés chez plus de 90 % des patients souffrant de syndromes de Sjögren. Même si de tels Ac peuvent être détectés au cours de maladies associées à des processus chroniques d'apoptose, il peut être utile de les rechercher dans le cadre de la mise en place du diagnostic des syndromes de Sjögren » (228).

Malgré ces résultats, le dosage des anticorps anti-alpha fodrine n'est pas de pratique courante et ne fait pas partie des critères diagnostic de la maladie.

c) Anticorps anti-appareil de Golgi :

Les premiers Anticorps contre l'appareil de Golgi ont été décrits chez un patient souffrant d'un SGS primaire compliqué d'un lymphome (229). Aujourd'hui, on utilise encore l'IFI pour les mettre en évidence sur des cellules HEp-2 ou sur les cellules du fibrosarcome d'une gerbille (Figure 38).

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 (230). Ils surviennent également dans plusieurs infections virales et dans certains syndromes

lymphoprolifératifs. La variété des golgines ajustées par ces auto-Ac a été révélée par immunoprécipitation (IP) et par WB. Sur 80 sérums qui contiennent des Ac anti-appareil de Golgi, 40 reconnaissent une protéine de 370 kD, 19 une protéine de 245 kD, 11 une protéine de 160 kD et six une protéine de 95 kD (231).

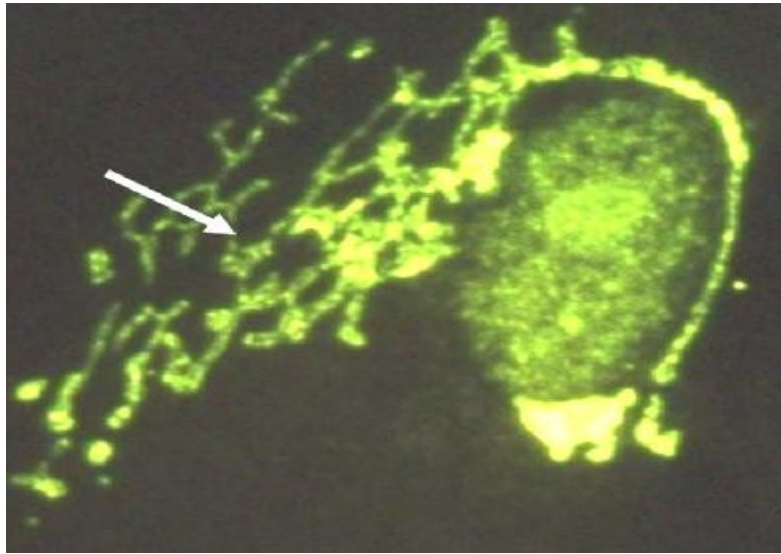


Figure. 38 : Mise en évidence par immunofluorescence indirecte d'anticorps dirigés contre l'appareil de Golgi dans une cellule de fibrosarcome de gerbille (flèche) (219)

d) Autres anticorps :

On a pu identifier d'autres anticorps dans le SGS dont on cite (219) :

- Les anticorps contre les antigènes thyroïdiens qui sont présents lorsque le SGS primaire s'accompagne d'une atteinte auto-immune de la thyroïde.
- Les anticorps anti-mitochondries témoignent de la survenue d'une cirrhose biliaire primitive ou d'une hépatite auto-immune. Ils peuvent mettre en évidence des lésions infra-cliniques du foie.
- Les facteurs rhumatoïdes de classe IgA sont des marqueurs d'activité dont le niveau est proportionnel au degré de l'infiltration des Glandes Salivaires par des lymphocytes.

- Les anticorps anti-récepteurs muscariniques de type M3, ou appelés aussi les anticorps contre les récepteurs pour l'acétylcholine, s'opposent à la transmission parasympathique entre l'extrémité du nerf et la membrane de la cellule.

Au bout du compte, nombre d'auto-anticorps inédits ont été décrits dans le SGS. La contribution de certains d'entre eux au diagnostic de cette affection est indiscutable. On hésite davantage à leur reconnaître une signification dans le pronostic, ou même de leur attribuer un rôle dans la physiopathologie d'une maladie auto-immune aussi complexe.

IX. Diagnostic du syndrome de Gougerot Sjogren :

A- Diagnostic positif :

Le diagnostic du SGS, une des maladies rhumatologiques auto-immunes les plus fréquentes, peut être difficile. Notamment au stade précoce de la maladie lorsqu'il se présente sous une forme modérée ou lorsque le profil des anticorps n'est pas caractéristique. Bien que des efforts considérables aient été faits pour développer des critères de classification de sensibilité et de spécificité diagnostiques suffisantes, aboutissant même jusqu'à proposer neuf séries de critères (232), cet objectif n'a pas été atteint.

Jan Mikulicz (en 1892), Henri Gougerot (en 1925), Henrik Sjögren (en 1933) ont décrit les signes cliniques et histologiques du SGS et ils ont proposé des critères de classification (233).

De nombreux critères de diagnostic ont été proposés au fil du temps. C'est ainsi que lors du 1er symposium international sur le SGS tenu à Copenhague en 1986, les équipes grecques, américaines, japonaises et scandinaves avaient chacune proposé des critères ayant fait l'objet de débats très contradictoires, ces critères

apparaissant trop restrictifs pour les uns ou à l'inverse trop peu spécifiques pour les autres (234). Certains considéraient en effet le critère histologique et la présence d'auto-anticorps comme indispensables alors que d'autres faisaient une place peut-être excessive aux symptômes de sécheresse.

Citons par exemple les critères de Manthorpe appelés critères de Copenhague (1986), les critères de Fox appelés critères californiens (1986), les critères européens (1996), ou enfin les critères du groupe de consensus américano-européen (2002) (235). C'est pourquoi il a été largement répété d'éviter l'utilisation stricte de critères de classification dans le diagnostic individuel des patients. Dans les maladies systémiques en général, et dans le SGS en particulier, il n'y a pas de « gold standard ». Le seul standard de référence qui peut être utilisé est le diagnostic porté cliniquement par un clinicien expérimenté (200).

1) Critères de Manthorpe (Copenhague) et critères de Fox (Californiens) (1986) :

Ces critères de Copenhague et Californiens ont été construits de façon empirique, grâce à l'expérience clinique des experts qui les ont produits, mais n'ont jamais été validés prospectivement (235).

Les critères de Fox ont ainsi une très faible sensibilité (de l'ordre de 20 %) mais une très forte spécificité (de l'ordre de 100 %) qui s'explique par le fait qu'ils demandent à ce que quatre items soient obligatoirement réunis (signes objectifs d'atteinte oculaire et salivaire plus aspect histologique plus anomalie immunologique) ; ces critères ne reconnaîtraient que des formes typiques et évoluées (Encadré A) (235).

À l'inverse, les critères de Copenhague sont plus sensibles mais moins spécifiques et reconnaissent des formes plus débutantes dans un spectre clinique plus vaste (Encadré B).

Cette discussion peut paraître théorique mais elle est d'importance si l'on se souvient par exemple qu'avec deux jeux de critères différents, la fréquence des «SGS» au cours de l'infection par le VHC passe de 8 %, avec les critères californiens, à 55 % avec les critères européens (236) ... Il apparaît alors évident qu'il est nécessaire d'avoir des critères pertinents pour « classer » correctement les patients.

2) Critères Européens modifiés (AECG) (2002) :

Des critères de classification du SGS ont été développés et validés entre 1989 et 1996 par le European Study Group on Classification Criteria for Sjögren Syndrome et ont été assez largement acceptés (235). C'est la rigueur de la méthode de travail de ce groupe qui justifie la reconnaissance internationale de ces critères. La méthodologie fut la suivante : des patients avec un diagnostic indiscutable (avis d'experts) de SGS primaire et secondaire ont été colligés et les signes les plus caractéristiques (critères) isolés. Dans cette première étape, il était proposé de retenir le diagnostic si quatre des six critères étaient présents. La sensibilité et la spécificité des critères retenus sont bonnes de l'ordre de respectivement 97% et 89% (235).

Dans un second temps, ces critères ont été réexaminés par un groupe international qui a proposé quelques modifications aboutissant ainsi à la publication des critères du groupe de consensus américano-européen (AECG) en 2002 (Encadré C). La méthode dite de receiver operating curve (courbes ROC) des différents critères a été employée en se basant sur l'analyse de 180 patients afin de rapporter pour chaque combinaison de critères la spécificité en fonction de la sensibilité et d'en définir la justesse (accuracy) (235).

Avec cette méthode, il apparaît que la combinaison « quatre parmi les six critères retenus dont présence obligatoire des critères 4 ou 6 » a un même niveau de

justesse que la combinaison comportant « quatre parmi les six critères retenus ». Leur justesse est de 93 % dans les deux cas, leur sensibilité respective est de 97,4% et 89,5% et leur spécificité de 95,2% et 89,4%. La combinaison dite « avec critères obligatoires » a donc été préférée. À noter cependant qu'une autre combinaison a aussi été retenue, c'est celle comportant trois parmi les quatre critères objectifs (critères 3 à 6) car elle permet de définir un SGS probable, même si sa justesse et sa sensibilité sont un peu moins bonnes que celle de la combinaison précédente (235).

L'intérêt de ces critères de classification, comme leur nom l'indique, est de pouvoir classer correctement les patients qui doivent faire partie d'une étude, une cohorte... Ils permettent aussi de parler d'une même voix entre différents centres et de comparer les résultats et les pratiques. Ils ne doivent pas (et pourtant, c'est trop souvent le cas) servir de critères de diagnostic en pratique courante. En effet, des critères de classification ne peuvent remplir une fonction de critère diagnostique que si leur sensibilité et leur spécificité sont toutes deux de 100 % (235).

Finalement, la majorité des études cliniques utilisent les critères AECG pour American-European Consensus Group de 2002 (237). En sus des critères subjectifs ou objectifs de syndrome sec, figurent deux critères « durs » : la présence d'au moins un focus score, îlots de 50 cellules lymphoïdes par 4 mm², à l'examen d'une biopsie de glandes salivaires accessoires (BGSA) et/ou la présence d'anticorps (Ac) anti-SSA (anti-Ro) plus ou moins SSB (anti-La). Pour retenir le diagnostic de SGSp, il faut deux des quatre critères mineurs et au moins l'un des deux critères durs, ou trois critères parmi les quatre critères objectifs (237).

Récemment, le collège américain de rhumatologie (ACR) a proposé des critères de classification du SGS. Contrairement aux critères de l'AECG, ces critères sont basés sur des tests objectifs (Encadré D) (233).

3) Critères de l'ACR/ critères ACR-EULAR (2016) :

En 2015, au congrès américain de rhumatologie, ont été présentés les nouveaux critères préliminaires préparés par l'*American College of Rheumatology* (ACR) et l'*European League against rheumatism* (EULAR) (Tableau 5). Leur apport est d'ores et déjà débattu : il faut la présence de l'un des critères oculaire ou buccal de syndrome sec selon l'AECG. Par consensus d'experts, à 98 % de vrai semblance, un score de 4 sur 9 points du score ACR-EULAR permet de retenir le diagnostic de SGSp. Les critères d'exclusion d'un SGSp sont les mêmes pour l'AECG ou les critères prémilitaires ACR-EULAR. En cas de traitement anticholinergique, un délai suffisant doit s'écouler avant de tester le Schirmer, le flux salivaire, etc. L'intérêt de ce score sera de permettre d'ajouter de nouveaux critères comme l'échographie des glandes salivaires comme cela sera discuté plus loin (237).

4) Diagnostic en pratique :

a) Critères d'exclusion :

Des critères d'exclusion (235) ont été proposés et il faut les chercher systématiquement et ainsi exclure 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...).

b) SGS primaire :

Un SGS primaire peut se définir par la présence de quatre des six critères à condition d'avoir soit le critère 4 (histologie) soit le critère 6 (sérologie) présent et de ne pas avoir de maladie inflammatoire chronique associée. Si un patient répond à trois critères objectifs sur quatre (items 3, 4, 5, 6) sans signe subjectif, on garde le diagnostic de SGS primaire « probable ».

c) SGS secondaire :

Chez un patient présentant une maladie pouvant être à l'origine d'un SGS secondaire, le diagnostic sera retenu s'il existe un critère subjectif (critère 1 ou 2) et deux critères parmi les critères 3, 4 et 5.

Encadré A : Critères de Copenhague (1986) (235) :**1 – Critères de xérophtalmie :**

- Test de Schirmer (10 mm en 5min)
- Break-up time < 10 sec.
- Score de Van Bijsteveld > 4 sur échelle 0 à 9
(évaluation semi-quantitative du test du rose Bengale)

2 – Critères de xérostomie :

- Sialométrie sans stimulation < 1,5ml sécrétés en 15min.
- Sialadénite sur la biopsie des glandes salivaires accessoires :
focus score \geq 1
- Scintigraphie des glandes salivaires : diminution de la fixation ou de la sécrétion spontanée ou provoquée.

* **Pour chaque organe : 2 tests sur 3 doivent être anormaux.**

Encadré B : Critères de Fox ou San Diego (1986) (235) :**1- Kératoconjonctivite sèche :**

- a. Test de Schirmer < 9 mm en 5min.
- b. Coloration positive en rose Bengale ou à la fluorescéine.

2- Xérostomie :

- Xérostomie symptomatique.
- Diminution du flux salivaires spontané et après stimulation.

3- Infiltrat lymphocytaire extensif :

Sur la biopsie des glandes salivaires accessoires :

Focus score > 2 soit 2 infiltrats nodulaire par 4mm².

4- Anomalies biologiques :

Témoignant d'une affection systémique auto-immune.

- Présence de facteur rhumatoïde > 1/160 ou
- Présence d'anticorps anti-nucléaires (1/160) ou
- Presence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB.

- 4 critères : SGS défini

- critères : SGS probable

Exclusion : Lymphome pré-existant, Maladie greffon contre l'hôte, immunodépression acquise, sarcoïdose.

Encadré C : Critères diagnostiques du groupe du consensus américano européens (AECG) (2002) (235).

<p><u>1) Signes oculaires :</u> 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><u>2) Signes buccaux :</u> 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><u>3) Signes oculaires objectifs :</u> 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><u>4) Signes histologiques :</u> - 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><u>5) Signe d'atteinte salivaire :</u> 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><u>6) Autoanticorps :</u> - Présence dans le sérum de l'un ou l'autre ou les deux parmi : anticorps anti-SSA et anti-SSB (La).</p> <p><u>Critères d'exclusion :</u> 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>
--	---

Encadré D : Critères de l'ACR pour le diagnostic du SGS (233).

- 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-5 : Critères préliminaires ACR-EULAR pour le SGSp (2016) (237).

Item	Score
<i>Focus score</i> ≥ 1	3
Anti-SSA/Ro Ab +	3
<i>Ocular staining score</i> ≥ 5	1
Test de Schirmer ≤ 5 mm/5 min	1
Débit salivaire ≤ 0,1 mL/min	1
Total	9
<i>Un SGS est défini par un score</i> ≥ 4/9	

B- Diagnostic différentiel :

Certains diagnostics doivent, à l'évidence, être différenciés des SGS primitifs ou secondaires : le syndrome sec des sujets âgés ou exocrinopathie d'involution et les causes iatrogènes. Par contre, d'autres affections donnent des syndromes secs buccaux et salivaires comme la sarcoïdose, la maladie du greffon contre l'hôte, l'hépatite C, le VIH ou l'infection à HLTV-1, les lymphomes ou l'amylose. Ces maladies en commun l'absence de prédominance féminine, de tranche d'âge électif, de terrain génétique et d'auto anticorps (191). Certains auteurs considèrent que ces syndromes secs, témoins d'une véritable exocrinopathie immune, virale ou tumorale, ne sont pas véritablement d'authentique SGS car les mécanismes

cellulaires qui président à leur développement sont différents de ceux qui sont retrouvés dans les SGS primitifs ou secondaires.

1) **Syndrome sec des sujets âgés :**

On assiste chez le sujet âgé à une involution sénile des glandes salivaires avec une diminution progressive des sécrétions. Histologiquement, si les lobules sont étouffés par une intense sclérose, il n'y pas ou peu d'éléments salivaires inflammatoires et en tout cas jamais disposés en foyers. Cliniquement, il n'y pas d'éléments systémique et pas de syndrome inflammatoire biologique (12).

2) **Causes iatrogéniques :**

De nombreux agents extérieurs sont susceptibles d'induire une sécheresse buccale et/ou salivaire qui est, en général, sans participation inflammatoire (Tableau 6). Les substances susceptibles d'induire un syndrome sec sont : tous les psychotropes, les anticholinergiques, les bêtabloquants, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la D-pénicillamine, les antimétabolites, le busulfan, l'épirubirine, les diurétiques, les atropiniques, les antihistaminiques, les anorexigènes et les antiparkinsoniens (138).

Une radiothérapie cervico-faciale peut être responsable d'une sécheresse buccale. Il en est de même du port prolongé des lentilles de contact. Des sécheresses transitoires s'observent dans des situations variées telles que les allergies, la ménopause, la déshydratation, les affections virales aiguës (12).

3) **Exocrinopathie d'allure immune :**

a) **La sarcoïdose :**

Comporte fréquemment des localisations salivaires, des adénopathies, une atteinte pulmonaire, une hypertrophie parotidienne. La biopsie des glandes salivaires permet de mettre en évidence les lésions évocatrices de sarcoïdose que

sont le granulome inflammatoire et surtout les éléments cellulaires folliculaires et les cellules épithéloïdes.

b) La maladie du greffon contre l'hôte :

La réaction du greffon contre l'hôte (GVH) dans sa forme chronique donne un infiltrat salivaire riche en CD8. L'existence d'un syndrome sec est fréquente et souvent nécessaire au diagnostic.

c) Le diabète : peut s'accompagner d'un syndrome sec.

d) L'amylose :

Peut être révélée par une sécheresse surtout buccale avec ou sans gonflement ferme et permanent des glandes. Le diagnostic est histologique et fait appelle parfois à des colorations spéciales sur la biopsie des glandes salivaires au cas où les dépôts amorphes ne seraient pas évidents (191).

e) Les lymphomes :

Particulièrement de type B, monocytoïdes, ont un tropisme particulier pour les parotides et les ganglions cervico-faciaux. La fréquence d'un SGS dans les lymphomes non hodgkiniens a été évaluée à 12% par Harton et son équipe. En pratique, il est difficile de distinguer un lymphome s'accompagnant d'un SGS primitif ou secondaire se compliquant d'un pseudo-lymphome ou d'un lymphome. L'enquête chronologique est fondamentale.

4) Exocrinopathie virale :

Plusieurs affections virales peuvent s'accompagner d'un SGS qui peut éventuellement remplir les critères diagnostic d'un SGS primitif. Certains de ces virus sont même incriminés comme étant responsable d'un SGS ou comme un facteur de développement.

➤ **L'EBV** entraîne fréquemment des localisations salivaires et faciales. Des séquences d'ADN et d'antigène anti-EBV ont été mis en évidence dans les glandes salivaires des sujets ayant un SGS primitif (98).

➤ **Le VIH** entraîne un syndrome sec souvent semblable au SGS avec hypertrophie des glandes salivaires, qui sont le siège d'un infiltrat lymphoplasmocytaire, et biologiquement une hypergammaglobulinémie polyclonale. Mais il s'agit, en général, d'hommes jeunes. Il n'y a pas d'autoanticorps anti-SSA et anti-SSB et les malades n'appartiennent pas au groupe HLA-DR3 ou D8. Par ailleurs, les lymphocytes infiltrants les glandes salivaires sont de types CD8 et non pas CD4 comme dans le SGS primitif (12).

➤ De même, le virus **HTLV-I** a fait l'objet de nombreuses études, tendant à trouver des traces de sa contagiosité dans le sang ou in situ dans les glandes salivaires des malades. Dans ces cas, l'infiltrat est également de type CD8. Ces données ont pu constituer un élément pour la responsabilité d'une affection rétrovirale dans le SGS primitif (12).

➤ **Le virus de l'hépatite C** ou ses anticorps peuvent être retrouvés dans 20% des SGS primitifs (12), il s'accompagne parfois d'une sialadénite lymphocytaire. Une cryoglobulinémie est souvent présente (218).

5) Causes exceptionnelles de syndrome sec :

Elles sont représentés par le scorbut, l'hémochromatose, la thalassémie majeur, l'hyper et l'hypo protidémie et le sialadénose (12).

Tableau-6 : Les différentes causes de xérophtalmie :**➤ Sécrétion lacrymale déficitaire :**

- Médicaments
- Déficits lacrymaux primitifs
- Déficits lacrymaux secondaires (sarcoïdose, lymphome, VIH, GVH, amylose)
- Maladies neurologiques à sécrétion lacrymale réflexe diminuée
- Maladies obstructives des canaux excréteurs des glandes lacrymales (trachome, pemphigoïde oculaire cicatricielle, Stevens-Johnson, Lyell, rosacée)
- Involution atrophique liée à l'âge
- Radiothérapie cervico-faciale
- Alacrymie héréditaire congénitale.

➤ Sécrétion lacrymale conservée mais avec évaporation augmentée :

- Anomalies palpébrales inflammatoires
- Anomalies de la statique palpébrale
- Anomalies du clignement (Parkinson)
- Atteinte de la sensibilité cornéenne
- Remaniement de la surface oculaire
- Séquelles d'infections conjonctivales chroniques
- Port de lentilles de contact
- Déficit en mucine (hypovitaminose A, brûlures chimiques)

Tableau-7 : Les différentes causes de xérostomie :

- Médicaments
- Déshydratation
- Diabète sucré mal contrôlé, Hyperlipoprotéinémie
- Scorbut
- Amylose, Sarcoïdose
- Hémochromatose
- Infections virales : VIH, VHC, Oreillons
- Sclérose en plaque, maladie de parkinson
- Parotidectomie, sous maxillectomie
- Involution atrophique liée à l'âge
- Sialadénite sclérosante chronique (Syndrome de Kuttner)
- Irradiation cervico-faciale
- Psychogène : stress, anxiété

Tableau-8 : Médicaments causants une xérostomie et/ou xérophtalmie :**- Actifs sur le parenchyme glandulaire :**

- Diurétiques
- Analogues de l'hormone antidiurétique
- Rétinoïdes
- Antimétabolites (pentostatine)

- Actifs sur le système nerveux parasymphatique :

- Alcaloïdes naturels (sirop antitussifs, collyres)
- Bêtabloquants
- Dérivés des alcaloïdes (scopolamine)
- Antiparkinsoniens (fonction amine tertiaire)
- Antispasmodiques digestifs ou bronchiques (fonction amine quaternaire)
- Morphinomimétiques
- Antihistaminiques
- Antidépresseurs (IMAO)
- Anticonvulsivants (carbamazépine)
- Neuroleptiques (chlorpromazine, thioxanthènes, dibenzo-oxazépines)
- Disopyramide

X. Traitement :

Le traitement dépend de la sévérité des symptômes et de la présence de complications. La clinique peut varier d'un état asymptomatique à une expression sévère de la maladie. La plupart des patients avec un SGS ne requièrent qu'un traitement local du syndrome sec.

D'une manière générale les médicaments pouvant aggraver le syndrome sec sont à éviter (Tableau 8). Les patients doivent aussi apprendre à reconnaître et à éviter, dans la mesure du possible, les endroits avec une humidité basse comme les magasins et les bureaux ayant l'air conditionné, les maisons chauffées par un chauffage central l'hiver, les avions, l'exposition au vent, les endroits poussiéreux, les substances irritatives et la fumée de cigarette (12, 138).

Les traitements du SGS ont fait l'objet de nouvelles études (238).

Le traitement comporte 2 volets :

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

Selon les groupes de consensus européens, les traitements doivent être ajustés à l'atteinte viscérale alors que les signes fonctionnels du syndrome sec ne justifient pas d'intensification thérapeutique (237).

A- Traitement symptomatique :

1) Traitements symptomatiques du syndrome sec :

a) *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 (238).

Les seuls médicaments ayant fait la preuve d'une efficacité sur la production de salive et, dans une moindre mesure, sur la production de larmes sont les médicaments agonistes des récepteurs muscariniques M3 (action cholinergique) :

✚ **Le chlorhydrate de pilocarpine (Salagen[®])**. La dose conseillée est de 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 (238). La posologie doit être progressive pour limiter le risque de syndrome paradoxal et les troubles digestifs (237).

✚ **La cévimeline** est un autre agoniste cholinergique qui semble plus spécifique du récepteur M3 salivaire. Il n'est pas commercialisé en Europe ni en au 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.

➔ Ni le Sulfarlem* ni le Bisolvan* n'ont fait leur preuve ; certains les proposent à défaut (237).

b) **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[®]*.

c) **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*[®].

d) **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 (238).

e) **La ciclosporine** en collyre à 0,05 p. 100 a montré récemment une efficacité sur le syndrome sec oculaire dans une étude randomisée contre placebo, mais cela demande à être confirmé par un nouvel essai thérapeutique.

f) **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.

g) **Xérose cutanée et muqueuse (génitale) :**

✚ Crèmes hydratantes (Dexeryl*)

✚ Crèmes lubrifiantes.

h) **Sécheresse bronchique** : il n'y a pas de médication spécifique et l'on doit discuter des traitements systémiques en cas d'atteinte bronchique (237).

Enfin, il ne faut pas oublier les petits moyens, comme la mastication de chewing-gum sans sucre, brossage dentaire avec une brosse douce, 2 à 3 fois/jour, en incluant le brossage du palais et la langue, bonbons sont à rappeler régulièrement, et des substituts salivaires, qui peuvent améliorer certains malades, par exemple Hypozalix[®] (237,238).

2) Traitements symptomatiques de la douleur :

a) **Les antalgiques :** simples doivent être utilisés en privilégiant le paracétamol qui n'a pas d'effet asséchant.

b) **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :** sont quelquefois efficaces.

c) **La corticothérapie :** à petites doses (10 à 15 mg) peut avoir une efficacité. Cependant, il faut essayer d'éviter son utilisation, car il sera alors très difficile de l'arrêter chez ces malades. Ainsi, il faut essayer de privilégier son utilisation en cures courtes.

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 (238).

f) **Le traitement de l'asthénie :** L'asthénie forte marquée au cours du SGSp, est un symptôme à part, de traitement difficile.

B- Traitement de fond :

Dans les formes systémiques avec expression articulaire, musculaire ou viscérale, les immunomodulateurs connus du rhumatologue sont à discuter. Plusieurs études de faibles effectifs (< 25 patients) ont évalué la place de la ciclosporine A, de l'azathioprine, du méthotrexate (MTX), du léflunomide et de

l'acide mycophénolique. Les messages en sont clairs : bénéfices limités sur le syndrome sec, manque d'analyse spécifique sur les atteintes viscérales, et effet indésirables certains (237).

1) Hydroxychloroquine (HCQ) :

L'HCQ ou plaquenil * est souvent utilisé car il a montré une efficacité dans deux études ouvertes comprenant respectivement 10 et 50 malades. La seule étude randomisée contre placebo a été effectuée en « cross-over » sur seulement 19 malades (239). Cette étude a mis en évidence une diminution de l'hypergammaglobulinémie polyclonale mais n'a pas démontré d'effets cliniques du plaquenil*. Une grande étude randomisée multicentrique est donc souhaitable. En pratique quotidienne, en attendant les résultats d'une telle étude, 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 poly arthralgies invalidantes. Par contre, ce médicament n'a pas d'effet sur le syndrome sec (238).

2) Méthotrexate (MTX) :

Le méthotrexate, à la dose de 10 à 15 mg/semaine, a été proposé dans une étude ouverte sur 17 patients avec quelques résultats encourageants (240). Une étude contrôlée est nécessaire. Il est intéressant de noter que le SGS ne représente pas une contre-indication à l'emploi du méthotrexate. En effet, les lymphomes pouvant compliquer le SGS n'ont aucune caractéristique commune avec les quelques lymphomes des immunodéprimés qui ont pu compliquer le traitement par méthotrexate (241). En pratique quotidienne, le méthotrexate pourrait être proposé devant une polyarthrite invalidante persistante après échec du Plaquenil®.

3) Biothérapies : Les anti-TNF-alpha :

La première étude humaine a utilisé de l'infliximab (Rémicade®) à la posologie de 3 mg/kg chez 16 patients avec un SGS primaire. Les résultats de cette étude ont montré une amélioration clinique et fonctionnelle de la sécheresse buccale, de l'asthénie et des douleurs qui se maintenaient à un an de suivi avec une bonne tolérance (242).

Après ces résultats, une étude multicentrique, randomisée contre placebo a été réalisée pour évaluer l'effet de l'infliximab dans cette indication. Cent trois patients ont été randomisés pour recevoir l'infliximab (5 mg/kg) ou le placebo. Cette étude n'a pas montré d'efficacité de l'infliximab dans le SGS primaire avec des résultats comparables au placebo en termes de sécheresse oculaire ou buccale, d'asthénie ou de douleurs articulaires, il n'y avait pas non plus d'amélioration de la qualité de vie (215).

Actuellement, les agents anti-TNF alpha n'ont pas leur place dans le traitement du syndrome de SGS primaire ; Ni l'étanercept (02), ni l'infliximab (01) n'ont montré d'effet significatif sur les symptômes de sécheresse.

Le spectre de l'émergence de lymphome chez les patients souffrant d'une PR associée avec un SGS et traités par agent anti-TNF semble s'éloigner peu à peu comme le montrent les études les plus récentes (243).

4) Rituximab (anticorps anti-CD 20) :

Les principaux mécanismes d'action du rituximab permettant de détruire les lymphocytes B sont l'apoptose, la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC), la cytotoxicité complément-dépendante (CDC) (257). Dans le SGS, il a été montré une efficacité du rituximab, quand il existe un lymphome associé (244).

Une étude ouverte de phase II (245) a évalué l'efficacité et la tolérance de la déplétion de lymphocytes B dans le SGS primaire précoce et associé à un lymphome

de MALT. Les résultats ont montré une amélioration subjective des symptômes, que ce soit la sécheresse buccale ou oculaire, la fatigue ou le questionnaire de qualité de vie.

Seror et al. ont suggéré l'efficacité du rituximab chez 16 patients ayant un SGS avec des complications systémiques. Il s'agissait de cinq lymphomes, cinq cryoglobulinémies mixtes, deux polyarthrites sévères, deux atteintes pulmonaires réfractaires, une thrombocytopenie et une multinévrite multiple. Le rituximab a été jugé comme efficace chez 9 des 11 patients avec manifestations systémiques et une rémission complète est obtenue chez quatre lymphomes sur cinq (246).

Dans le SGS primitif, l'utilisation du rituximab 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 (173).

Il faut cependant conserver l'indication du RTX dans les formes actives avec atteinte systémique comme une vascularite neurologique ou musculaire dans le cadre du SGSp (237).

5) Autres anticorps monoclonaux : l'épratuzumab (anti-CD22)

Cet anticorps monoclonal humanisé anti-CD22, a été développé pour le traitement du LNH, il a démontré son efficacité et une bonne tolérance. De récentes études ont aussi montré son efficacité et sa tolérance dans des maladies auto-immunes comme le lupus et le SGS (235).

6) Autres :

Divers anticorps monoclonaux dirigés contre le lymphocyte B ou ses régulateurs sont en cours d'étude. On peut citer, sans les détailler, le bélimumab, BAFF inhibiteur déjà proposé dans le lupus systémique, et l'épratuzumab, Ac anti-CD22, et bien d'autres sont encore en développement (237).

C- Traitement des complications :

Nous aborderons ici le traitement des principales complications.

1) L'hypertrophie parotidienne :

Les grosses poussées d'hypertrophie parotidienne 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 (238).

2) Les candidoses buccales :

Les candidoses buccales doivent être traitées car elles aggravent le syndrome sec. L'amphotéricine B (Fungizone®) en suspension, mélangée volume à volume avec de l'Eludril® est souvent insuffisante. Il faut alors utiliser le fluconazole (Triflucan®) à la dose de 50 à 100 mg une fois par jour pendant 7 à 14 jours. Chez certains patients ayant des candidoses récidivantes, il est nécessaire de maintenir un traitement d'entretien par Triflucan® à raison de 50 mg deux fois par semaine (238).

3) Les pneumonies interstitielles lymphoïdes :

La pneumonie interstitielle lymphoïde doit être traitée par corticoïdes à une posologie comprise entre 0,5 à 1 mg/kg de Prednisone®, initialement en bolus dans les formes immédiatement menaçantes. L'hydroxchloroquine (5,5 à 6,5 mg/kg/j) peut contribuer à réduire la dose de glucocorticoïdes. Les immunodépresseurs doivent être évités mais, si la gravité du tableau clinique l'exige, ou en cas de cortico-dépendance l'azathioprine (Imurel®) peut être proposé (238).

4) Les complications du système nerveux :

Les mononeuropathies multiples nécessitent souvent une corticothérapie initiale allant de 0,5 à 1 mg/kg/jour selon la gravité du tableau. En cas de cortico-dépendance l'azathioprine (Imurel®) ou le cyclophosphamide (Endoxan®) peut être proposé. La névralgie du trijumeau isolée, qui est la plus fréquente des

neuropathies, nécessite soit un traitement antalgique isolé, par exemple clonazepam (Rivotril[®]), soit quand elle est plus invalidante une corticothérapie à dose plus faible (0,25 à 0,5 mg/kg). Les neuropathies périphériques sensibles et sensitomotrices (sans déficit moteur clinique) ne nécessite qu'un traitement symptomatique (Laroxyl[®], Rivotril[®]). Les corticoïdes sont souvent peu efficaces (238).

5) Les vascularites :

La survenue d'une vasculatrite est un événement non exceptionnel au cours du SGS, souvent en rapport avec une cryoglobulinémie. 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.

6) Les lymphomes :

Les lymphomes sont classiquement traités selon une chimiothérapie adaptée au grade de malignité ou par la radiothérapie seule en cas de localisation unique (241). L'utilisation du rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, pourrait être utile dans cette situation.

XI. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC :

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.

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 (138,140).

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 (140).

A. Activité de la maladie (score ESSDAI) :

Comme pour les critères d'activité de la maladie lupique SLEDAI, un nouveau set de critères d'activité, l'ESSDAI (EULAR/ Sjogren's syndrome disease activity index), a été récemment développé par un consortium européen. Il permet de prendre en compte non seulement le syndrome sec mais aussi les atteintes viscérales fréquentes et les anomalies biologiques (237). (Tableau 9) En parallèle, la perception de la maladie par le patient est prise en compte avec l'EULAR sjogren's syndrome patient reported index ou ESSPRI, ce dernier est apparu sensible au changement et pourra aussi être exploité dans les essais thérapeutiques (247,248) (Figure 39).

ESSDAI inclut 12 domaines, qui reflètent l'activité systémique dans différents organes et tests de laboratoire : signes généraux, lymphadénopathie, glandulaire,

articulaire, cutané, pulmonaire, rénale, musculaire, hématologique, biologique, système nerveux central et périphérique. Pour chaque domaine, les atteintes et manifestations cliniques ont été classées en 3 à 4 niveaux d'activité en fonction de leur sévérité (0 : pas d'activité ; 1 : activité faible ; 2 : activité modérée ; 3 : activité élevée). Le poids de chaque niveau dépend du domaine (249,250). Le score par domaine est obtenu en multipliant le niveau de l'activité par le poids mentionné, qui varie de 1 à 6. Le score final d'index est la somme de tous les scores des différents domaines. Le résultat varie entre 0 (aucune activité) et 123 (activité maximale) (251).

Tableau-9 : l'ESSDAI (EULAR/ Sjogren's syndrome disease activity index (237)).

Domaines	Poids (*)	Pas d'activité (0)	Activité faible (1)	Activité modérée (2)	Activité élevée (3)
Signes généraux	3				
Lymphadénopathie	4				
Glandulaire	2				
Articulaire	2				
Cutané	3				
Pulmonaire	5				
Rénal	5				
Musculaire	6				
Système nerveux périphérique	5				
Système nerveux central	5				
Hématologique	2				
Biologique	1				

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

1) Quelle est la gravité de votre sechresse au cours des 2 dernières semaines ?

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Pas de sechresse	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sechresse maximale
------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------

2) Quelle est la gravité de votre fatigue au cours des 2 dernières semaines ?

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Pas de fatigue	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Fatigue maximale
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------------

3) Quelle est la gravité de votre douleur (douleur articulaire ou musculaire dans les bras ou les jambes) au cours des 2 dernières semaines ?

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Pas de douleur	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	douleur maximale
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------------

Un score ESSPRI inférieur à 5 est le seuil perçu par le patient comme acceptable selon le concept du patient acceptable symptom state ou PASS.

Figure. 39 : EULAR Sjogren’s syndrome patient reported index (ESSPRI) (237).

B- Les lymphomes non hodgkinien :

1. Histoire :

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. (252). L'incidence de ces lymphomes a été appréciée par deux études. L'une assez ancienne, de Kassan (238), retrouvait sept lymphomes (soit 5 %) ce qui donnait une incidence 44,4 fois supérieure à celle de la population générale dans une population de 142 patients suivis en moyenne huit ans pour un SGS primitif. D'autres travaux portant sur des cohortes plus réduites retrouvaient une fréquence de lymphomes oscillant entre 5 et 10 % des patients (252). L'étude récente du suédois Theander et al. 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) (253).

2. Lymphome et SGS : épidémiologie :

Le SGS primitif est la maladie auto-immune associée au plus grand risque de lymphome. La survenue d'un lymphome B constitue la complication systémique la plus sévère. Le ratio d'incidence standardisé de lymphome par rapport à la population générale a été évalué selon les études entre 5 et 44 et se situe actuellement entre 10 et 20 (254). On estime qu'entre 5% et 10% des patients souffrant de SGS développent un lymphome au cours de leur vie (255-257).

3. Tableau caractéristique :

Le tableau clinico-histologique est assez homogène (258). Les localisations de ces LNH sont principalement les organes touchés par l'affection (glandes salivaires, lacrymales, ganglions...) puis les muqueuses (Figure 40). Les lymphomes observés sont majoritairement de type B alors que l'envahissement tissulaire au cours de la maladie est fait de lymphocytes T CD4+. Il s'agit principalement La majorité de

lymphomes de la zone marginale(ZM) et notamment le lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) (259). La première localisation en fréquence est l'atteinte des glandes salivaires, organes cibles de la maladie auto-immune. Au plan histologique, le lymphome du MALT se caractérise par la présence d'un épithélium. Le 2eme type histologique est représenté par le lymphome B diffus à grande cellules (diffuse large B-cell lymphoma ou DLBCL) (260).

Son évolution est habituellement lente. Quelques observations de pseudolymphomes ont été rapportées dans la littérature et correspondent probablement à des formes indolentes de lymphome monocytoïde (235).



Figure. 40 : Lymphome de la parotide au cours d'un syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) (261).

4. Facteurs de risques classiques :

L'identification de facteurs prédictifs de lymphomes chez les patients atteints de SGSp a un double intérêt. D'une part, en pratique clinique, cela doit permettre l'identification précoce des patients effectivement exposés à cette complication à fin 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 (262, 263). Ces facteurs de risque sont résumés dans le tableau 10 (260).

5. Nouveaux facteurs prédictifs :

Plus récemment, de nouveaux facteurs prédictifs du risque de lymphome ont été mis en évidence chez les patients atteints de SGSp : la présence initiale du facteur rhumatoïde, l'activité du SGS selon les nouveaux critères ESSDAI d'activité de la maladie et la présence de centres germinatifs sur la biopsie de glandes salivaires accessoires (237).

➤ **Rôle des centres germinatifs ectopiques :**

Nocturne G et Mariette X, a montré que, l'augmentation sérique de CXCL13, une chimiokine qui sert à attirer les lymphocytes B dans les centres germinatifs était associée à un risque plus important de lymphome chez les patients ayant un SGSp (260).

➤ **Rôle de l'activité de la maladie et du facteur rhumatoïde :**

Il a été clairement démontré que le principal facteur de risque de survenue de lymphome au cours de la PR est l'existence d'une maladie active intéressante. Nocturne G et Mariette X ont pu mettre en évidence un « effet dose » de l'activité de la maladie avec un odds ratio (OR) à 3,26 en comparant patients avec maladie non active et maladie modérément active (ESSDAI entre 5 et 13) et un OR à 4,82 en comparant patients avec maladie non active et maladie très active (ESSDAI 14). Dans ce même travail, il a été mis en évidence que la présence d'un facteur rhumatoïde était un facteur prédictif indépendant de lymphome (260).

➤ ***Rôle des cytokines et en particulier de BAFF :***

La chimiokine CXCL13 favorise la migration des lymphocytes B dans les centres germinatifs (257). Nocturne G et Mariette X, ont montré que les patients avec lymphome (antécédent ou futurs) avaient des niveaux sériques plus élevés de BAFF que les patients indemnes de lymphome (260).

Tableau-10 : Facteurs prédictifs de lymphome non hodgkinien au cours du SGSp (260).

Clinique :

- Parotidomégalie persistante
- Adénopathies périphériques (> 1 cm, sauf > 2 cm pour les aires inguinales)
- Purpura
- Activité ESSDAI élevée au diagnostic

Biologique :

- Lymphopénie
- Cryoglobulinémie de type I ou II
- Fraction C4 du complément abaissé au diagnostic
- Présence d'un composant monoclonal (de type IgM principalement)
- Présence de facteurs rhumatoïdes IgM

Histologique : (examen histologique de la BGSA)

- Focus score > 3
- Centres germinatifs

C- Syndrome de Gougerot-Sjögren et 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) (237). Un travail récent constate une prévalence de 7,4 % de gammopathie monoclonale (n = 26) dans une série de 352 SGSp (264). 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.

CHAPITRE II : PARTIE PRATIQUE

PATIENTS ET MÉTHODES

I. Méthodologie:

1. Type d'étude:

Il s'agit d'une étude transversale rétrospective à visée descriptive, réalisée à partir de dossiers cliniques des patients suspects ou suivis pour un syndrome de Gougerot Sjögren (SGS) au niveau de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMIM).

2. Lieu de l'étude:

L'étude s'est déroulée au niveau du service de médecine interne de l'Hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

3. Durée de l'étude:

L'étude s'est étalée sur une période de 7 ans (d'Août 2010 à Avril 2017).

4. Population:

a. Critères d'inclusion :

Tous les dossiers ont été explorés et seuls ceux répondant aux critères diagnostiques de l'American European Consensus Group (AECG) ont été inclus. Quatre dossiers n'ont pas été retenus car ils ne répondaient pas à ces critères. Tous les patients inclus ont été réévalués en consultation dans le cadre habituel de leur suivi.

b. Critères d'exclusion :

- Patients ne répondant pas aux critères diagnostiques du SGS.
- Patients dont des dossiers cliniques étaient inexploitable.
- 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 ;
- sarcoïdose systémique ;
- réaction du greffon contre l'hôte ;
- traitements anticholinergiques ou prise d'anorexigène.

🚩 *Au final, 14 patients dont 13 femmes et 1 homme, ont été inclus.*

II. Paramètres étudiés :

1. Paramètres cliniques et paracliniques:

Le recueil des données cliniques des patients a été fait à partir du dossier médical des patients à l'aide d'un questionnaire (Annexe1):

Un interrogatoire bien détaillé avait permis de recueillir les données concernant l'âge, le sexe, le niveau socio-économique, statut familial, les antécédents personnels et familiaux, le délai entre l'apparition des signes fonctionnels et la consultation, le mode de survenue des manifestations cliniques (aigu, subaigu ou progressif).

Tous nos patients avaient bénéficié d'un examen physique complet réalisé à l'admission puis de manière régulière au cours de l'hospitalisation et des suivis en consultation.

Des examens para-cliniques ont été demandés pour poser le diagnostic ; comprenant :

- Un bilan inflammatoire (VS, CRP, électrophorèse des protéines sérique) ;
- Test de Schirmer ;
- Le Break-up time (BUT) ;
- Examen ophtalmologique (test à la fluorescéine) ;
- Biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) ;

- Imagerie des glandes salivaires (IRM et échographie parotidienne) ;
- Un bilan hématologique ;
- Un bilan rénal (urée, créatinine, protéinurie de 24 heures) ;
- Un bilan immunologique : Anticorps : AAN, anti-SSA, anti-SSB, anti DNA natifs ; FR ; La recherche d'autres auto-AC selon les manifestations cliniques des patients ;
- D'autres bilans en fonction des signes fonctionnels et physiques associés ont été réalisés : imagerie et autres.

Concernant l'évolution, 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 de la maladie.

2. Critères diagnostiques utilisés :

Le diagnostic du SGS a été retenu sur la base des critères de l'AECG (2002). Le SGS est dit primitif si le syndrome sec n'est pas associé à une autre maladie systémique, et il est dit secondaire quand il est associé à une ou plusieurs maladies systémiques bien définies (PR, LED, sclérodermie ou myosite). Dans les autres associations ; principalement les thyroïdites auto-immunes, le purpura thrombopénique idiopathique et la cirrhose biliaire primitive, on parle plutôt de SGS associé et non secondaire.

- ❖ Concernant les maladies associées:
 - Le diagnostic de la PR a été retenu sur les critères de l'ACR/ EULAR (2010) (Annexe 2).
 - Le diagnostic de la maladie de Behçet a été retenu selon les nouveaux critères internationaux de la maladie de Behçet (CIMB) (2013) (Annexe 3).

III. Analyse statistique :

La saisie de données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des patients a été faite sur une base de données Excel et l'analyse statistique concernant les différentes variables a été réalisée moyennant le tableau Excel.

IV. Aspects ethniques :

Le recueil et l'exploitation des données socio-démographiques et cliniques des patients ont été menés en respectant les règles de l'éthique médicale quant à l'anonymat des patients et la confidentialité de leurs données.

RÉSULTATS

I. Données socio-démographiques:

Durant la période de notre étude, 14 patients ont été colligés.

1. Âge :

La moyenne d'âge de nos patients au moment du diagnostic était de 48 ans avec des extrêmes allant de 20 à 60ans.

La tranche d'âge de 45 à 54 ans représentait plus de ½ des cas (57,14%), et l'ensemble des tranches d'âge comprises entre 15 et 44 ans représentaient 21,42% des cas ainsi que la tranche d'âge de plus de 55 ans représentait également 21,42% des cas (Tableau 11).

La répartition des patients en fonction de l'âge est illustrée dans le diagramme 1.

Tableau-11 : Répartition des malades selon la tranche d'âge.

Tranche d'âge	Nombre des cas	Pourcentage
15-24 ans	1	7,14%
25-34 ans	0	0%
35-44 ans	2	14,28%
45-54 ans	8	57,14%
Plus de 55 ans	3	21,42%

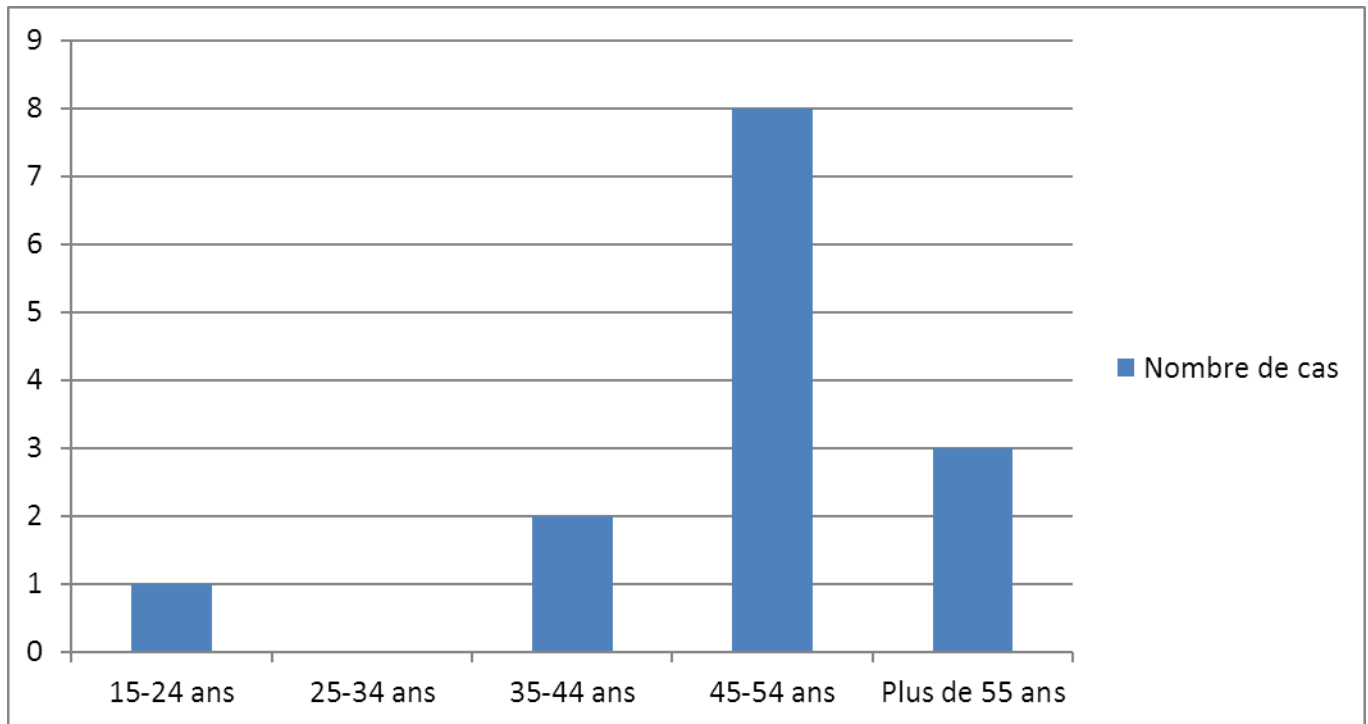


Diagramme-1 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

2. Sexe:

Dans notre étude, 13 cas (92 %) étaient de sexe féminin et 1 cas de sexe masculin (8 %), avec un sexe ratio F/H de 13/1 (Sexe ratio F/H = 13).

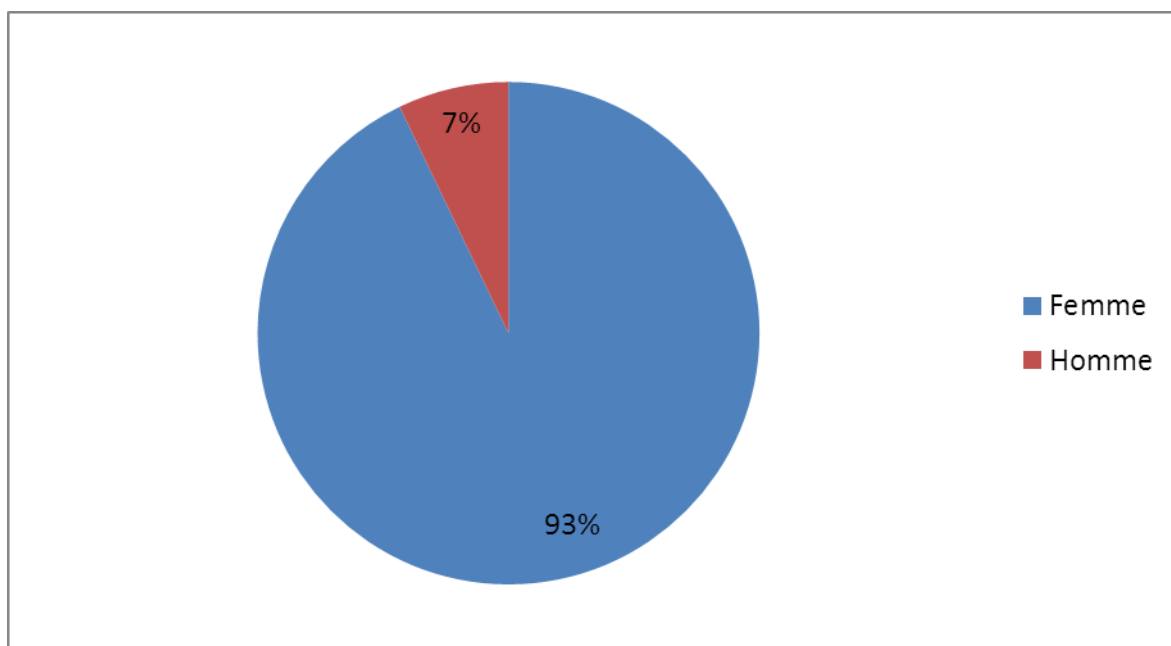


Diagramme-2 : Répartition de nos patients selon le sexe.

3. Origine :

Dans notre série, la majorité des patients sont originaires et habitant Meknès, représentant 57% des cas, le reste des patients résident les villes suivantes : Taounate, Séfrou, Taza, El Hajeb et Khénifra (Diagramme 3).

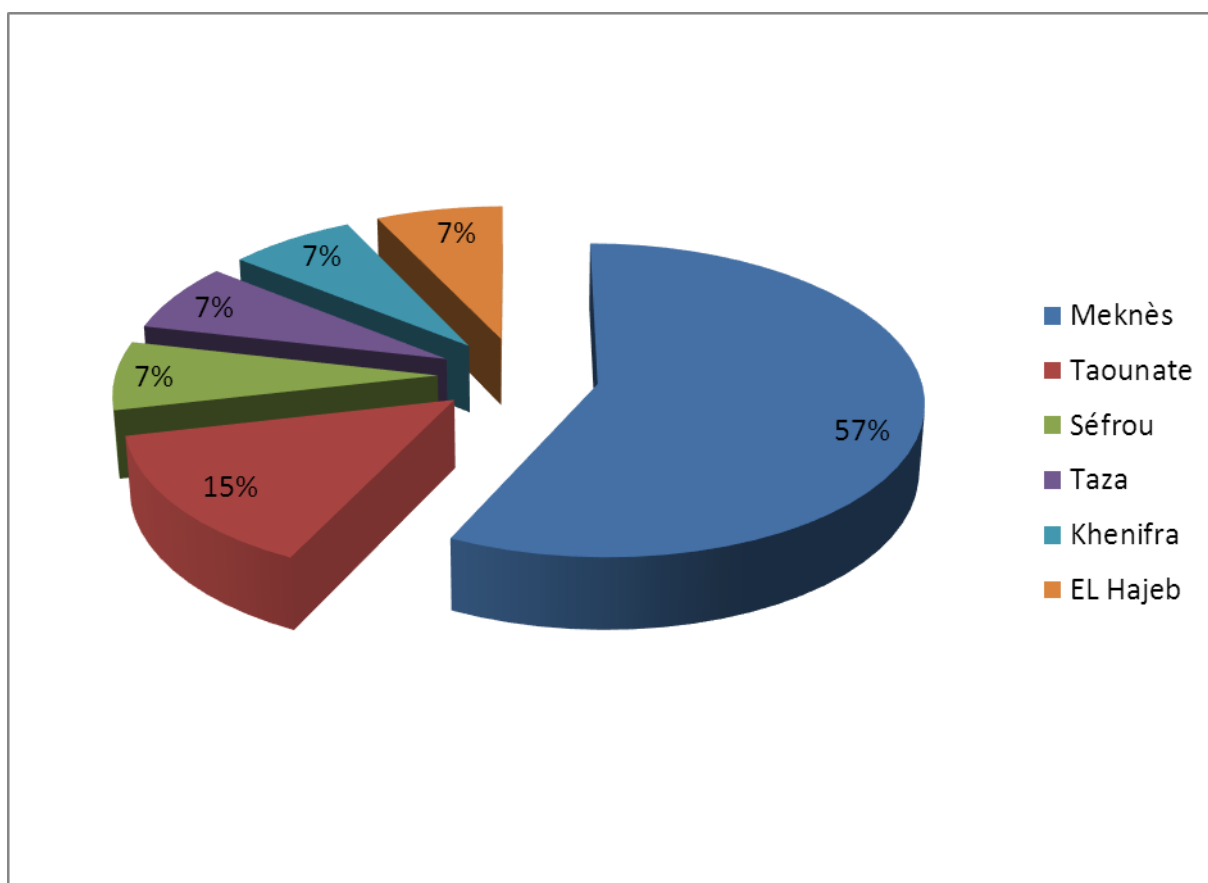


Diagramme-3 : Répartition des patients selon leur origine.

4. Situation familiale:

Chez les 14 cas dont la situation familiale a été précisée, 64,14 % étaient mariés et 14,28 % étaient célibataires (Diagramme 4).

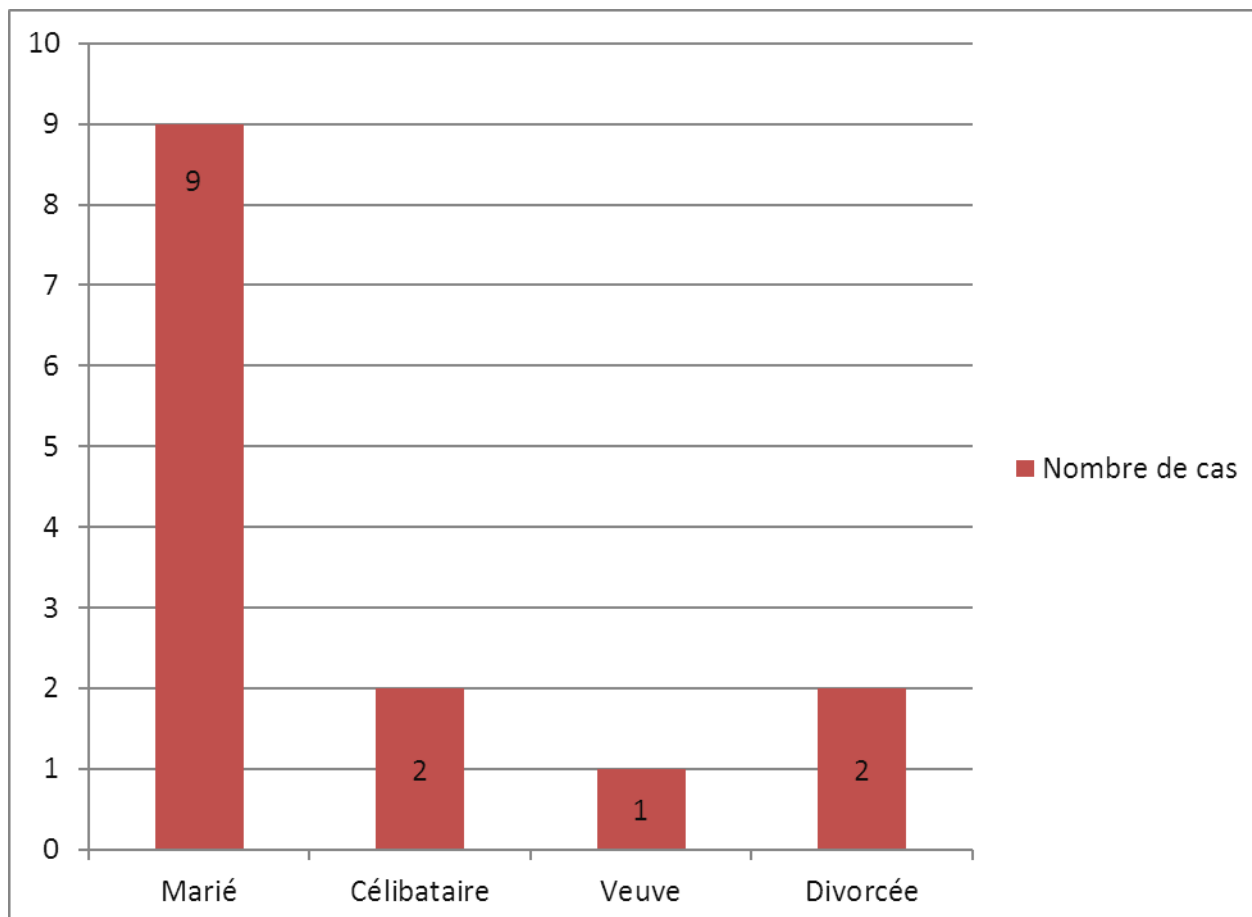


Diagramme -4 : Répartition des patients selon la situation familiale.

II. Données cliniques:

Parmi les patients de notre série, et selon la classification clinique communément admise, 13 cas (92,85 %) étaient classés comme SGS primitif (SGSp), et 1 seul cas (7,15 %) comme SGS secondaire (SGSs), en rapport avec une polyarthrite rhumatoïde.

1. Antécédents:

Les antécédents (ATCDs) personnels et familiaux relevés chez les patients sont répartis comme suit (diagramme 5 et tableau 12):

a) **Personnels:**

- Autre maladie auto immune : 4 cas (28,5 %) dont 1 cas de polyarthrite rhumatoïde (PR), 1 cas de Thyroïdite auto-immune (TAI), 1 cas de purpura thrombopénique immunologique (PTI) et 1 cas de maladie de Behçet ;
- Prise médicamenteuse : 3 cas (21 %) (1 sous : corticoïde, MTX, lévothyrox, 1 sous : Lévothyrox et 1 sous : antidiabétiques oraux (ADO) et inhibiteur calcique);
- Ménopause précoce : 3 cas (21%) ;
- Diabète type 2 : 2 cas (14%) ;
- Hypertension artérielle : 1 cas (7 %) ;
- Antécédents chirurgicaux : 6 cas soit 43 % :
 - Chirurgie viscérale : hernie inguinale chez 1 cas, appendicectomie chez 2 cas et cholécystectomie chez 1 cas.
 - Chirurgie gynécologique : myomectomie chez 1 cas,
 - Chirurgie ORL : thyroïdectomie chez 1 cas.
- Autres ATCDs : stéatose hépatique (1 cas), goitre (1cas), leptospirose (1cas).

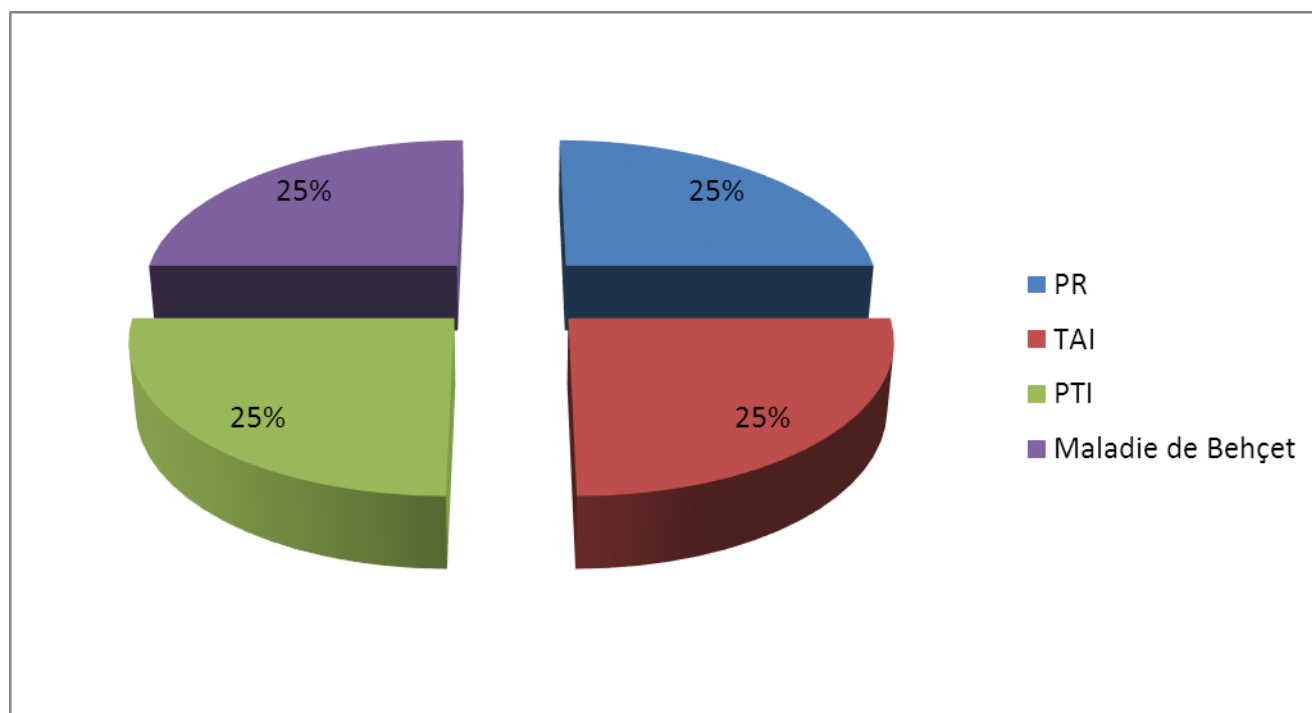


Diagramme-5: Répartition des cas de maladies auto immunes associées chez nos patients.

Tableau-12 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux.

Type d'antécédents	Nombre de cas	Pourcentage
Prise médicamenteuse	3	21%
Ménopause précoce	3	21%
Diabète	2	14%
HTA	1	7%
PR	1	7%
PTI	1	7%
Goitre	1	7%
Thyroïdite de Hashimoto	1	7%
Stéatose hépatique	1	7%
Maladie de Behçet	1	7%

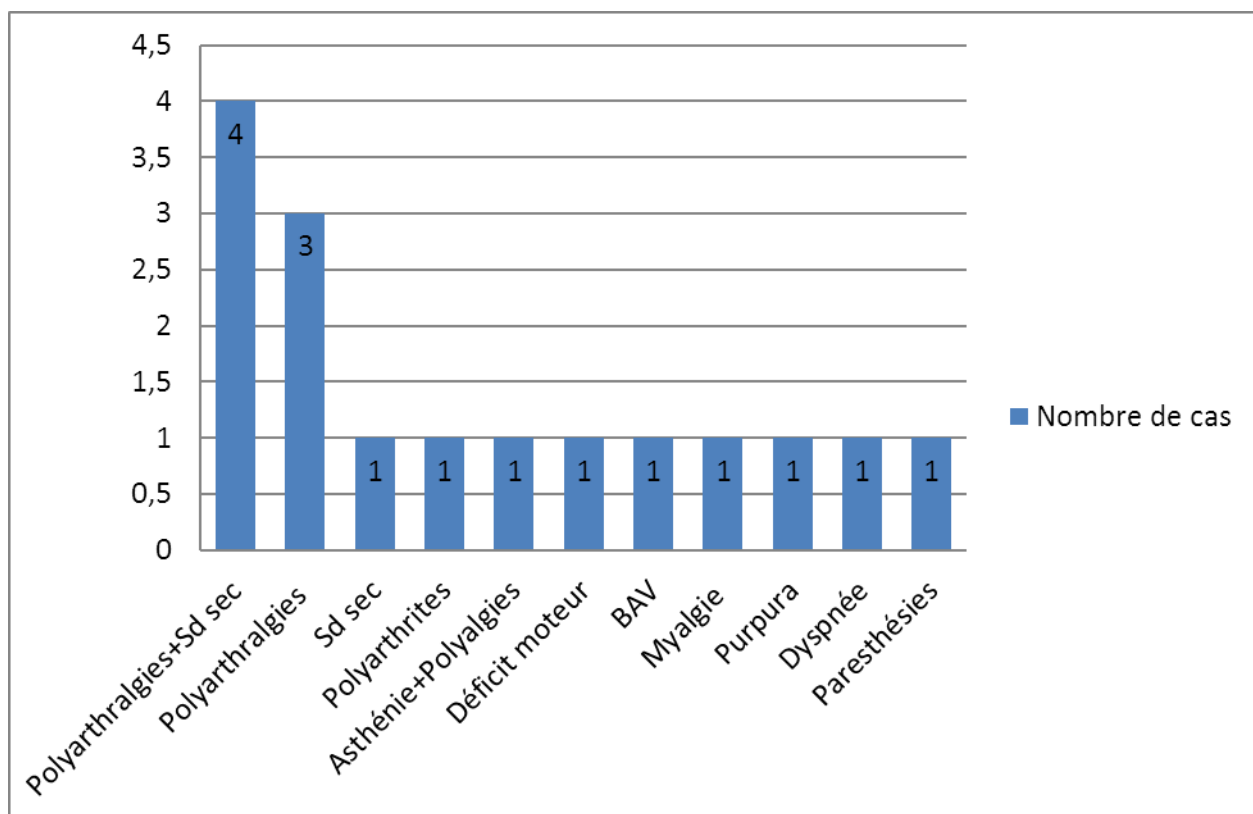
b) Familiaux :

Pas d'antécédents particuliers chez la famille ; notamment : pas de cas similaire ni de maladie auto-immune.

2. Manifestations cliniques :

a) Circonstances de découverte:

Les manifestations révélatrices de la maladie dans notre série étaient polymorphes, dominées par l'association du syndrome sec et des polyarthralgies inflammatoires, observées chez 4 patients (36 %), suivies de polyarthralgies inflammatoires seules, notées chez 3 patients (21,5%) (Diagramme 6).



BAV : Baisse de l'acuité visuelle / Sd : Syndrome

Diagramme-6: Répartition des manifestations cliniques révélatrices chez les patients.

b) Délai de diagnostic:

La durée moyenne entre l'apparition des signes cliniques révélateurs et la confirmation du diagnostic était de 3ans et demi, avec des extrêmes allant de 1 an jusqu'à 6 ans.

Dans la moitié des cas, le diagnostic a été posé dans une période de 3 ans (Diagramme 7).

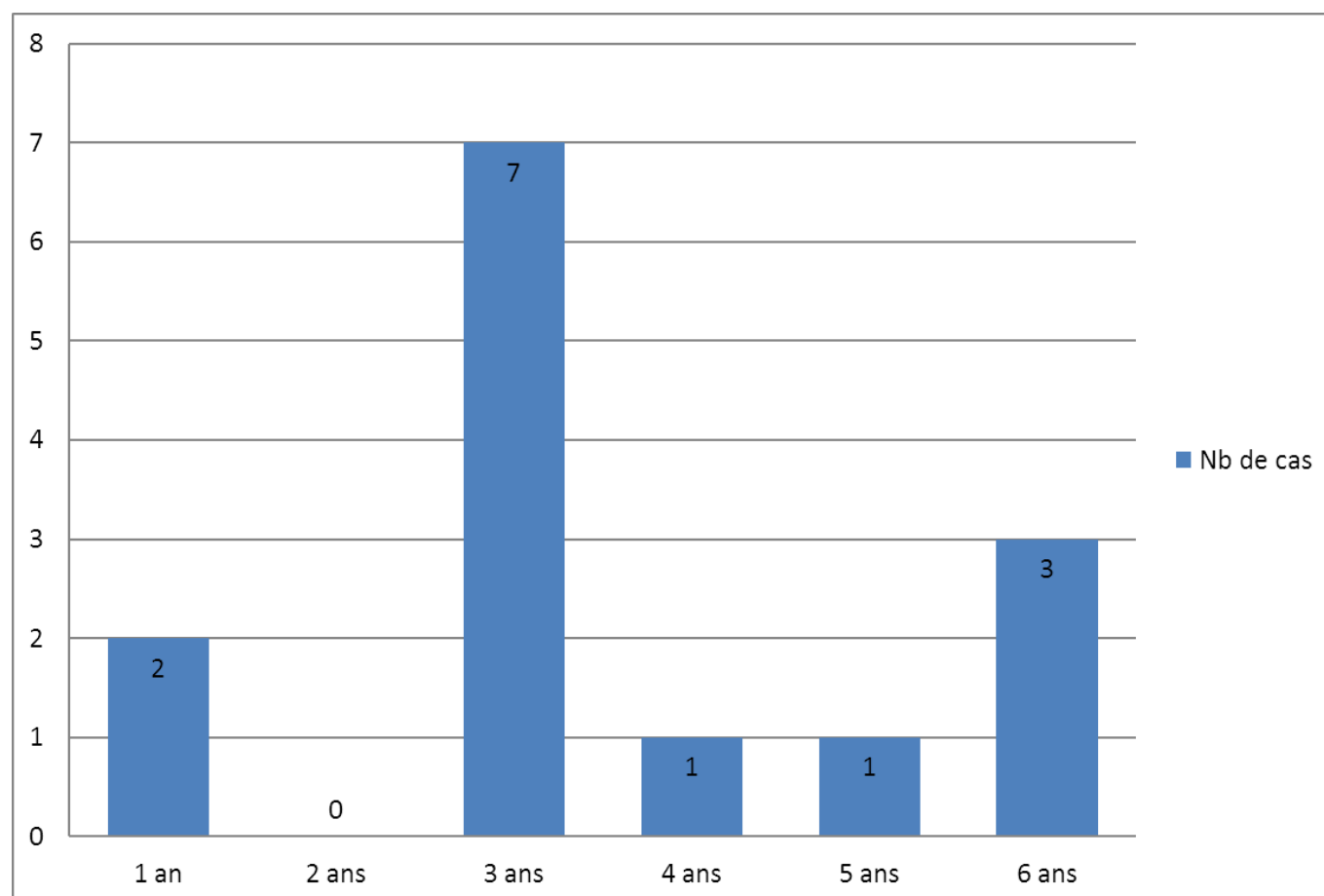


Diagramme-7 : Répartition des patients selon le délai de diagnostic.

c) Signes cliniques:***i. Signes généraux:***

Les signes généraux étaient présents dans 10 cas (71,5%) dont 9 avaient un SGSp et 1 avait un SGSs .Ils étaient dominés par l'asthénie (10cas ; 71,5 %), l'anorexie (4 cas ; 28,5%) et l'amaigrissement (4 cas ; 28, 5%) (Diagramme 8).

La répartition des signes généraux selon le type de SGS, rapportée dans le diagramme 8, a montré la prédominance de l'asthénie dans les deux catégories du SGS.

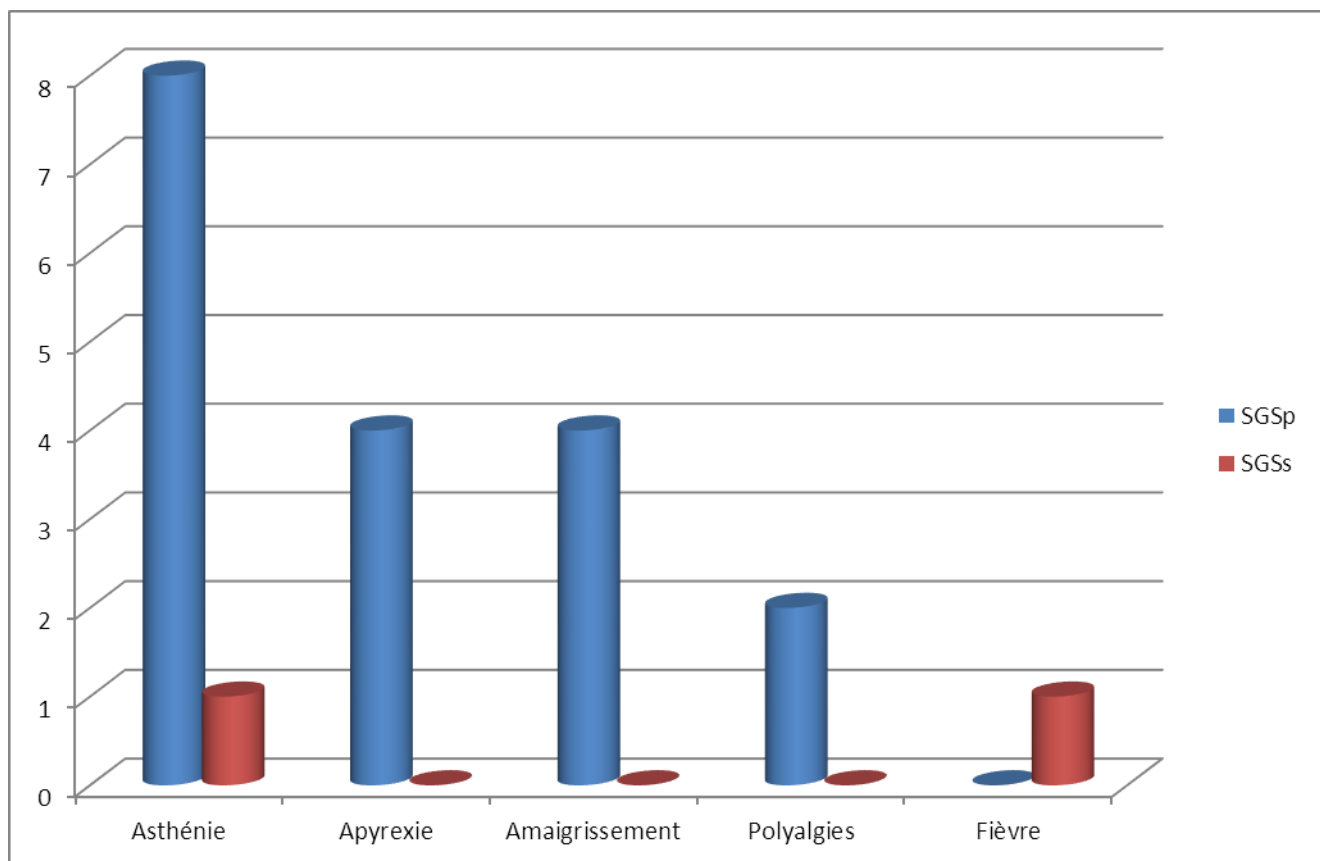
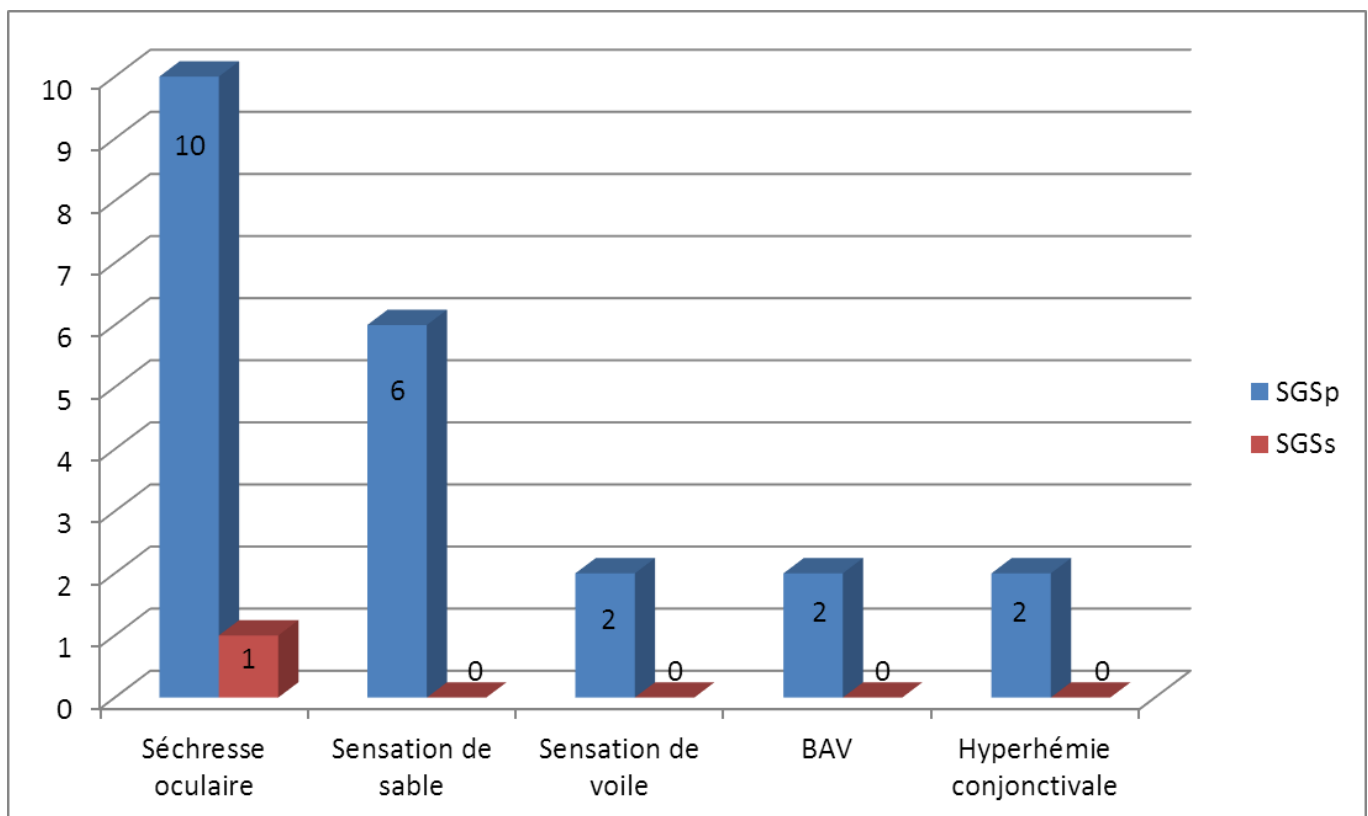


Diagramme-8 : Répartition des signes généraux chez les patients de notre série.

ii. Manifestations oculaires :

Les manifestations oculaires étaient présentes chez 13 patients (92,85%) dont 12 avaient un SGSp et 1 avait un SGSs. La présence de la sécheresse oculaire et de la sensation de sable était statistiquement significative chez les patients ayant un SGSp. Nous n'avons pas noté de différence significative quant à la sensation de voile, présente dans 2 cas de SGSp et 1 cas de SGSs.

Les autres manifestations oculaires (BAV, hyperhémie conjonctivale) étaient présentes dans 4 cas de SGSp (37 %) et absentes chez la patiente atteinte du SGSs (Diagramme 9).



BAV : Baisse de l'acuité visuelle

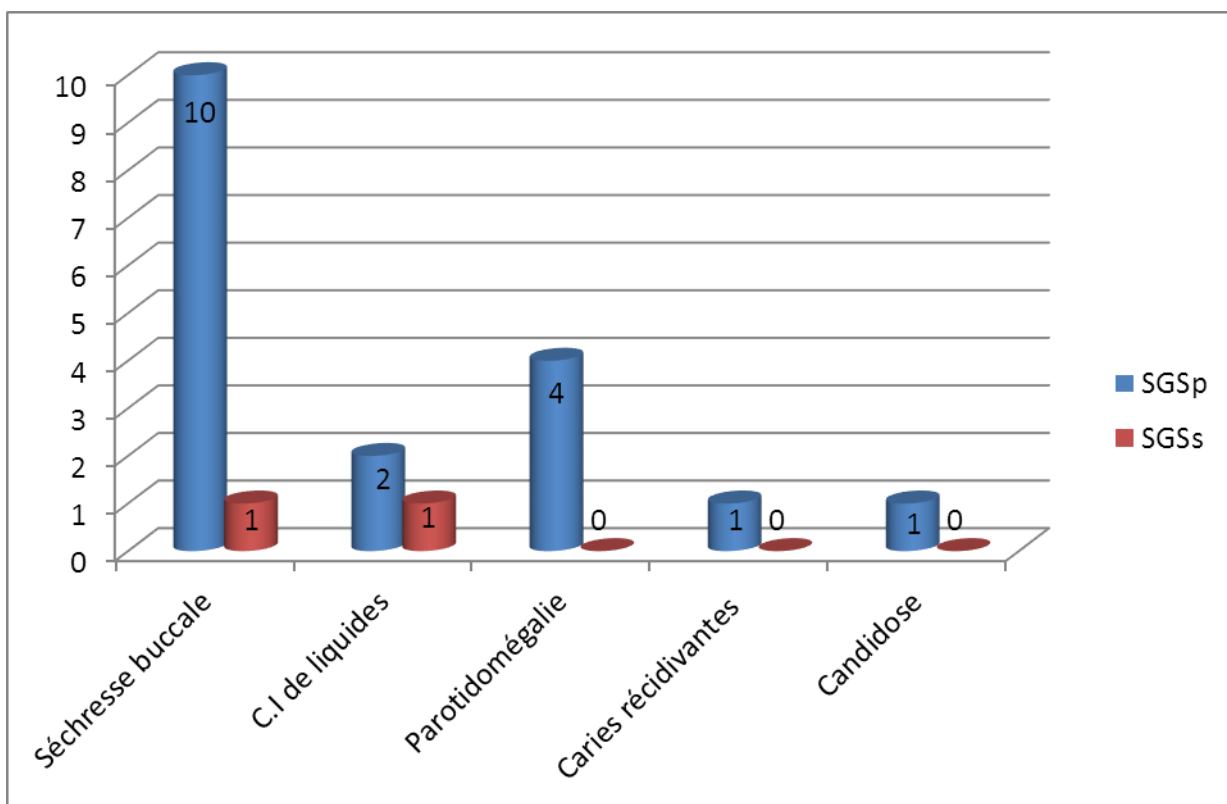
Diagramme-9 : Répartition des manifestations oculaires chez les patients selon le type du SGS.

iii. Manifestations buccales :

Les manifestations buccales étaient présentes chez 13 patients (92,75 %). La sécheresse buccale était retrouvée dans 92,75% des cas, la parotidomégalie dans 28,5 % des cas et la consommation importante de liquides dans 21,5% des cas (Diagramme 10).

La tuméfaction de la glande sous-maxillaire était présente chez 1 patient.

La candidose buccale et les caries dentaires récidivantes étaient présentes chez 1 patient.



C.I : Consommation importante de liquides

Diagramme-10 : Répartition des signes buccaux chez les patients selon le type du SGS.

iv. Manifestations rhumatologiques :

Les manifestations articulaires étaient retrouvées chez 11 patients soit 79% dont 10 patients avaient un SGSp (90,9 %) et 1 patiente avait un SGSs. Les polyarthralgies inflammatoires étaient retrouvées chez 11 patients (79 %) et l'arthrite chez 1 patiente (7,14%).

La répartition des patients selon les manifestations articulaires est rapportée dans le tableau 13 et diagramme 11.

La répartition des types d'articulations atteintes selon le caractère primitif ou secondaire du SGS est rapportée dans le tableau 14.

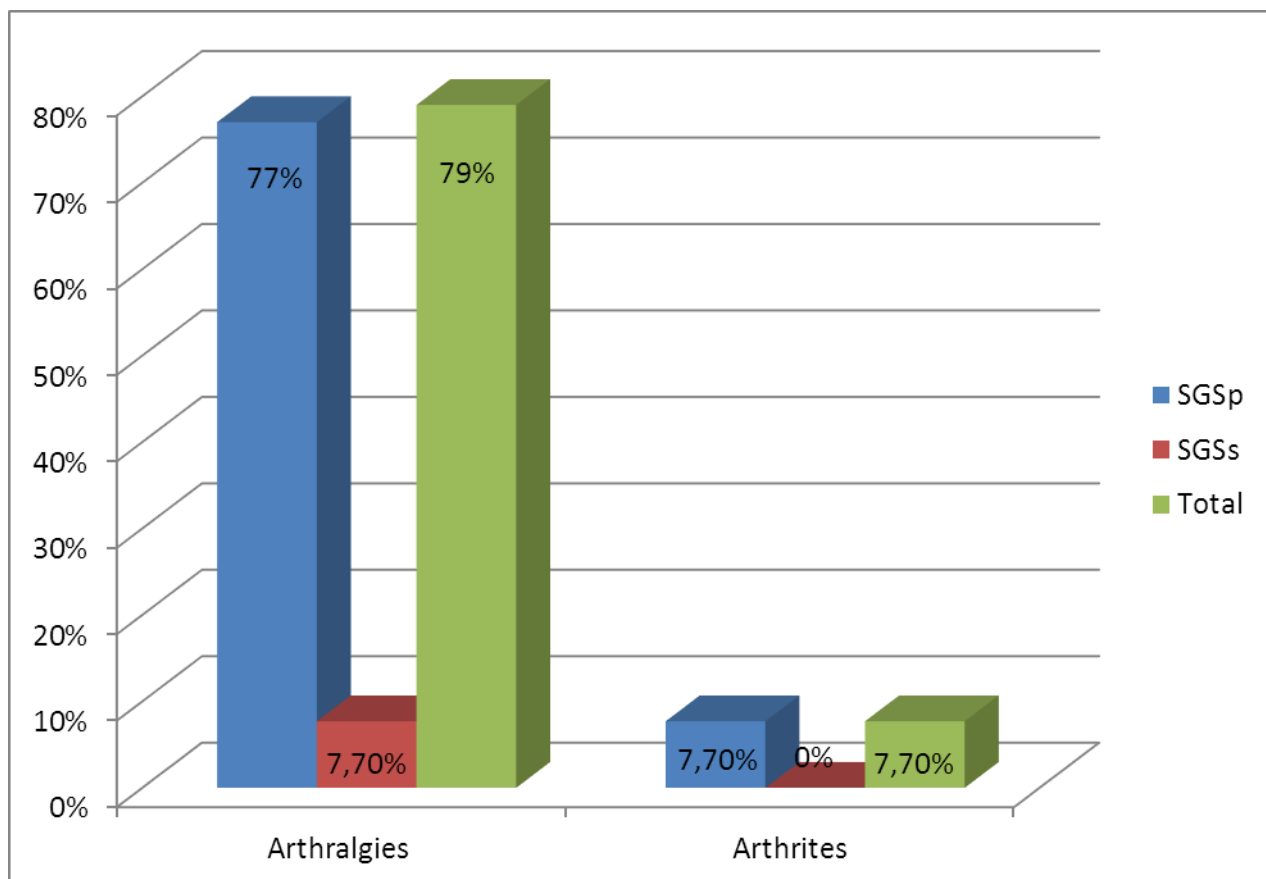


Diagramme-11 : Répartition des malades selon les manifestations articulaires.

Tableau-13: Répartition des patients selon les manifestations articulaires.

Manifestations articulaires	Nombre			Pourcentage		
	SGSp	SGSs	Total	SGSp	SGSs	Total
Arthralgies	10	1	11	77%	100%	79%
Arthrite	1	0	1	7,7%	0%	7,7%

Tableau-14 : Fréquence de l'atteinte des différentes articulations dans notre série.

Arthralgies inflammatoires	SGSp		SGSs	
	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage
Genoux	6	47%	1	100%
Coudes	5	38,5%	1	100%
Chevilles	3	23%	1	100%
Poignets	2	15,38%	1	100%
MCP	2	15,38%	0	0%
Epaules	2	15,38%	1	100%
Hanches	1	7,7%	0	0%
Sacro-iliaques	1	7,7%	1	100%
IPP	1	7,7%	1	100%
IPD	0	0%	0	0%

v. Manifestations cutanéomuqueuses :

Les manifestations cutanées étaient présentes chez 7 patients soit 50 %, dont 6 patients avaient un SGSp et une patiente avait un SGSs.

Les manifestations cutanées étaient dominées par le purpura et la sécheresse cutanée soit 21,5 % des cas étudiés et le phénomène de Raynaud était présent chez 1 seule patiente. (Diagramme 12).

La répartition des différentes manifestations cutanées chez nos patients selon le type du SGS est rapportée dans le tableau 15.

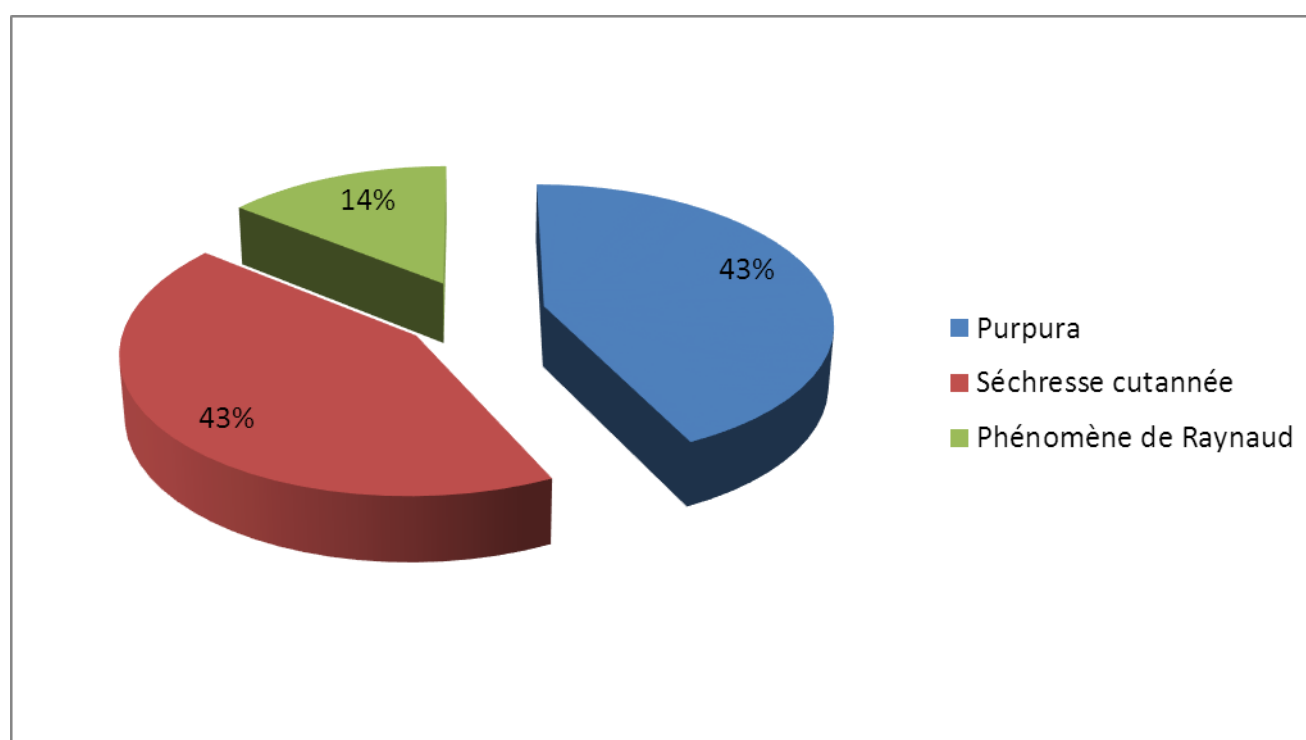


Diagramme-12 : Répartition des signes cutanés chez les patients atteints de SGS.

Tableau-15: Répartition des patients selon les lésions cutanées.

Signes cutanés	SGSp		SGSs	
	Nombre de cas	Pourcentage	Nombre de cas	Pourcentage
Purpura	3	23%	0	0%
Xérose cutanée	2	15,4%	1	100%
Phénomène de Raynaud	1	7,7%	0	0%

vi. Manifestations rénales :

Les manifestations rénales étaient retrouvées chez 3 patients soit 21,5% des cas ; les 3 cas avaient un SGSp.

- ✚ Les œdèmes des membres inférieurs étaient retrouvés chez 3 cas.
- ✚ Une protéinurie positive à la bandelette urinaire était retrouvée chez 2 cas.

vii. Manifestations neuro-psychiatriques :

Les manifestations neurologiques étaient présentes chez 4 patients (28,5%). La neuropathie périphérique était la manifestation la plus fréquente, retrouvée chez 2 patients (14,5%), les autres types de manifestations neurologiques sont mentionnés dans le tableau 16.

Tableau-16 : Répartition des signes neuro-psychiatriques chez les patients de notre série.

Manifestations neurologiques	SGSp	SGSs
Neuropathie périphérique	2	0
Céphalées	1	0
Déficit moteur	1	0
Névralgie du trijumeau	1	0
Syndrome cérébelleux	0	0
Troubles anxio-depressifs	1	0
Irritabilité	0	0
Vertige	0	0
convulsions	0	0
Syndrome méningé	0	0

viii. Manifestations respiratoires :

Les manifestations respiratoires étaient retrouvées chez 4 patients soit 28,5% (les 4 patients avaient un SGSp).

L'atteinte pulmonaire a été révélée par une toux associée à une dyspnée chez 2 patients (14,28%).

L'atteinte pulmonaire chez une patiente avait un SGSp a été révélée par une dyspnée seule qui s'aggrave avec l'effort.

Les râles crépitants étaient présents chez 1 patiente (Diagramme 13).

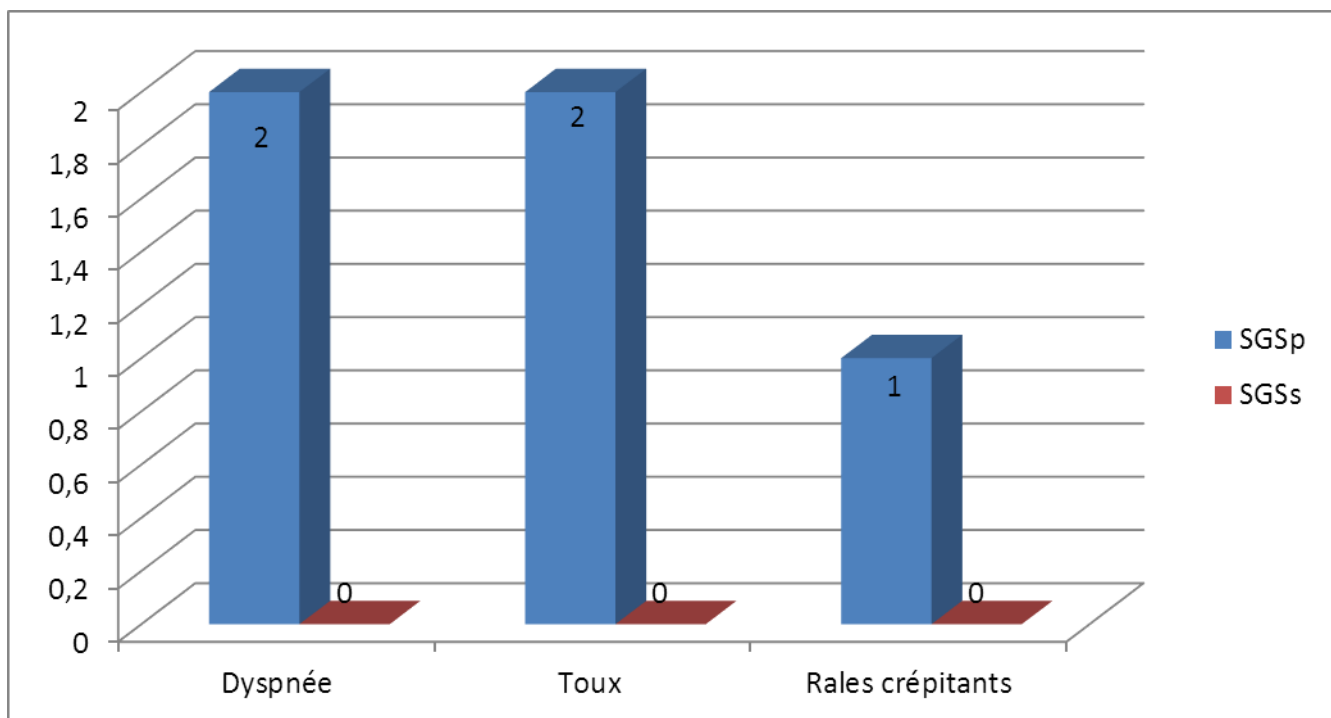


Diagramme-13 : Répartition des manifestations respiratoires chez les patients selon le type du SGS.

Tableau-17: Répartition des patients selon les signes pleuropulmonaires.

Manifestations Broncho pulmonaires	Nombre			Pourcentage		
	SGSp	SGSs	Total	SGSp	SGSs	Total
Toux sèche	2	0	2	15,4%	0%	14,28%
dyspnée	2	0	2	15,4%	0%	14,28%
Rales crépitants	1	0	0	7,7%	0%	7,14%

ix. Autres manifestations :

Diverses autres manifestations cliniques ont été retrouvées chez 11 patients (78,5%) qui avaient tous un SGSp (Tableau 18).

Tableau-18 : Fréquence des autres manifestations cliniques selon le type du SGS.

Autres manifestations cliniques	SGSp
Myalgies	2
Sécheresse vaginale et vulvaire	3
Infections génitales	2
Splénomégalie	1
Lipothymie	1
Eclat de B2	1
Souffle d'insuffisance tricuspидienne	1
Goitre	0
Douleur abdominale	1
Surdité	1
Dyspareunie	1

II. Données des examens para-cliniques:

1. Bilan biologique :

A. Bilan inflammatoire :

- ✚ Le syndrome inflammatoire était observé chez 11 patients (78,75%), dont 10 avaient un SGSp et 1 avait un SGSs.
- ✚ La vitesse de sédimentation (VS), explorée chez 11 cas, était normale chez 5 patients (45,5%), anormale chez 6 patients (55%) ; supérieure à 50 mm à la première heure chez 5 patients (45,5%), supérieure à 100 mm à la première heure chez 1 patients (9,5%).
- ✚ La CRP était dosée chez tous nos patients. Elle était normale chez 9 d'entre eux (64%), positive chez 5 patients (36%) comprise entre 6 et 40 mg/l chez 3 patients (21,5%) et supérieure à 40 mg/l chez 2 patients (14,5%).
- ✚ L'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP), réalisée chez 12 patients (85,75%), avait objectivé une hypergammaglobulinémie polyclonale chez 8 patients.
- ✚ La répartition des patients selon l'anomalie des marqueurs d'inflammation est rapportée dans le tableau 19 et le diagramme 14.

Tableau-19 : Répartition des patients selon l'anomalie des marqueurs de l'inflammation.

Marqueurs d'inflammation anormaux	Nombre			Pourcentage		
	SGSp	SGSs	Total	SGSp	SGSs	Total
VS	6	0	6	46,15%	0%	43%
CRP	5	0	5	38,5%	0%	36%
EPP	8	0	8	61,5%	0%	57,15 %

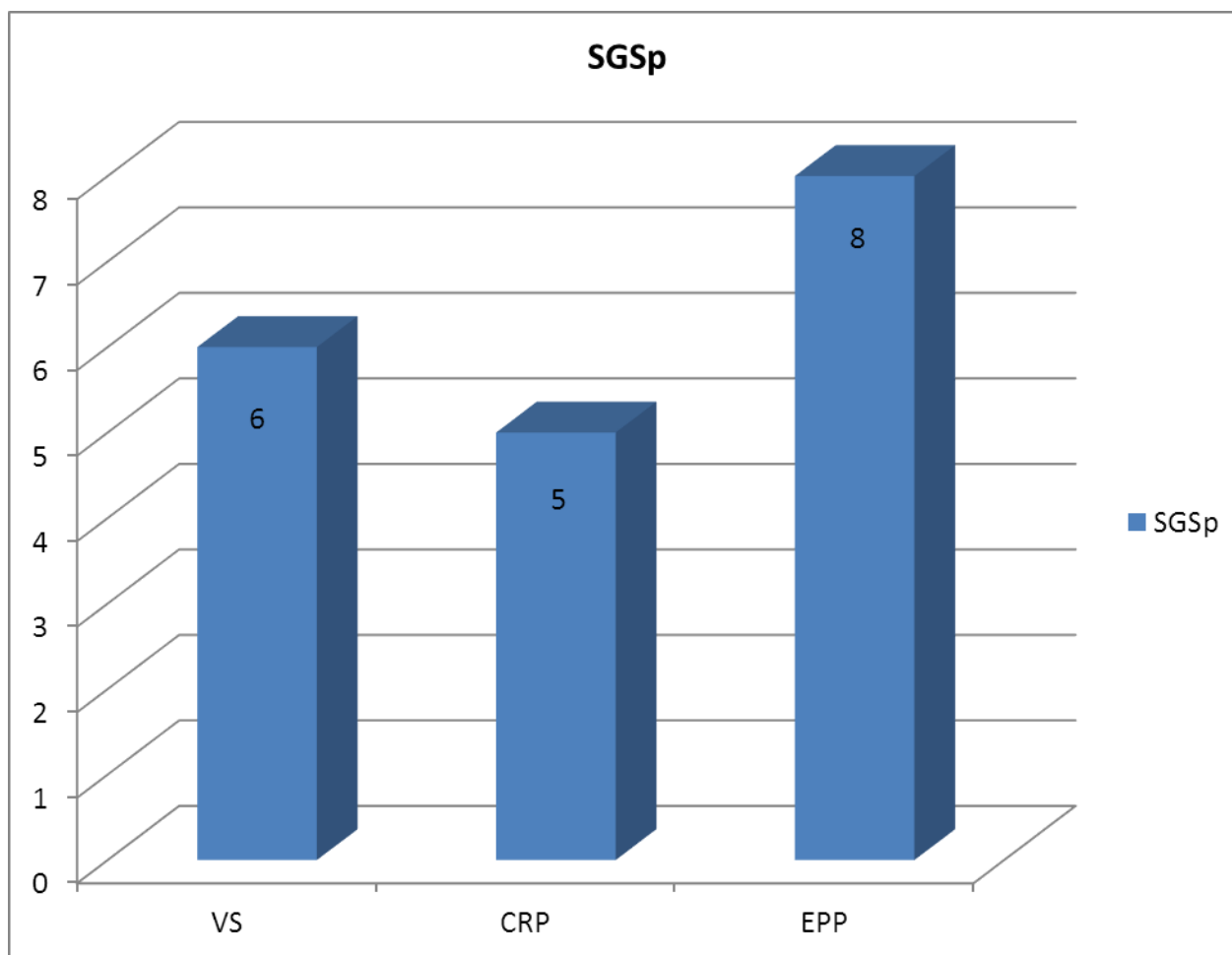


Diagramme-14 : Répartition des patients selon l'anomalie des marqueurs de l'inflammation.

B. Bilan hématologique :

- ✚ Une atteinte hématologique était retrouvée chez 7 patients (50%) dont 6 avaient un SGSp et 1 avait un SGSs.
- ✚ Elle était dominée par la thrombopénie, retrouvée chez 5 patients (Tableau 20) (Diagramme 15).
- ✚ Le myélogramme, réalisé chez 4 patients (38,5%), avait montré une hyperplasie mégacaryocytaire dans 2 cas.

Tableau-20: Répartition des atteintes hématologiques chez nos patients selon la catégorie du SGS.

Atteintes hématologiques	SGSp		SGSs		Total	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Thrombopénie	4	30,75%	1	100%	5	36%
Anémie	3	23%	0	0%	3	21,5%
Leucopénie	2	15,4%	0	0%	2	14,28%
Neutropénie	1	7,7%	0	0%	1	7,14%
Lymphopénie	1	7,7%	0	0%	1	7,14%

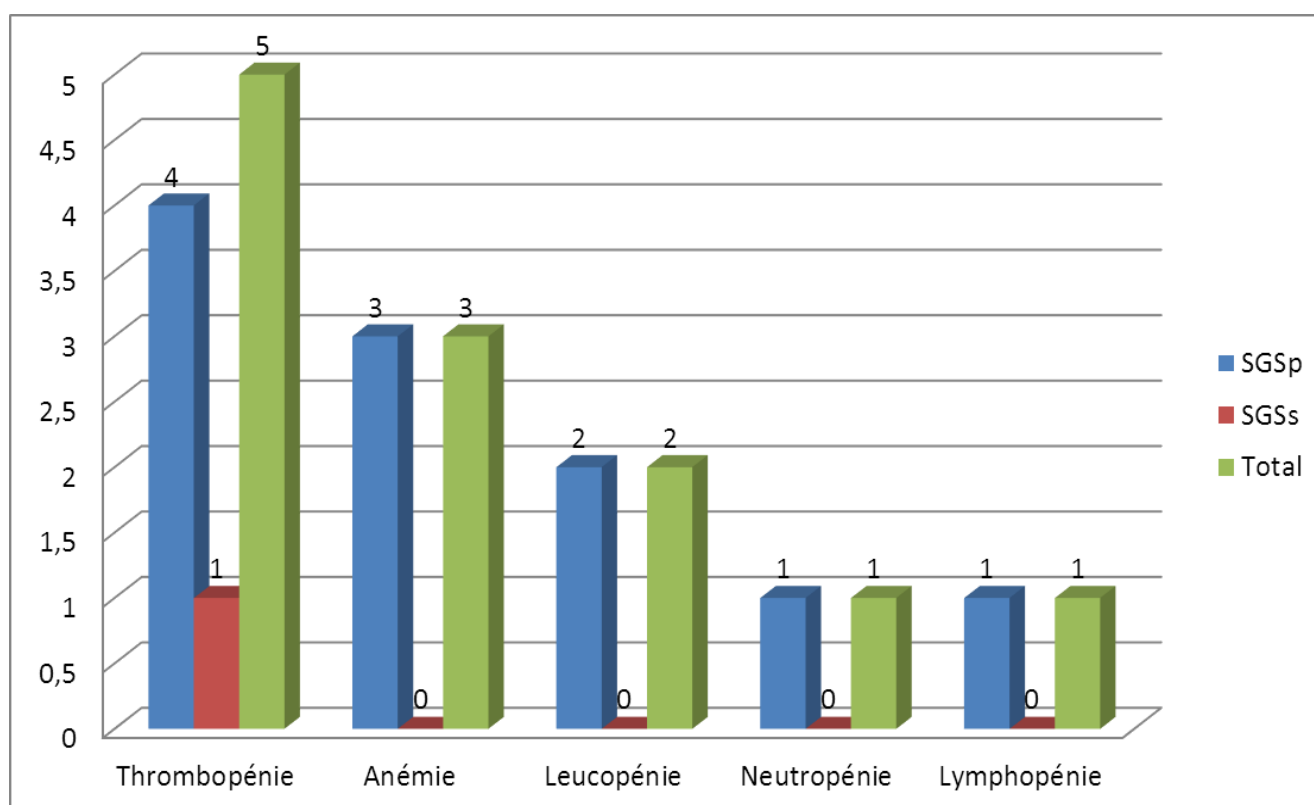


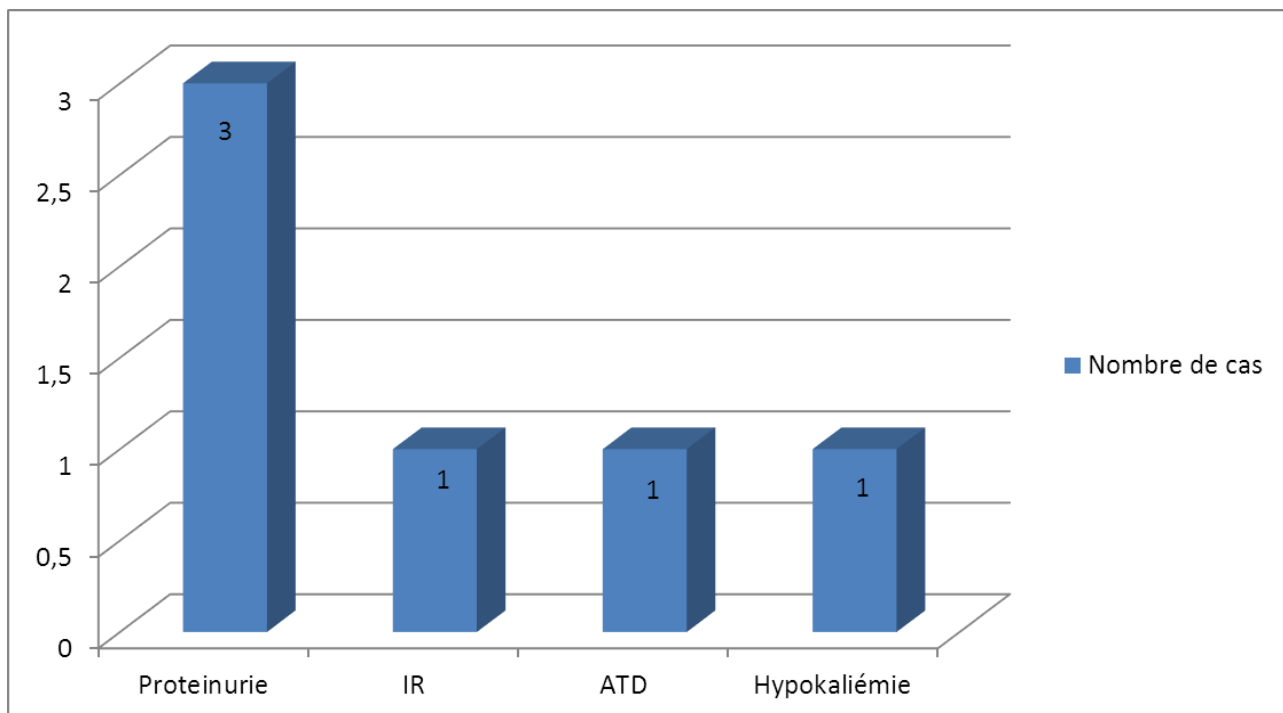
Diagramme-15 : Répartition des atteintes hématologiques chez nos patients selon la catégorie du SGS.

C. Bilan rénal :

- L'atteinte rénale était présente chez 3 patients (21%), les 3 cas avaient un SGSp.
- Elle a été objectivée par une protéinurie de 24h positive chez 3 patients (21%).
- Une patiente parmi les 14 cas étudiés, a présenté : une insuffisance rénale, une hypokaliémie profonde avec une kaliurèse élevée et une atteinte tubulaire (acidose tubulaire distale).
- La répartition des patients selon les différentes atteintes rénales est démontrée dans le tableau 21 et le diagramme 16.

Tableau-21 : Répartition des patients selon les atteintes rénales.

Atteintes rénales	Nombre de cas	Pourcentage
Protéinurie	3	21%
Insuffisance rénale	1	7%
Paralysie hypokaliémique	1	7%
Acidose tubulaire distale	1	7%



IR : Insuffisance rénale ATD : Acidose tubulaire distale

Diagramme-16 : Répartition des patients selon les atteintes rénales.

D. Bilan immunologique :

- Les AAN, recherchés chez tous les patients, étaient positifs chez 6 d'entre eux (43%). Les 6 patients avaient un SGSp.
- L'aspect en IFI était de type moucheté chez 3 patients (50%), de type mixte chez 2 (33,3%) et homogène chez 1 autre patients (16,7%) (Diagramme 17).

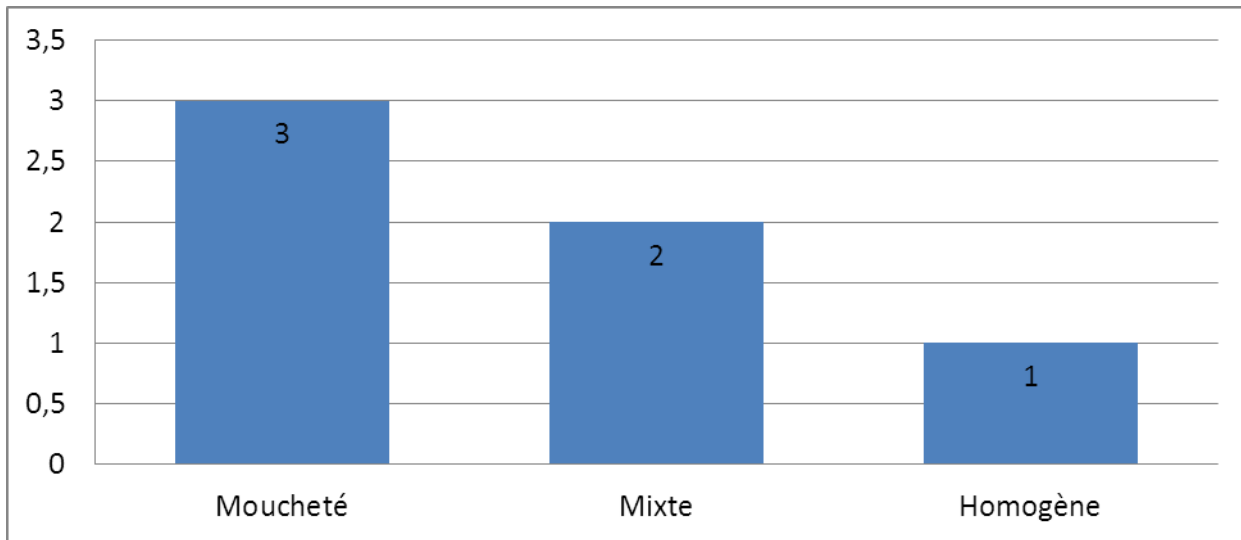
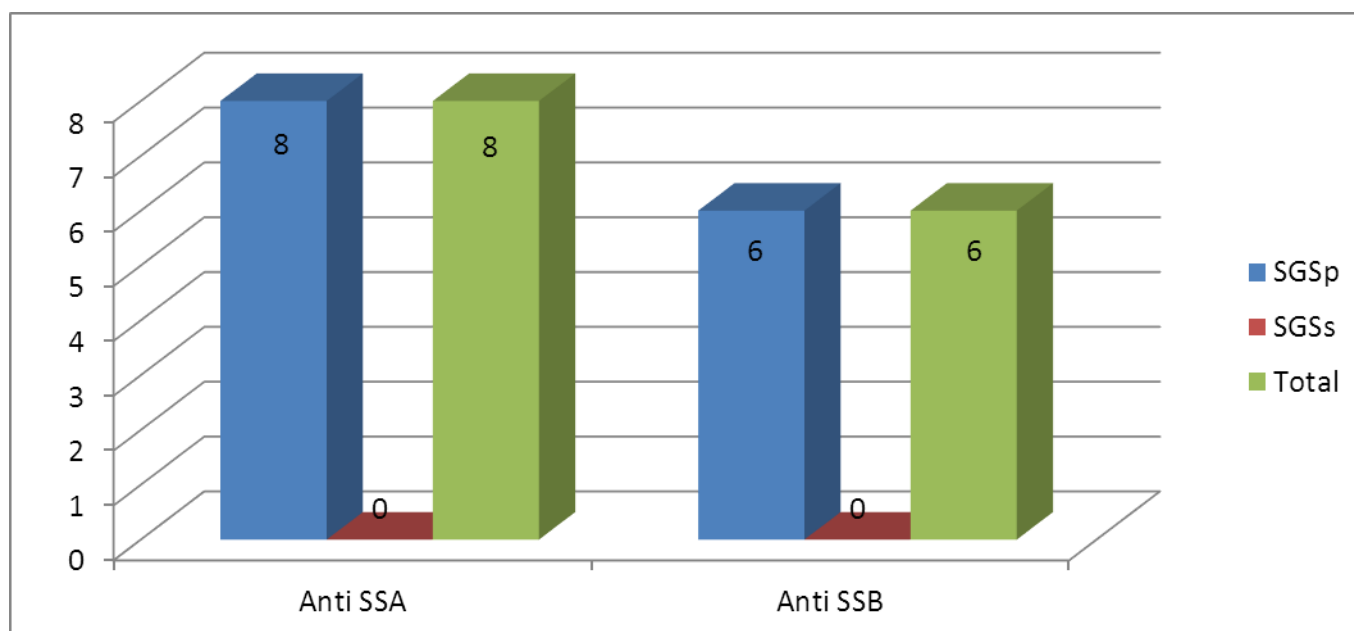


Diagramme-17 : Répartition des patients selon l'aspect de la fluorescence des AAN.

- Les AC anti-antigènes nucléaires solubles (ENA) étaient présents chez 8 patients soit 57,14%, avec SGSp. Leurs spécificités sont réparties comme suit:
 - ✚ Les AC anti SSA, recherchés chez tous les patients, étaient positifs chez 8 d'entre eux (57%).
 - ✚ Les AC anti SSB, recherchés chez tous les patients, étaient positifs dans 6 cas (43%) (Tableau 22).

Tableau-22 : Répartition des AC anti antigène nucléaires extractibles chez nos patients.

Anti ENA	Nombre de cas			Pourcentage		
	SGSp	SGSs	Total	SGSp	SGSs	Total
Anti SSA	8	0	8	61,5%	0%	57%
Anti SSB	6	0	6	46,15%	0%	43%

**Diagramme-18** : Répartition des patients selon le type des AC anti antigènes nucléaires.**Tableau-23**: Profil des AC anti ENA dans notre série.

Profil des anti ENA	Nombre de cas	Pourcentage
SSA	8	100%
SSA+SSB	8	100%
SSB	6	75%

- Autres auto-AC :
 - Les AC anti DNA natifs, recherchés par le test ELISA, étaient positifs chez 2 patients.
 - Les AC anti mitochondries, étaient positifs chez 1 seul cas.
 - Les AC anti CCP, étaient positifs dans 1 cas.
 - Les facteurs rhumatoïdes, recherchés chez 10 patients, étaient positifs chez 4 d'entre eux (40%).
 - Les AC anti Sm, recherchés chez 2 patients, étaient négatifs dans tous les cas.

Tableau-24 : Répartition des patients selon la positivité des AC.

Cas positifs	AC anti DNA natifs	AC anti mitochondriales	AC anti CCP	FR
Nombre	2	1	1	4
Pourcentage	18,2%	9%	9%	40%

2. Bilan radiologique :

i. Atteinte articulaire :

L'atteinte articulaire était retrouvée chez 4 patients (28,5%) dont 3 avaient un SGSp et 1 avait un SGSs (Figure 41.A et B). (Tableau 25)

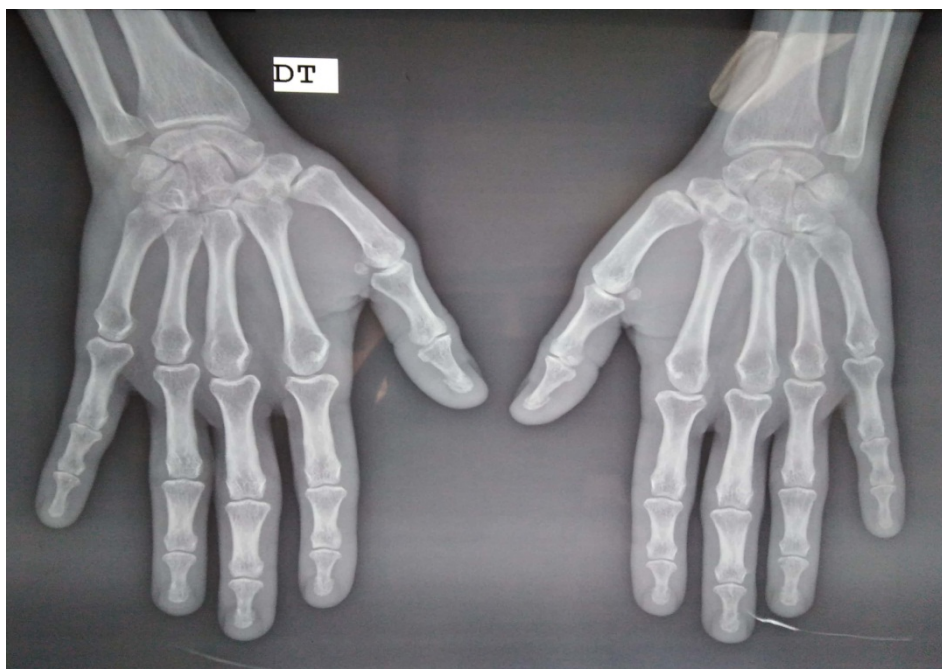


Figure. 41.A : Radiographie des mains (face) montrant une déminéralisation en bande des épiphyses et un discret pincement articulaire en regard des MCP et IPP chez une patiente atteinte de PR. Service de médecine interne-hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès.



Figure.41.B : Radiographie des pieds (face) montrant une déminéralisation en bande des épiphyses et une érosion de la 5^{ème} tête métatarsienne chez une patiente atteinte de PR. Service de médecine interne- hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès.

Tableau-25 : Fréquence des différentes atteintes articulaires selon le type SGS.

Atteinte articulaire	Nombre	Pourcentage	SGSp	SGSs
Déminéralisation en bande des mains	1	7,15%	0	1
Pincement articulaire des mains	2	14,28%	1	1
Erosion osseuse des mains	1	7,15%	0	1
Déminéralisation osseuse des pieds	1	7,15%	0	1
Erosion osseuse des pieds	1	7,15%	0	1

ii. Atteinte cardio-respiratoire :

- ✚ L'atteinte respiratoire était retrouvée chez 2 patients (14,25%), les 2 cas avaient un SGSp.
- ✚ La radiographie thoracique était réalisée chez 9 patients. Elle était anormale chez 2 patients, objectivant un syndrome interstitiel dans les 2 cas.
- ✚ La TDM thoracique pratiquée chez 7 patients (SGSp), a montré chez 2 patients soit 40% ayant un SGSp, une pneumopathie interstitielle diffuse sans fibrose chez 1 cas (Figure 42.A et B) et associée à une fibrose dans 1 cas (Figure 43.A et B) (Diagramme 19).



Figure.42.A : Radiographie thoracique (face) montrant un syndrome interstitiel chez une patiente atteinte de SGSp. Service de médecine interne–hopital militaire Moulay Ismail-Meknès.

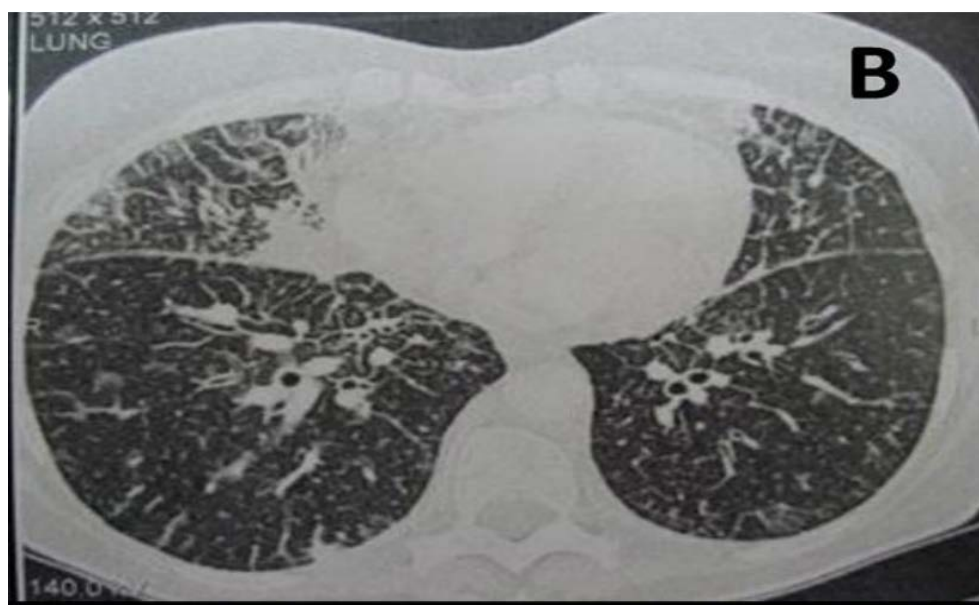


Figure.42.B : Scanner thoracique en coupe axiale objectivant un syndrome interstitiel diffus chez une patiente atteinte de SGSp. Service de médecine interne–hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès.

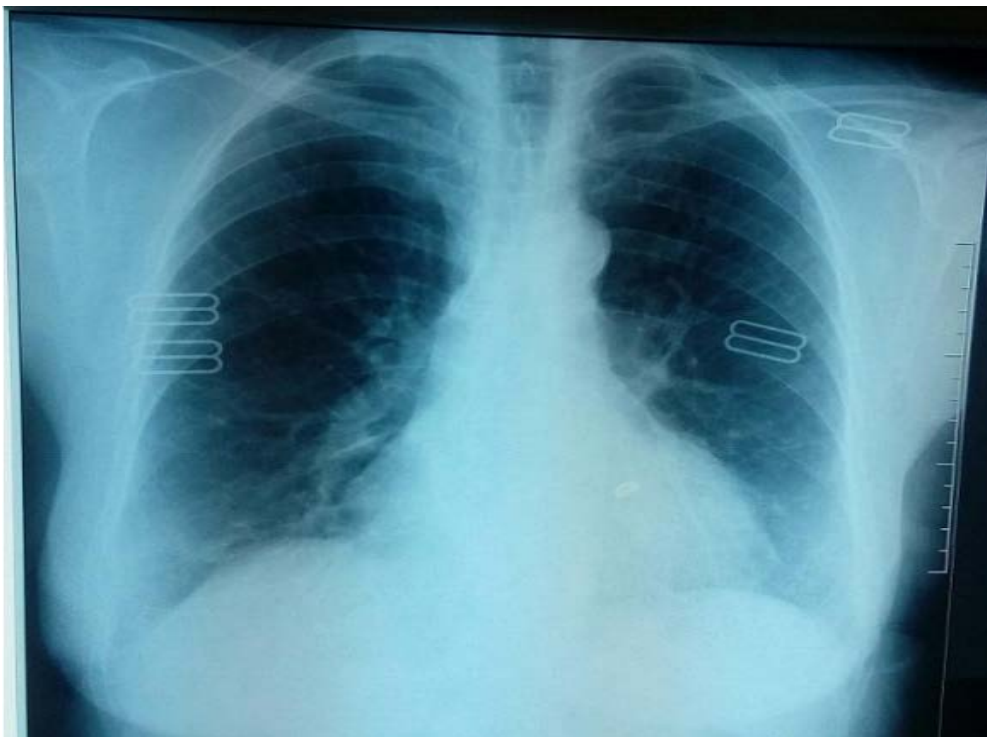
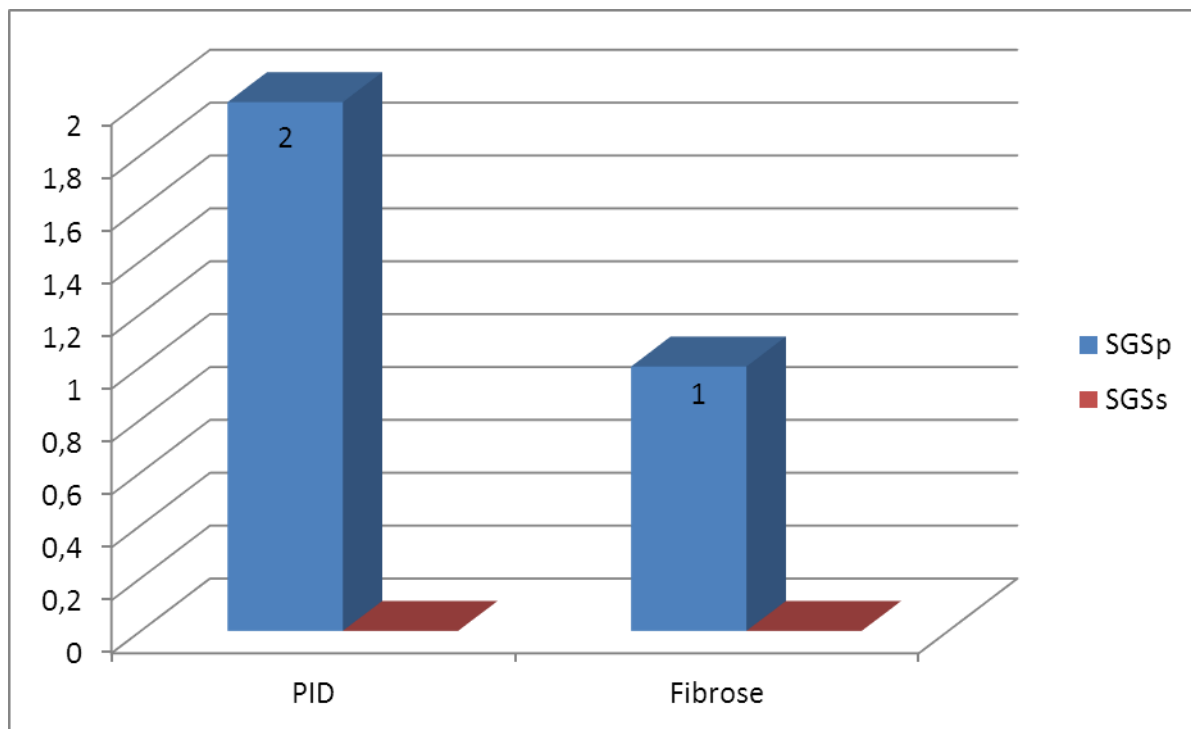


Figure.43.A : Radiographie thoracique (face) montrant un syndrome interstitiel de siège basal bilatéral. Service de médecine interne-hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès.



Figure.43.B : TDM thoracique en coupe axiale objectivant une fibrose localisée au niveau des bases (aspect en verre dépoli basal bilatéral : flèches rouges). Service de médecine interne-hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès.



PID : Pneumopathie interstitiel diffuse

Diagramme-19 : Répartition des anomalies de la TDM thoracique chez le patient selon le type du SGS.

- L'EFR, réalisée chez 2 patients (14,25%), a objectivé un syndrome mixte à prédominance restrictif dans 1 cas.
- Une bronchoscopie associée à une biopsie bronchique a été réalisé chez 1 patiente objectivant une bronchite chronique à infiltrat lymphocytaire associée à des altérations épithéliales bronchiques.
- L'ETT, réalisée chez 3 patients, avait montrée dans un cas une hypertension artérielle pulmonaire estimée à 100mmHg, associée à une insuffisance tricuspидienne modérée.

iii. Atteinte neurologique :

- ✚ L'atteinte neurologique était retrouvée chez 4 patients (28,6%), à type de : céphalées, névralgie du trijumeau, polyneuropathie sensitive et tétraparésie. Les 4 patients avaient un SGSp
- ✚ La TDM cérébrale, réalisée chez 1 patiente, revenue normale.
- ✚ L'IRM cérébrale, réalisée chez 1 patiente, revenue normale.
- ✚ L'EMG, réalisé chez 3 patients (21,5 %), était pathologique dans 1 seul cas (SGSp), objectivant une polyneuropathie mixte des membres inférieurs.

3. Exploration glandulaire :**a) *Exploration du syndrome sec oculaire :***

Le test de Schirmer (Figure 44. A et B), réalisé chez tous les patients, était positif chez 12 d'entre eux (85,75%), dont 11 avaient un SGSp (84,7%) et 1 cas avait un SGSs (100%) (Diagramme 20).



Figure. 44. A : Test de Schirmer chez une patiente atteinte de SGSp (après l'accord de la patiente). Service d'ophtalmologie-hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès.

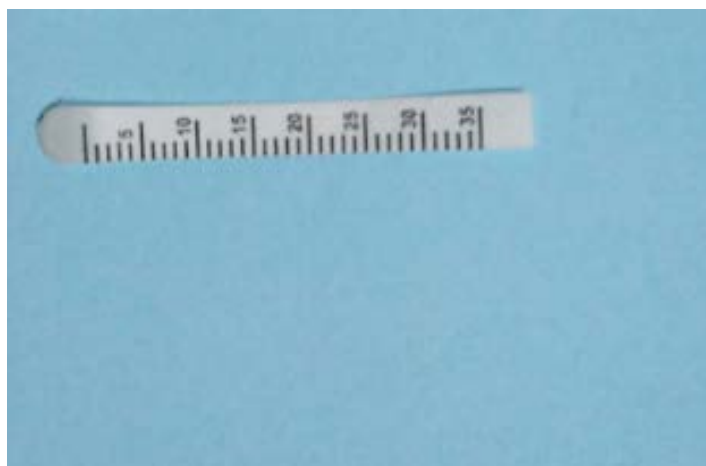


Figure. 44. B : Test de Schirmer positif à l'œil droite. Service d'ophtalmologie-hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès.

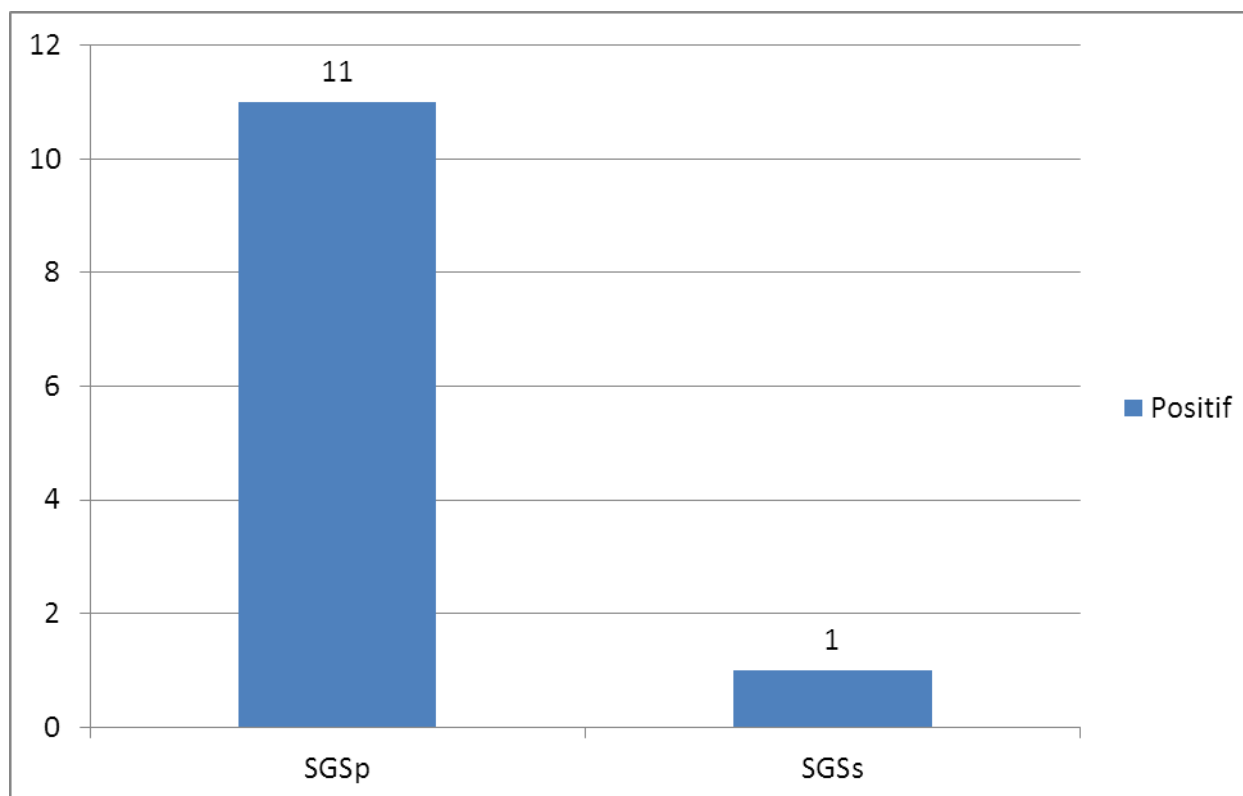


Diagramme-20 : Répartition des patients selon la positivité du test de Schirmer et le type du SGS.

Le BUT, réalisé chez 8 patients, était anormal chez 6 d'entre eux (75%) avec des valeurs variables allant de 5 à 8 secondes (la valeur normale du BUT est supérieure à 10 secondes).

Le test à la fluorescéine a objectivé dans 6 cas (75%) une kératite ponctuée superficielle (KPS).

Les autres tests notamment le rose Bengale et le vert de Lissamine ne sont pas disponibles au service de l'ophtalmologie.

Par ailleurs, le complément de l'examen ophtalmologique, réalisé chez tous nos patients, était anormal chez 1 seule patiente (SGSp), objectivant une uvéite du segment postérieur.

b) Exploration du syndrome sec buccal :

- ✚ La BGSA faite chez 12 patients (85,75 %), avait montrée une sialadénite stade 4 dans 5 cas, stade 3 dans 5 cas et stade 2 dans 1 seul cas selon la classification de Chisholm et Mason (Figure 45) (Diagramme 21).
- ✚ La répartition des patients selon le résultat de la BGSA et le type du SGS est présentée dans le (Tableau 26) et le (Diagramme 22).

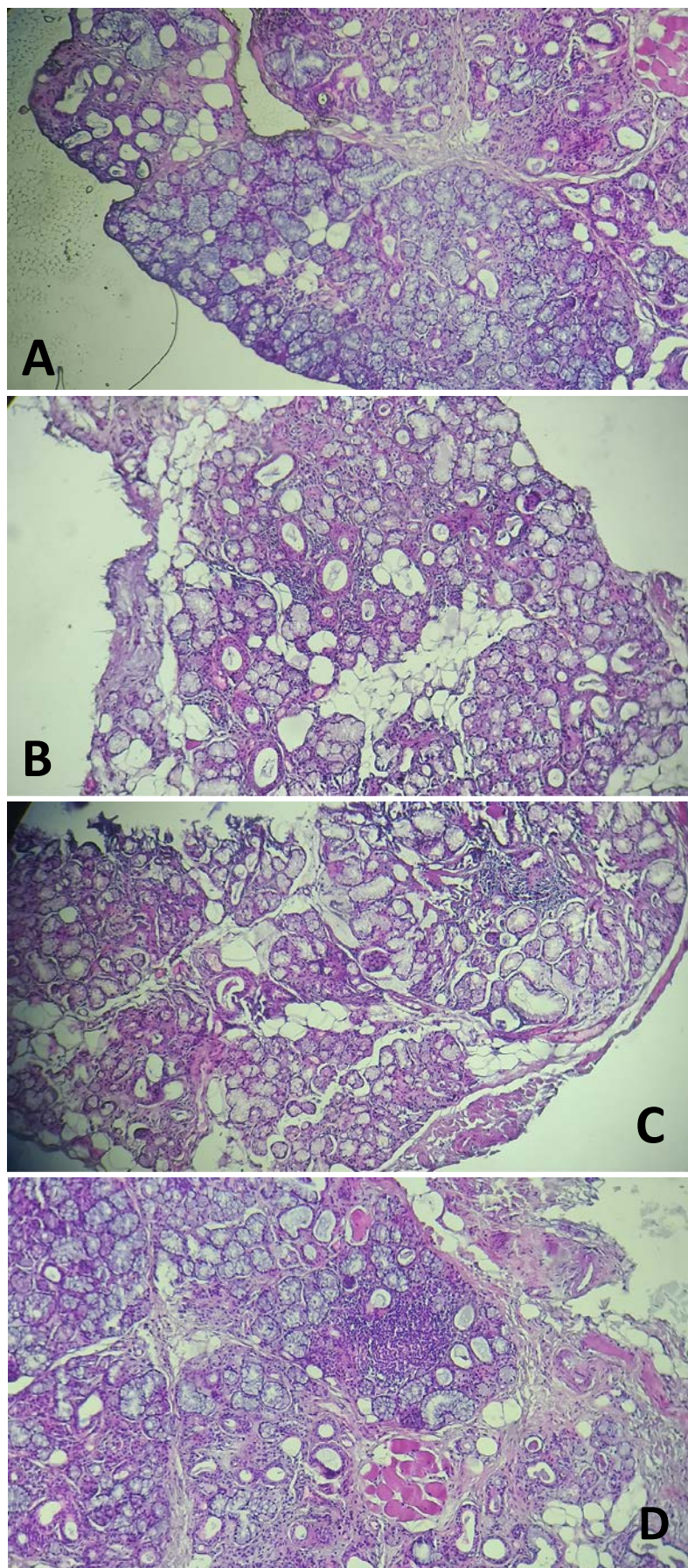


Figure.45 : Cotation de l'infiltrat lymphoplasmocytaire focal des glandes salivaires accessoires selon Chisholm. A : stade 1 ; B : stade 2 ; C : stade 3 ; D : stade 4. Service d'anatomo-pathologie- hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès.

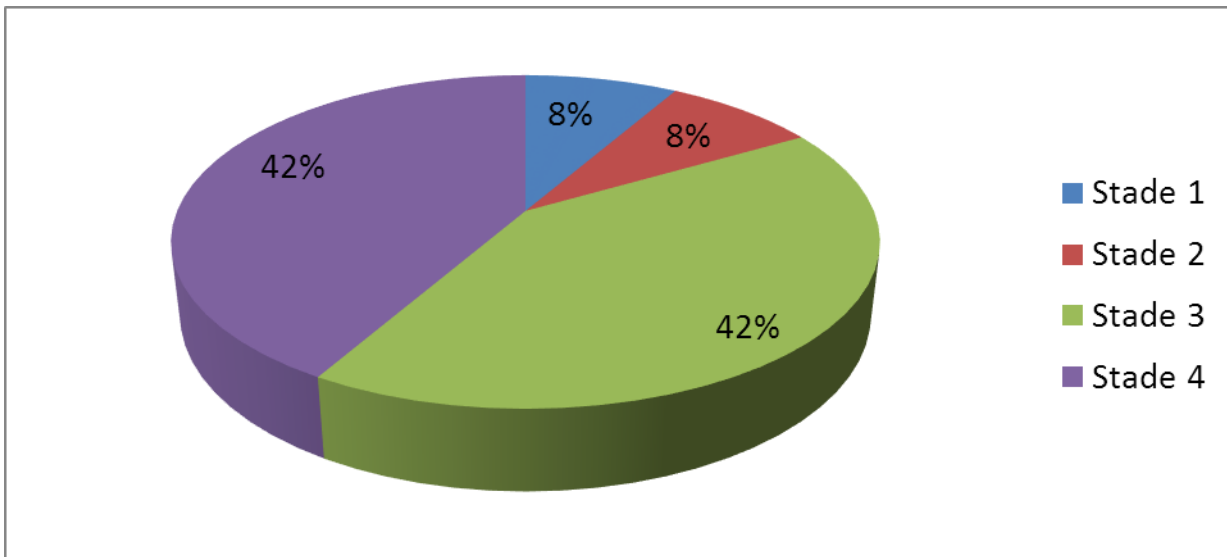


Diagramme-21 : Répartition des patients selon le résultat de la BGSA.

Tableau-26 : Répartition des patients selon le résultat de la BGSA et le type du SGS.

BGSA	Nombre de cas		Pourcentage	
	SGSp	SGSs	SGSp	SGSs
Stade 1	0	1	0%	100%
Stade 2	1	0	7,7%	0%
Stade 3	5	0	38,5%	0%
Stade 4	5	0	30,1%	0%

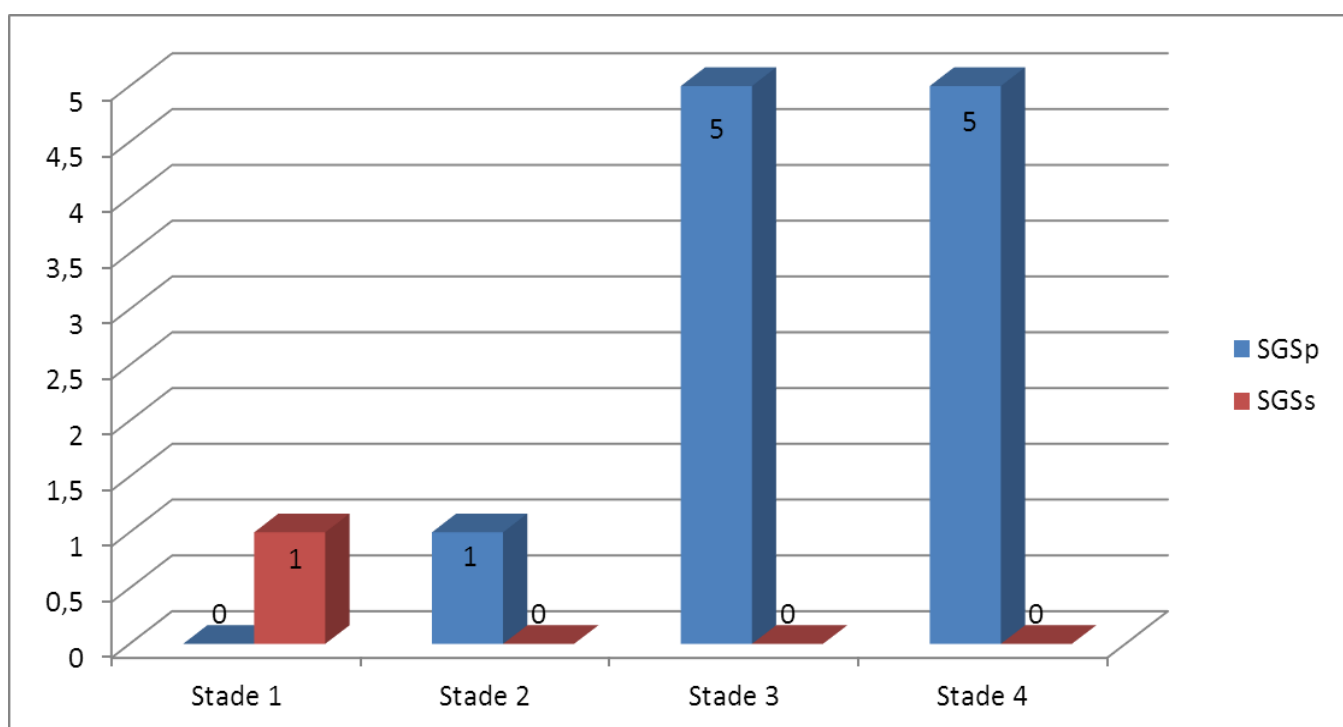


Diagramme -22 : Répartition des patients selon le résultat de la BGSA et le type du SGS.

c) Imagerie des glandes salivaires:

- ✚ L'échographie parotidienne réalisée chez 3 patients (21,5%), avait objectivé une hypertrophie hétérogène des glandes parotides chez 2 patients (67%) et une hypertrophie homogène des glandes parotides chez 1 patiente (34%).
- ✚ L'IRM des glandes parotides réalisée chez 1 patiente, avait objectivé une parotidomégalie bilatérale hyposignal T1, hypersignal T2 et la présence de petits nodules.

4. Autres bilans :

- ✚ La biopsie cutanée, réalisée chez 1 patiente, avait objectivé une vascularite leucocytoplasmique (VLC).
- ✚ L'atteinte hépatique était présente chez 1 patiente (7,15 %) à type d'hépatite chronique à la ponction biopsie du foie.
- ✚ Le bilan thyroïdien était réalisé chez 4 patients, revenu négatif.
- ✚ Le dosage des fractions C3, C4 du complément était réalisé chez 9 patients (64,25%). Il était diminué chez 2 d'entre eux.

Tableau-27 : Tableau récapitulatif des principales atteintes systémiques.

Type d'atteinte	Nombre	Pourcentage
Atteinte articulaire	11	79%
Signes généraux	10	72%
Atteinte cutanée	7	50%
Atteinte hématologique	7	50%
Neurologique	4	28,5%
Réspiratoire	4	28,5%
Atteinte rénale	3	21%
Cardiaque	1	7,15%
Hépatique	1	7,15%
Phénomène de Raynaud	1	7,15%
VLC	1	7,15%

IV. SGS primitif et SGS secondaire :

Notre série a comporté 13 patients classés SGSp, les données cliniques relatives à ces patients sont rapportées dans le tableau 28.

Tableau-28: Manifestations systémiques chez les patients ayant un SGSp.

Type d'atteinte	Nombre	Pourcentage
Atteinte articulaire	10	77%
Signes généraux	7	54%
Atteinte cutanée	6	46,15%
Atteinte hématologique	6	36,15%
Neurologique	2	15,38%
Respiratoire	4	30,7%
Atteinte rénale	3	23%
Cardiaque	1	7,7%
Hépatique	1	7,7%
Phénomène de Raynaud	1	7,7%
Vascularite cutanée	1	7,7%

🌈 Chez les patients atteints de SGSp, il y avait 3 associations avec des maladies auto-immunes (Tableau 29) :

- SGSp et Purpura thrombopénique immunologique (PTI)
- SGSp et thyroïdite d'Hashimoto
- SGSp et maladie de Behçet

Tableau-29 : répartitions des cas de SGSp selon leurs associations avec des maladies auto-immunes.

Cas de SGSp	Nombre de cas	Pourcentage
PTI	1	7,7%
Thyroidite d'Hashimoto	1	7,7%
Maladie de Behçet	1	7,7%

Par ailleurs, 1 seule patiente a été classée SGSs ; il s'agissait d'un SGS associé à une polyarthrite-rhumatoïde.

Tableau-30 : Manifestations systémiques chez les patients avec un SGSs.

Type d'atteinte	Nombre	Pourcentage
Atteinte articulaire	1	100%
Signes généraux	1	100%
Atteinte cutanée	1	100%
Atteinte hématologique	1	100%
Neurologique	0	0%
Réspiratoire	0	0%
Atteinte rénale	0	0%
Cardiaque	0	0%
Phénomène de Raynaud	0	0%
VLC	0	0%

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

Après un suivi moyen de 2 ans :

- 2 patients (14,28%) sont perdus de vue
- 12 patients (85,72%) consultent régulièrement
- Le taux de survie était de 100%.

Selon le score de l'activité ESSDAI, 12 patients (84%) avaient une activité faible, 1 patient (7%) avait une activité modéré et 1 patient (7%) avait une activité élevée (Tableau 31).

Tableau-31 : répartition des patients selon le score ESSDAI.

Score ESSDAI	Nombre de cas	Pourcentage
Activité faible	12	86%
Activité modérée	1	7%
Activité élevée	1	7%

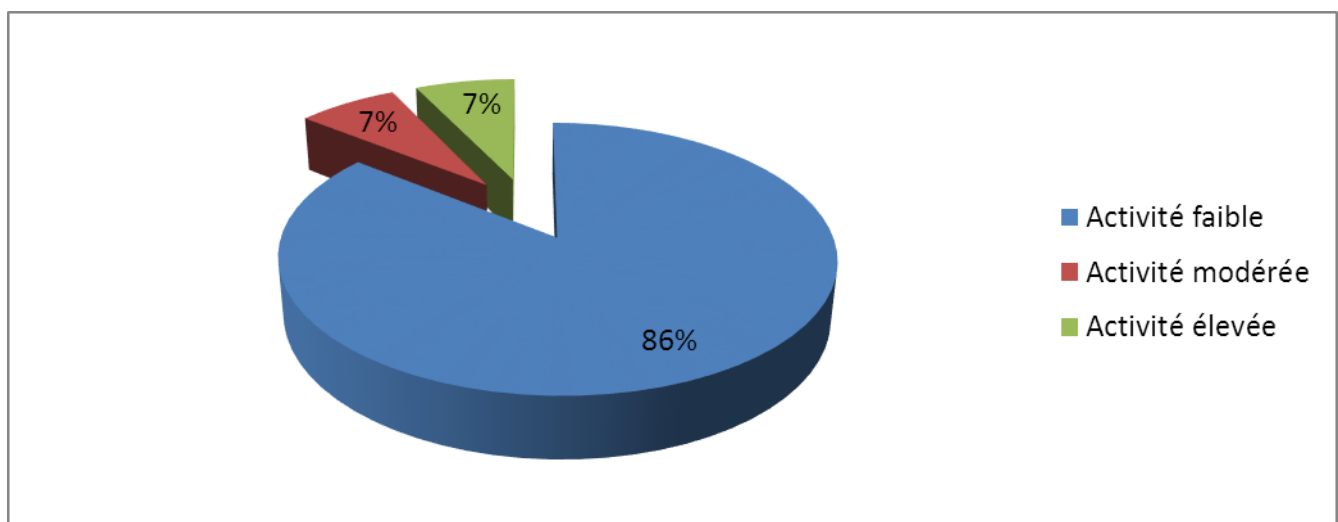


Diagramme-23 : Répartition des patients selon le score ESSDAI.

V. Traitement :

1. Traitement symptomatique du syndrome sec :

Tous les patients avaient eu un traitement symptomatique de la xérophtalmie et la xérostomie, sous forme de :

- Larmes artificielles et gel ophtalmique
- Les sialogogues : anetholtrithione (Sulfarlem®)
- Substituts salivaires : Hyposalix®

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

2. Corticoïdes :

✚ La corticothérapie seule a été administrée dans un premier temps chez 9 patients (64 %) par voie orale, avec des doses allant de 0,5 à 1 mg/Kg/j, selon la sévérité de la maladie, puis dégression progressive après stabilisation jusqu'à une dose minimale efficace.

✚ La corticothérapie a été prescrite en association avec la colchicine chez 1 seule patiente qui avait une maladie de Behçet associée au SGS.

✚ La corticothérapie a été prescrite en association avec un immunosuppresseur (MTX) chez 1 patiente qui avait une forme sévère (ESSDAI élevé).

✚ Elle a été prescrite en association avec un antipaludéen de synthèse (Plaquénil®) chez 1 patiente (Tableau 32).

Tableau-32 : Répartition des patients selon la prise de la corticothérapie.

	Nombre de cas	Pourcentage
Corticothérapie seule	9	57%
Corticothérapie + MTX	1	7%
Corticothérapie + Colchicine	1	7%
Corticothérapie + Plaquenil	1	7%
Total	12	64%

3. Traitement de fond :

a. Les immunosuppresseurs :

Le recours à un traitement immunosuppresseurs a eu lieu dans 2 cas :

- Le premier cas était un SGS primitif avec plusieurs atteintes systémiques (neurologique, respiratoire, digestive et articulaire) et un score ESSDAI élevé. La patiente a été traitée initialement par corticoïde seule à la dose de 1 mg/Kg/j, mais vu l'absence d'amélioration et l'exacerbation de sa symptomatologie (signes neurologiques et respiratoires), on lui a associé le méthotrexate à dose de 0,3mg/Kg/ semaine en IM, avec surveillance hépatique.

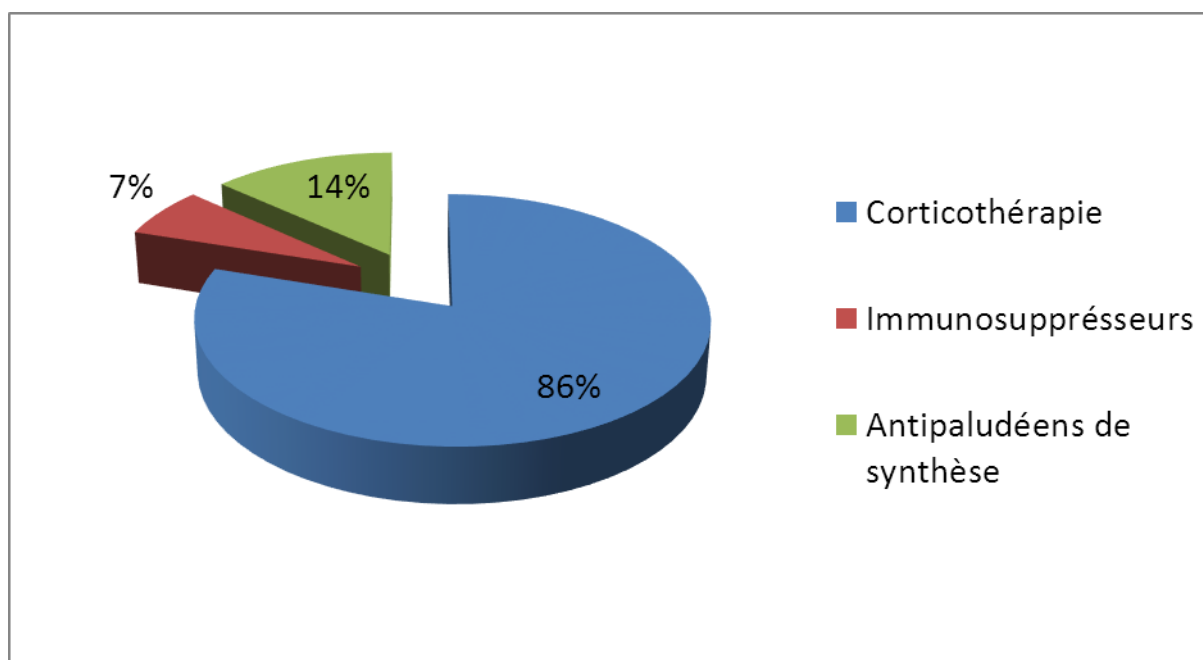
- Le deuxième cas était un SGS primitif chez une jeune fille de 20 ans avec atteinte cardio-respiratoire, articulaire et vasculaire, un traitement par immunosuppresseur proposé a été refusé par la patiente.

b. Les antipaludéens de synthèse (Plaquénil®) :

L'antipaludéen de synthèse a été administré chez 2 patients ; 1 cas seul à dose de 400mg/j et l'autre cas associé aux corticoïdes à dose de 200 mg/j.

Tableau –33 : Répartition des patients selon les différents traitements de fond prescrits :

	Nombre de cas	Pourcentage
Corticothérapie	12	86%
Antipaludéens de synthèse	2	14%
Immunosuppresseurs	1	7%



Diagramme–24 : Répartition des patients selon les différents traitements de fond prescrits.

4. Autres traitements :

- Le traitement adjuvant (mesures associées) à la corticothérapie a été prescrit chez tous les patients
- Un traitement d'urgence a été prescrit chez une patiente, qui avait présenté une hypokaliémie profonde avec trouble de repolarisation à l'ECG (segment ST plat), une augmentation des enzymes musculaires et une acidose métabolique. On lui a prescrit en urgence une supplémentation potassique par voie parentérale pendant 48 heures puis relais par voie orale.

VI. Réponse au traitement/ Evolution :

✚ 2 patients (14,28%) sont perdus de vue.

✚ Les autres patients (85,72%) consultent régulièrement.

✚ Chez nos patients 9 cas soit 75 % avaient répondu favorablement au traitement avec régression du syndrome sec, de l'hypertrophie parotidienne et des autres atteintes systémiques.

✚ Deux cas, soit 17 %, avaient une réponse partiellement favorable avec persistance de l'hypertrophie parotidienne.

✚ Un seul cas soit 8%, avait une réponse défavorable aux corticoïdes : Il s'agissait d'un SGS primitif avec atteinte multi-systémique et score BSDAI très élevé. 1 an après traitement par corticoïdes, la patiente a fait une rechute (exacerbations des signes respiratoires : stade 4 de NYHA et neurologiques : paresthésie des 4 membres).

✚ Aucun cas de décès n'a été constaté.

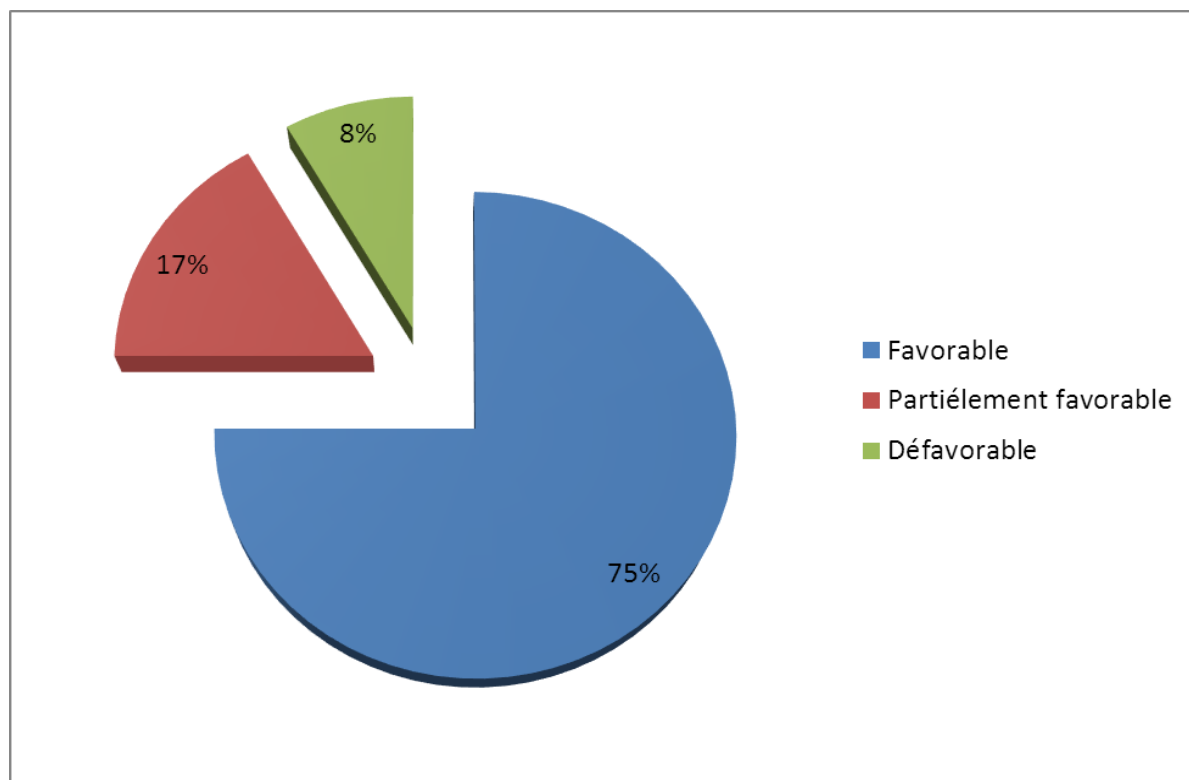


Diagramme-25 : Répartition des patients selon la réponse aux traitements.

VII. Complications :

- ✚ Aucune complication thérapeutique n'a été observée.
- ✚ Aucune complication n'a été observée particulièrement candidose buccale ou poly- adénopathies.
- ✚ La cryoglobulinémie était mesuré chez 5 patients, elle était négative. La survenue d'un LNH n'a été objectivée chez aucun cas.

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 à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail à Meknès.

Nous avons rencontré quelques difficultés quant à sa réalisation. Ces difficultés étaient souvent liées à l'exploitation souvent difficile des dossiers des patients perdus de vue, déplacés, ou incomplets. Les résultats exploités dans cette étude sont ceux dont nous avons pu disposer au niveau des dossiers des malades retrouvés.

I. Données épidémiologiques :

1. Prévalence et incidence :

- La prévalence du SGS varie entre 0,6 et 4% dans la population générale. En effet, cette prévalence varie également entre les pays (Tableau 34). Cette variabilité importante de la fréquence 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 (09).

- L'incidence du SGS est estimée à 2 cas pour 1000 habitants par an en France (265). C'est la connectivite la plus fréquente après la polyarthrite rhumatoïde (266).

- L'incidence annuelle du SGS selon une étude rétrospective américaine réalisée entre 1976 et 1992 était estimée à 3,9 par 100,000 cas [40]. Une autre étude grecque réalisée entre 1982 et 2003 avait rapporté une incidence de 5,3 par 100,000 cas (266).

Tableau -34 : Tableau comparatif de la prévalence du SGSp dans différents pays.

Auteur	Pays	Critères utilisés	Prévalence
Ildiko Fanny (267)	Hongrie	AECG	0,2-1,4%
Kvarnstrom (268)	Suede	AECG	0,01-0,6%
Birlik (269)	Turquie	AECG	0,1-0,45%
Sven Johnsen (270)	Norvège	AECG	0,02-4%
Carla Maldini (271)	France	AECG	0,01-0,09%
Isabel Moreira (272)	Portugal	AECG	0,1-0,6%
Zhao et al (273)	Chine	AECG	0,33-0,77%
Ming chi lu (274)	Taiwan	AECG	0,05-4,8%
ibn yacoub (275)	Maroc	AECG	0,09%
Zhang et al (276)	Chine	Copenhagen	0,77%
Bjerrum (277)	Danemark	Copenhagen	0,2%-0,8%

Tableau -35 : Tableau comparatif de la prévalence du SGSs dans différents pays.

Auteur	Pays	Prévalence
Manoussakis et al (278)	Grèce	9,2%
Pan et al (279)	Chine	6,5%
Carmona et al (280)	Espagne	17%
Avouac et al (281)	France	14%
Cimmino et al (282)	Italie	17,5%

2. Âge et sexe :

Tableau-36 : moyenne d'âge et pourcentage des femmes chez des populations atteintes de SGS selon les séries (283).

	CHU Ibn Rochd [2010]	Notre série	Alamanos [2005]	Theander [2004]	Ramos-Casals [2008]	Oppliger [2006]	Ioannidis [2002]	Carla Maldini [2014]	Chebbi [2015]
Durée; année	1981-2009 [26 ans]	2010-2017 [7 ans]	1982-2003 [21 ans]	1984-2001 [17 ans]	1994-2007 [23 ans]	1995-2000 [15 ans]	1981-1999 [19 ans]	2007	2007-2013 [7 ans]
Pays	Casablanca	Meknès	Grèce	Suède	Espagne	Suisse	Grèce	France	Tunisie
Nombre	122	14	422	265	1010	39	723	336	60
Sexe % Femmes	89,3%	92%	95,3%	89,1%	93,2%	87,6%	94,0%		96,0%
Âge moyen (ans)	45,14	48	55,4	56	58,7	56,6	--	58,4	53,2

Dans notre série, Nous avons observé un âge moyen de survenue du SGS de 48 ans, avec des extrêmes allant de 20 à 60 ans, avec une prédominance féminine (92%), notre résultat rejoint ceux de la littérature : 45,14 ans et 89,3% des femmes dans la série marocaine (Casablanca), 55,4 ans et 95,3% des femmes dans la série Grèce de Alamanos, 56 ans et 95,3% des femmes dans la série suédoise de Theander, 58,7 ans et 93,2% des femmes dans la série de Ramos-Casals à l'Espagne, 56,6 ans et 87,6% des femmes dans la série suisse de Opliger, 58,4 ans dans la série française de Carla Madini et 53,2 ans et 96% des femmes dans la série tunisienne de Chebbi (283).

Tableau -37 : Moyenne d'âge et sexe ratio chez des populations atteintes du SGSp selon les séries.

Auteur	Pays	Nombre	Moyenne d'âge au moment du diagnostic	Sexe		
				F	H	Ratio
Ildiko (267)	Hongrie	547	49	487	60	8/1
Zhao et al (273)	Chine	483	49	456	27	17/1
Ming chi lu (274)	Taiwan	389	54	350	39	9/1
Pilar brito (284)	Espagne	300	57,1	278	22	12/1
Fauchais (285)	France	445	53,6	400	45	9/1
Moreira (272)	Portugal	93	47,2	90	3	30/1
Ibn yacoub (275)	Maroc (Rabat)	57	53,73	51	6	8/1
Notre série	Maroc (Meknès)	11	48	10	1	10/1

Tableau -38: Moyenne d'âge et sexe ratio chez des populations atteintes du SGSs selon les séries.

Auteur	Pays	Nombre	Moyenne d'âge au moment du diagnostic	Sexe		
				F	H	Ratio
Gilboe (286)	Norvège	162	48,3+/-2,5	144	18	8/1
Yang et al (287)	Chine	55	31+/-12	54	1	54/1
Hernandez (288)	Mexique	73	49,3	71	2	35/1
Notre série	Maroc (Meknès)	3	50,6	3	0	3/0

II. Expression clino–paraclinique :

1. Antécédents :

Il existe des formes familiales du S.G.S (09). En 1937, Lish faisait état de 12 cas sur trois générations. Une trentaine de cas environ ont été rapportés. Il s'agit surtout de couples mère et fille ou sœurs. Une famille comporte deux sœurs et deux frères, une autre deux sœurs et une tante. On trouve également chez les mères ou sœurs de patientes atteintes de S.G.S, des maladies ou des symptômes appartenant à la même constellation pathologique : lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde (33), connectivites diverses, affections thyroïdiennes ou anomalies biologiques : hypergammaglobulinémie, présence d'anticorps anti-Ro (SSA) ou anti-La(SSB) (09).

Dans notre série, nous n'avons rencontré aucun cas du S.G.S ou de maladie auto-immune dans les familles de nos patients.

2. Délai de diagnostic :

Le début du SGS est le plus souvent très insidieux, monosymptomatique, et le diagnostic est posé 6 à 8 ans après les premières manifestations (62,63).

Dans notre série, le diagnostic a été posé dans une période moyenne de 3 ans et demi, avec des extrêmes allant de 1 an jusqu'à 6 ans.

3. Manifestations glandulaires :

a) Le syndrome sec :

Dans la série de Zhao et al (09), la xérophtalmie était présente chez 60,5 % des cas, la xérostomie chez 77,2% des cas, et la parotidomégalie chez 20,32%. Dans cette même étude, le test de Schirmer était positif dans 90,9% des cas. Dans la série de Garcia (116), la xérophtalmie était présente chez 93% des cas, la xérostomie chez 98% des cas et la parotidomégalie chez 18% des cas.

Dans notre série, la xérophtalmie était présente chez 92,85 % des cas, la xérostomie chez 92,85 % des cas et la parotidomégalie (Figure 46) chez 28,5% des patients. Le test de Schirmer était positif dans 85,71 % des cas. (Tableau 39)



Figure.46 : Parotidomégalie ulilatérale droite chez une patiente atteinte de SGSp.
Service de médecine interne–hôpital militaire Moulay Ismail–Meknès (après
l'accord de la patiente).

Tableau-39 : Fréquence du syndrome sec et la positivité des tests objectifs du
SGS selon les séries.

	Zaho et al (273)	Garcia (116)	Notre série
Xérophtalmie	60,5%	93%	92,85%
Xérostomie	77,2%	98%	92,85%
Parotidomégalie	20,32%	18%	28,5%
Test de Schirmer	90,9%	–	85,7%

Concernant le SGSp, la xérophtalmie était retrouvée respectivement dans 76,1% ; 60,5% ; 96% et 92,3% des cas selon les séries de Botsios et al (289), Zaho et al (273), Ramos et al (290) et notre série. La xérostomie était présente dans 71,4% ; 77,4% ; 96,5% et 92,3% des cas selon les mêmes séries. Le Test de Schirmer était positif dans 80% ; 90,9% ; 94% et 84,7% des cas selon les mêmes séries (Tableau 40).

Tableau -40 : Fréquence du syndrome sec et de la positivité des tests objectifs du SGSp selon les séries.

Les séries	Nombre de cas	Xérophtalmie	Xérostomie	Test de Schirmer positif
Botsios et al (289)	21	16 (76,1%)	15 (71,4%)	17 (80%)
Zhao et al (273)	483	292 (60,5%)	373 (77,4%)	381/419 (90,9%)
Ramos et al (290)	1010	968 (96%)	975 (96,5%)	898/956 (94%)
Notre série	11	12 (92,3%)	12 (92,3%)	11/13 (84,7%)

Concernant le SGSs, la xérophtalmie était retrouvée respectivement dans 67,3% ; 57,5% ; 100% et 100 % des cas selon les séries de Yang et al (287), Hernandez (288), Galvez et al (08) et notre série. La xérostomie était présente dans 78,2% ; 53,4% ; 83,3% et 100 % des cas selon les mêmes séries. Le test de Schirmer était positif dans 94,5% ; 52% ; 91,6% ; 91 ,3% et 100% des cas selon les mêmes séries (Tableau 41).

Tableau -41 : Fréquence du syndrome sec et de positivité des tests objectifs du SGSs selon les séries.


Séries	Nombre de cas	Xérophtalmie	Xérostomie	Test de schirmer positif
Yang et al (287)	55	37 (67,3%)	43 (78,2%)	52 (94,5%)
Hernandez (288)	73	42 (57,5%)	39 (53,4%)	38 (52%)
Galvez et al (08)	12	12 (100%)	10 (83,3%)	11 (91,6%)
Notre série	3	3 (100%)	3 (100 %)	3/3 (100%)

b. Biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) :

➤ La BGSA, a été réalisée chez 12 patients (85,71%) selon la technique chirurgicale suivante (Figure 47) :

 *Installation du malade :*

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 (291).

 *Technique opératoire :*

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 (291).

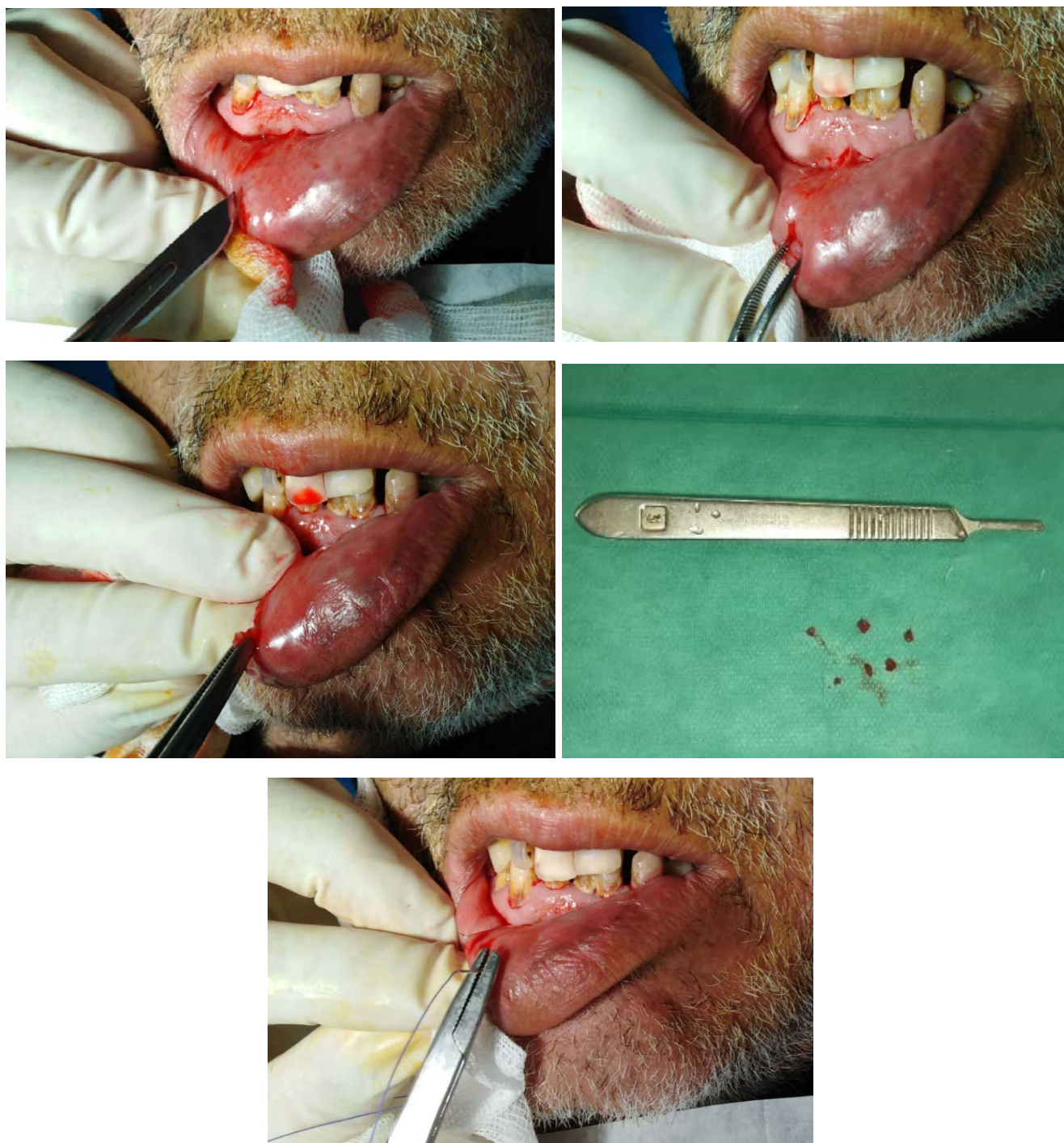


Figure. 47 : Les étapes de réalisation d'une biopsie des glandes salivaires accessoires (après l'accord du patient). Service de chirurgie maxillo-faciale- hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès.

➤ Dans le SGSp, la BGSA était anormale respectivement dans 52,3% ; 85,8% ; 79% et 100% des cas selon les séries de Botsios et al (289), Zaho et al (273), Ramos et al (290) et notre série (Diagramme 26).

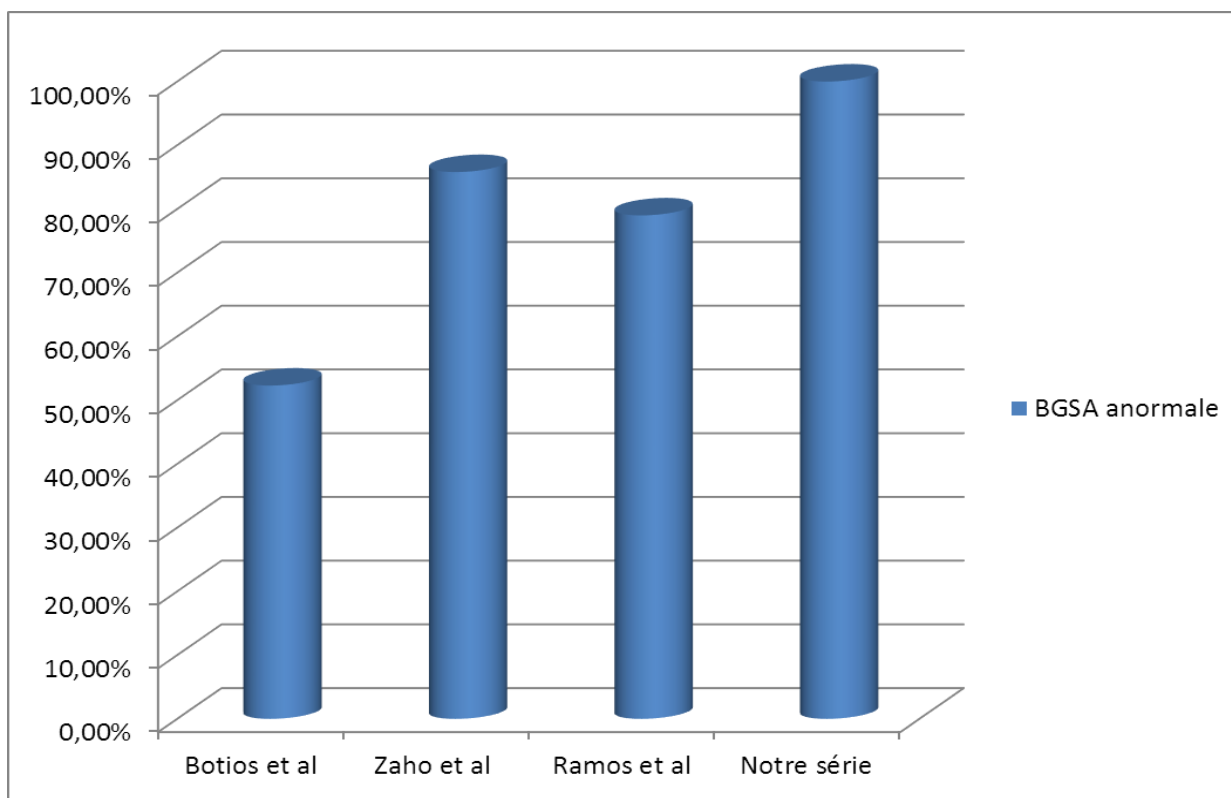


Diagramme-26 : Pourcentage de BGSA anormale dans le SGSp selon les séries.

➤ Concernant le SGSs, la BGSA était anormale respectivement dans 96% ; 58,3% et 100% des cas selon les séries de Yang et al (287), Hernandez (288), Galvez et al (08) et notre série (Diagramme 27).

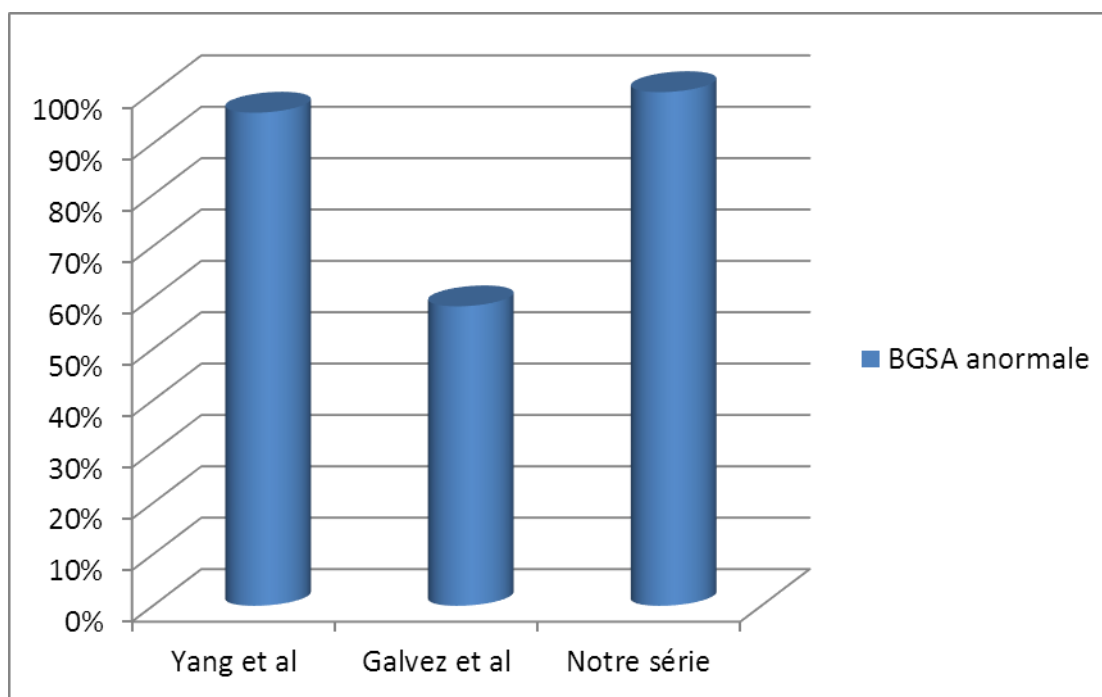


Diagramme-27 : Pourcentage de BGSA anormale dans le SGSs selon les séries.

c. Imagerie des glandes salivaires :

Ces dernières années, un certain nombre d'articles ont étudié l'usage de l'échographie et de l'IRM pour évaluer l'atteinte de la glande parotide chez les patients atteints du SGS (292).

El Myedani et al. (292), montrent que l'échographie et l'IRM sont de bonnes techniques quantitatives et non invasives d'évaluation de la glande parotide chez les patients atteints du SGS. L'échographie a montré un changement de structure chez 44 des 47 patients (93,6 %) alors qu'un résultat faussement négatif n'a été constaté que chez trois des 47 patients (6,4 %). Dans le groupe témoin, une disposition normale chez 38 des 40 sujets inclus dans cette étude a été constatée. L'IRM a révélé une disposition anormale chez 46 des 47 patients (97,8 %) avec un seul

résultat faussement positif sur 47 (2,1 %) et la disposition a été constatée normale chez 38 des 40 sujets témoin participant à cette étude (95 %).

L'échographie et l'IRM sont des outils de sensibilité égale pour le diagnostic de l'atteinte salivaire chez les patients atteints du SGS. L'évaluation quantitative des images échographiques et celles obtenues avec l'IRM semblent représenter un progrès pour le diagnostic du SGS car elles fournissent une bonne prédiction du score anatomopathologique des glandes salivaires. L'IRM ne semble pas nécessaire comme outil de diagnostic en routine et devrait être considérée en deuxième intention dans le cas d'une échographie normale (292).

Dans notre étude, L'échographie parotidienne a été réalisée chez 3 patients (21,5%), objectivant une évidente inhomogénéité parenchymateuse chez 2 patients (67%) ces derniers avaient une BGSA stade 4 de Chisholm (Figure 48.A). Le 3^{ème} cas avait une échographie parotidienne d'aspect normale (Figure 48.B).



Figure. 48. A : Coupe échographique haute résolution longitudinale de la glande parotide droite montrant une évidente inhomogénéité parenchymateuse (grade 2), avec des lésions hypo-échogènes de 2-6 mm donnant les modifications nodulaires caractéristiques.

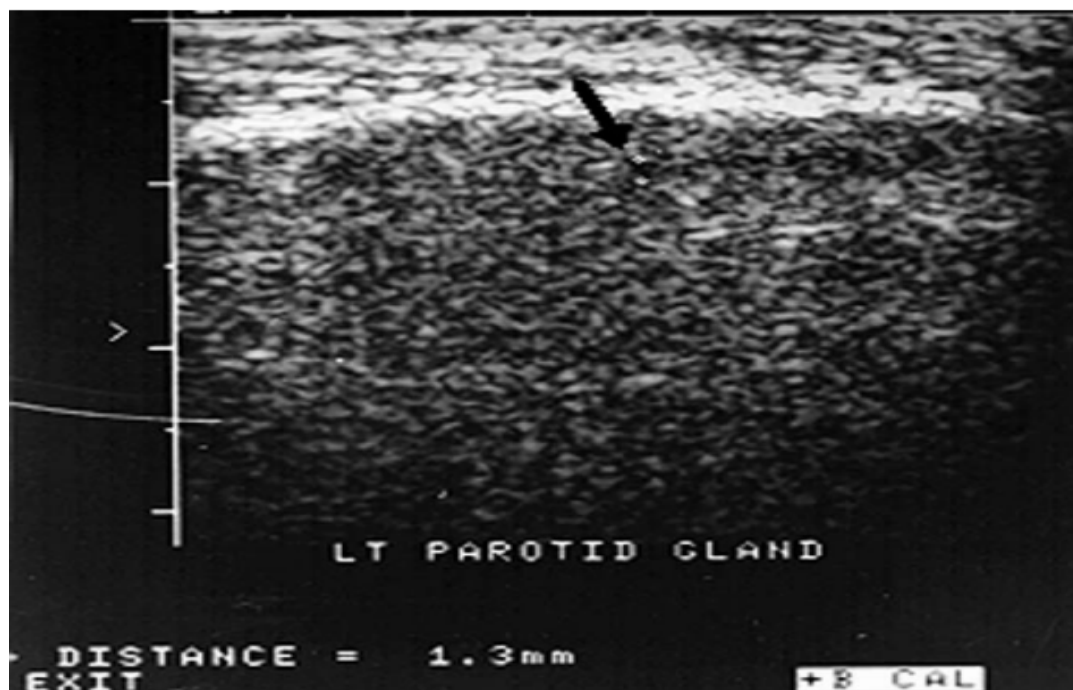


Figure. 48. B : Coupe échographique haute résolution longitudinale de la glande parotide gauche montrant le parenchyme homogène normal.

L'IRM des glandes parotides réalisée chez 1 patiente dont la BGSA était anormale (stade 4 de Chisholm), avait objectivé une parotidomégalie bilatérale homogène hypersignal T1, hyposignal T2 (Figure 49).

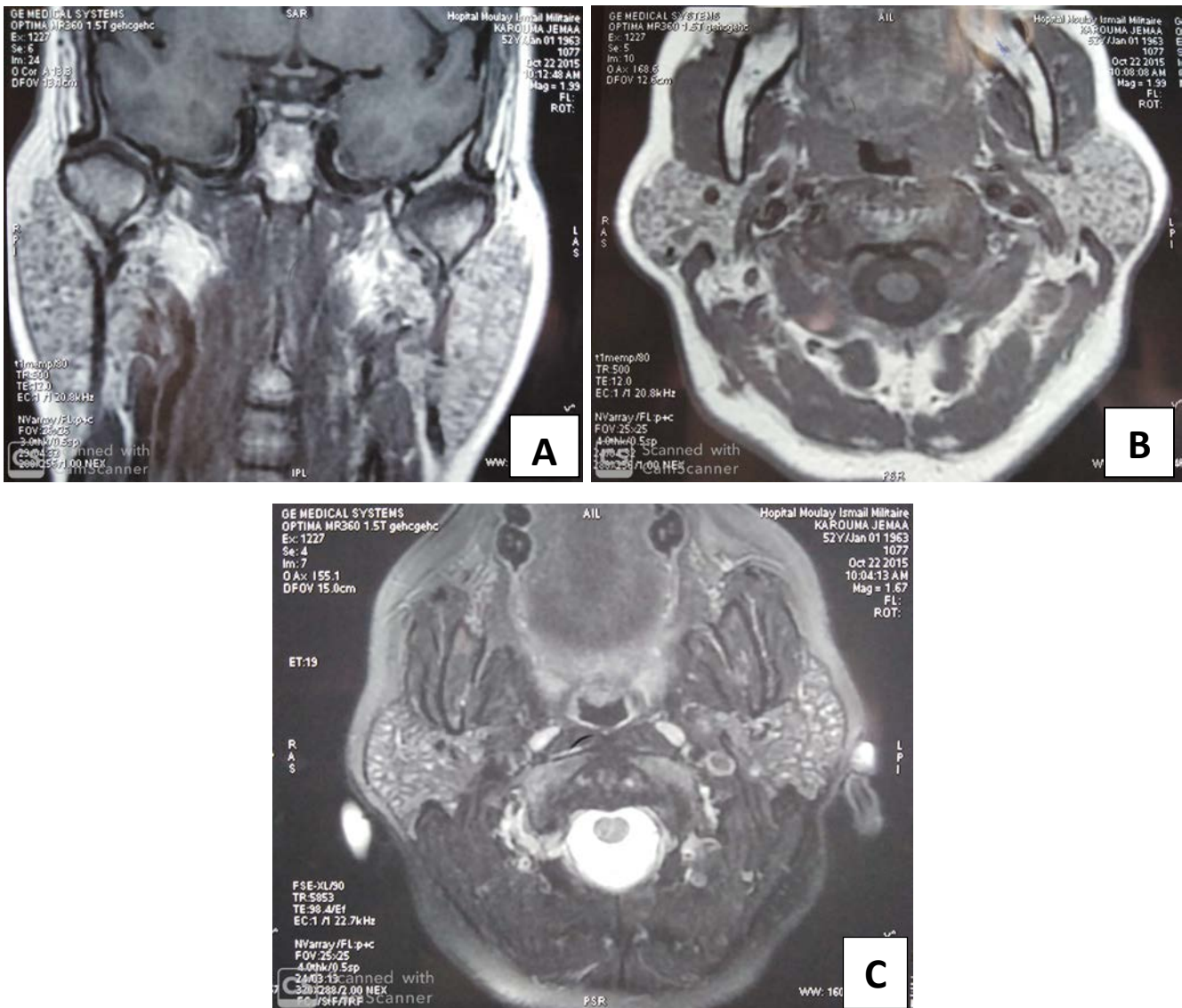


Figure.49 : IRM des glandes parotides objectivant une parotidomégalie bilatérale homogène. Service de médecine interne-hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès.

A : coupe coronale en hypersignal T1.

B : coupe axiale en hypersignal T1.

C : coupe axiale en hyposignal T2.

4. Manifestations extra-glandulaires :

Les manifestations extra-glandulaires sont fréquentes, touchant 70% environ des malades. Elles sont parfois graves et mettent en jeu le pronostic vital. Leur diversité fait du SGS une véritable maladie de système (120).

Tableau -42 : Fréquence des manifestations systémiques au cours du SGS selon les séries (133).

Symptômes	Bloch 1965 (n=62)	Schearn 1971 (n=100)	Valley 1973 (n=169)	Pease 1989 (n=89)	Kelly 1991 (n=100)	Markusse 1992 (n=50)	Vital 1994 (n=48)	Notre série (n=14)
Arthralgies (%)	39	62	-	58	94	94	23	79
Myalgies (%)	-	-	-	2	-	54	13	21,5
Raynaud (%)	26	21	37	56	81	42	33	7,15
Atteinte pulmonaire (%)	-	15	17	-	43	8	27	28,5
Atteinte cutanée (%)	17	24	1	19	31	48	21	42,85
Atteinte Neurologique (%)	21	-	15	21	12	28	21	28,5
Atteinte rénale (%)	13	-	-	6	11	-	13	21,5
HTAP (%)	-	-	-	-	-	-	-	7,15

A. Signes généraux :

Dans la série de Ibn yacoub (275), la prévalence de l'asthénie dans le SGSp était de 87,5% alors qu'elle était de 68% dans la série de Giles et al (294). Dans notre série, l'asthénie était présente dans 57,15 % des cas.

Dans une série de Costantino Botsios (289), la fièvre était présente dans 19,1%

des cas. Dans notre série, elle était présente dans 7,14 % des cas.

B. Les manifestations articulaires :

Dans une étude de Ildiko (267), l'atteinte articulaire était retrouvée dans 48,1% des cas de SGSp (n=260/547). Dans une autre étude de Botsios et al (289), cette atteinte était retrouvée dans 71,5% des cas de SGSp (n=15/21).

Dans une étude de Yang et al (287), l'atteinte articulaire était retrouvée dans 74,5% des cas de SGSs (n=41/55).

Dans notre série, les polyarthralgies inflammatoires étaient présentes dans 79% des cas de SGS, dans 77 % des cas de SGS primitif. L'arthrite était présente dans 7,7 % des cas. Les grosses articulations à savoir les genoux, coudes et chevilles étaient les plus touchées.

Dans le cas du SGS secondaire, la patiente présentait des polyarthralgies inflammatoires diffuses associées à une arthrite intéressant les grosses articulations.

C. Les manifestations cutanées :

Phénomène de Raynaud :

Dans une étude de Ildiko (267) englobant 547 cas de SGSp, 39,9% des cas avaient un phénomène de Raynaud et 25% avaient une vasculite.

Concernant le SGSs, le phénomène de Raynaud était retrouvé dans 30,9% des cas selon une étude de Yang et al (n=17/55) (287). Contrairement à notre série où il a été retrouvé chez 1 patiente uniquement.

Vasculite :

Dans une étude sur 558 patients avec SGS primaire, 89 (16%) patients avaient une atteinte cutanée dont 52 (9%) étaient d'origine vasculitique. Il y avait 51 femmes et 1 homme. Les vasculites étaient réparties de la façon suivante : 14 vasculites cryoglobulinémiques, 11 vasculites urticariennes, 26 patients avec purpura cutané non cryoglobulinémique. 33 (73%) ces patients ont été biopsiés. L'histologie

montrait une vasculite leucocytoclasique des petits vaisseaux chez 36 (95%) patients alors que 2 (5%) patients avaient une vasculite nécrosante des vaisseaux de moyen calibre. En présence d'une vasculite cutanée, la prévalence des atteintes articulaires et rénale, d'une atteinte du système nerveux périphérique, d'un phénomène de Raynaud, d'un FAN, d'un facteur rhumatoïde, d'un anticorps anti-SSA et d'une hospitalisation est augmentée de manière significative par rapport à des patients avec SGS primaire sans vasculite. Six des 52 patients décédés avaient une cryoglobulinémie (293).

Dans notre série, la biopsie cutanée était réalisée chez 1 patiente (7,14%), l'histologie montrait une vasculite leucocytoplasmique des petits vaisseaux.

Purpura :

Dans une étude de Botsios (289), le purpura était retrouvé dans 14,2% des cas de SGSp (n=3/21). Dans une autre étude, celle de Zhao et al (273), le purpura était retrouvé dans 7,7% des cas de SGSp (n=37/483). Concernant, cette atteinte cutanée, nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature : le purpura était retrouvé dans 23% des cas de SGSp (Figure 50).



Figure. 50 : Purpura vasculaire des membres inférieurs chez une patiente atteinte de SGSp. Service de médecine interne–hopital militaire Moulay Ismail–Meknès (après l'accord de la patiente).

D. Les manifestations cardio-respiratoires :

Dans une étude de Ildiko (267), l'atteinte pulmonaire à type de fibrose était présente dans 6,2% des cas de SGSp.

Dans l'étude de Kvanstrom (268), l'atteinte respiratoire était retrouvée dans 1% des cas de SGSp à type d'atteinte interstitielle. Par contre, Fauchais (286) avait objectivé une atteinte pulmonaire dans 12% des cas de SGS primitif. Dans une autre étude, Manuel Ramos (290) a mis en évidence une atteinte pulmonaire dans 11% des cas de SGSp.

Dans une étude de Zhao et al (273), l'atteinte respiratoire était présente dans 29,6% des cas de SGSp, dont l'atteinte interstitielle était présente dans 18,6% des cas, une HTAP dans 10,6%, des nodules pulmonaires dans 9,5% et une atteinte pleurale dans 6,3% des cas.

La série la plus importante est une série japonaise et coréenne qui rassemble 33 patients ayant un SGSp avec une pneumopathie infiltrante (295). L'analyse des prélèvements pulmonaires (biopsie pulmonaire, 31 cas, ou autopsie, 2 cas) met en évidence différents types de lésions anatomopathologiques : pneumopathie interstitielle non spécifique (20 cas, soit 61 %), essentiellement dans sa forme fibrosante (19 cas) et plus rarement dans sa forme cellulaire (1 cas), bronchiolite (4 cas), lymphome pulmonaire primitif (4 cas dont 3 présentent également une amylose), amylose (2 cas), fibrose sans spécificité (3 cas).

Dans notre série, l'atteinte respiratoire était présente dans 30,7% des cas de SGS primitif dont 7,7% avaient une fibrose pulmonaire, 15,4% des cas avaient une atteinte interstitielle, une HTAP dans 7,7% et aucun cas n'avait des adénopathies médiastinales ou des nodules intra-parenchymateux (Tableau 43).

Concernant le SGSs, la patiente n'avait pas présenté une atteinte respiratoire.

Tableau-43 : Fréquence des manifestations respiratoires au cours du SGSp selon les séries :

Manifestations respiratoires	Zaho et al	Manuel Ramos	Fauchais	Kvanstrom	Ildiko	Notre série
Respiratoires	29,6%	11%	12%	1%	6,2%	30,7%
Syndrome interstitiel	18,6%	-		1%		15,4%
Fibrose	-	-	-	-	-	7,7%
HTAP	10,6%	-	-	-	-	7,7%

Concernant la fréquence des anomalies respiratoires sur le scanner thoracique (Tableau 44), l'épaississement bronchique était présent respectivement dans 68% ; 22% ; 21% ; 8% des cas selon les séries de Taouli, Papiris, Koyama, Franquet (296). La dilatation des bronches était présente respectivement dans 46% ; 42% ; 38% ; 12% ; 6% et 5% des cas selon les séries de Lohrman, Taouli, Koyama, Franquet, Papiris et Uffmann (296). Les micronodules étaient présents respectivement dans 29% ; 24% ; 23% ; 21% et 6% des cas selon les séries de Lohrman, Uffmann, Koyama, Lohrmann et Franquet (296).

Dans notre série, l'épaississement bronchique était objectivé dans 7,14% des cas, la dilatation des bronches et les micronodules n'ont été objectivés chez aucun cas.

Tableau-44 : Fréquence des anomalies sur le scanner thoracique (296).

Auteurs	Nombre de cas	Epaississement bronchique	DDB	Micronodules
Franquet	50	8%	12%	6%
Papiris	32	22%	6%	6%
Uffmann	37	8%	5%	24%
koyama	60	21%	38%	23%
Taouli	31	68%	42%	29%
Lohrmann	24	21%	46%	21%
Notre série	14	7,14%	0%	0%

DDB : Dilatation des bronches.

Les atteintes cardiaques du SGS, essentiellement des péricardites, surviennent surtout dans les formes associées à une autre connectivite (33). Au cours du SGSp, les manifestations cardiaques sont anecdotiques. Chez 64 patients étudiés cliniquement et par échographie, Gyongyosi et al. trouvent une seule péricardite exsudative aigue et un péricarde échogène dans 33% des cas (33). Ils notent également une altération de la fonction diastolique ventriculaire gauche. L'existence d'une cardiomégalie est la conséquence de la fibrose pulmonaire (09).

Dans notre série, aucun cas n'a présenté une péricardite ou une cardiomégalie. Le syndrome de Gougerot-Sjögren est peu concerné par l'atteinte cardiaque

E. Les manifestations neuro-psychiatriques :

Dans notre série, l'atteinte du système nerveux périphérique était présente dans 2 cas ayant un SGSp (14,28 %),

Cette atteinte neurologique était dominée par la neuropathie axonale. L'atteinte du système nerveux central n'a pas été retrouvée (Tableau 45).

Tableau-45: Fréquence de l'atteinte neurologique selon différentes séries de SGSp.

Auteur	Année	Pays	Nombre de cas	Atteinte du SNP	Atteinte du SNC
Teixeira et al (297)	2012	Portugal	89	12,3%	12,3%
Gono et al (298)	2011	Japan	32	53%	19%
Massara et al (299)	2010	Italie	424	0	5,8%
Ramos casals (290)	2008	Espagne	1010	11%	2%
Isabel moreira (272)	2014	Portugal	93	13,9%	15%
Notre série	2017	Maroc	13	14,28 %	0%

Selon une étude de Yang et al (287), l'atteinte neurologique était retrouvée dans 12,8% des cas de SGSs, notamment une atteinte centrale chez 3 patients et

périphérique chez 4 patients. Dans notre série, l'atteinte neurologique centrale n'a été objectivée chez aucun cas.

Les manifestations psychiatriques sont retrouvées dans 60% des cas lorsqu'elles sont recherchées de façon systématique. Il s'agit de troubles névrotiques tels : un syndrome dépressif, anxiété et hypochondrie .Dans la série de Kvanstrom (268), la dépression était présente dans 20,8% des cas. Par contre, dans notre série, les troubles anxio dépressifs étaient retrouvés dans 7,15 % des cas.

E. Manifestations rénales :

Le rein est un organe cible potentiel au cours du SGS. Le plus souvent les anomalies suggestives de l'atteinte rénale sont découvertes tardivement, des années après le diagnostic du SGS. Dans de rares cas, l'atteinte rénale peut être la manifestation inaugurale de la maladie. La recherche systématique des signes extra rénaux peut mettre sur la piste du SGS.

Les atteintes rénales du SGS sont actuellement mieux connues et recherchées. Des études et des travaux récents ont permis une meilleure connaissance de ces atteintes .Dans la série de Manuel Ramos (42) et de Coules et al (300), elles sont présentes dans 5% des cas de SGSp. Dans celle de Zhao et al (273), elle était retrouvée dans 7,5% des cas. Fauchais et al (285) avaient retrouvé une atteinte rénale dans 8% des cas. Notre série présentait 23% des cas de SGSp (Tableau 46).

Tableau-46 : Fréquence de l'atteinte rénale selon différentes séries de SGSp.

	Manuel Ramos (42)	Coules et al (168)	Zaho et al (301)	Fauchais et al (218)	Notre série
Atteinte rénale	5%	5%	7,5%	8%	23%

Raynal et al. ont précédemment colligé 18 cas de SGS primitif avec néphropathie kaliopénique, dont 17 cas de quadriplégie hypokaliémique. La paralysie hypokaliémique était survenue chez des femmes dont la moyenne d'âge était de 40 ans (14 à 63 ans). La paralysie prédominait surtout sur les muscles proximaux, pouvant parfois atteindre les muscles respiratoires (302) et exceptionnellement les paires crâniennes. El Jubouri et al (303) avaient décrit le cas d'un homme présentant une paralysie aiguë hypokaliémique révélatrice d'un SGS. Il s'agissait d'un homme âgé de 73 ans qui présentait une paralysie hypokaliémique nécessitant l'admission à une unité de soins intensifs. Le bilan biochimique a montré une hypokaliémie sévère avec acidose métabolique hyperchlorémique et un pH urinaire à 6,5. Le diagnostic de l'acidose tubulaire rénale distale a été retenu. Les bilans immunologiques ont révélé le SGS comme étant la cause sous-jacente de l'acidose tubulaire rénale distale.

Notre résultat rejoint ceux de la littérature ; dans notre série, 1 cas avait une paralysie aiguë hypokaliémique révélatrice d'un SGS. Il s'agissait d'une femme âgée de 36 ans, qui présentait une tétraplégie flasque avec atteinte de la musculature axiale et une amyotrophie des membres. Le bilan biologique a montré une hypokaliémie profonde avec kaliurèse élevée et rhabdomyolyse (CPK=6500 UI/l), compliqué d'un trouble de repolarisation à l'ECG (ST plat), une acidose métabolique hyperchlorémique et un pH urinaire à 6,5 réalisant un tableau d'acidose tubulaire distale de type 1. L'interrogatoire et la réalisation du bilan immunologique (les anticorps antinucléaires sont positifs à 1/1200 de spécificité anti-SSA et anti-SSB) ont révélé le SGS comme étant la cause sous-jacente de l'atteinte tubulaire rénale.

La survenue de lithiases rénales est parfois isolée et précède le syndrome sec de plusieurs années : 10 ans dans l'observation de Lazaro et al. (304) et 15 ans en moyenne dans l'étude rétrospective d'Eriksson et al qui comprenait 25 patients (303).

Des études récentes ont évalué la prévalence des manifestations rénales dans de grandes séries de patients atteints de SGS (305). 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%.

Dans une étude de Yang et al (287), l'atteinte rénale était objectivée dans 18,2% des cas de SGSs (n=10/55).

Dans notre série, l'atteinte rénale était retrouvée de façon globale dans 21 % des cas de SGS et dans 23% des cas de SGS primitif, révélée par des oedèmes des membres inférieurs avec une protéinurie de 24 heures positive et paralysie hypokaliémiant chez une patiente. Par contre, elle n'a pas été retrouvée dans le cas de SGSs.

Tableau-47 : Fréquence des atteintes rénales au cours du SGS.

Auteurs	Pertovaara 1999 (306)	Aasarod 2000 (307)	Bossini 2001 (308)	Ramos Castals 2004 (203)	Notre série
Nombre de patients	78	62	60	198	14
Protéinurie	34 (44%)	1 (1,6%)	12 (20%)	55 (28%)	3 (21%)
ATD	17 (33%)	7 (11,7%)	3 (5%)	31 (13%)	1 (7%)
Insuffisance rénale	15 (19%)	13 (21%)	8 (13%)	29 (16%)	1 (7%)
Diabète néphrogénique	9 (12%)	13 (21%)	10 (21%)	NP	NP
Biopsie rénale	1 NTI 2 GNC	4 NTI	6 NTI 3 GNC	NTI 59% GNC 41%	NP

NTI : Néphropathie tubulo-interstitielle

GNC : Glomérulonéphrite chronique

NP : non présent

F. Manifestations musculaires :

La myopathie est le symptôme majeur des malades rapportés par Denko et coll. (09) qui mettent en évidence des lésions histologiques microkystiques dans un cas sur deux. Serratrice et coll. (09) recherchent l'atteinte musculaire chez 16 patientes porteuses d'un SGS associé à une polyarthrite dans la moitié des cas. 12 malades se plaignent de myalgies, 7 ont un déficit objectif, scapulaire ou pelvien. Les activités enzymatiques sont normales ; un seul électromyogramme comporte des potentiels brefs et polyphasiques. Les anomalies histologiques les plus habituelles sont l'atrophie et l'inégalité de taille des fibres, l'atrophie des fibres de type II, des infiltrats inflammatoires, la désorganisation et l'agrégat des mitochondries (09). Vrethem et coll. (33) constatent également une myosite inflammatoire avec infiltrats périvasculaires dans 11 cas biopsiés sur 15 ; mais les syndromes cliniques restent modérés (09). Cette myopathie ne doit pas être confondue avec la faiblesse musculaire due à l'hypokaliémie que l'on observe parfois au cours de l'acidose tubulaire distale (09).

Dans notre série, la myalgie était présente chez 2 patients ayant un SGSp (14,28%). L'EMG était réalisé chez 2 patients, revenu normal dans les 2 cas. Les activités enzymatiques sont normales.

G. Syndrome inflammatoire :

Le SGS est marqué par une élévation de la vitesse de sédimentation, 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 (120).

Les protéines de l'inflammation et particulièrement la protéine C réactive sont parfois élevées dans certaines formes sévères de polyarthrite ou de vascularite (120).

Dans notre série, la VS était élevée dans 55 % des cas avec une hypergammaglobulinémie dans 85,75% des cas. La CRP était positive dans 36% des cas.

H. Anomalies hématologiques :

Dans une étude de Maldini (271), l'atteinte hématologique était retrouvée dans 31,1% des cas de SGSp, à type de leucopénie dans 22,6% des cas et lymphopénie dans 28,6% des cas. Par contre, Zhao et al (273) ont objectivé l'atteinte hématologique dans 48% des cas de SGSp, il s'agit d'une anémie dans 20,5% des cas, une leucopénie dans 31,7% des cas, une lymphopénie dans 6,1% des cas et une thrombopénie dans 6,8% des cas.

Dans une autre étude de S. Lechtman et al (309), une cytopénie était présente chez 87 patients de SGSp (50 %) et incluait : lymphopénie 73 patients (42 %), anémie 34 patients (19,65 %), leucopénie 21 patients (12 %), thrombopénie 7 patients (4 %).

Dans notre série, cette atteinte était retrouvée dans 50% des cas de SGS , une anémie dans 21,5% des cas ,une leucopénie dans 3,75% des cas , une neutropénie dans 7,14% des cas, une lymphopénie dans 14,28% des cas ,une thrombopénie 36% des cas. Concernant le SGSp, cette atteinte était retrouvée dans 46,15% des cas, une anémie dans 23% des cas, une leucopénie dans 15,4% des cas, une neutropénie dans 7,7% des cas, une lymphopénie dans 7,7% des cas et une thrombopénie dans 30,75% des cas. Contrairement aux données de la littérature, la thrombopénie était plus au moins fréquente dans notre série (Tableau 48).

Tableau-48 : Fréquence des atteintes hématologiques du SGSp selon les séries.

	Maldini (305)	Zaho et al (309)	S.Lechtman et al (266)	Notre série
Atteintes hématologiques	31,1%	48%	50%	46,15%
Anémie	-	20,5%	19,65%	23%
Leucopénie	22,6%	31,7%	12%	7,7%
Neutropénie	-	-	-	7,7%
Lymphopénie	28,6%	6,1%	-	9%
Thrombopénie	-	6,8%	4%	30,75%

I. Anomalies immunologiques :

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 (138).

a) Les anticorps-anti nucléaires :

Dans la série de zaho et al (273), les AAN étaient positifs dans 90% des cas de SGS primitif, dans celle de Martel (308), ils étaient positifs dans 78% des cas. Dans notre série, les AAN étaient positifs dans 43 % des cas, dans 67% des cas de SGSp et dans 33% des cas de SGSs. Le taux des AAN est différent des autres séries. Ce taux est en effet variable selon les séries et les méthodes utilisées (Tableau 49).

Tableau-49 : Positivité des AAN dans le SGSp selon les séries.

	Zaho et al (273)	Martel (308)	Notre série
AAN	90%	78%	67%

b) Les anticorps anti SSA et SSB :

Lorsque le diagnostic est encore incertain, et que la BGSA ne permet pas de nous orienter vers une entité nosologique distincte, les marqueurs immunologiques trouvent ici tout leur intérêt.

Dans une étude d'Ildiko (267), les AC anti SSA étaient positifs dans 76,9% des cas de SGSp, celle de Martel (310) avait objectivé des AC anti SSA dans 48% des cas et des AC anti SSB dans 31% des cas de SGS primitif. Par contre, Friedman et al (311) avaient objectivé ces AC anti SSA dans 7% des cas et des AC anti SSB dans 9% des cas de SGSp.

Dans une série de Hernandez, les AC anti SSA étaient retrouvés dans 26% des cas de SGSs (n=19/73) et les AC anti SSB dans 13,7% des cas de SGSs (n=10/73). Dans une étude de Yang et al, les AC anti SSA et anti SSB étaient retrouvés respectivement dans 94,5% et 54,5% des cas de SGSs. Ces fréquences dépendent évidemment de la technique que l'on a choisie pour analyser les anticorps. Ainsi la prévalence des anti-SSA augmente de 60 % par IDR à 84 % par Elisa dans le SGS primaire, pendant que celle des anti-SSB grimpe de 30 à 75 % respectivement (312).

Les performances des quatre méthodes les plus couramment utilisées pour identifier ces Anticorps ont été comparées par Manoussakis et al. (313). Pour la contre-immunoelectrophorèse, les précipitations de l'ARN, l'Elisa et le Western Blott, et les spécificités de 52, 45, 60 et 80 %, respectivement.

Dans notre série, la fréquence des AC anti SSA et des anti SSB était respectivement de 57% et 43%, elle était de 56,1% et 46,14% dans le SGSp, et elle était négative dans le cas de SGSs. Les résultats des différentes séries de la littérature et de notre série sont en effet variables selon les méthodes utilisées (Tableau 50).

Tableau-50 : Fréquence des Ac anti SSA et anti SSB dans le SGSp selon les séries.

	Ildiko (267)	Martel (310)	Friedman et al (311)	Notre série
AC anti SSA	76,9%	48%	7%	56,1%
AC anti SSB	–	31%	9%	46,14%

c) ***Les facteurs rhumatoïdes :***

On retrouve, avec une grande fréquence, une sérologie rhumatoïde positive dans 75 à 95% des cas, même en l'absence de polyarthrite rhumatoïde. La fréquence du FR était de 41% des cas de SGSp selon Martel (310), de 29,8% selon Ildiko (267) et 40% dans notre série. Concernant le SGSs, cette fréquence était de 31% selon Yang et al (287) et de 100 % dans notre série (Tableau 51).

Tableau-51 : Pourcentage des FR positifs dans le SGSp et SGSs selon les séries.

FR	Martel (310)	Ildiko (267)	Notre série	Yang et al (287)
SGSp	41%	29,8%	40%	–
SGSs	–	–	100%	31%

d) ***Autres anticorps :***

D'autres anticorps peuvent être détectés au cours du SGS tels que :

- Les anticorps anti-DNA natifs peuvent être présents (20% des cas) mais toujours à des taux faibles (314). Dans notre série, leur fréquence était de 18,2%.
- Les anticorps contre les antigènes thyroïdiens qui sont présents lorsque le SGS primaire s'accompagne d'une atteinte auto-immune de la thyroïde (315).
- Les anticorps antimitochondries témoignent de la survenue d'une cirrhose biliaire primitive ou d'une hépatite auto-immune (315). Dans notre série, les anticorps antimitochondries étaient positifs chez une seule patiente. Il s'agissait

d'une femme âgée de 50 ans, qui avait un SGS primitif avec plusieurs atteintes systémiques notamment ; articulaire, neurologique, respiratoire et hépatique. L'atteinte hépatique a été objectivée par la réalisation d'une ponction biopsie du foie. L'examen anatomo-pathologique et la positivité des anticorps antimitochondries ont confirmé une hépatite auto-immune.

✚ La fréquence des différents anticorps (AAN, AC anti SSA, AC anti SSB et FR) selon les séries du SGSp et SGSs, est présentée dans le tableau 52 et le tableau 53 respectivement. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature.

Tableau-52: Fréquence des Ac selon les séries du SGSp.

Auteurs	AAN	AC anti SSA	AC anti SSB	FR
Ramos casal et al (290)	85%	52%	34%	48%
Ioannidis et al (259)	80%	48%	27%	52%
Alamanos et al (266)	94%	50%	40%	32%
Garcia et al (116)	74%	40%	26%	38%
Zhao et al (273)	90%	77,1%	47,8%	65%
Friedman et al (311)	50%	7%	9%	20%
Notre série	46,15 %	61,5%	46,15%	40%

Tableau-53 : Fréquence des Ac selon les séries du SGSs.

Auteurs	AAN	AC anti SSA	AC anti SSB	FR
Yang et al (287)	-	94,5%	54,5%	31%
Hernandez (288)	-	26%	13,7%	52%
Gilboe (286)	-	89%	56%	21,6%
Notre série	0%	0%	0%	100 %

III. Pathologies associées :

1. Polyarthrite rhumatoïde :

C'est l'association la plus commune vu la fréquence de la PR dans la population.

Dans une étude de Tsuboi et al (278), la polyarthrite rhumatoïde était retrouvée dans 38,7% des cas (n=333/861). Dans une étude de Hernandez (24), elle était retrouvée dans 34,2% des cas (n=25/73).

Lorsque les auteurs retiennent les critères de l'ARA pour le diagnostic de PR, cette fréquence est de 30% pour Shearn (187), 52% pour Bloch et coll (188) 54% pour Whaley et coll (189).

Dans notre série, y'avait un seul cas de SGSs associé à une polyarthrite rhumatoïde (100%).

2. Pathologies thyroïdiennes :

L'association d'un SGS et d'une pathologie thyroïdienne auto-immune est fréquente, et a fait l'objet d'une revue générale (09). Dans une étude récente, des anomalies thyroïdiennes auto-immunes sont retrouvées chez 15% des patients atteints de SGS versus 2% des témoins (09). En revanche selon Scofield, la présence du SGS ne serait pas accrue chez les malades porteurs d'une maladie thyroïdienne auto-immune (33) bien que la recherche systématique d'un SGS chez des hypothyroïdiens ait permis de découvrir dans 17% des cas de SGS stade 3-4 de Chisholm à la biopsie des glandes salivaires accessoires (09).

Dans notre étude, l'association de SGSp et thyroïdite auto-immune a été retrouvée chez 1 seule patiente parmi les 13 cas de SGSp (7,7%). Il s'agissait d'une marocaine âgée de 48 ans aux antécédents de thyroïdite d'Hashimoto il y a 4 ans sous levothyrox. Le SGS a été révélé par un purpura des membres inférieures. Le diagnostic a été retenu selon les critères suivants : la présence d'une xérophtalmie

et d'une xérostomie, un test de shirmer positif et une sialadénite stade 3 de schicholm. Dans ce cas on parle d'une association SGSp et thyroïdite d'Hashimoto que d'un SGSs ; la patiente ne présentait pas de signes cliniques ou paracliniques des principales affections auto-immunes à savoir la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, la sclérodermie ou une myosite.

3. Hépatopathies :

L'atteinte biologique hépatique est fréquente au cours du SGS. La recherche d'une hépatopathie a permis à Shearn de découvrir parmi ses 80 malades trois cirrhoses biliaires primitives et deux hépatites chroniques actives, soit 6% d'hépatopathies (33).

Dans notre série, l'atteinte hépatique était retrouvée chez une seule patiente. Il s'agissait d'une femme âgée de 50 ans ; qui présentait un SGS primitif avec atteinte multi-systémique notamment ; une atteinte articulaire, neurologique, respiratoire et hépatique. Une ponction biopsie du foie avec étude anatomopathologique a objectivé une inflammation chronique du foie avec stéatose hépatique. Les anticorps anti mitochondries étaient positifs. Le diagnostic d'une hépatite auto-immune a été retenu.

Par ailleurs, aucune atteinte hépatique n'a concerné le cas de SGSs.

4. Purpura thrombopénique immunologique :

L'association syndrome de Gougerot-Sjogren et purpura thrombopénique immunologique (PTI) est exceptionnelle. La revue de la littérature rapporte trois cas (33).

Dans l'étude de M.H. BALQUET et al (316), deux observations de purpura thrombopénique auto-immun révélateur d'un syndrome de Gougerot-Sjogren primitif sont rapportées. La recherche d'un SGS nous semble donc devoir faire partie intégrante du bilan étiologique d'un purpura thrombopénique auto-immun.

Dans notre série, nous rapportons 2 cas de PTI. La première était une femme âgée de 56 ans, ayant comme ATCD un PTI depuis 2009 avec évolution favorable sous corticothérapie. 6 ans plus tard la patiente rapportait des poly-arthralgies inflammatoires diffuses, une xérostomie et une xérophtalmie. La NFS trouvait une thrombopénie à 49 000/mm³, le médullogramme montrait la présence d'hyperplasie mégacaryocytaire. La sérologie rhumatoïde était positive, il existait des anticorps antinucléaires d'aspect moucheté en immunofluorescence (1 / 1 280) et la recherche d'anti SSB et anti SSA était positive. Le test de Shirmer confirmait la sécheresse oculaire. La biopsie des glandes salivaires évoquait une sialadenite stade 4 de Schislm. Le diagnostic de SGSp a été retenu selon les critères d'AECG.

Pour la deuxième patiente, il s'agissait d'une femme âgée de 48 ans, suivie pour thyroïdite d'Hashimoto, opérée pour goitre il y a 4 ans. La patiente a été hospitalisée pour un purpura des membres inférieurs, le diagnostic de PTI a été retenu avec une évolution favorable sous corticothérapie. 6 mois plus tard, elle consulte pour une xérophtalmie et xérostomie. Le bilan immunologique révélait la positivité des anti SSA et SSB. Le test de Shirmer confirmait la sécheresse oculaire. La biopsie des glandes salivaires évoquait un SGS en montrant une sialadenite stade 3 de Schislm. Donc il s'agit d'un SGSp (selon les critères d'AECG). Cette patiente répond à la définition du syndrome dysimmunitaire multiple, HLA dépendant, associant d'une façon successive au moins trois maladies autoimmunes (purpura thrombopénique, Gougerot- Sjörge, thyroïdite auto-immune (317). La reconnaissance de ce syndrome permet de rester vigilant dans la surveillance clinique de ces patients, qui ont cette fâcheuse tendance << collectionner >> les maladies dysimmunitaires.

5. Lupus érythémateux disséminé :

La recherche systématique de lupus érythémateux disséminé (LED) chez les patients atteints de SGS permet d'en retrouver 4 à 8% (282). La fréquence de l'atteinte lacrymale et salivaire au cours du lupus est de 43% selon Alarcon Segovia (49). L'anticorps anti-Ro (SSA) est présent dans 30% des lupus et 92% des lupus des sujets âgés, et ne s'accompagne pas pour autant d'un SGS (284).

Dans l'étude de Tsuboi et al (278), le lupus était retrouvé dans 22,2% des cas (n=191/861), dans celle de Hernandez (288), le lupus était retrouvé dans 26% des cas (n=19/73). Dans notre série, aucun cas de LED associé au SGS n'a été objectivé.

6. Sclérodermie :

La fréquence de la Sclérodermie chez les malades atteints de SGS varie de 4 à 6% (138).

Dans une étude de Hernandez (24), la sclérodermie était retrouvée dans 39,7% des cas (n=29/73). Dans notre série, aucun cas de sclérodermie associée au SGS n'a été objectivé.

7. Sarcoïdose :

Les nouveaux critères diagnostiques excluent les patients atteints de sarcoïdose (236). Cependant, des associations SGS-sarcoïdose sont décrites et bien reconnues cliniquement (318). Une revue récente a réuni 59 observations de la littérature rapportant la coexistence de ces deux maladies chez un même patient (319). La fréquence de la sarcoïdose au cours du SGS primitif a été estimée à 1% (318,319).

Dans notre série, cette pathologie n'a été retrouvée dans aucun cas de SGSp ni de SGSs.

8. Vascularites (Maladie de Behçet):

Les vascularites définies s'accompagnent très rarement d'un SGS (09).

L'association de la maladie de Behçet et du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif est rare (320). Elle a d'abord été rapportée en 1973 (321) par Ramírez-Peredo chez une femme de 38 ans. D'autres observations publiées ont décrit cette association (320). Dans l'une de ces observations, il s'agissait d'un patient ayant également une myélopathie liée au virus (HTLV) 1 (320). Dans une étude rétrospective concernant 340 patients avec atteinte articulaire parmi 601 observations de maladie de Behçet, Ben Ammour et al. ont noté 2 cas d'association au SGS (322).

Dans notre série, le diagnostic de la maladie de Behçet a été retenu chez une seule patiente, selon les critères du Groupe international d'étude de la maladie de Behçet, devant l'aphtose buccale récidivante (critère majeur), l'aphtose génitale et l'atteinte oculaire ; uvéite du ségement postérieur (critère majeur). Le diagnostic du SGS primitif a été retenu sur les critères européens, devant le syndrome sec subjectif oculaire et buccal, les signes objectifs de xérophtalmie et les signes histologiques, en l'absence de toute infection par le virus de l'hépatite C ou le VIH, de prise médicamenteuse, de lymphome ou de sarcoïdose. L'association de la maladie de Behçet et du SGS primitif, souvent considérée comme fortuite, soulève pourtant des questions sur l'éventuelle existence d'un processus pathogénique commun. Si l'étiologie de ces 2 pathologies demeure inconnue, l'hypothèse infectieuse a été avancée dans l'une comme dans l'autre.

La démarche diagnostique devant un ensemble de symptômes buccaux et oculaires ne devrait pas exclure la possibilité d'une association de deux maladies, comme dans ce cas. Quant au lien entre ces deux affections, il reste difficile à établir.

IV. Critères diagnostiques :

Johnn Mikilicz (en 1892), Henri Gougerot (en 1925), Henrik sjogren (en 1933) ont décrit les signes cliniques et histologiques du SGS et ils ont proposé des critères de classification (233). Par ailleurs, les critères modifiés de 2002 de l'AECG sont les plus acceptés et validés, utilisés aussi pour le diagnostic (236).

Tableau-54 : Fréquence du SGS primitif et secondaire selon les séries d'après les critères Européens et Euro-américain (283).

	CHU Ibn Rochd [2010]	Notre série	Alamanos [2005]	Theander [2004]	Ramos-Casals [2008]	Oppliger [2006]	Ioannidis [2002]	Carla Maldini [2014]	Chebbi [2015]
Durée; année	1981-2009 [26 ans]	2010 - 2017 [7ans]	1982 - 2003 [21 ans]	1984 - 2001 [17ans]	1994 - 2007 [23ans]	1995 - 2000 [15ans]	1981 - 1999 [19ans]	2007	2007 - 2013 [7 ans]
Pays	Casablanca	Meknès	Grèce	Suède	Espagne	Suisse	Grèce	France	Tunisie
Nombre	122	14	422	265	1010	39	723	336	60
SGS Primitif	100%	93%	100%	100%	100%	69,2%	100%	100%	100%
SGS Secondaire		7,15%				30,8%			
Critères Européens	100%				100%	100%	100%		
Critères Euro-américains	75%	100%	100%	100%				100%	100%

V. Activité de la maladie (ESSDAI) et mortalité :

Comme pour les critères d'activité de la maladie lupique SLEDAI, des nouveaux critères d'activité ; l'ESSDAI (EULAR/Sjogren's syndrome disease activity index), ont été récemment développés par un consortium européen. Il permet de prendre en compte non seulement le syndrome sec mais aussi les atteintes viscérales fréquentes et les anomalies biologiques (237). Récemment, le clinESSDAI a été développé pour mesurer l'activité systémique de la pathologie en se basant uniquement sur les critères cliniques et en retirant les critères biologiques du score ESSDAI (323).

Les nouveaux critères de classification ont permis à des groupes internationaux d'apporter des informations importantes sur de larges populations de patients (324,325). Les services espagnols de médecine interne ont ainsi pu collecter plus de 1000 patients avec SGSp et analysés la survie en fonction des critères ESSDAI au diagnostic (324). 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. Les principaux facteurs prédictifs au diagnostic en termes de mortalité globale après analyse multi variée étaient le sexe masculin, la présence d'une cryoglobulinémie et d'un taux de complément C4 bas. Les domaines ESSDAI concernant les signes généraux, pulmonaires et biologiques étaient associés à un risque de mortalité augmenté (237).

Ainsi un score ESSDAI élevé >1 , une activité élevée dans au moins un des domaines ESSDAI, et des anomalies biologiques particulières (lymphopénie, Ac anti-SSB, gammopathie monoclonale, (C4 bas et/ ou cryoglobulinémie) s'accompagnaient d'une mortalité élevée avec des hazard ratio (HR) entre 3 et 10 5 (237).

Dans notre série, après un suivi moyen de 2 ans, aucun cas de décès n'a été rapporté, le taux de survie était de 100%. Selon le score de l'activité ESSDAI, 12 patients (84%) avaient une activité faible, 1 patiente (7%) avait une activité modérée et 1 patiente (7%) avait une activité élevée.

VI. Prise en charge thérapeutique :

1) Glucocorticoïdes (ref trt lymphome SGS) :

Le plus souvent, ils sont utilisés à petites doses à visée symptomatique des douleurs arthromyalgiques. Miyawaki et al. (326), dans une étude ouverte ont traité 20 patients ayant un SGS avec en moyenne 15 mg/j de prednisolone en traitement d'attaque puis en moyenne 7,5 mg/j et un suivi moyen de 26 mois. Une augmentation du flux salivaire est observée à un mois, se maintenant à 48 mois. Il existait aussi une diminution du taux des IgG, des Ac anti-SSA/SSB et facteurs rhumatoïdes IgM. Zandbelt et al. (327) ont décrit, chez un patient traité par de fortes doses de prednisolone pour une vascularite dans le cadre d'un SGS, une disparition des signes neurologiques, du syndrome sec et aussi une normalisation histologique et immunohistologique de la biopsie des glandes salivaires accessoires

Tous nos patients avaient bénéficié d'un traitement de premier intention à base de corticoïde (prednisolone), avec des doses allant de 0,5 à 1 mg /kg/j, selon la sévérité de la maladie, puis dégression progressive.

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature : Neuf patients soit 81,7% des cas avaient répondu favorablement à ce traitement, avec régression partielle des signes articulaires, du syndrome sec et de l'hypertrophie parotidienne chez 4 cas, et rémission totale chez 5 autres.

Dans notre série, une patiente avait un SGS associé à une PTI, elle a été mise sous 40 mg de dexaméthasone pendant 4 jours puis prednisone à 1 mg/kg/j

permettant une normalisation du taux des plaquettes avec dégression des corticoïdes sur 6 semaines. Après un recul de 12 mois sous 5 mg de prednisone et traitement symptomatique l'état de la patiente est jugé favorable.

2) Hydroxychloroquine (Plaquénil®) :

Souvent utilisé dans l'indication du traitement du SGS, il a montré une efficacité dans une étude ouverte rétrospective chez 50 malades avec une amélioration des symptômes locaux (douleurs et sécheresse oculaires et buccales) et des manifestations systémiques (arthralgies et myalgies) à la posologie de 6- 7 mg/kg par jour (328). Dans une autre étude ouverte, chez 14 patients traités par hydroxychloroquine 200 mg/j pendant 12 mois, on a observé une réduction significative des marqueurs inflammatoires (IL-6, acide hyaluronique) dans la salive et dans le sérum ainsi que de la VS et du taux de gammaglobulines, cependant la réponse clinique n'était que très partielle (328).

L'hydroxychloroquine pourrait être efficace par le biais d'une inhibition de l'activité cholinestérase qui est élevée dans les glandes salivaires des patients avec un SGS, ce qui pourrait contribuer à une diminution sécrétoire glandulaire (328). Mais la seule étude randomisée contre placebo et croisée a été effectuée seulement chez 19 patients, à la posologie de 400 mg/j pendant un an : on n'a pas noté de bénéfice clinique malgré une diminution de l'hypergammaglobulinémie (329). Une grande étude prospective multicentrique est donc souhaitable.

Dans notre série, L'antipaludéen de synthèse a été administré chez 2 patients ; 1 cas à dose de 400mg/j et l'autre cas associé aux corticoïdes à dose de 200 mg/j, chez les 2 patients ; l'évolution après un recul de 6 mois est jugée favorable (amélioration du syndrome sec et des polyarthralgies).

3) Méthotrexate :

Il peut être utilisé dans les formes articulaires invalidantes. Aucune étude contrôlée prospective n'a montré son efficacité dans le SGS ; une étude ouverte chez 17 patients, à la posologie de 0,2 mg/kg par semaine a montré une amélioration uniquement subjective du syndrome sec (328).

Dans notre étude, une patiente était mise sous MTX à la dose de 0,5mg/kg par semaine avec surveillance hépatique.

4) Agents anti-TNF alpha :

Le TNF alpha pourrait jouer un rôle dans la pathogénie du SGS. En effet, il existe une augmentation du TNF alpha dans les lésions glandulaires observées dans la maladie. Une première étude ouverte chez 16 patients avec un SGS primaire a utilisé de l'infliximab (Rémicade®) à la posologie de 3 mg/kg selon le schéma utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde avec une amélioration clinique et fonctionnelle de la sécheresse buccale, de l'asthénie et des douleurs qui se maintenaient à un an de suivi avec une bonne tolérance (330,331). Une étude multicentrique, randomisée contre placebo a été réalisée pour évaluer l'effet de l'infliximab dans le SGS. Cent trois patients ont été randomisés pour recevoir l'infliximab (5 mg/kg) ou le placebo aux semaines 0, 2 et 6 avec un suivi de 22 semaines Cette étude n'a pas montré d'efficacité de l'infliximab dans le SGS primaire à 10 et 22 semaines avec des résultats comparables au placebo en termes de sécheresse oculaire ou buccale, d'asthénie ou de douleurs articulaires, il n'y avait pas non plus d'amélioration de la qualité de vie évaluée par le questionnaire SF 36 (332). Deux autres études, dont une randomisée contrôlée contre placebo mais avec un petit nombre de patients, n'ont pas non plus montré l'efficacité de l'étanercept à la posologie de 25 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines dans le SGS primaire ou secondaire, que ce

soit sur les symptômes subjectifs de sécheresse buccale ou oculaire (EVA)

Dans notre série, aucun patient n'a été mis sous anti TNF-alpha.

5) Rituximab (anticorps anti CD-20) :

Le lymphocyte B (LB) a un rôle important dans la pathogénie de nombreuses maladies auto-immunes.

Seror et al. (333) ont suggéré l'efficacité du rituximab chez 16 patients, avec un syndrome de Sjögren et des complications systémiques, analysés rétrospectivement. Il s'agissait de cinq lymphomes, cinq cryoglobulinémies mixtes, deux polyarthrites sévères, deux atteintes pulmonaires réfractaires, une thrombocytémie et une multinévrite multiple. Le rituximab a été jugé comme efficace chez 9 des 11 patients avec manifestations systémiques et une rémission complète est obtenue chez quatre lymphomes sur cinq. La corticothérapie a pu être diminuée chez 11 patients. Les taux de facteurs rhumatoïdes, gammaglobulines et bêta-2-microglobuline ont diminué après traitement, alors que le taux de BAFF augmentait avec la déplétion B. Cinq patients ont été retraités (8 à 22 mois après le premier traitement) avec succès et bonne tolérance hormis une réaction de type maladie sérique.

Dans notre série, aucun patient n'a été mis sous rituximab.

VII. Evolution et pronostic :

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. (334). Le développement d'un lymphome non hodgkinien B est possible avec un risque 44 fois supérieur à la population générale. Selon les séries, cette hémopathie toucherait 2 à 9% des patients (335).

D'autres travaux portant sur des cohortes plus réduites retrouvaient une fréquence de lymphomes oscillant entre 5 et 10 % des patients. L'étude récente du suédois Theander et al. 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) (336).

Pour Moutsopoulos, certains signes tels une anémie, une lymphopénie, une cryoglobulinémie et une baisse des fractions C3 et C4 sont annonciateurs de l'apparition de la prolifération (337). Pour Theander et al. , une baisse du rapport des lymphocytes circulants T CD4+/T CD8+ inférieur ou égal à 0,8 est le meilleur paramètre prédictif de l'apparition d'un lymphome. Dans ce même travail, une fraction C3 et/ou C4 basse au moment du diagnostic de SGS serait aussi prédictive d'une évolution vers un LNH.

Selon une étude de Meng yu (338), 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 de Ildiko (267), la mortalité était de 9%. Dans notre série, aucun cas de décès n'a été détecté.

Dans notre série, aucun cas de lymphome n'a été diagnostiqué, ceci peut être lié à la durée insuffisante de suivi (une durée moyenne de 2 ans).

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 un tiers des patients présente aussi des manifestations systémiques (parfois révélatrices). L'approche diagnostique de l'affection est compliquée par le fait que l'affection peut s'observer seule (SGS primaire) ou associée avec une autre maladie inflammatoire (SGS secondaire).

Le diagnostic 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 SSA, anti SSB et facteur rhumatoïde. Ces auto-AC qui sont corrélés à des formes cliniques d'une part et à des formes évolutives d'autre part. D'autres auto-AC non encore utilisés en pratique courante auraient probablement un intérêt dans l'avenir tel : AC anti alpha fodrine.

L'échographie et l'IRM sont des outils de sensibilité égale pour le diagnostic de l'atteinte salivaire chez les patients atteints de GS. L'évaluation quantitative des images échographiques et IRM semble représenter une avancée diagnostique car ces méthodes fournissent une bonne prédiction du score anatomopathologique de la biopsie des glandes salivaires. Il y a eu une bonne concordance entre l'échographie et l'IRM. Donc l'IRM ne semble pas nécessaire comme méthode de diagnostic en routine et l'échographie sera préférée en première option.

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 surtout sous les deux versants, médecin et malade, qui viennent à point nommé pour permettre une évaluation plus rigoureuse des nombreuses

manifestations cliniques mais aussi biologiques du SGS. De nombreuses thérapies ciblant le lymphocyte B sont en développement.

Le pronostic de cette affection peut être réservé en raison des atteintes graves qu'elle peut entraîner tel que l'atteinte neurologique, l'atteinte rénale et l'atteinte respiratoire.

Les résultats de notre étude rejoignent ceux de la littérature concernant la prédominance féminine, l'âge, et la prévalence des manifestations clinico-paracliniques et les associations avec les maladies auto-immunes.

RÉSUMÉ

RÉSUMÉ

Titre : Syndrome de Gougerot–Sjörger : expérience de l’Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (à propos de 14 cas).

Président et rapporteur : Professeur MOUDDEN MOHAMMED KARIM

Auteur : EL FOUAR HAJAR

Mots clés : Syndrome de Gougerot–Sjörger, épithélite auto-immune, xérostomie, xérophtalmie, polyarthralgies, manifestations systémiques, biopsie des glandes salivaires accessoires, anticorps anti–SSA, anticorps anti–SSB, critères diagnostiques AECC.

Introduction :

Le syndrome de Gougerot–Sjörger (SGS) ou syndrome de Sjörger (SS) est une exocrinopathie auto-immune chronique d’évolution lentement progressive, caractérisée par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines entraînant une xérostomie et une xérophtalmie. Environ un tiers des patients présentent des manifestations systémiques. Une proportion faible mais significative de sujets peuvent développer un lymphome malin. La maladie peut être isolée (SGS primitif) ou associée à d’autres maladies rhumatismales ou auto-immunes (SGS secondaire).

Le S.G.S pose de nombreux problèmes : diagnostiques, étiopathogéniques et thérapeutiques. Son étude revêt un intérêt capital surtout que ce syndrome se situe au carrefour des maladies auto-immunes et parfois à la frontière des proliférations cellulaires bénignes et malignes.

But : Les données épidémiologiques du S.G.S demeurent non encore suffisamment connues dans notre pays. Le but de notre étude est de 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 :

Nous rapportons une étude rétrospective concernant les patients atteints dusyndrome de Gougerot- Sjörge n colligés au service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail (Meknès), sur une période de 07 ans (Août 2010 – Avril 2017). Tous les patients répondant aux critères diagnostiques AECG ont été inclus.

Résultats :

14 cas de S.G.S sont colligés. On a noté une nette prédominance du sexe féminin, avec 13 femmes (92,85%) et 01 homme (7,15%), sex-ratio (F/H=13). L'âge moyen au moment du diagnostic était de 48 ans avec des extrêmes allant de 20 à 60 ans.

Le tableau clinique était dominé par le syndrome sec associé à despolyarthralgies inflammatoires retrouvées dans 36% des cas. Le syndrome de Sjörge n était primitif chez 13 patients (92,85%) et secondaire chez une patiente (7,15%) ; en rapport avec une polyarthrite rhumatoïde. Le profil immunologique était variable avec des AAN positifs dans 43% des cas, des AC anti SSA dans 57% des cas, des AC anti SSB dans 43% des cas.

Au plan thérapeutique, la majorité des patients ont été mis sous traitement symptomatique de la xérophtalmie et la xérostomie, associé (64%) ou non aux corticoïdes. L'évolution était favorable dans 75% des cas, le taux de survie était de 100%. Selon le score de l'activité ESSDAI, la majorité des patients (84%) avaient une activité faible. Aucun cas de lymphome non hodgkinien n'a été objectivé.

Discussion :

Nous n'avons pas trouvé de différence épidémiologique, clinico-biologique en comparaison avec la littérature.

Concernant l'association du S.G.S avec d'autres maladies auto-immunes, on note dans notre étude, l'association du SGS à une thyroïdite auto-immune dans un cas, à un purpura thrombopénique immunologique dans un cas et à une maladie de Behçet dans un cas.

L'échographie et l'IRM des glandes parotides permettent le diagnostic précoce de l'atteinte salivaire chez les patients atteints de SGS. L'évaluation quantitative des images échographiques et IRM semble représentative d'une avancée diagnostique car ces méthodes fournissent une bonne prédiction du score anatomopathologique de la biopsie des glandes salivaires accessoires.

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 correctement effectués afin de savoir enfin si un traitement de fond peut modifier le potentiel évolutif de cette maladie auto-immune.

ABSTRACT

Title: Sjögren's Syndrome: Experience of Moulay Ismail military hospital in Meknes (about 14 cases).

President and reporter: Professor MOUDDEN MOHAMMED KARIM

Author: EL FOUAR HAJAR

Key words: Sjögren's Syndrome, autoimmune epithelitis, xerostomia, xerophthalmia, polyarthralgia, systemic manifestations, minor salivary gland biopsy, anti-SSA antibodies, anti-SSB antibodies, diagnostic criteria AECG.

Introduction:

Gougerot-Sjögren Syndrome (SGS) or Sjören's Syndrome (SS) is a chronic autoimmune exocrinopathy, slowly progressive characterized by lymphocytic infiltration of exocrine glands, causing xerostomia and xerophthalmia. About one-third of patients have systemic manifestations. A small but significant proportion of patients may develop malignant lymphoma. Sjören's Syndrome may occur alone (primary) or together with another rheumatic or autoimmune diseases (secondary).

The SS poses many problems: diagnostic, etiopathogenic and therapeutic. His study is particularly important because this syndrome is at the crossroads of autoimmune diseases and sometimes at the border of benign and malignant cells proliferation.

Purpose: Epidemiological data Sjögren's syndrome is not yet sufficiently known in our country. The aim of our study is to make a focus of this affection inspired by recent data from the littérature; describe the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic and evolutive characteristics.

Patients and methods:

We report a retrospective study of patients with Sjören's syndrome collected in the internal medicine departement of Moulay Ismail military hospital over a period of

7 years (August 2010 – April 2017). All patients repoded to AECG criteria have been included.

Results:

14 cases of SS are collected. There was a clear predominance of the female sex, with 13 women (92.85%) and 01 male (7.15%), sex ratio (F / H = 1 3). The average age at diagnosis was 48 ans with extremis of 20 to 60 years old.

The clinical manifestations were dominated by the dry syndrome associated with inflammatory polyarthralgia found in 36% of cases. The Sjögren's syndrome was primitive in 13 patients (92, 85%) and secondary in one patient (7,15%); relating to rheumatoid arthritis. The immunological profile was variable with positive antinuclear antibodies in 43 % of cases, anti SSA antibodies in 57% of cases, anti SSB antibodies in 43 % of cases.

For the therapeutic approach, the majority of patients were put under symptomatic treatment of xerophthalmia and xerostomia, associated (64%) or not with corticosteroids. The evolution was favorable in 75% of the cases, the survival rate was 100%. According to the ESSDAI activity score, the majority of patients (84%) had low activity. No cases of non-Hodgkin lymphoma have been reported.

Discussion:

We did not find an epidemiological, clinico-biological difference in comparison with the literature.

Concerning the association of SS with other autoimmune diseases, we note in our study, the association of SS with autoimmune thyroiditis in one case, an immune thrombocytopenic purpura in one case and a Behçet's disease in one case.

Ultrasonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI) of the parotid glands allow early diagnosis of salivary involvement in patients with SS. Quantitative assessment of US and MRI images seem to represent an advance in the diagnosis of

SS as they offer a good prediction of the pathology score of minor salivary gland biopsy.

Conclusion:

The SS is very often a non-fatal disease, but accompanied with very painful clinical signs in everyday life and amputating the quality of life of patients. It is essential to have access to clinical trials to finally find out if a background therapy can modify the evolutionary potential of this autoimmune disease.

ملخص

العنوان : متلازمة كوجرو شوغرن : تجربة المستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس (بصدد 14 حالة).

الرئيس و المشرف : الأستاذ مودن محمد كريم

المؤلفة : الفوار هاجر

الكلمات الأساسية : متلازمة كوجرو شوغرن، إلتهاب الظهارة المناعي الذاتي، جفاف العين، جفاف الفم، ألم المفاصل،

المرافقات الجهازية، خزعة الغدد اللعابية الصغيرة، الأجسام المضادة من نوع مكافحة س س أ و س س ب، معايير التشخيص.

المقدمة

متلازمة كوجرو شوغرن ، المعروفة الآن بمتلازمة شوغرن، هي أحد أمراض المناعة الذاتية المزمن ذات التطور التدريجي، التي تتسم بتسلل تدريجي لمفاوي داخل الغدد الإفرازية مما يؤدي إلى جفاف الفم و العين. حوالي ثلث المرضى لديهم تظاهرات الخارج الغددية. هناك نسبة مهمة من المرضى الذين قد يتطور عندهم المرض إلى سرطان الغدد الليمفاوية. يوجد نوعان من هذا المرض: (1) مرض شوغرن الأولي: في هذا النوع يشتكي المريض من جفاف العين و الفم بدون وجود أمراض روماتزمية أخرى مصاحبة له. (2) مرض شوغرن الثانوي: ويتميز هذا النوع بوجود أمراض روماتزمية أخرى مصاحبة له.

تطرح متلازمة شوغرن العديد من المشاكل التشخيصية، الأسباب المرضية و العلاجية. تعتبر دراستها مهمة بشكل خاص لأنها تقع بين مفترق طرق أمراض المناعة الذاتية و أحيانا على النقطة الفاصلة بين تكاثر الخلايا الحميدة و الخبيثة.

الهدف

البيانات الوبائية لمتلازمة شوغرن لاتزال غير معروفة بشكل كاف في بلدنا. كان الهدف من دراستنا هو العمل على كتابة آخر مستجدات المرض بالإعتماد على البيانات الحديثة؛ و وصف خصوصياته الديموغرافية، السريرية، البيولوجية، الإشعاعية، العلاجية و التطورية.

المرضى و الطرق

يتعلق الأمر بدراسة إستيعادية تهم المرضى المصابين بمتلازمة شوغرن، و الذين تم فرزهم بمصلحة الطب الباطني في المستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس، على مدى 7 سنين (غشت 2010 - أبريل 2017).

النتائج

لقد شملت الدراسة 14 حالة مرضية لمتلازمة شوغرن، بينها 13 امرأة (92.85%) و رجل واحد (7.15%)، نسبة الجنس (م/ر = 13). بلغ متوسط الأعمار عند التشخيص 48 سنة تتراوح بين 20 و 60 سنة.

الأعراض السريرية الأكثر شيوعاً لهذا المرض هي: إجتفاف الغدد اللعابية و الدمعية إلى جانب إلتهاب المفاصل و التي وجدت لدى 36% من مرضانا. كانت متلازمة شوغرن " أولية" لذا 13 مريض (92.85%) و "ثانوية" لذا مريضة واحدة (7.15%) و التي كانت تعاني من مرض " إلتهاب المفاصل الروماتويدي". كانت البيانات المناعية متنوعة مع إيجاد الأجسام المضادة لنوى الخلايا في (43%) من الحالات و الأجسام المضادة من نوع مكافحة س س أ في (57%) من الحالات و من نوع مكافحة س س ب في (43%) من الحالات.

فيما يخص المقاربة العلاجية، معظم المرضى تم خضعم لعلاج أعراض جفاف الفم و العين مع علاج "الستيرويدات القشرية" (64%). كان التطور إيجابيا في (75%) من الحالات المرضية، و كان معدل البقاء على قيد الحياة (100%). و وفقا لدرجة النشاط (أ س د أي)، غالبية المرضى (84%) كان لديهم نشاط منخفض. لم يتم تحديد أي حالة من مرض " اللمفومة اللاهوجيكية".

المناقشة :

لم نجد فرق بين نتائج دراسة المعطيات الديموغرافية، السريرية و البيولوجية في بحثنا، مقارنة مع تلك الموجودة في الأبحاث العلمية.

و فيما يتعلق ب "متلازمة شوغرن" المصاحبة لأمراض المناعة الذاتية، نلاحظ أنه في دراستنا، توجد حالة مرضية مصاحبة لمرض " إلتهاب الغدة الدرقية بالمناعة الذاتية"، و توجد حالة أخرى مصاحبة لمرض "فرقية نقص الصفائح المناعية" و توجد حالة أخرى مصاحبة لمرض "بهجت".

تمكن الموجات فوق الصوتية و التصوير بالرنين المغناطيسي للغدد النكافية من التشخيص المبكر لإلتهاب الغدة اللعابية عند المرضى الذين يعانون من متلازمة شوغرن.

يبدو أن التقييم الكمي لصور الموجات فوق الصوتية و التصوير بالرنين المغناطيسي يمثل تقدما تشخيصيا جد مهما لمتلازمة شوغرن، لأن هذه الأساليب توفر تنبؤا جيدا للنتيجة التشريحية من خزعة الغدة اللعابية الصغيرة.

الخلاصة :

غالبا ما تكون متلازمة شوغرن مرضا غير مميتا و لكنه يصاحب علامات سريرية مؤلمة جدا في الحياة اليومية و تؤثر سلبا على نوعية حياة المرضى، لهذا فمن الضروري إستخدام التجارب السريرية التي أجريت بشكل صحيح لمعرفة ما إذا كان ممكن إيجاد علاج لسبب المرض يمكن أن يغير الإمكانيات التطورية لهذا المرض المناعي الذاتي.

ANNEXES

ANNEXE 1: Fiche d'exploitation

I. Identité

- N° :
- Sexe : H F - Âge (date de naissance) :
- Race : Noire Blanche - Origine :
- Adresse actuelle:
- Profession:
- Statut matrimonial : Célibataire Marié(e) Divorcé(e) Veuf(ve)
- Nombre d'enfants:
- Niveau socio-économique: Bas Moyen Haut
- Niveau intellectuel : Primaire Secondaire Universitaire Analphabète

II. Antécédent

1) Personnels:

▪ Médicaux:

- Autre maladie auto-immune: Non Oui, préciser:
- Prise médicamenteuse: Non Oui, préciser:
- Infection virale Non Oui, préciser et dater:
- Néoplasie Non Oui, préciser :
- Sarcoidose Non
- Amylose Non
- Oui
- Syndrome Anxieux Dépressif Non Oui, préciser :
- Déficit immunitaire primitif : Non Oui
- Diabète : Non Oui, préciser :
- Autres:

▪ Gynécologiques:

- Gestes: Oparité:
- 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:
- Mode d'admission : Urgence Consultation Le service
- Manifestation révélatrice :

IV. Manifestations cliniques

- TA = T° = FR = FC =
- Conjonctives Autres :

1) Signes généraux

- Oui Non
- Asthénie 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

4) **Manifestations cutanées :** Oui Non

- Peau sèche: Démangeaisons Erythème Desquamations
- Érythème malaire photosensibilité lésions érosives des muqueuses
- Purpura
- Erythème noueux
- Phénomène de Raynaud
- Nodules livedo
- Autres:

5) **Manifestations rhumatologies:** Oui Non

- Polyarthralgie: Non Oui : inflammatoiremécanique
- Arthrite : Non Oui
 - Aigue subaigüe chronique
 - o Localisation : MCP IPP Poignet Genou Cheville
 - o Autre:

6) **Manifestations musculaires :** Oui Non

- Myalgies/ Fibromyalgies Oui Non

7) **Manifestations rénales:** Oui Non

- Œdèmes hématurie Protéinurie leucocytaire

8) **Manifestations neurologiques:** Oui Non

- Convulsions Syndrome méningé Meningo-encéphalite
- AVC
- Déficit focalisé
- Myélite transverse / Myélopathie
- Neuropathie périphérique Non Oui, préciser:
 - Sensitivo-motrice :
 - Sensitive pure :
 - Motrice pure :
 - Atteinte des Nerfs craniens Non Oui, préciser:
 - Autres:
- Syndrome de canal carpien: Non Oui

9) **Manifestations psychiatriques:** Oui Non

- Syndrome dépressif
- Anxiété
- Anomalies cognitives

10) **Manifestations respiratoires :** Oui Non

2) L'exploration de la xérophtalmie:

- Test de Schirmer: négatifs positifs, à Nonfait
- Vert de Lissamine : négatives positifs, à Nonfait
- Test à la fluorescéine : négatives positifs, à Nonfait
- Break Up Time : négatives positifs, à Nonfait

3) L'exploration de la xérostomie:

- Flux salivaire non stimulé: Négatifs Positifs, à Nonfait
- Echographie des glandes parotides: Normale Pathologique, objectivant : Nonfait
- Biopsie des glandes salivaires accessoires:
 - Normale Pathologique: Score de Chisholm :
 - Focus score :

4) Bilan immunologique:

- Auto anticorps:
- AAN : non précisé négatifs
- positifs, titre:
 - IF indirect : homogène
 - périphérique moucheté
- Anti DNA natifs : non précisé négatifs
- positifs, titre
- Anti-Sm : non précisé négatifs Positifs, titre:
- Anti-SSA : non précisé négatifs
- Positifs, titre : R060 R052
- Anti-SSB: non précisé négatifs Positifs, titre:
- *AC anti*
- *phospholipides*: non précisé négatif Positif, titre :.....
- Isotype.....
- Anti-cardiolipines négatifs Positifs, titre :.....
- Anti-Beta 2 glycoprotéines: négatifs Positifs, titre :.....
- Facteur Rhumatoïde : non précisé
- négatif Positif, titre: latex
- WR
- AC antiCCP : non précisé
- Positif, titre
- AC anti muscle lisse : non précisé
- négatif Positif, titre
- AC anti mitochondrie : non précisé
- négatif Positif, titre
- Autres:

- 5) **Atteinte hématologique:** Non Oui
- Anémie: Non Oui :Hb = , VGM= , TCMH =
 - Anémie Hémolytique: Bilirubine :..... , LDH:.....Haptoglobine =
 - Anémie carencielle: Fer sérique = Ferritinemie=
 - Leucopénie : Non Oui, à.....
 - Neutropénie à
 - Lymphopénie à
 - Thrombopénie:Non Oui, à.....
- 6) **Atteinte rénale:** Non Oui
- Protéinurie de 24h : négative positive à :.....
 - Compte d'addis : hématurie: Leucocytes: Cylindres: Non fait
 - Fonction rénale : conservée pathologique :Urée à : , Créat à :
 - Echographie rénale: normale pathologique
 - PBR : non faite faite, type de Néphropathie :
 - Autres:
- 7) **Atteinte rhumatologique:** Non Oui
- Rx des mains: normale anormale:
 - Rx des pieds : normale anormale avec :
 - Autres Rx:
 - 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:
 - Ponction pleurale : Non faite si faite, nature du LP:
 - Lavage bronchiolo-alvéolaire : Non faite Normale Pathologique, objectivant
 - Autres :
- 9) **Atteinte neurologique:**Oui Non
- Ponction lombaire : non fait fait: Normale Pathologique:
 - TDM cérébrale : non fait fait: Normale Pathologique:
 - EMG : non fait fait: Normale Pathologique:
 - Autres
- 10) **Bilan infectieux:**
- Sérologie hépatitique (VHC, VHB)Négatif Positif Non faite
 - 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: nonfaitfait: Normale Pathologique, objectifant :
- FOGD : nonfait fait: Normale Pathologique, objectifant :
- PBF : nonfait fait: Normale Pathologique, objectifant :

12) Atteinte cardiaque :

- ECG : Non fait fait: Normale Pathologique, objectifant :
- ETT : Non fait fait: Normale Pathologique, objectifant :
- Cathétérisme cardiaque droit :
 - Non fait fait: Normale Pathologique, objectifant:

13) Autres :

- Ionogramme : Normal Pathologique, objectifant :
- Enzymes musculaire : Non fait Normaux élevés, à : -CPK=
 - CPK-MB=
 - LDH=
- Bilan Thyroïdien : Non fait fait: Normale Pathologique, objectifant:
 - TSH=
 - T3 =
 - T4 =
 - Anti TPO=
 - Anti TG=

VII. Traitement proposé**1)****Traitement symptomatique :**

- ⇒ Traitement de la Xérophtalmie :
 - Règles hygiéno-diédétiques Oui Non
 - Larmes artificielles Oui Non
 - Gels Oui Non
 - Ciclosporine topique 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-diédétiques 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 OuiNon
 - Les antidépresseurstricycliques (Laroxyl) Oui Non
 - Les benzodiazepines Oui Non

2) Traitement de fond :

- Corticothérapie : Oui Non
- Antipaludéens de synthèse : Oui
Non
- Immunosuppresseurs en TTT initial : Oui, préciser: Non
- Biothérapie: Oui, préciser: Non
- Autres:

VIII. Résultat :

Rémission complète

Rémission partielle

Aggravation

IX Suivi du patient / Evolution:

→ Activité de la maladie :

- Activité faible
- Activité modérée
- Activité élevée

→ Contrôle de la maladie

:

- Favorable
- Partiellement favorable
- Défavorable

→ Rechute :

Même tropisme

Nouvelles atteintes:

précisé:

→ Recul en mois :

→ Facteurs de mauvais pronostic: (risque de lymphome)

1) Cliniques:

○ -Parotidomégalie Non Oui, caractéristiques:

○ -Polyadénopathie Non Oui, caractéristiques:

- –Splénomégalie Non 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:
- -Gammopathie monoclonale Non Oui, préciser:
- - Anémie Non Oui, préciser:
- - Lymphopénie Non Oui, préciser:

Survenue du LMNH: Non Oui Autre néoplasie :

- Nombre de poussées / an:
- Complications liées au TTT= Non Oui, type :
- Perdus de vue Non Oui
- Décès: Non Oui, causes :

Annexe 2 : Critères ACR/ EULAR 2010 de classification de la polyarthrite rhumatoïde :

Domaines	Items	Score
A- Articulations atteintes	1 grosse articulation	0
	2-10 grosses articulations	1
	1-3 petites articulations	2
	4-10 petites articulations	3
	> 10 articulations dont au moins 1 petite	5
B- Sérologie	FR et ACPA négatifs	0
	FR et/ou ACPA positifs à taux faibles*	2
	FR et/ou ACPA positifs à taux forts*	3
C- Marqueurs d'inflammations	VS et CRP normales	0
	VS et/ ou CRP anormales	1
D- Durée d'évolution	< 6 semaines	0
	≥ 6 semaines	1

Critères de classification de la PR : calculer les scores des domaines A à D : un score $\geq 6/10$ est nécessaire pour classer le patient comme atteint de PR.

*à faibles taux : taux inférieurs ou égaux à trois fois la limite supérieure de la normale ; forts taux : taux supérieurs à trois fois la limite supérieure de la normale.

Annexe 3 : Nouveaux critères internationaux de la maladie de Behçet CIMB (2013) :

Signes cliniques	Points
Atteinte oculaire	2
Aphthose génitale	2
Aphthose buccale	2
Lésion cutanée typique	1
Manifestation neurologique	1
Manifestation vasculaire	1
Pathergy test	1

 Un score ≥ 4 est en faveur du diagnostic.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al.** Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum.* 2004 avr; 50(4): 1270–1276.
2. **Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al.** Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004 juill; 50 (7): 2240–2245.
3. **Varoquier C, Salmon JH, Sibilia J, Gottemberg JE.** Critères diagnostiques du syndrome du Gougerot–Sjögren. *Revue du rhumatisme.* 2013 ; (80) : 20–25.
<https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2012.11.001>
4. **Sibilia J, Mariette X.** Le Gougerot–Sjögren 100 questions pour mieux gérer la maladie : Syndrome de Gougerot–Sjögren. 1^{ère} éd. Paris : Maxima ; 2012.
5. **Patel R, Shahane A.** The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clinical Epidemiology.* 2014; (6): 247–255. Doi: 10.2147/CLEP.S47399
6. **Maria M, Malgorzata P, Brygida K, Katarzyna SS.** Sjogren's syndrome: still not fully understood disease. *Rheumatol Int.* 2015; 35(2): 233–241.
7. **Daniels TE, Fox PC.** Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin. North Am.* août 1992; 18 (3):571-589.
8. **José G, Encarnación S, Pía L, Ma Francisca P, Andrés C, Andrés N, et al.** Évaluation diagnostique et critères de classification du syndrome de Sjögren. *Revue du Rhumatisme.* 2013 ; (76) : 48–54.
9. **Kaplan G, Mariette X.** Maladies et syndromes systémiques : Syndrome de Gougerot–Sjögren. 4^{ème} éd. Paris : Médecine–Sciences Flammarion ; 2000 : 533–73.
10. **Kaplan G, Le Gars L.** L'Actualité Rhumatologique : Comment traiter un syndrome de Gougerot Sjögren ? Paris: Expansion Scientifique Publications; 1999 : 11–20.

11. **Kahn HF, Bardin T, Orcel P, Lioté F, Dieudé P, Richette P, et al.** L'Actualité Rhumatologique 2016 : Actualités du Syndrome de Gougerot-Sjörgen. 53^{ème} éd. Paris : Elsevier Masson ; 2016 : 3–20.
12. **Ziza JM.** Traité de médecine : Syndrome de Gougerot-Sjorgen. 4^{ème} éd. Paris : Médecine-science Flammarion ; 2004.
13. **Mikulicz JH.** Ueber eine eigenartige symmetrische Erkrankung de Tränen- und Mundspeicheldrüsen. Beitr Chir Fortschr ; 1892.
14. **Delcambre B, Tonnel F.** Syndrome de Gougerot Sjögren. Encycl. Med chir, Appareil locomoteur. 1989 :14–223.
15. **Gougerot H.** Insuffisance progressive et atrophie des glandes salivaires et muqueuses de la bouche, des conjonctives et parfois muqueuses nasales, laryngées et vulvaires, sécheresse de la bouche, des conjonctives. Bul. Soc. Fr. Derm. Syph. 1925 ; (35) :376–79.
16. **Houwers MAW.** Disease of the cornea. 1. Keratitis filamentosa and chronic arthritis, Trans Ophtal Soc UK. 1927; (2): 200–203.
17. **Madidi M.** Le syndrome de Gougerot-Sjogren (A propos de huit observations colligées au centre National de Réhabilitation physique- Hopital El Ayachi- Salé. Rabat : Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat ; 1983.
18. **Morgan WS, Castelman.** A clinico-pathologic stady of Mikulicz's disease. Amer J. Clin. Path. 1953; (29): 471–503.
19. **Morgan WS.** The probable systemic nature of Mikulicz's disease ans its relation to Sjogren's syndrome. New Eng. J. Med. 1954; (251): 5–10.
20. **BUNIM JJ.** A broader spectrum of Sjogren's syndrome and its pathogenetic implications. Ann Rheum Dis. 1961; (20): 1–10.
21. **Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ et Coll.** Sjogren's syndrome. A clinical, pathological and serological study of sixty two cases. Medicine (Baltimore). 1965; (44): 187–231.

22. **Bunim JJ, Talal N.** The association of malignant lymphoma with Sjögren's syndrome. *Trans Ass Am Physicians.* 1963; (76): 45–56.
23. **Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan S.** Sjögren's Syndrome. Clinical and Immunological Aspects. Heidelberg, Springer Verlag. 1987.
24. **Youinou P, Moutsopoulos H and YL Pennec.** Le syndrome de Gougerot–Sjögren à l'épreuve des faits. *Rev Rhum.* 1995 ; (62) : 7–9.
25. **Adoue D.** Rhumatologie pour le praticien : Syndrome de Gougerot–Sjögren primitif : Elsevier Masson ; Nov 2018 : 535–546.
26. **Pieusha Malhotra M.D, M.P.H.** Ferri's Clinical Advisor 2019 : Sjogren's syndrome. Paris. Elsevier; 23 Jul, 2018.
27. **Thomas E. Hay M. Hajjer A. Sliman AJ.** Sjögren's Syndrome. A community-based study of prevalence and impact. *Br. J. Rheumatol.* 1998; (37): 1069–1076.
28. **Fox RI, Saito I.** Criteria for diagnosis of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994; (20): 391 – 407.
29. **SANY J.** Immuno–Rhumatologie : Syndrome de Gougerot–Sjörgen. Paris : Flammarion Médecine–Sciences ; 1989 : 189–199.
30. **Pavlidis NA, Karsh J, Moutsopoulos HM.** The clinical picture of primary Sjögren's syndrome : a retrospective study. *J Rheumatol .*1982; (9): 685–90.
31. **Bousquet E, Ecoiffier M, Tubery M et al.** Manifestations systémiques du Syndrome de Gougerot Sjögren. *Presse Med* 1997 ; (26) : 995–1000.
32. **Fox RI, Kang HI.** Pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.*1992; 18: 517–538.
33. **Bonfils, P.** Tumeurs des glandes salivaires. EMC – Oto Rhino–Laryngologie. 2007 ; 2(2) :1 –18.
Doi : 10.1016/S0246-0351(07)46829-5

34. **Garnier A.** Analyse morphologique des critères diagnostiques du syndrome de Gougerot–Sjörgen sur les biopsies de glandes salivaires accessoires (à propos de 90 cas). Limoges : UNIVERSITE DE LIMOGES Faculté de Médecine ; 1996.
35. **MC GEE J, Issacson P G, Wrigt N A.** Oxford textbook of pathology: Volume 1: The salivary glands. 1^{ère} ed. Oxford : Oxford University Press ; 1992.
36. **Maillet M.** Les epitheliums glandulaires. Collection histologie et histophysiologie humaine. Paris : Editions Vigot ; 1980.
37. **Just P A, Miranda L, Elouaret Y, Meatchi T, Hans S, Badoual C.** Classification des tumeurs des glandes salivaires. Annales d'Otolaryngologie et de Chirurgie Cervico–Faciale. 2008 ; 125(6) : 331–340.
<https://doi.org/10.1016/j.aorl.2008.10.003>
38. **Ader JL, Carré F.** Secrétions digestives et absorption : Physiologie Générale Abrégés. 2^{ème} éd. 2006 : 266–72.
39. **Vidailhet B, Bravetti P, Robin O, Polo A, Mahler P.** Salivation. Encycl Med Chir ; Stomatologie [22–008–A–05].
40. **Liotet S, Van Bijsterveld O.P, Bletry O, Chomette G, Moulias R, Arrata M.** Rapport de la Société française d'ophtalmologie : l'œil sec. Paris: Elsevier Masson; 1987.
41. **Lozato PA, Pisella PJ, Baudouin C.** The lipid layer of the lacrimal tear film: physiology and pathology. J Fr Ophtalmol. 2001 ; 24: 643–658.
42. **Fajnkuchen F.** les manifestations oculaires du syndrome de Gougerot Sjögren. Med therap. 2002 ; 8 (5) : 257–65.
43. **Gilbard JP, Huang AJ, Belldegrun R, Lee JS, Rossi SR, Gray KL.** Open–label crossover study of vitamin A ointment as a treatment for keratoconjunctivitis sicca. Ophthalmology. 1989; 96: 244 – 6.
44. **Mariette X.** Traité des Maladies et syndromes systémiques : Syndrome de Gougerot–Sjogren .6^{ème} éd. Paris. Lavoisier Médecine sciences ; 2015 : 557–590
45. **Delaleu, M.V. Jonsson, S. Appel, R. Jonsson.** New concepts in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. Rheum. Dis. Clin. North Am. 2008; 34: 833–845.

46. **N.P. Nikolov, G.G. Illei.** Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2009; 21.
47. **Tucker, L.** Text book of Pediatric Rheumatology: Sjogren syndrome. 7th ed. Elsevier; 2016: 427-435.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24145-8.00030-2>
48. **Martel C, Jauberteau M O, Vidal E, Fauchais A L.** Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *Rev Med Interne.* 2014 ; 35(8) : 524-530.
<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.12.011>
49. **ALARCON-SEGOVIA D, ALARCON-RIQUELME ME, CARDIEL MH et al.** Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 1138-1147.
50. **Kang HI, Fei HM, Saito I, et al.** Comparison of HLA class II genes in caucasoid, Chinese and Japanese patients with primary Sjögren's syndrome. *J Immunol.* 1993; 150: 3615-3623.
51. **Gottenberg JE, Busson M, Loiseau P, Cohen-Solal J, Lepage V, Charron D, Sibilia J, Mariette X.** In primary Sjögren's syndrome, HLA class II is exclusively associated with autoantibody production and spreading of the autoimmune response. *Arthritis Rheum.* 2003 ; 48 :2240-5.
52. **Blostad AI, Wassmuth R, Haga H J, Jonsson R.** HLA markers and clinical characteristics in Caucasians with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 2001; 28: 1554-1562.
53. **Guggenbuhl P, Jean S, Jengo P, et al.** Primary Sjögren's syndrome: Role of the HLA-DRB1*0301-*1501 heterozygotes. *J Rheumatol.* 1998; 25: 900-905.
54. **Rischmueller M, Lester S, Chen Z, et al.** HLA classe II phenotype controls diversification of the autoantibody response in primary Sjögren's syndrome (pSS). *Clin Exp Immunol.* 1998 : 365-371.
55. **Mchugh N, Owen P, Cox B et al.** MHC class II, tumor necrosis factor-alpha and lymphotoxin-alpha gene haplotype associations with serological subsets of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 488-494.

56. **Nordmark G, Kristjansdottir G, Theander E, Eriksson P, Brun JG, Wang C, et al.** Additive effects of the major risk alleles of IRF5 and STAT4 in primary Sjögren's syndrome. *Genes Immun.* 2009; 10:68–76.
57. **Miceli-Richard C, Gestermann N, Ittah M, Comets E, Loiseau P, Puechal X, et al.** The CGGGG insertion/deletion polymorphism of the IRF5 promoter is a strong risk factor for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2009 ; 60:1991–7.
58. **Vitali C.** Immunopathologic differences of Sjögren's syndrome versus sicca syndrome in HCV and HIV infection. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13:233.
59. **Mariette X.** Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren. *La Revue de Médecine Interne.* 2010; 31 (S1) :2–6.
[https://doi : 10.1016/j.revmed.2010.03.003](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2010.03.003)
60. **Gottenberg J.É, Mariette, X.** Actualités sur la physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren. *Revue Du Rhumatisme.* 2007 ; 74(8) : 732–736.
<https://doi.org/10.1016/j.rhum.2007.05.003>
61. **Iwakura Y, Tosu M, Yoshida E et al.** Epstein-Barr virus (EBV) encoded small RNA is released from EBV-infected cells and activates signaling from Toll-Like receptor3. *J Exp Med.* 2009 ; 206: 2091–2099.
62. **Terada K, Katamine S, Eguchi K, et al.** Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjögren's syndrome. *Lancet.* 1994; 344: 1116–1119.
63. **Mariette X, Agbalika F, Zuker Franklin D et al.** Detection of the tax gene of HTLV-1 in labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome and other diseases of the oral cavity. *Clin Exp Rheumatol.* 2000; 18: 341–739.
64. **Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puéchal X et al.** Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014 Feb 18; 160(4):233–42.
65. **Mariette X, Loiseau P, Morinet F.** Hepatitis C virus RNA in saliva. *Ann Intern Med.* 1995; 122: 556.

66. **Haddad J, Deny P, Muntz–Gotheil C et al.** Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet*. 1992; 339: 321–3.
67. **Fleck M, Kern E R, Zhou T, Lang B, Mountz J D.** Murine cytomegalovirus induces a Sjögren's syndrome–like disease in C57B1/6–lpr/lpr mice. *Arthritis Rheum*. 1998; 41: 2175–2184.
68. **Baer A N, Alevizos I.** *Rheumatology: Hochberg M, Gravalles E, Sliman A J, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M. Sjögren Syndrome. 7th ed. Paris: Elsevier; 2007: 1205–1220.*
69. **Arakaki R, Ishimaru N, Hayashi Y.** Immunotherapeutic targets in estrogen deficiency–dependent Sjögren's syndrome–related manifestations. *Immunotherapy*. 2010; 2:339–46.
70. **Ishimaru N, Arakaki R, Yoshida S, Yamada A, Noji S, Hayashi Y.** Expression of the retinoblastoma protein RbAp48 in exocrine glands leads to Sjögren's syndrome–like autoimmune exocrinopathy. *J Exp Med*. 2008; 205: 2915–27.
71. **Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, Schirra F, Yamagami H, Liu M, et al.** Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci* .2002; 966: 211–22.
72. **Ramos HL, Valencia–Pacheco G, Alcocer–Varela J.** Constitutive STAT3 activation in peripheral CD3 (+) cells from patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2008; 37:35–9.
73. **Bohnhorst JO, Bojogran MB, Thoen JE et al.** Bm1–Bm5 classification of peripheral blood B cells reveals circulating germinal center founder cells in healthy individuals and disturbance in the B cell sub–populations in patients with primary Sjogren's syndrome. *J Immunol*. 2001; 167: 3610–3618.
74. **Binard A, Le Pottier L, Devauchelle–Pensec V, Saraux A, Youinou P, Pers JO.** Is the blood B–cell subset profile diagnostic for Sjogren syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1447–52.

75. **Saadoun D, Terrier B, Bannock J, Vazquez T, Massad C, Kang I, et al.** Expansion of autoreactive unresponsive CD21⁻/low B cells in Sjögren's syndrome-associated lymphoproliferation. *Arthritis Rheum.* 2013; 65:1085–96.
76. **Hansen A, Lipsky PE, Dörner T.** B cells in Sjögren's syndrome: indications for disturbed selection and differentiation in ectopic lymphoid tissue. *Arthritis Res Ther.* 2007; 9:218.
77. **Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FKL, Abdulahad W, Kamminga N, et al.** Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (4): 960–968.
78. **Katsifis G E, Rekka S, Moutsopoulos N M, Pillemer S, Wahl SM.** Systemic and local interleukin-17-and linked cytokines associated with Sjögren's syndrome immunopathogenesis. *Am J Pathol.* 2009; 175:1167– 1177.
79. **Nguyen C Q, Hu M H, Li Y, Stewart C, Peck AB.** Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and mice. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 734–743.
80. **Gottenberg J E, Cagnard N, Lucchesi C, Letourneur F, Mistou S, Lazure T, et al.** Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103: 2770–5.
81. **Zheng L, Zhang Z , Yu C, Zhong L, Yang C.** Association between IFN- α and primary Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 107: 2–8.
82. **Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, Letourneur F, Mistou S, Lazure T, et al.** Activation of interferon pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs from patients with primary Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 108:2770–5.
83. **Hjelmervik TO, Petersen K, Jonassen I, Jonsson R, Bolstad AI.** Gene expression profiling of minor salivary glands clearly distinguishes primary Sjögren's syndrome patients from healthy control subjects. *Arthritis Rheum.* 2005 ; 52:1534–44.

84. **Emamian ES, Leon J, Baechler EC.** Comparison of gene expression profiles between patients with Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* .2006; 54:S313 (abstract 687).
85. **Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, et al.** Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100:2610-5.
86. **Bave U, Nordmark G, Lovgren T, Ronnelid J, Cajander S, Eloranta ML, et al.** Activation of the type I interferon system in primary Sjogren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism. *Arthritis Rheum*.2005; 52: 1185-95.
87. **Miceli-Richard C, Comets E, Loiseau P, Puechal X, Hachulla E, Mariette X.** Association of an IRF5 gene functional polymorphism with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 3989-94.
88. **Gottenberg JE, Busson M, Loiseau P, Cohen-Solal J, Lepage V, Charron D, et al.** In primary Sjögren's syndrome, HLA class II is exclusively associated with autoantibody production and spreading of the autoimmune response. *Arthritis Rheum*. 2003 ; 48 : 2240-5.
89. **Gottenberg JE, Busson M, Loiseau P, Dourche M, Cohen-Solal J, Lepage V, et al.** Association of TGF-beta1 and TNF-alpha polymorphisms with anti-SSB/La antibody secretion in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004 ; 50:570-80.
90. **J.G. Routsias, A.G. Tzioufas.** Sjögren's syndrome: study of autoantigens and autoantibodies, *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2007; 32:238-251.
91. **Tsuboi H, Matsumoto I, Wakamatsu E, Nakamura Y, Iizuka M, Hayashi T, et al.** New epitopes and function of anti-M3 muscarinic acetylcholinereceptor antibodies in patients with Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2010; 162: 53-61.
92. **Tzioufas T, Youinou P, Moutsopoulos HM.** Sjögren's syndrome. In : Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, eds. *Oxford textbook of rheumatology*. Oxford Medical Publications. 1997; 2ème éd, vol. 2: 1301-1317.

93. **Sumida T, Namekawa T, Maeda T, et al.** New T-cell epitope of Ro/SS-A 52 Kda protein in labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *Lancet*. 1996 : 1667.
94. **Mariette X.** La physiopathologie du syndrome de Sjögren. *Ann Méd Interne*. 2003 ; 154 : 157-68.
95. **Haneji N, Nakamura T, Takio K, et al.** Identification of alphafodrin as a candidate autoantigen in primary Sjögren's syndrome. *Science* 276. 1997 : 604-607.
96. **Witte T., Matthias T., Arnett F.C., et al.** IgA and IgG autoantibodies against alpha-fodrin as markers for Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2000; 27: 2617-2620.
97. **Nagaraju K, Cox A, Casciola-Rosen L, Rosen A.** Novel fragments of the Sjögren's syndrome autoantigens alpha-fodrin and type 3 muscarinic acetylcholine receptor generated during cytotoxic lymphocyte granuleinduced cell death. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 2376-2386.
98. **Inoue H, Tsubota K, Ono M, et al.** Possible involvement of EBV mediated alpha-fodrin cleavage for organ-specific autoantigen in Sjögren's syndrome. *J Immunol*. 2001; 166: 5801-5809.
99. **Kuwana M , Okano T , Ogawa Y , Kaburaki J , Kawakami Y.** Autoantibodies to the amino-terminal fragment of beta-fodrin expressed in glandular epithelial cells in patients with Sjögren's syndrome. *J Immunol*. 2001; 167: 5449-5456.
100. **Groom J, Kalled SL, Cutler AH, Olson C, Woodcock SA, Schneider P, et al.** Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest*. 2002; 109:59-68.
101. **Mariette X, Roux S, Zhang J, Bengoufa D, Lavie F, Zhou T, et al.** The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62:168-71.
102. **Daridon C, Devauchelle V, Hutin P, et al.** Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* .2007; 56:1134-44.

103. **Ittah M, Miceli-Richard C, Eric Gottenberg J, Lavie F, Lazure T, Ba N, et al.** B cellactivating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(2):R51.
104. **Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, Sellam J, Gottenberg JE, Mariette X.** B-cellactivating factor of the tumour necrosis factor family expression in bloodmonocytes and T cells from patients with primary Sjögren's syndrome. *ScandJ Immunol* .2008; 67:185-92.
105. **Varin MM, Le Pottier L, Youinou P, Saulep D, Mackay F, Pers JO.** B-cell tolerance breakdown in Sjögren's syndrome: focus on BAFF. *Autoimmun Rev* .2010; 9: 604-8.
106. **Kong L, Ogawa N, Nakabayashi T, et al.** Fas and Fas ligand expression in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* .1997; 40:87-97.
107. **Sumida T, Matsumoto I, Murata H, et al.** TCR in Fas-sensitive T cells from labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *J Immunol.* 1997; 158: 1020-1025.
108. **Masago R, Aiba-Masago S, Talal N, et al.** Elevated proapoptotic bax and caspase 3 activation in the NOD scid model of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* .2001; 44: 693-702.
109. **Ohlsson M, Skarstein K, Bolstad AI, Johannessen AC, Jonsson R.** Fas-induced apoptosis is a rare event in Sjögren's syndrome. *Lab Invest.* 2001; 81: 95-105.
110. **Mariette X, Sibilia J, Roux S, Meignen V, Janin A.** A new mechanism to avoid apoptosis in salivary ductal cells from patients with Sjogren's syndrome: overexpression of p53 and p21. *Rheumatology.* 2002; 41: 96-99.
111. **Waterman SA, Gordon TP, Rischmueller M.** Inhibitory effects of muscarinic receptor autoantibodies on parasympathetic neurotransmission in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1647-54.

112. **Tsubota K, Hirai S, King LS, Agre P, Kiss R, Delporte C.** Defective cellular trafficking of lacrimal gland aquaporin-5 in Sjögren's syndrome. *Lancet.* 2001; 357: 688-9.
113. **Nguyen KH, Brayer J, CHA S, et al.** Evidence for antimuscarinic acetylcholine receptor antibody-mediated secretory dysfunction in nod mice. *Arthritis Rheum.* 2010; 43: 2297-2306.
114. **ANDONPOULOS AP. TINAKLOU M, MELACHRINO M et coll.** Stndrome de Gougerot -Sjogren chez des malades porteur d'un lymphome non Hodgkinien récemment diagnostiqué et non encore traité. *Rev Rhum.* 1997 ; 64 :307-312.
115. **Hatron P.-Y.** Syndrome de Gougerot-Sjögren. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos. 2010 : 5-0280.
116. **Garcia-CarrascoM, Ramos-CasalsM, Rosas J, Pallaré L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al.** Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine.* 2002; 81:270-80.
117. **Gondran G, FauchaisAL, Lambert M, Ly K, Launay D, QueyrelV, et al.** Primary Sjögren's syndrome in men. *Scand J Rheumatol.* 2008; 37: 300-5.
118. **Fajnkuchen F.** les manifestations oculaires du syndrome de Gougerot Sjögren. *Med therap.* 2002 ; 8 (5) : 257-65.
119. **FOX RI.** Sjogren's syndrome. *Lancet.*2005 ; 366 : 321-331.
120. **Harton PY, Fauchais AL.** Le syndrome de Gougerot Sjögren primitif. *Rev Prat.* 2001 ; 51 : 159-64.
121. **Rapoport P, Merle H, Smadja D, Gerard M, Alliot E.** Une neuropathie optique bilatérale révélatrice d'un syndrome de Gougerot Sjögren primitif. *J Fr Ophtalmol.* 1997; 20: 767-770.
122. **Kruize AA, Van Bijsterveld OP, Hene RJ, et al.** Long-term course of tear gland function in patients with keratoconjunctivitis sicca and Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1997; 81: 435-438.

123. **Hakkou F, Chbicheb S, EL Wahdy W.** Syndrome de Gougerot–Sjogren: manifestations buccales et prise en charge. *Med Buccale. Chir Buccale.* 2011 ; 17 : 323–330.
124. **Gentric–Tilly A.** Syndrome de Gougerot–Sjögren du sujet âgé. *Ann Med Interne.* 2002; 153:378–82.
125. **Baudet–Pommel M, Deschaumes C, Sauvezie D, Sauvezie B.** Syndrome de Gougerot–Sjogren : complications bucco–dentaires. *Actual Odonto–Stomatol.* 2001; 213:65–77.
126. **NIEMELA RK, TAKALO R, PAAKO E et al.** Ultrasonography of salivary glands in primary Sjogren syndrome. A comparaison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands. *Rheumatology.* 2004; 43: 875–879.
127. **Sauvezie B, Deschaumes C, Rigal D, Baudet–Pommel M, Kemeny JL, Bonafous J, Prin P, Dubost JJ.** Syndrome de Gougerot–Sjögren. *Encycl Méd Chir Appareil locomoteur* 14–223–A–10. Elsevier SAS, Paris, 2000. 3. Picone O, Alby C.
128. **Rasmussen N, Brofeldt S, Manthorpe R.** Smell and nasal findings in patients with primary Sjögren’s syndrome. *Scand J Rheumatol .*1986; 61: 142.
129. **Oxholm A, Frederiksen PL, Osholm P.** Epirubicin – Induced primary Sjögren’s syndrome. *Lancet.*1986 ; 2 : 629–30.
130. **Fain O, Volter F, Mathieu E, Thomas M.** l’atteinte oesophagienne au cours du syndrome de Gougerot Sjögren. *Rev Med Interne .*1998; 19 (1):72.
131. **Kjelleng, Fransson SG, Lindstrom M et coll.** Ensophageal function, radiography and dysphagie in Sjögren’s syndrome. *Dig Dis Sciences.*1986 ; 31 : 225.
132. **Maury CP, Tornroth T, Teppo AM.** Atrophic gastritis in Sjogren's syndrome. Morphologic, biochemical, and immunologic findings. *Arthritis Rheum.* 1985; 28: 388 – 94.
133. **Vital E, Delaire L, Berdah JF et al.** signes systémiques du syndrome de Gougerot Sjogrën, 48 observations. *Ann Med interne.*1994 ; 145 : 168 174.

134. **Sauvezie B, Veyre A, Janin-Mercier A, Duboit JJ, Rampon S.** Diagnostic du syndrome de Gougerot Sjögren en rhumatologie. *Rev du Rhumatisme.* 1985; 52 (2):73-77.
135. **Cain HC, Noble PW, Matthay RA.** Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Clin Chest Med.* 1998; 19:687-99.
136. **Fenster LF, Buchanan WW, Laster I.** Studies of pancreatic function in Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med.* 1964; 61: 498 - 508.
137. **Ludwig H, Schernthaner G, Scherak O, Kolarz G.** Antibodies to pancreatic duct cell in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Gut.* 1977; 18: 311 -5.
138. **HAchulla E, Harton PY, Labalette P.** Le syndrome de Gougerot Sjögren. *Détecter les maladies systémiques auto-immunes ; Masson, 2^{ème} éd. 2006 :* 72-83.
139. **Barendregt P J, Visser M R M, Smets E M A, Tulen J H M, A H van den Meiracker, Boomsma F, Markusse H M.** Fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis .*1998; 57:291-295.
140. **Chevalier X.** Les affections immunorhumatologiques : Le syndrome de Gougerot Sjögren. *Livre : Rhumatologie. COFER. Ed Masson .*2002 : 419 27.
141. **Taouli B, Brauner MW, Mourey I, Lemouchi D, Grenier PA.** Thin-section chest CT findings of primary Sjögren's syndrome: correlation with pulmonary function. *Eur Radiol.* 2002;12:1504-11.
142. **Ito K, Yuyama S, Yamashita K, Hiiragi K, Tsukuda M, Ohishi K.** A case report of Sjögren's syndrome with repeated false cord swelling. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1994; 56: 173-6.
143. **Amin K, Ludviksdottir D, Janson C, Nettelbladt O, Gudbjornsson B, Valtysdottir S, et al.** Inflammation and structural changes in the airways of patients with primary Sjögren's syndrome. *Respir Med.* 2001; 95: 904-10.

144. **Deheinzelin D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, de Carvalho CR.** Interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 794-9.
145. **Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al.** Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 632-8.
146. **Wells AU, du Bois RM.** Bronchiolitis in association with connective tissue disorders. *Clin Chest Med.* 1993; 14: 655-66.
147. **Epler GR.** Diseases of the bronchioles. New York: Raven Press; 1994.
148. **P. Felloni, M. Remy-Jardin.** Imagerie des atteintes pulmonaires des maladies systémiques. *Revue des maladies respiratoires actualités.* 2018 (10) ; 53-64.
149. **Lambert M, Hebbar M, Viget N, Hatron PY, Hachulla E, Devulder B .** Bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée : une complication rare du Syndrome de Goujerot-Sjögren primitif. *Rev Med Interne.* 2000 ; 21 : 74-7.
150. **Papiris SA, Maniati M, Constantopoulos SH, Roussos C, Moutsopoulos HM, Skopouli F.** Lung involvement in the primary Sjogren's syndrome is mainly related to the small airway disease. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58: 61-4.
151. **La Corte R, Potena A, Bajocchi G, Fabbri L, Trotta F.** Increased bronchial responsiveness in primary Sjogren's syndrome. A sign of tracheobronchial involvement. *Clin Exp Rheumatol.* 1991; 9: 125-30.
152. **Mathieu A, Cauli A, Pala R, Satta L, Nurchis P, Loi GL, et al.** Tracheo-bronchial mucociliary clearance in patients with primary and secondary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 1995; 24: 300-4.
153. **Mialon P, Barthelemy L, Sebert P, Le Henaff C, Sarni D, Pennec YL, et al.** A longitudinal study of lung impairment in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1997; 15: 349-54.

154. **Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al.** An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1277–84.
155. **Ichikawa Y, Kinoshita M, Koga T, Oizumi K, Fujimoto K, Hayabuchi N.** Lung cyst formation in lymphocytic interstitial pneumonia: CT features. *J Comput Assist Tomogr.* 1994; 18: 745–8.
156. **Delevaux I, Andre M, Amoura Z, Kemeny JL, Piette JC, Aumaitre O.** Concomitant diagnosis of primary Sjogren's syndrome and systemic AL amyloidosis. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 694–5.
157. **Crestani B, Schneider S, Adle-Biassette H, M.P. Debray, M. Bonay, M. Aubier.** Manifestations respiratoires au cours du syndrome de Gougerot– Sjögren. *Rev Mal Respir.* 2007 ; 24 : 535–51.
158. **Egashira R, Kondo T, Hirai T, Kamochi N, Yakushiji M, Yamasaki F, Irie H.** CT findings of thoracic manifestations of primary Sjögren syndrome: radiologic–pathologic correlation. *Send to Radiographics.* 2013;33:1933–49.
[https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(18\)30078-8](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(18)30078-8)
159. **Crestani B, Schneider S, Adle-Biassette, H, Debray, M. P, Bonay, M, & Aubier, M.** Manifestations respiratoires au cours du syndrome de Gougerot–Sjögren. *Revue Des Maladies Respiratoires.* 2004 ; 24(4) : 535–551.
[https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(18\)30078-8](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(18)30078-8)
160. **Andonopoulos AP, Lagos G, Drosos AA, Moutsopoulos HM.** The spectrum of neurological involvement in Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1990 ; 29 : 21–3.
161. **Gemignani F, Marbini A, Pavesi G, et al.** Peripheral neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57:983–6.
162. **Sobue G, Yasuda T, Kumazawa K, Yamamoto K, Mitsuma T.** MRI demonstrates dorsal column involvement of the spinal cord in Sjögren's syndrome–associated neuropathy. *Neurology.* 1995; 45: 592–3.

163. **Font J, Valls J, Cervera R, Pou A, Ingelmo M, Graus F.** Pure sensory neuropathy in patients with primary Sjögren's syndrome : Clinical, immunological, and electromyographic findings. *Ann Rheum Dis.* 1990; 49: 775–8.
164. **Alexander EL, Malinow K, Lejewski JE, Jerdan MS, Provost TT, Alexander GE.** With central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann Int Med.* 1986; 104: 323–30.
165. **Bousquet E, Ecoiffier M, Tubery M, et al.** Manifestations systémiques du syndrome de Gougerot–Sjögren primaire. Nature et fréquence à propos de 34 cas. *Presse Med.* 1997;26:995–9.
166. **Raynal C, Durupt S, Duuien I, Bandray C, Bouhira F.** Quadriparésie hypokaliémique avec acidose tubulaire distale révélatrice d'une SGS. *Press Med* .1999 ; 28 : 1935–37.
167. **Lafitte C.** Manifestations neurologiques du syndrome de Sjogren primitif. *Rev Neurol.* 2002;158:959–65.
168. **Griffin JW, Cornblath DR, Alexander E, et al.** Ataxic sensory neuropathy and dorsal root ganglionitis associated with Sjögren's syndrome. *Ann Neurol.* 1990; 27:304–15.
169. **Perez B, Kraus A, Lopez G, Cifuentes M, Alarcon–Segovia D.** Autoimmune thyroid disease in primary Sjogren's syndrome. *Am J Med.* 1995; 99: 480 – 4.
170. **Amoura Z, Lafitte C, Piette JC.** syndrome de Gougerot–Sjögren. Complications neurologiques. *Presse Med.* 1999 ; 28 : 1209–13.
171. **Kao CH, LAN JL, ChangLai SP, Chieng PU.** Technetium–99m–HMPAO brain SPECT in Sjogren's syndrome. *J Nucl Med.* 1998; 39: 773 – 7.
172. **Malinow KL, Molina R, Gordon B, Selnes OA, Alexander EL.** Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjogren's syndrome. *Ann Intern Med.* 1985; 103: 344–50.
173. **Abdoh Rafai M, Boulaajaj F. Z, Moutawakil F, Addali N, El Moutawakkil B, Fadel H, et al.** Manifestations neurologiques révélatrices du syndrome de Gougerot–Sjögren primitif : neuf cas. *Revue Du Rhumatisme.* 2009 ; 76(3) : 227–233.

174. **VALTYSDDOTTIR ST, GUDBJORNSSON B, LINDQVIT U et al.** Anxiety and depression in patients with primary Sjogren's syndrome. *J Rhéumatol.* 2007; 27: 165–169.
175. **Chmapey J, Corruble E, Gottenberg JE et al.** Quality of life and psychological status in patients with primary Sjogren's syndrome and sicca symptoms without autoimmune features. *Arthritis Rheum.* 2006; 55: 451–457.
176. **Lambert M, Fauchais AL, Harton PY et al.** Phénomène de Raynaud, facteur pronostique du syndrome de Sjogren primitif : à propos de 162 patients. *Rev Med Interne.* 2000; 21 (2): 154s.
177. **Kraus A, Caballero-Urbe C, Jakez J, Villa AR, Alarcon-Segovia D.** Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Association with other extraglandular manifestations. *J Rheumatol.* 1992; 19: 1572 –4.
178. **Oddis CV, Eisenbeis CH Jr, Reidbord HE, Steen VD, Medsger TA Jr.** Vasculitis in systemic sclerosis: association with Sjogren's syndrome and the CREST syndrome variant. *J Rheumatol.* 1987; 14: 942 – 8.
179. **Kyle RA, Gleich GJ, Bayrid ED, Vaughan JH.** Benign hypergammaglobulinemic purpura of Waldenström. *Medicine (Baltimore).* 1971; 50: 113 – 23.
180. **Molina R, Provost TT, Alexander EL.** Peripheral inflammatory vascular disease in Sjogren's syndrome. Association with nervous system complications. *Arthritis Rheum.* 1985; 28: 1341 – 7.
181. **Bernachi E, Amonto L, Parodi A et al.** Sjogren's syndrome: A retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian Group of Immunopathology. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22: 55–62.
182. **Bessis D, Francés C, Guillot B, Guilhou JJ et al.** Le syndrome de Gougerot Sjogren. Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affectations systémiques apparentées. Springer-Verlag France. 2007; 1:8–9.
183. **Behrman HT, Lee KK.** Sjogren's syndrome. *Archives of Dermatology and Syphilology.* 1950; 61: 63 – 79.

184. **Yoneyama K, Tochigi N, Oikawa A et al.** Primary localized cutaneous nodular amyloidosis in a patient with sjoren's syndrome: review of literature. *J Dermatol.* 2005; 32: 120–23.
185. **Blaylock WM, Waller M, Normensell DE.** Sjogren's syndrome, hyperviscosity and intermediate complexes. *Ann Med Interne.* 1974 ; 80 : 27.
186. **Talal N.** Historical overview of Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.*1994; 12(suppl. 11): S3–S4.
187. **Shearn MA.** Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1972; 2: 165 –90.
188. **Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ et coll.** Sjogren's syndrome. A clinical, pathological and serological study of 62 cases. *Medecine Baltimore.* 1965 ; 44 : 187.
189. **Whaley K, Williamson J, Chisholm DM, Webb J, Mason DK, Buchanan WW.** Sjogren's syndrome. I. Sicca components. *Q J Med.* 1973; 42: 279 – 304.
190. **Andonopoulos AP, Drosos AA, Skoupoli FN, Acritidis NC, Moutsopoulos HM.** Secondary Sjogren's syndrome in rhumatoid arthritis. *J Rheumatol.*1987; 14: 1098–103.
191. **Auvezie B, Tournade A, Chamard C, Dubort JJ.** Syndrome de Gougerot Sjogren secondaires. *Rev Prat.* 2001 ; 51 :171–6.
192. **Rojouan J, Barrier J, Hervouet D et coll.** Association d'un syndrome de Gougerot Sjögren avec une adénopathie dysimmunitaire et une cryoglobulinémie mixte. *Nouv Press Med.* 1978 ; 7 : 1300.
193. **Meyer O.** La proteine Ro (SSA) et son anticorps. *Presse Med.* 1989 ; 18 : 960.
194. **Andonopoulos AP, Drosos AA, Skoupoli FN, Dimou GS, Moutsopoulos HM.** Sjogren's syndrome in systemic lupus erythematous. *J Rheumatol.*1990; 17: 201–4.
195. **Zufferey P, Meyer OC, Bourgeois P, Vayssaira M, Kahn MF.** Primary systemic Sjogren's syndrome (SS) preceding systemic lupus: a retrospective study of 4 cases in a cohort of 55 SS patients. *Lupus .*1995 ; 4 : 23–7.

196. **Ostial TA, Whiteside TL, Bukingham RV et al.** Clinical and serological study of Sjogren's syndrome in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 1983; 26: 500–8.
197. **Ericsson UB, Lindgarde F.** The epidemiology of thyroid disorders in a seaport community in southern Sweden. *J Clin Epidemiol.* 1990; 43: 645 – 50.
198. **D'Arbonne F, Ansart S, Le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Pennec YL.** Thyroid dysfunction in primary Sjögren's syndrome: A long term followup study. *Arthritis Rheum.* 2003; 49: 804 – 9.
199. **Launay D, Hebbar M, Jannin A, Hallucha E, Hatron PY, Duvulder B.** Cirrhose biliaire primitive et sclérodémie systémique (Syndrome de reynolds) : à propos de 8 cas. *Med interne .* 1998 ; 19 : 393–8.
200. **Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al.** European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American–European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 554 – 8.
201. **Mandel ID.** The diagnostic uses of saliva. *J Oral Pathol Med.* 1990; 19: 119 – 25.
202. **Daniels TE, Silverman S Jr, Michalski JP, Greenspan JS, Sylvester RA, Talal.** The oral component of Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1975; 39: 875.
203. **Kalk WW, Vissink A, Spijkervet FK, Bootsma H, Kallenberg CG, Nieuw Amerongen AV.** Sialometry and sialochemistry: diagnostic tools for Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 1110 – 6.
204. **Kalk WW, Vissink A, Stegenga B, Bootsma H, Nieuw Amerongen AV, Kallenberg CG.** Sialometry and sialochemistry: a non–invasive approach for diagnosing Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 137–44.
205. **Shearn MA.** Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1972; 2: 165 –90.

206. **Kalk WW, Vissink A, Spijkervet FK, Bootsma H, Kallenberg CG, Roodenburg JL.** Parotid sialography for diagnosing Sjogren syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 94: 131 – 7 (B).
207. **Whaley K, Williamson J, Chisholm DM, Webb J, Mason DK, Buchanan WW.** Sjogren's syndrome. I. Sicca components. *Q J Med.* 1973; 42: 279 – 304.
208. **Xavier N, Séverine A, Rozenn LB, Yvon L. Pennec.** Syndrome de GougerotSjögren primitif : problèmes diagnostiques et thérapeutiques. *JLE.* 2004 ; 10 : 334–341.
209. **Cummings NA, Schall GL, Asofski R.** Sjogren's syndrome--newer aspects of research, diagnosis, and therapy. *Ann Intern Med.* 1971; 75: 937 – 50.
210. **Markusse HM, Pillay M, Breedveld FC.** The diagnostic value of salivary gland scintigraphy in patients suspected of primary Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1993; 32: 231 – 5.
211. **El Miedany YM, Ahmed I, Mourad HG, Mehanna AN, Aty SA, Gamal HM.** Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: can they replace the histopathologic studies in patients with Sjogren's syndrome? *Joint Bone Spine.* 2004; 71: 29 – 38.
212. **Wernicke D et al.** Ultrasonography of salivary glands – A highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2008; 35:285–93.
213. **Ohbayashi N, Yamada I, Yoshino N, Sasaki T.** Sjogren syndrome: comparison of assessments with MR Sialography and conventional sialography. *Radiology.* 1998; 209: 683 – 8.
214. **Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM.** Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 741 – 7.
215. **Mariette X.** Lymphomas complicating Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection could share a common pathogenesis: chronic stimulation of rheumatoid factor B cells. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 1007–10.

216. **Hon Ren, Wei-Ming Wang, Xiao-Nong Chen, Wen Zhang, Xiao-Xia Pan, et al.** Renal involvement and followup of 130 patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* February.2008; 35(2):278-284.
217. **Agbo-Godeau S, Guedj A, Marès S, Goudot P.** Sécheresse buccale (xérostomie). *La Presse Médicale*. 2017 ; 46(3) :296-302.
218. **Fauchais AL, Rugale C, Harton PY, et al.** Facteurs pronostiques du syndrome de Gougerot Sjögren primitif. *Rev Med interne*.1999 ; 20 (suppl.6) : 581S.
219. **Youinou P, Renaudineau Y.** les nouveaux anticorps du SGS. *Immunoanal Biol Spéc*. 2006 ; 21 : 158-64.
220. **Meyer O.** Anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La. Quoi de neuf? *Annales de Médecine Interne (Paris)*. 2002; 153(8): 520-529.
221. **Miranda-Carus M.E, Boutjdir M, Tseng C.E, et al.** Induction of antibodies reactive with SSA/Ro-SSB/La and development of congenital heart block in a murine model. *Journal of Immunology*. 1998; 161(11): 5886-5892.
222. **Peene I., Meheus L., De Keyser S., et al.** Anti-Ro52 reactivity is an independent and additional serum marker in connective tissue disease. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2002; 61 (10): 929-933.
223. **Meyer O., Chabrand-Ahond L., Kahn M.F., et al.** Anticorps anti- antigènes nucléaires solubles SS-A, SS-B et RNP dans 66 cas de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif ou secondaire. *Revue du Rhumatisme et des Maladies Osteoarticulaires*.1982 ; 49 (6) : 421-425.
224. **Beer RG, Rischmueller M, Coates T, Purcell AW, Keech CL, McCluskey J, et al.** Nonprecipitating anti-La (SS-B) autoantibodies in primary Sjögren's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* .1996; 79:314-8.
225. **Manoussakis MN, Kristis KG, Liu X, Aidinis V, Guialis A, Moutsopoulos HM.** Detection of anti-Ro (SSA) antibodies in autoimmune diseases : comparison of five methods. *Br J Rheumatol* .1993; 32:449-55.

226. **Haneji N, Nakamura T, Takio K, Yanagi K, Higashiyama H, Saito I, et al.** Identification of alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjogren's syndrome. *Science*. 1997; 276:604-7.
227. **Witte T, Matthias T, Arnett FC, Peter HH, Hartung K, Sachse C, et al.** IgA and IgG autoantibodies against alpha-fodrin as markers for Sjogren's syndrome. *Systemic lupus erythematosus. J Rheumatol*. 2000; 27:2617-20.
228. **Ulbricht KU, Schmidt RE, Witte T.** Antibodies against alpha-fodrin in Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2003; 2:109-13.
229. **Rodriguez JL, Gelpi C, Thomson TM, Real FJ, Fernandez J.** Anti-Golgi complex autoantibodies in a patient with Sjögren syndrome and lymphoma. *Clin Exp Immunol* .1982; 49:579-86.
230. **Rénier G, Carrère F, Chevailler A.** Les autoanticorps dirigés contre l'appareil de Golgi. In: Meyer O, Rouquette AM, Youinou P, editors. *Auto- anticorps marqueurs des maladies auto-immunes*. Paris: Biotem. 1999 : 293-300.
231. **Nozawa K, Fritzler MJ, Chan EKL.** Unique and shared features of Golgi complex autoantigens. *Autoimmun Rev*. 2005;4:35-41.
232. **Manthorpe R.** New criteria for diagnosing Sjögren's syndrome: a step forward - or. . . *Scand J Rheumatol*. 2001; 115: 14-20.
233. **Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al.** American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(4):475-87.
234. **Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al.** Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:116-21.
235. **Saint-Marcoux B, De Bandt M.** Syndrome de Gougerot-Sjögren : critères de classification, lymphomes, traitements. *Revue du Rhumatisme* 74 .2007 : 737-744.

236. **Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al.** European study Group on Classification criteria for Sjögren's syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: pp. 554-558.
237. **Lioté F, Nocturne G.** L'actualité rhumatologique 2016 : Actualités du syndrome de Gougerot-Sjogren. 53 ème édition. Paris : Elsevier Masson ; 2016.
238. **Mariette X.** Current and potential treatments for primary Sjögren's syndrome - Joint Bone Spine. 2002; 69: 363-6.
239. **Quartuccio I, Salvin S, Fabris M, et al.** A BLys upregulation in sjogren's syndrome associated with lymphoproliférative, disorders, highter ESSDAI score and B-cell clonal expansion in the salivary glands. *Rheumatology (oxford).* 2013; 52: 276- 81.
240. **Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM.** Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1996; 14: 555-8.
241. **Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J, Agbalika F, Cayuela JM, Soussi T, et al.** Lymphomas in patients with Sjögren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites and are not associated with viruses. *Blood.* 1997 ; 90 : 766-75.
242. **Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T.** Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2371-5.
243. **Chambers SA, Isenberg D.** Anti-B cell therapy (Rituximab) in the treatment of autoimmune diseases. *Lupus.* 2005; 14: 210-4.
244. **Somer BG, Tsai DE, Downs L, Weinstein B, Schuster SJ.** American college of rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. Improvement in Sjogren's syndrome following therapy with rituximab for marginal zone lymphoma. *Arthritis Rheum.* 2003; 49: 394-8.
245. **Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Wolbink GJ, Mansour K, et al.** Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2740- 50.

246. **Seror R, Sordet C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, et al.** Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66:351–7.
247. **Seror R, Theander E, Brun J.G, et al.** EULAR Sjögren's Task Force. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 859–866.
248. **Seror R, Bootsma H, Saraux A, et al.** EULAR Sjögren's Task Force. 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.* 2016; 75 : 382–389.
249. **Seror R, Ravaud P, Bowman SJ et al.** EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1103–1109.
250. **Seror R, Bowman SJ, Brito-Zerón P et al.** (2015) EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open* 1:e000022.
251. **Rosas J, Sanchez-Piedra C, Fernandez-Castro M et al.** ESSDAI activity index of the SJÖGRENSER cohort: analysis and comparison with other European cohorts. *Rheumatol Int.* 2019 Jun; 39(6): 991–999.
DOI: [10.1007/s00296-019-04285-w](https://doi.org/10.1007/s00296-019-04285-w).
252. **Talal N, Sokoloff L, Barth WF.** Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjogren's syndrome (reticulum cell sarcoma, "pseudolymphoma," macroglobulinemia). *Am J Med.* 1967; 43:50–65.
253. **Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson L.** Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:796–803.
254. **Nocturne G, Mariette X.** Sjogren syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol.* 2015; 168 (3):317–27.

255. **Johnsen SJ, Brun JG, Goransson LG.** Risk of non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjogren's syndrome : a populationbased study; *Arthritis care Res.* 2013; 65: 816–21.
256. **Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al.** Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann intern Me.* 1978; 89: 888– 92.
257. **Valesini G, Priori R, Bavoilloy D, et al.** differential risk of non- Hodgkin's lymphoma in Italian patients with primary Sjogren's syndrome: *J Rheumatol* .1997; 24: 2376– 80.
258. **Anaya JM, McGuff HS, Banks PM, et al.** Clinicopathological factors relating malignant lymphoma with sjogren's syndrome. *Semin arthritis Rheum.*1996; 25: 337–46.
259. **Loannidis JP, Vassikiou VA, Moutsopoulos H.** Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 741– 7.
260. **Nocturne G, Mariette X.** Du syndrome de Gougerot-Sjogren aux lymphomes. *La revue de médecine interne.* 2016 : 0248–8663.
<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.04.219>
261. **Hatron P.Y.** Syndrome de Gougerot-Sjögren. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Traité de Médecine Akos.* 2010 : 5–0280.
262. **Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, et al.** Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European concerted Action on Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 1765– 72.
263. **Royer B, Cazals- Hatem D, Sibilia, et al.** lymphoma in patients with primary Sjogren's syndrome are marginal zone B- cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood.*1997; 90: 766 – 75.
264. **Tomi A.L, Belkhir R, Noctune G, et al.** Monoclonal gammopathy and risk of lymphoma and multiple myeloma in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* .2016; 68: 1245–1250.

265. **Ramos–Casals M, Stone JH, Moutsopoulos HM.** Sjögren's Syndrome: Diagnosis and Therapeutics. 2012 e éd. Springer; 2012.
266. **Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA.** Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north–west Greece. *Rheumatol. Oxf. Engl.* févr 2006; 45(2):187–191.
267. **I F Horvath, A Szanto, G Papp, M Zeher.** Clinical Course, Prognosis, and Cause of Death in Primary Sjögren's Syndrome. *Journal of Immunology Research* .2014, Article ID 647507.
268. **M Kvarnström, V Ottosson, B Nordmark, M Wahren–Herlenius.** Incident cases of primary Sjögren's syndrome during a 5–year period in Stockholm County: a descriptive study of the patients and their characteristics. *Scand J Rheumatol.* 2015;44:135–142.
269. **M. Birlik, S. Akar, O. Gurler, I. Sari, B. Birlik, S. Sarioglu, M. A. Oktem, F. Saglam, G. Can, H. Kayahan, N. Akkoc, F. Onen.** Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population–based epidemiological study. *Int J Clin Pract.* June 2009; 63 (6): 954–961.
270. **SVEIN J. JOHNSEN, JOHAN G. BRUN, LASSE G. GORANSSON, MILADA C. SMÅSTUEN, TOM .JOHANNESSEN, KARSTEIN HALDORSEN.** Risk of Non–Hodgkin's Lymphoma in Primary Sjogren's Syndrome: A Population–Based Study. *Arthritis Care & Research.* Vol. 65, No. 5, May 2013, pp 816–821.
271. **C MALDINI, R SEROR, O FAIN, R DHOTE, Z AMOURA,** Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area. *Arthritis Care & Research* Vol. 66, No. 3, March 2014, pp 454–463.
272. **I Moreira, F Teixeira, AM Silva, C Vasconcelos, F Farinha, E Santos.** Frequent involvement of central nervous system in primary Sjögren syndrome. *Rheumatol. Int* 2014.
273. **Yun Zhao, PhD, Ya Li, PhD, Li Wang, PhD et al.** Primary Sjogren Syndrome in Han Chinese. *Medicine* Volume 94, Number 16, April 2015.

274. **Ming.Chi Lu, Chao-Hong Jheng, Tzung-Yi Tsai , Malcolm Koo, Ning-Sheng Lai.** Clinical and Immunological Characteristics of 483 Patients Increased dental visits in patients prior to diagnosis of primary Sjögren's syndrome: a population-based study in Taiwan. *Rheumatol Int* 2014.
275. **Y Ibn Yacoub, S Rostom, A Laatiris, N Hajjaj-Hassouni.** Primary Sjögren's syndrome in Moroccan patients: characteristics, fatigue and quality of life. *Rheumatol Int.* (2012) 32:2637-2643.
276. **Zhang NZ, Shi CS, Yao QP, et al.** Prevalence of primary Sjögren's syndrome in China. *J Rheumatol.* 1995;22:659-661.
277. **Bjerrum KB.** Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjögren's syndrome in a Danish population aged 30-60 years. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997; 75:281-286.
278. **Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, et al.** Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004;50:882-891.
279. **Pan HF, Ye DQ, Wang Q, et al.** Clinical and laboratory profiles of systemic lupus erythematosus associated with Sjögren syndrome in China: a study of 542 patients. *Clin Rheumatol.* 2008;27:339-343.
280. **Carmona L, González-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmartí R.** Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62:897-900.
281. **Avouac J, Sordet C, Depinay C, et al.** Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:2243-2249.
282. **Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, et al.** Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2000;19:213-217.

283. **S. EL KETTANI S.** Profil épidémiologique du SGS dans un cabinet libéral de médecine interne, octobre 2015.
DOI: 10.13140/RG.2.2.21927.65446
284. **Pilar Brito-Zerón, MD, PhD, Natalia Soria, MD, Sandra Muñoz, MD, Albert Bové et al.** Prevalence and Clinical Relevance of Autoimmune Neutropenia in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2009; 38(5): 389-395.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.01.014>
285. **AL Fauchais, C Martel, G Gondran, M Lambert, D Launay, MO Jauberteau et al.** Immunological profile in primary Sjögren syndrome Clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease. *Autoimmunity Reviews* 9 (2010) 595-599.
286. **Gilboe IM, Kvien TK, Uhlig T, Husby G.** Sicca symptoms and secondary Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and correlation with disease variables. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60:1103-1109.
287. **Yunjiao YANG, Zhengfu LI, Li WANG and Fengchun ZHANG** .The clinical and laboratory characteristics of Sjogren's syndrome that progresses to systemic lupus erythematosus: a retrospective case-control study. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2013; 16: 173-177.
288. **Gabriela Hernandez-Molina, Carmen Avila-Casado and Jorge Sanchez-Guerrero.** Reflections in the assessment of secondary Sjogren's syndrome. *Rheumatology*.2011; 50:1519-1521.
289. **C Botsios, A Furlan, P Ostuni, P Sfriso, M Andretta, F Ometto et al.** 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*. 2011 ; 78 : 171-174.
290. **Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al.** Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. juill 2008;87(4):210-219.

291. **Guyot L, Seguin P, Benateau H.** Techniques en chirurgie maxilla-faciale et plastique de la face: Biopsie des glandes salivaires accessoires. France, Paris : Springer ; 2010.
292. **El Miedany, Yasser M Ahmed, Ihab Mourad, Hassan G, Amine N Mhana, Soheir Abdel Aty, et al.** Échographie et imagerie par résonance magnétique de la glande parotide : peuvent-elles remplacer les études anatomopathologiques dans le syndrome de Gougerot-Sjögren ? *Revue du Rhumatisme.* 2004 ; (71) : 34-44.
[Doi:10.1016/j.rhum.2003.04.004](https://doi.org/10.1016/j.rhum.2003.04.004)
293. **Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, Rosas J, Bove A, Claver G et al.** Cutaneous vasculitis in primary Sjogren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine.* 2004; 83: 96 - 106.
294. **Giles I, Isenberg D .**Fatigue in primary Sjögren's syndrome: is there a link with the fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2000 ; 59(11):875-878.
295. **Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, Flower CD, Bilton D:** An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1277-84.
296. **Crestani B, Schneider S, Adle-Biassette H, M.P. Debray, M. Bonay, M. Aubier.** Manifestations respiratoires au cours du syndrome de Gougerot- Sjögren. *Rev Mal Respir.*2007 ; 24 : 535-51.
297. **Teixeira F, Moreira I, Silva A et al.** Neurological involvement in primary Sjögren's syndrome. *Acta Reumatol Port.* 2013 ; 38(1):29-36.
298. **Gono T, Kawaguchi Y, Katsumata Y et al.** Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2011; 30(4):485-490.
299. **Massara A, Bonazza S, Castellino G et al** Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: unusual, but not unremarkable—clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford).* 2010 ; 49(8):1540-1549.

300. **Andreas V. Goules, Ioanna P. Tatouli, Haralampos M. Moutsopoulos, and Athanasios G. Tzioufas.** Clinically Significant Renal Involvement in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis and Rheumatism* Vol. 65, No. 11, November 2013, pp 2945–2953.
301. **Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, et al.** Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med* 2003; 197:711–23.
302. **Poux JM, PEYRONNET P, LE MEUR Y et al** Hypokalemic quadriplegia and respiratory arrest revealing primary Sjögren's syndrome. *Clin Nephrol.* 1992; 37: 189–91.
303. **Al-Jubouri MA, Jones S, Macmillan R, Harris C, Griffiths RD.** Hypokalemic paralysis revealing Sjogren's syndrome in an elderly man. *J Clin Pathol.* 1999; 52(2): 157–158.
304. **Lazaro E, Étienne G, Mercié P, Longy-Boursier M.** La néphrocalcinose : manifestation inaugurale d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *La revue de médecine interne* 24 (2003) 745–747.
305. **Kalk WW, Vissink A, Spijkervet FK, Bootsma H, Kallenberg CG, Nieuw Amerongen AV.** Sialometry and sialochemistry: diagnostic tools for Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 1110 – 6.
306. **Pertovaara M, Korpela M, Kouri T, Pasternack A.** The occurrence of renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a study of 78 patients. *Rheumatol.* 1999;38:1113–20.
307. **AASAROD K, HAGA HJ, BERG KJ et al.** Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Q J M.* 2000; 93: 297–304.
308. **Bossini N, Savoldi S, Frnaceschini F, Monbelloni S, Baronio M, Cavazzana I et al.** Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjogren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 ; 16 : 2328–36.

309. **Lechtman S, Roriz M, Lloret-Linarès C, Champion K, Cacoub P, Mouly S et al.** 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*. 2016 ; 37, A87. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.04.318>
310. **C Martel ,G Gondran , D Launay , F Lalloué , S Palat , M Lambert et al.** Active Immunological Profile Is Associated with Systemic Sjögren's Syndrome.*J Clin Immunol*. 2011; 31:840-847.
311. **Friedman JA, Miller EB, Green L, Huszar M, Schattner A.** A community-based cohort of 201 consecutive patients with primary Sjögren's syndrome in Israel: Ashkenazi patients compared with those of Sephardic descent. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24:274-80.
312. **ERIKSSON P, DENNEBERG T, LARSSON L et al.** Biochemical markers of renal disease in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Urol Nephrol*.1995 ; 29 : 383-392.
313. **COE FL, PARKS JH, ASPLIN JR.** The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med*, 1992, 327, 1141-1152.
314. **Fauchais AL, Rugale C, Harton PY, et al.** Facteurs pronostiques du syndrome de Gougerot Sjögren primitif. *Rev Med interne* .1999; 20 (suppl.6):581S.
315. **Youinou P, Renaudineau Y.** Les nouveaux anticorps du SGS. *Immunoanal Biol Spéc*. 2006 ; 21 : 158-64.
316. **Balquet M H, Hatron P Y, Gosset D, Savinel P, Devulder B.** Purpura thrombopénique auto-immun révélateur d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *La Revue de Médecine Interne*. 1989. 10(3) : 253-255.
[Doi:10.1016/s0248-8663\(89\)80011-6](https://doi.org/10.1016/s0248-8663(89)80011-6)
317. **Moudden K M, Zinebi A, Eddou H, El Baaj M.** Association Syndrome de Gougerot Sjogren et purpura thrombopénique autoimmun. *Rev Mar Rhum*. 2018 ; 45 : 52-4.

318. **Gal I; Kovacs J, Zeher M;** Case series: coexistence of Sjogren's syndrome and sarcoidosis. *J rheumatal.* 2000; 27:2507–10.
319. **Ramos –Casals M, Brito –zeron P, Garcia carrasco M, Font J.** sarcoidosis or sjogren syndrome? Clues to defining mimicry or coexistence in 59 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 85–95.
320. **Harifi G, Habib Allah M, Younsi R, El Hassani S.** Syndrome de Gougerot–Sjögren primitif et maladie de Behçet : association ou coïncidence ? *La Presse Médicale.* 2009 ; 38(9) : e15–e16.
Doi:10.1016/j.lpm.2008.09.031
321. **Ramírez–Peredo J, Cetina JA, Alarcon–Segovia D.** Sjogren'S syndrome in Behçet disease. *Lancet.*1973; 2:732.
322. **Benamour S, Zeroual B, Alaoui F–Z.** Joint manifestations in Behçet's disease: a review of 340 cases. *Rev Rhum Engl Ed.*1998;65:299–307.
323. **Seror R, Meiners P, Baron G, Bootsma H, Bowman SJ, Vitali C, et al.** Development of the ClinESSDAI: a clinical score without biological domain. A tool for biological studies. *Ann Rheum Dis.* 2016 ; Jan 25.
324. **Brito–Zerón P, Kostov B, Solans R, et al.**Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR–SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 348–355.
325. **Retamozo S, Gheitasi H, Quartuccio L et al.** Cryoglobulinaemic vasculitis at diagnosis predicts mortality in primary Sjögren syndrome: analysis of 515. In (eds). *Rheumatology (Oxford).* 2016.
326. **Miyawaki S, Nishiyama S, Matoba K.** Efficacy of low–dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjogren's syndrome. *Inter med.* 1999; 38:938–43.
327. **Zandbelt MM, van den Hoogen FH, de Wilde PC, van den Berg PJ, Schneider HG, van de Putte LB.** Reversibility of histological and immunohistological abnormalities in sublabial salivary gland biopsy specimens following treatment with corticosterids in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:511–3.

328. **Bernadette S M, Bandt M.** Syndrome de Gougerot-Sjögren : critères de classification, lymphomes, traitements. *Revue du Rhumatisme* 74.2007 :737-744.
329. **Kruize AA, Hene RJ, Kallenberg CG, van Bijsterveld OP, van der Heide A, Kater L, et al.** Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: a two-year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis* .1993; 52:360-4.
330. **Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T.** Infliximab in patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Rheum.*2001; 44:2371-7.
331. **Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T.** Infliximab in primary Sjogren'- syndrome: one-year followup. *Arthritis Rheum* .2002; 46:3301-05.
332. **Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baro G, Goetz J, Hachulla E, et al.** Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren' Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004;50:1270-6.
333. **Seror R, Sordet C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, et al.** Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.*2007; 66:351-7.
334. **Talal N, Sokoloff L, Barth WF.** Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjogren's syndrome (reticulum cell sarcoma, "pseudolymphoma," macroglobulinemia). *Am J Med.*1967; 43:50-65.
335. **Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM.** Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)*. sept 2009;88(5):284-293. *Ann Rheum Dis* 2006;65:796-803.
336. **Saint-Marcoux B, De Bandt M.** Syndrome de Gougerot-Sjögren : critères de classification, lymphomes, traitements. *Revue du Rhumatisme* 74.2007 : 737-744.

337. **Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM.** Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor crossreactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1996; 39:767-72.
338. **MENG-YU WENG, YU-TUNG HUANG, MING-FEI LIU, TSUNG-HSUEH LU.** Population-based Study Incidence and Mortality of Treated Primary Sjögren's Syndrome in Taiwan: A Population-based Study. *J Rheumatol.* 2011; 38: 706-708.