

ITEM 192 — R2C



Syndrome de Gougerot-Sjögren

Exocrinopathie auto-immune · Connectivite systémique · Item 192

Dr M Bouchenak

Service de médecine interne – EHS Salim Zemirli

PARTIE 1

Généralités

Définition · Épidémiologie · Formes cliniques



Généralités — Définition & Épidémiologie

Définition : Exocrinopathie auto-immune par infiltration lympho-plasmocytaire. Connectivite fréquente, prédominance féminine marquée (9/1), pic d'apparition entre 40 et 60 ans.

9/1

Ratio F/H

40–60

Âge pic (ans)

~30%

Formes systémiques

5%

Risque lymphome

Forme Primitive

Sans autre MAI associée

- Critères ACR/EULAR 2016 (score ≥ 4)
- Anti-SSA/Ro positifs dans 60–70 % des cas
- BGSA : référence diagnostique (stade III/IV)

Forme Secondaire

Associée à une autre MAI systémique :

- PR, lupus, sclérodémie, connectivite mixte (Sharp)
- Polymyosite, vascularite
- Thyroïdite auto-immune, hépatite chronique, cryoglobulinémie

Associations fréquentes : lupus, cirrhose biliaire primitive, sclérodémie, PR — Risque BAV foetal si anti-SSA (1–2 %)

PARTIE 2

Diagnostic

Clinique · Biologie · Critères ACR/EULAR · Diagnostic différentiel



Clinique — Syndrome Sec Glandulaire

Xérophtalmie

- Sensation de sable ou de voile, brûlures
- **Test de Schirmer < 5 mm / 5 min**
- **Break-up time (BUT) < 10 secondes**
- Risque : kérato-conjonctivite sèche
- Évolution : ulcération cornéenne

Xérostomie

- Difficulté à avaler les aliments secs
- **Tuméfaction des glandes salivaires**
- Langue dépapillée, fissurée
- Syndrome de Mikulicz (parotides, sous-maxillaires, lacrymales)
- **Risque : caries dentaires +++**

Autres Sécheresses Muqueuses & Cutanées

Génitale

Dyspareunie, vaginose

Cutanée

Xérose diffuse

Xérorhinie

Toux sèche, trachéite

ORL/Digest.

Dysphagie, RGO

Clinique — Manifestations Extra-Glandulaires (30–40% des patients)



Atteinte Pulmonaire

- ▶ Pneumonie interstitielle lymphocytaire (PIL)
→ TVR, infiltrat bilatéral basal, alvéolite lymphocytaire, corticosensible
- ▶ Fibrose pulmonaire interstitielle diffuse
→ images réticulo-nodulaires, PNN, peu corticosensible



Atteinte Neurologique

- ▶ SNP : polyneuropathie axonale sensitive (tableau Denny-Brown), mononévrite multiple
- ▶ SNC : myélite, comitialité, syndrome extrapyramidal, méningite aseptique, troubles cognitifs/psychiatriques



Autres Atteintes

- ▶ Arthralgies non destructrices (sensibles aux AINS)
voire polyarthrite
- ▶ Phénomène de Raynaud · Vascularite cutanée
- Néphropathie tubulo-interstitielle (acidose distale)



Biologie

Auto-anticorps :

- Anti-SSA (Ro) : 60–70 % — associé au lupus
- Anti-SSB (La) : 10–70 % — spécifique SSG primitif
- FR : 50 % des cas (sans anti-CCP)
- AAN / FAN : 50–80 % des cas

Autres anomalies :

- Hypergammaglobulinémie polyclonale
- Leucopénie / lymphopénie (30 % des cas)
- Cryoglobulinémie à rechercher systématiquement
- Baisse C3/C4 si cryoglobulinémie
- β 2-microglobuline élevée → suspecter lymphome



BGSA — Biopsie (Référence)

Sialadénite focale avec infiltrat lympho-plasmocytaire

Classification de Chisholm :

0:absent · I:léger · II:moyen (<1/4mm²)

III:1 foyer/4mm²

IV:>1 foyer/mm² ← DIAGNOSTIC

Critères ACR/EULAR 2016 (score \geq 4)

- 3 pts** BGSA : sialadénite \geq 1 foyer/4mm²
- 3 pts** Anti-SSA/Ro positifs
- 1 pt** Ocular Staining Score \geq 5
- 1 pt** Test de Schirmer \leq 5 mm/5 min
- 1 pt** Flux salivaire non stimulé \leq 0.1 mL/min

Diagnostic Différentiel & Complication Majeure



Diagnostic Différentiel

Causes médicamenteuses (80%) :

- Anticholinergiques, BZD, neuroleptiques, ISRS
- Antihistaminiques H1, diurétiques, β -bloquants
- Inhibiteurs calciques, radiothérapie cervico-faciale

Causes physiologiques :

- Personne âgée, nourrisson, déshydratation, ménopause

Autres :

- HTA, diabète, infection VIH/VHC, tabac
- Sarcoidose, amylose, hémochromatose





Complication Majeure : Lymphome

Lymphome de la zone marginale (MALT)

Risque \times 5 à 40 vs population générale (~5%)

Signes d'alarme \rightarrow transformation maligne :

- Hypertrophie salivaire persistante
- ADP ou splénomégalie importante
-  brutale de l'hypergammaglobulinémie polyclonale
- Apparition d'un pic monoclonal
- Cryoglobulinémie de type II
-  β 2-microglobuline

\rightarrow **Référer en hématologie + TEP-TDM**

Associations importantes : Lupus · Cirrhose biliaire primitive · Sclérodermie · PR.

Anti-SSA positifs : risque de BAV fœtal (1–2 %) \rightarrow surveillance cardiaque fœtale obligatoire en cas de grossesse.

PARTIE 3



Traitement

Glandulaire · Extra-glandulaire · Recommandations EULAR 2019 & PNDS HAS 2022

Traitement — Atteintes Glandulaires (Syndrome Sec)



Sécheresse Oculaire — Paliers EULAR 2019

Légère :

- Larmes artificielles sans conservateurs
- Éviter facteurs irritants (tabac, écran, AC)

Modérée :

- AINS topiques (kétorolac)
- Corticoïdes topiques (cures courtes)
- Ciclosporine topique (Restasis®)

Sévère / Réfractaire :

- Larmes autologues (sérum autologue)
- Occlusion des points lacrymaux
- Lentilles thérapeutiques
- Rituximab collyres (hors AMM, formes sévères)



Sécheresse Buccale — Paliers EULAR 2019

Légère (stimulation non pharmacologique) :

- Chewing-gum sans sucre, bonbons acidulés
- Xylitol, hydratation régulière
- Hygiène buccale rigoureuse + fluorures topiques

Modérée (stimulation pharmacologique) :

- Pilocarpine 5 mg × 3/j (agoniste muscarinique)
- Bromhexine, anétholtrithione si intolérance
- Céviméline (non disponible en France)

Sévère / Glande non fonctionnelle :

- Substituts salivaires, salive artificielle
- Mesures préventives dentaires +++
- Traitement systémique si nécessaire

Traitement Extra-Glandulaire — Stratification par ESSDAI (EULAR 2019)

Score ESSDAI : outil EULAR d'évaluation de l'activité systémique qui guide la stratification thérapeutique.
Traitement systémique si ESSDAI ≥ 5 (au moins une atteinte d'organe modérée) — Réponse définie par une réduction ≥ 3 points de l'ESSDAI.

ESSDAI < 5 — Légère : Hydroxychloroquine (HCQ) 200–400 mg/j · AINS si arthralgies · Surveillance rapprochée

ESSDAI 5–13 — Modérée : HCQ + Corticothérapie systémique (0.5 mg/kg/j prednisone) · Cures courtes, dose minimale efficace · IS en épargne cortisonique : MTX 10–20 mg/sem, leflunomide, azathioprine, ou MMF selon atteinte d'organe

ESSDAI > 13 — Sévère : Corticoïdes à forte dose \pm bolus méthylprednisolone (MP) 500 mg–1 g \times 3 jours · + Immunosuppresseur (cyclophosphamide si atteinte viscérale grave : myélite, NTI, PIL sévère) · Biothérapie (rituximab) si réfractaire

Formes Réfractaires / Vitales : Rituximab 1g \times 2 IV (à J1 et J15) — 1ère biothérapie recommandée par EULAR · Bélimumab (anti-BAFF) en recours · IgIV 2 g/kg si cytopénies réfractaires · Décision en RCP — centre de référence FAI²R

Traitement Extra-Glandulaire — Par Atteinte d'Organe



Articulaire

1re ligne : AINS ± HCQ 200–400 mg/j

Arthrite : HCQ + CTC faible dose

Réfractaire : MTX ou leflunomide

HCQ : antipaludéen de fond — réduit douleur, fatigue, hypergammaglobulinémie



Pulmonaire

PIL légère : Surveillance ± HCQ

PIL modérée : CTC 0.5–1 mg/kg/j

PIL sévère : CTC + MMF ou AZA

Fibrose/réfractaire : Cyclophosphamide IV ou rituximab



Neurologique

SNP axonal : HCQ ± IgIV

SNP sévère : CTC + IgIV ou rituximab

Myélite / SNC : Bolus MP + cyclophosphamide

IgIV : 2 g/kg/5 j — SNP réfractaire

Rénale (NTI + acidose)

Alcalinisation + supplémentation K⁺ · CTC ± MMF si NTI · Rituximab si GN + cryoglobulinémie

Vascularite cutanée

Purpura : CTC ± HCQ · Vascularite sévère / cryoglobulinémie : rituximab 1g × 2 · Formes graves : cyclophosphamide

Hématologique

Cytopénies AI : CTC ± IgIV · Cryoglobulinémie : rituximab (référence) · Lymphome MALT : RCP hématologie

Traitement — Biothérapies & Immunosuppresseurs Ciblés

Rituximab

Anti-CD20 — 1re biothérapie recommandée (EULAR 2019)

- Dose : 1 g IV × 2 (J1 et J15)
- Maladie systémique sévère réfractaire
- Vascularite à cryoglobulinémie +++
- Formes neuro, pulmonaires, rénales réfractaires
- Sécheresse oculaire sévère réfractaire (hors AMM)
- CI : VHB actif, infection active en cours

Bélimumab

Anti-BAFF/BLyS — 2e ligne après rituximab

- Dose : 10 mg/kg (S0, S2, S4 puis mensuel)
- Cible l'axe BAFF — survie des lymphocytes B
- Indiqué si hyperactivité B sévère persistante
- Données prometteuses phase 2 (essais en cours)
- Surveillance : Ig sériques, risque infectieux

Immunosuppresseurs de fond (épargne cortisonique — pas de supériorité démontrée entre eux)

Hydroxychloroquine	200–400 mg/j	Fatigue, arthralgies, hypergammaglobulinémie — 1re ligne systémique
Méthotrexate	10–20 mg/sem.	Articulaire, pulmonaire légère à modérée
Azathioprine	1–2 mg/kg/j	Épargne CTC, pneumopathie interstitielle
Mycophénolate (MMF)	1–3 g/j	Rénale (NTI), pulmonaire interstitielle sévère
Cyclophosphamide	0.5 g/15j × 6	Atteintes viscérales graves : myélite, NTI sévère, PIL sévère

Algorithme de Prise en Charge Globale

1

Évaluation initiale

Clinique complète · ESSDAI & ESSPRI · Bilan bio (AAN, anti-SSA/B, NFS, cryoglobulinémie, C3/C4) · BGSA si doute diagnostique

2

Traitement symptomatique glandulaire (toujours)

Oculaire : larmes artificielles → AINS/CTC topiques → ciclosporine topique → sérum autologue
Buccal : hygiène buccale + pilocarpine → substituts salivaires

3

Stratification systémique par ESSDAI

< 5 : surveillance + HCQ ± AINS | 5–13 : CTC (0.5 mg/kg) + HCQ ± IS (MTX, AZA, MMF) | > 13 : CTC forte dose + IS lourd ± rituximab

4

Formes réfractaires & complications

Rituximab 1g × 2 (vascularite, cryoglobulinémie, neuro/pulmonaire réfractaire) · Bélimumab en recours
Lymphome → RCP hématologie · Grossesse + anti-SSA → surveillance cardiaque fœtale

Conclusion

💧 Connectivite fréquente (9F/1H, 40–60 ans) : sécheresse oculaire et buccale = manifestations cardinales.

🔬 Diagnostic : BGSA (référence) + anti-SSA/SSB + critères ACR/EULAR 2016 (score ≥ 4).

⚠️ Complication majeure : lymphome de la zone marginale ($\times 5-40$) — surveiller l'hypergammaglobulinémie.

💊 Traitement glandulaire : par paliers (larmes artificielles \rightarrow pilocarpine \rightarrow sérum autologue / substituts salivaires).

🏠 Traitement systémique guidé par l'ESSDAI : HCQ \rightarrow corticoïdes + IS \rightarrow rituximab (1re biothérapie EULAR 2019).

👶 Anti-SSA + : risque BAV fœtal (1–2 %) — surveillance cardiaque fœtale obligatoire en cas de grossesse.