

Syndrome de Gougerot-Sjogren

Auteur : Docteur Pascal Hilliquin

Editeur scientifique : Professeur Loïc Guillevin

Date de création : avril 1999

Nom de la maladie et ses synonymes

Syndrome de Gougerot-Sjogren ; Syndrome de Mickulitz ; Syndrome sec.

Définition / Critères diagnostiques

Le syndrome de Gougerot-Sjogren (SGS) est une affection inflammatoire chronique caractérisée par une sécheresse oculaire et buccale définissant le syndrome sec. Le syndrome sec peut être associé à l'atteinte de différents organes. Sur le plan histopathologique, le syndrome de Sjogren se caractérise par une infiltration lymphoplasmocytaire des glandes salivaires.

Le SGS est une maladie systémique ou auto-immune pouvant être primitive, c'est-à-dire isolée, ou secondaire, c'est-à-dire associée à une affection systémique telle que la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie ou la polymyosite. La complication la plus redoutable du syndrome de Sjogren est la survenue d'un syndrome lymphoprolifératif.

Nom des maladies exclues - Diagnostic différentiel

Le diagnostic de SGS primitif ne peut être retenu qu'après avoir éliminé une connectivite ou autre affection susceptible d'être accompagnée d'un SGS secondaire (tableau 1).

Tableau 1 : Autres affections dysimmunitaires pouvant être associées à un SGS

Polyarthrite rhumatoïde
Lupus érythémateux disséminé
Sclérodermie
Connectivite mixte (Syndrome de Sharp)
Cirrhose biliaire primitive
Polymyosite
Vascularites
Thyroïdite auto-immune
Hépatite chronique active
Cryoglobulinémie mixte

Une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou par le virus de l'hépatite C peut s'accompagner d'un syndrome sec clinique. Toutefois les anomalies histologiques des glandes salivaires accessoires ne correspondent pas à ce qui est habituellement observé dans le SGS, avec en particulier une

infiltration par des lymphocytes de type CD8 dans l'infection à VIH et non par des lymphocytes CD4.

Epidémiologie - Incidence

Le SGS peut survenir à tous les âges de la vie, avec un pic de fréquence à l'âge moyen de la vie, au cours des quatrième et cinquième décennies. Le sex ratio est de 9 femmes pour un homme. Des formes familiales sont parfois observées. 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 20 à 30% des cas.

Description clinique

L'expression clinique du SGS est différente selon qu'il s'agit d'un SGS primitif ou secondaire. Le SGS primitif se caractérise en effet par la plus grande fréquence des atteintes viscérales, neurologiques ou d'une vascularite.

• Syndrome sec

Le syndrome sec notamment oculaire et buccal caractérise le SGS qu'il soit primitif ou secondaire. Il peut être isolé et parfois au second plan notamment en cas de SGS secondaire.

Syndrome sec oculaire

Les signes fonctionnels de la xérophtalmie ou sécheresse oculaire sont des picotements oculaires, la sensation de sable ou d'un voile devant les yeux, l'absence ou l'insuffisance de larmes ou la survenue de conjunctivites. Le syndrome sec oculaire est objectivé par le test de Schirmer ou le test de rose Bengale.

Syndrome sec buccal

Il s'agit de l'autre manifestation clinique la plus fréquente du syndrome sec. La xérostomie se manifeste parfois par une gêne lors de la mastication ou la déglutition. A un stade avancé, les patients se plaignent d'une sensation de brûlure de la langue et des gencives. On note parfois une hypertrophie des glandes parotides, rarement volumineuses.

Autres manifestations du syndrome sec

Le tarissement des sécrétions trachéobronchiques peut être à l'origine d'infections récidivantes. Le syndrome sec peut également toucher le nez, le pharynx et les oreilles et occasionner des douleurs pharyngées, un enrouement ou des infections récidivantes.

La sécheresse cutanée s'accompagne d'une peau sèche et squameuse. Le tarissement des sécrétions vaginales est à l'origine d'un prurit local et d'une dyspareunie.

• Manifestations systémiques du SGS

Les manifestations articulaires sont très fréquentes au cours du SGS. Il s'agit habituellement d'arthralgies isolées, sans manifestations objectives. Les arthrites distales sont plus rares ; elles se distinguent de la polyarthrite rhumatoïde par l'absence d'érosions articulaires.

Les myalgies sont fréquemment observées au cours du SGS. La biopsie musculaire peut mettre en évidence une myosite non spécifique.

Une atteinte respiratoire est observée dans environ 30% des cas. Elle se manifeste radiologiquement par une atteinte interstitielle pouvant évoluer vers une fibrose interstitielle diffuse. Dans certains cas l'atteinte pulmonaire est résistante au traitement par les corticoïdes et les immunosuppresseurs et constitue un élément pronostic péjoratif.

Une vascularite à expression cutanée ou neurologique peut compliquer l'évolution d'un SGS. Les

vascularites cutanées se manifestent par un purpura ou une urticaire. Les manifestations neurologiques en rapport avec une vascularite correspondent le plus souvent à une neuropathie périphérique sensitivomotrice des membres inférieurs.

Des manifestations diverses en rapport avec une atteinte du système nerveux central peuvent être observées. Il peut s'agir notamment de l'atteinte des nerfs crâniens. Des signes psychiatriques en rapport avec une vascularite cérébrale constituent un élément de mauvais pronostic. Ces manifestations sont extrêmement polymorphes et de diagnostic difficile.

D'autres manifestations cliniques peuvent être observées à type de splénomégalie, d'adénopathies périphériques, de syndrome de Raynaud, d'atteinte oesophagienne ou gastrique, d'atteinte rénale à type de tubulopathie. Il existe une association préférentielle entre le SGS et la thyroïdite d'Hashimoto. Une cholestase associée doit faire rechercher une cirrhose biliaire primitive, caractérisée par la présence d'anticorps anti-mitochondrie.

Signes biologiques

• Signes biologiques non spécifiques

Les signes biologiques les plus habituels sont l'existence d'un syndrome inflammatoire avec élévation de la vitesse de sédimentation, et d'une anémie de type inflammatoire. Une leucopénie ou une thrombopénie sont plus rarement observées. Une hypergammaglobulinémie de type polyclonale est une constatation fréquente au cours du SGS. La disparition en cours d'évolution de l'hypergammaglobulinémie avec apparition d'une hypogammaglobulinémie doit faire craindre la survenue d'une hémopathie.

• Anomalies immunologiques

Plusieurs anomalies immunologiques sont fréquemment observées, mais aucune d'entre elles n'est spécifique du SGS. Le facteur rhumatoïde est détecté dans environ deux tiers des cas, aussi bien dans le SGS primitif que dans les formes secondaires. Des complexes immuns circulants sont parfois détectés, de même qu'une cryoglobulinémie, celle-ci s'accompagnant parfois d'une vascularite. Le taux du complément sérique est parfois abaissé, pouvant parfois faire suspecter un lupus associé. Les anticorps antinucléaires recherchés en immunofluorescence indirecte sont détectés chez plus de deux tiers des malades atteints de SGS primitif et environ une fois sur deux dans le SGS secondaire. La présence d'anticorps anti-ADN natif est possible (environ un quart des cas), mais les anticorps les plus caractéristiques du SGS sont des anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires solubles, les anticorps anti-La/SSB et les anticorps anti-Ro/SSA. L'anticorps anti-SSB ou anti-La est plus caractéristique du SGS primitif ; il est détecté dans 50% à 70% des cas, et s'associe environ une fois sur deux à la présence d'anti-SSA ou anti-Ro. La détection des deux auto-anticorps, anti-SSA et anti-SSB, est très évocatrice du syndrome de SGS. L'anticorps anti-SSB est moins souvent retrouvé dans les SGS secondaires et à des taux plus faibles. L'anticorps anti-SSA est présent dans 30 à 60% des cas dans le SGS primitif, et seulement dans 10% des cas de SGS secondaire. L'anticorps anti-SSA peut ne pas être détecté lors de la recherche des anticorps antinucléaires par immunofluorescence indirecte (faux négatifs). Sa recherche doit ainsi se faire indépendamment, en utilisant des substrats spécifiques. L'anticorps anti-SSA est associé à des formes plus graves du SGS avec vascularite, atteintes viscérales et signes hématologiques.

La fréquence de positivité des différents auto-anticorps est à interpréter avec précaution, car celle-ci varie en fonction de la technique de détection utilisée.

D'autres auto-anticorps sont parfois présents tels que les anticorps anti-thyroglobuline, anti-microsome thyroïdien, anti-mitochondrie, anti-muscle lisse. Les anticorps anti-canaux salivaires ne sont pas recherchés en pratique courante et ne sont pas spécifiques du SGS.

L'existence de certains allèles HLA n'est pas un critère diagnostique du SGS. Le SGS s'associe toutefois avec prédilection à l'haplotype HLA B8-DR3. L'intolérance relativement fréquente vis-à-vis des traitements de fond avec survenue d'effets indésirables pourrait être liée à l'antigène DR3, mais ceci n'a jamais été démontré.

Méthodes de diagnostic

Le SGS est suspecté sur l'existence d'un syndrome sec clinique. Le syndrome sec est confirmé par l'examen ophtalmologique avec réalisation des tests de Schirmer et de Rose Bengale. Il convient toutefois d'éliminer d'autres causes de syndrome sec telles que la prise de médicaments psychotropes, parasymphicolytiques, d'antihypertenseurs, ou la notion d'une irradiation préalable en regard des glandes salivaires.

La confirmation du SGS repose sur la biopsie des glandes salivaires accessoires. Ce geste simple est réalisé en ambulatoire et consiste en un prélèvement sur la face muqueuse de la lèvre inférieure. L'examen histologique des glandes salivaires renseigne sur l'importance de l'infiltrat lymphocytaire, l'altération des structures glandulaires, acini et canaux excréteurs, et la fibrose du parenchyme. Différentes classifications ont été proposées pour quantifier l'infiltrat lymphoplasmocytaire telles que la classification de Chisholm et Chomette et celle de Chisholm et Masson. L'infiltration lymphocytaire est habituellement classée en fonction de son importance en 5 stades, le stade 0 correspondant à une glande normale. Les stades 3 et 4 sont en général très évocateurs du SGS. L'infiltrat lymphocytaire débute et prédomine autour des vaisseaux ; il peut s'organiser en véritables follicules. Il s'associe à une sclérose collagène d'intensité variable. Les stades précoces sont caractérisés par la prédominance de l'infiltration lymphoplasmocytaire alors que la fibrose prédomine aux stades tardifs, aboutissant parfois à une atrophie glandulaire rendant le diagnostic très difficile.

Les techniques morphologiques permettant d'étudier les glandes salivaires telle que la sialographie ne sont pas utilisées en pratique courante. Il en est de même de la scintigraphie des glandes salivaires et de l'étude du flux salivaire.

Prise en charge - Traitements

Les médicaments visant à stimuler la sécrétion salivaire sont en général peu efficaces pour le traitement du syndrome sec buccal. L'insuffisance lacrymale est traitée par l'instillation pluriquotidienne de larmes artificielles.

Dans les formes articulaires de la maladie, l'hydroxychloroquine est utilisée en tant que traitement de fond, associée à un antiinflammatoire non stéroïdien ou parfois à une corticothérapie par voie orale à faible dose (<10 mg/jour). Le recours au méthotrexate est plus rare. Le SGS secondaire ne requiert pas de traitement spécifique, en dehors de celui de l'affection associée et du traitement local du syndrome sec.

Les formes systémiques du SGS nécessitent parfois le recours aux corticoïdes à fortes doses par voie orale ou en bolus et à des immunosuppresseurs tels que l'azathioprine ou le cyclophosphamide. L'utilisation de tels traitements s'adresse notamment aux formes avec vascularite ou syndrome interstitiel pulmonaire.

Complications

Les complications locales du syndrome sec telles que les kératites sont en général sans gravité et facilement accessibles à un traitement local.

La complication principale et la plus redoutable du SGS est la survenue d'un lymphome. Il s'agit le plus souvent d'un lymphome malin de type B. Quelques cas de pseudo-lymphome correspondant à une prolifération lymphoïde sans caractère histologique de malignité ont cependant été rapportés. Un lymphome peut être suspecté en cas d'apparition d'une hypogammaglobulinémie. Ces patients doivent être régulièrement surveillés pour dépister les premières manifestations d'une hémopathie notamment l'apparition d'adénopathies périphériques, d'une splénomégalie ou de signes spécifiques d'organe.

Questions non résolues et commentaires

L'étiologie du SGS n'est actuellement pas connue. L'hypothèse la plus probable fait intervenir une infection par un virus sialotrope, survenant sur un terrain génétique prédisposé. Si plusieurs virus ont été suspectés, le rôle direct d'aucun d'entre eux n'a pu être démontré. De plus les syndromes secs observés au cours de l'infection par le VIH ou associés au virus de l'hépatite C n'ont pas les mêmes caractéristiques que celles du SGS.

Références bibliographiques

- Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Acritidis NC, Moutsopoulos HM. Secondary Sjogren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987; **1**:1098-103.
- Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome in rheumatoid arthritis and progressive systemic sclerosis. A comparative study. *Clin Exp Rheumatol* 1989; **7**:203-5.
- Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's syndrome. *J Clin Path* 1968; **21**:656-60.
- Dalavanga YA, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Labial minor salivary gland immunopathology in Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; **61** (Suppl.):67-70.
- Jorgensen C, Legouffe MC, Perney P, Coste J, Tissot B, Segarra C, Bologna C, Bourrat L, Combe B, Blanc F, Sany J. Sicca syndrome associated with hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 1996; **39**:1166-71.
- Moutsopoulos HM, Talal N. New developments in Sjogren's syndrome. *Current Opin Rheumatol* 1991; **1**:332-8.
- Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Sjogren's syndrome. in *Rheumatology*, Klippel JH, Dieppe PA, Mosby eds, London, 1994, 6:27.1-27.12.
- Papadopoulos GK, Moutsopoulos HM. Slow viruses and the immune system in the pathogenesis of local tissue damage in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1992; **51**:136-8.
- Saito I, Serenius B, Compton T, Fox RI. Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in blood and tissue biopsies from patients with Sjogren's syndrome. *J Exp Med* 1989; **169**:2191-8.
- Ytoh H, Ytoh Y, Frank MB. Protein heterogeneity in the human Ro/SS-A ribonucleoproteins. The 52- and 60-kD Ro/SS-A autoantigens are encoded by separate genes. *J Clin Invest* 1991; **87**:177-86.

Docteur Pascal Hilliquin

Service de Rhumatologie A
Hôpital Cochin
27 rue du Faubourg Saint-Jacques
75679 PARIS Cedex 14.
