

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE 2

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2016

N°:

THESE POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 19 Janvier 2016

Par Coline CASTEL

Née le 29 mars 1989 à Gruchet Le Valasse - France

LES THERAPEUTHIQUES DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

JURY

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Assesseurs : Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Monsieur le Docteur Gilbert NAFASH

ACADEMIE DE LILLE

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE LILLE 2

~*~*~*~*~*~*~*~*~*

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

PLACE DE VERDUN

59000 LILLE

~*~*~*~*~*~*~*~*~*

Président de l'Université : Pr. X. VANDENDRIESSCHE
Directeur Général des Services : P-M. ROBERT
Doyen : Pr. E. DEVEAUX
Assesseurs : Dr. E. BOCQUET, Dr. L. NAWROCKI et Pr. G.
PENEL
Chef des Services Administratifs : S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité : L. LECOCQ

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN Prothèses
H. BOUTIGNY Parodontologie
T. COLARD Sciences Anatomiques et Physiologiques,
Occlusodontiques, Biomatériaux,
Biophysiques, Radiologie
E. DELCOURT-DEBRUYNE Responsable de la Sous-Section de
Parodontologie
E. DEVEAUX Odontologie Conservatrice – Endodontie
Doyen de la Faculté
G. PENEL Responsable de la Sous-Section des
Sciences Biologiques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

T. BECAVIN	Responsable de la Sous-Section d' Odontologie Conservatrice – Endodontie
F. BOSCHIN	Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable de la Sous-Section d' Orthopédie Dento-Faciale
C. CATTEAU	Responsable de la Sous-Section de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale
A. CLAISSE	Odontologie Conservatrice – Endodontie
M. DANGLETERRE	Sciences Biologiques
A. de BROUCKER	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
T. DELCAMBRE	Prothèses
C. DELFOSSE	Responsable de la Sous-Section d' Odontologie Pédiatrique
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Odontologie Conservatrice – Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDELBERT	Odontologie Conservatrice – Endodontie
J.M. LANGLOIS	Responsable de la Sous-Section de Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Odontologie Conservatrice – Endodontie
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin – CHRU Lille
C. OLEJNIK	Sciences Biologiques

P. ROCHER	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
M. SAVIGNAT	Responsable de la Sous-Section des Sciences Anatomiques Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable de la Sous-Section de Prothèses

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille 2 a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Aux membres du jury...

Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-Section Sciences Biologiques

- ✓ Docteur en Chirurgie Dentaire
- ✓ Doctorat de l'Université René DESCARTES (Paris V)
- ✓ C.E.S d'Odontologie Chirurgicale
- ✓ Habilité à Diriger des Recherches

- ✓ Vice-Doyen Recherche de la Faculté de Chirurgie Dentaire
- ✓ Responsable de la Sous-Section Sciences Biologiques

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de présider ce jury et je vous en remercie chaleureusement. Veuillez trouver ici, le témoignage de mon plus grand respect.

Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Sous-Section Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation.

- ✓ Docteur en Chirurgie Dentaire
- ✓ Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie)
- ✓ Maîtrise en Biologie Humaine
- ✓ C.E.S. d'Odontologie Chirurgicale
- ✓ Coordonnateur Adjoint du D.E.S. de Chirurgie Orale
- ✓ Secrétaire du Collège Hospitalo-Universitaire de Médecine Buccale et Chirurgie Buccale

- ✓ Vice-Doyen Relations Intérieures et Extérieures de la Faculté de Chirurgie Dentaire
- ✓ Chef du Service d'Odontologie du Centre Abel Caumartin – CHRU de LILLE

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse, et je vous en remercie. Malgré votre emploi du temps, vous vous êtes montré très disponible. J'ai apprécié la qualité de l'enseignement ainsi que les connaissances que vous m'avez transmises. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Sous-Section Sciences Biologiques

- ✓ Docteur en Chirurgie Dentaire

Vous avez spontanément accepté de siéger au sein de ce jury, et je vous en remercie. Veuillez trouver dans cette thèse l'expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur Gilbert NAFASH

Praticien Hospitalier des CSERD – Chargé d’Enseignement

U.F Implantologie – D.U Implantologie

- ✓ Ancien Interne des Hôpitaux de Lille
- ✓ Docteur en Chirurgie Dentaire
- ✓ Master I Recherche biologie Santé
- ✓ A.E.A en Odontologie
- ✓ C.E.S d’Odontologie Chirurgicale – Lille II
- ✓ D.I.U de Carcinologie Buccale – Paris VII/XII

Vous avez naturellement accepté de faire partie de ce jury, et je vous en remercie. Votre rigueur au travail associée à votre joie de vivre font de vous un exemple pour moi. Veuillez trouver ici, le témoignage de ma plus grande estime.

Je dédie cette thèse...

LES THERAPEUTIQUES DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

INTRODUCTION.....	16
I. La salive.....	17
I.1. Anatomie des glandes salivaires.....	17
I.1.1. Les glandes salivaires principales	17
I.1.1.1. La parotide.....	17
I.1.1.2. La glande submandibulaire.....	20
I.1.1.3. La glande sub-linguale	22
I.1.2. Les glandes salivaires accessoires.....	22
I.2. Histologie des glandes salivaires	23
I.3. Innervation des glandes salivaires	25
I.3.1. Les afférences	26
I.3.2. Les efférences	26
I.4. Caractéristiques physico-chimiques et composition de la salive.....	28
I.4.1. Les composants organiques de la salive	29
I.4.2. Les composants inorganiques de la salive	31
I.5. Rôle de la salive.....	31
I.5.1. Fonction protectrice	31
I.5.2. Fonction digestive	32
I.5.3. Fonction excrétrice	32
I.5.4. Fonction endocrinienne	32
I.5.5. Homéostasie hydrique	33
I.6. La sécrétion salivaire	33
I.6.1. Le débit salivaire	33
I.6.2. Facteurs influençant la sécrétion salivaire	34
I.6.2.1. Les stimuli.....	34
I.6.2.2. L'innervation	35
I.6.2.3. Les facteurs anatomiques.....	35
I.6.2.4. Les autres facteurs	35
I.6.3. La mesure du débit salivaire	36
I.6.3.1. La Sialométrie.....	36
I.6.3.2. Collecte de salive des glandes salivaires principales	37
I.6.3.3. Test de Saxon ou technique pondérale.....	37
I.6.3.4. Le test au sucre	37
II. Le syndrome de Gougerot-Sjögren	38
II.1. Définition	38
II.2. Historique.....	39
II.3. Epidémiologie	40
II.4. Classification.....	41
II.4.1. Le Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif.....	41
II.4.2. Le Syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire.....	42
II.4.3. Critères de classification	43
II.5. Etiologies	46
II.5.1. Les facteurs viraux.....	46
II.5.2. Les facteurs immuno-génétiques.....	47
II.5.3. Le facteur génétique	48
II.5.4. Les facteurs hormonaux	49

II.6. Diagnostic	50
II.6.1. Les critères diagnostiques	51
II.6.2. Les méthodes de diagnostic	51
II.6.3. Le diagnostic différentiel	55
III. Les manifestations cliniques du syndrome de Gougerot-Sjögren	58
III.1. Les manifestations oculaires.....	58
III.2. Les manifestations orales	58
III.3. L'atteinte cutanée.....	60
III.4. L'atteinte pulmonaire	60
III.5. L'atteinte vasculaire	61
III.6. L'atteinte rénale.....	61
III.7. L'atteinte neurologique	62
III.8. L'atteinte musculaire et articulaire.....	63
III.9. La perte d'audition	63
III.10. Les anomalies hématologiques.....	63
III.11. Le lymphome.....	64
VI. Les thérapeutiques médicales symptomatiques et étiologiques	65
VI.1. Les traitements symptomatiques de la xérophtalmie.....	65
VI.2. Les antipaludiques de synthèse	67
VI.3. Les traitements anti-inflammatoires.....	67
VI.4. Les traitements biologiques immunosuppresseurs.....	68
VI.4.1. Les anti –TNF.....	68
VI.4.2. Rituximab (MabThera®)	68
VI.4.3. Epratuzumab	70
VI.4.4. Belimumab (Benlysta®).....	70
V. Les thérapeutiques à visées bucco-dentaires.....	71
V.1. Prise en charge symptomatique.....	71
V.1.1. Stimulation par des moyens locaux	71
V.1.1.1. Stimulation mécanique	71
V.1.1.2. Stimulation gustative	72
V.1.1.3. Stimulation pharmacologique : les sialogogues.....	73
V.1.1.3.1. La pilocarpine.....	73
V.1.1.3.2. La cévimeline	75
V.1.1.3.3. L'anéthol-trithione (Sulfarlem®).....	75
V.1.1.3.4. Bromhexine (Bisolvon®)	76
V.1.1.3.5. La physostigmine (Généserine®).....	76
V.1.1.4. La phytothérapie et l'homéopathie.....	76
V.1.1.5. L'oxygénothérapie hyperbare	78
V.1.1.6. L'acupuncture	78
V.1.1.7. L'électrostimulation	79
V.1.1.8. L'ingénierie tissulaire et les cellules souches	80
V.1.1.9. La thérapie génique.....	81
V.1.2. Les thérapeutiques palliatives.....	81
V.1.2.1. Les substituts salivaires.....	81
V.1.2.2. Les prothèses réservoirs	91
V.1.2.3. La glande salivaire artificielle.....	93
V.2. Prise en charge des conséquences bucco-dentaires du syndrome de Gougerot-Sjögren	94

V.2.1. L'hygiène buccale	94
V.2.2. Les lésions carieuses	94
V.2.3. Les candidoses.....	96
V.2.4. Les chéilites angulaires	97
V.2.5. L'édentement	97
CONCLUSION	99
BIBLIOGRAPHIE.....	101
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	112

INTRODUCTION

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie auto-immune touchant les glandes exocrines, les glandes salivaires et lacrymales en particulier, dont l'étiologie est toujours inconnue. Il touche essentiellement les femmes entre 40 et 60 ans.

La xérophtalmie et la xérostomie occasionnées par le syndrome de Gougerot-Sjögren constitue une baisse de qualité de vie pour les patients. Elles engendrent un inconfort au niveau des yeux, de la fatigue, et les répercussions bucco-dentaires suivantes : augmentation de la sensibilité à la carie dentaire, parodontopathies, infections fongiques et ulcérations buccales. De plus l'hyposialie altère la déglutition, la mastication, le goût des aliments et la parole.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren peut être associé à des maladies systémiques dans certains cas. Les thérapeutiques médicales auront comme objectif d'atténuer les répercussions du syndrome.

Le rôle du chirurgien-dentiste sera de détecter les premiers signes d'hyposialie. Avec l'aide d'une équipe pluridisciplinaire, il pourra établir un diagnostic précoce puis proposer des thérapeutiques pour pallier les complications bucco-dentaires.

Nous aborderons dans un premier temps la salive, sa production, sa composition, son rôle dans la cavité buccale, pour continuer sur le syndrome de Gougerot-Sjögren, notamment son étiologie, et son diagnostic complexe.

Ensuite nous verrons les nombreuses manifestations systémiques de ce syndrome, puis les traitements médicamenteux associés, pour finir sur les thérapeutiques à visées bucco-dentaires.

I. La salive

La salive est un liquide biologique essentiel au maintien de la santé buccodentaire et au bon déroulement de nombreuses fonctions orales (mastication, gustation, digestion, phonation, etc.).

Sa production est assurée, dès le huitième mois in utero, par un ensemble de glandes salivaires. [1]

I.1. Anatomie des glandes salivaires

La sécrétion salivaire est assurée par un ensemble de complexe de glandes exocrines dites majeures qui sont les glandes parotides, submandibulaires et sublinguales et de glandes mineures disséminées dans les muqueuses de la cavité buccale.

I.1.1. Les glandes salivaires principales

Ce sont des glandes volumineuses qui sont paires et symétriques, au nombre de 3 de chaque côté de la face. Elles sont responsables de 90% des sécrétions salivaires. [2]

I.1.1.1. La parotide

La région parotidienne est située en avant du méat acoustique externe, en avant du muscle sterno-cléido-mastoïdien et en arrière de la branche montante mandibulaire. Elle présente dans sa plus grande partie la glande parotide, avec un conduit parotidien, appelé aussi le canal de Sténon, qui lui permet l'excrétion de la salive, en s'ouvrant dans la cavité buccale, en regard de la première ou deuxième molaire maxillaire. La glande parotide pèse environ 25 grammes. Elle contient en plus grande proportion des cellules zymogènes. [2] [3]

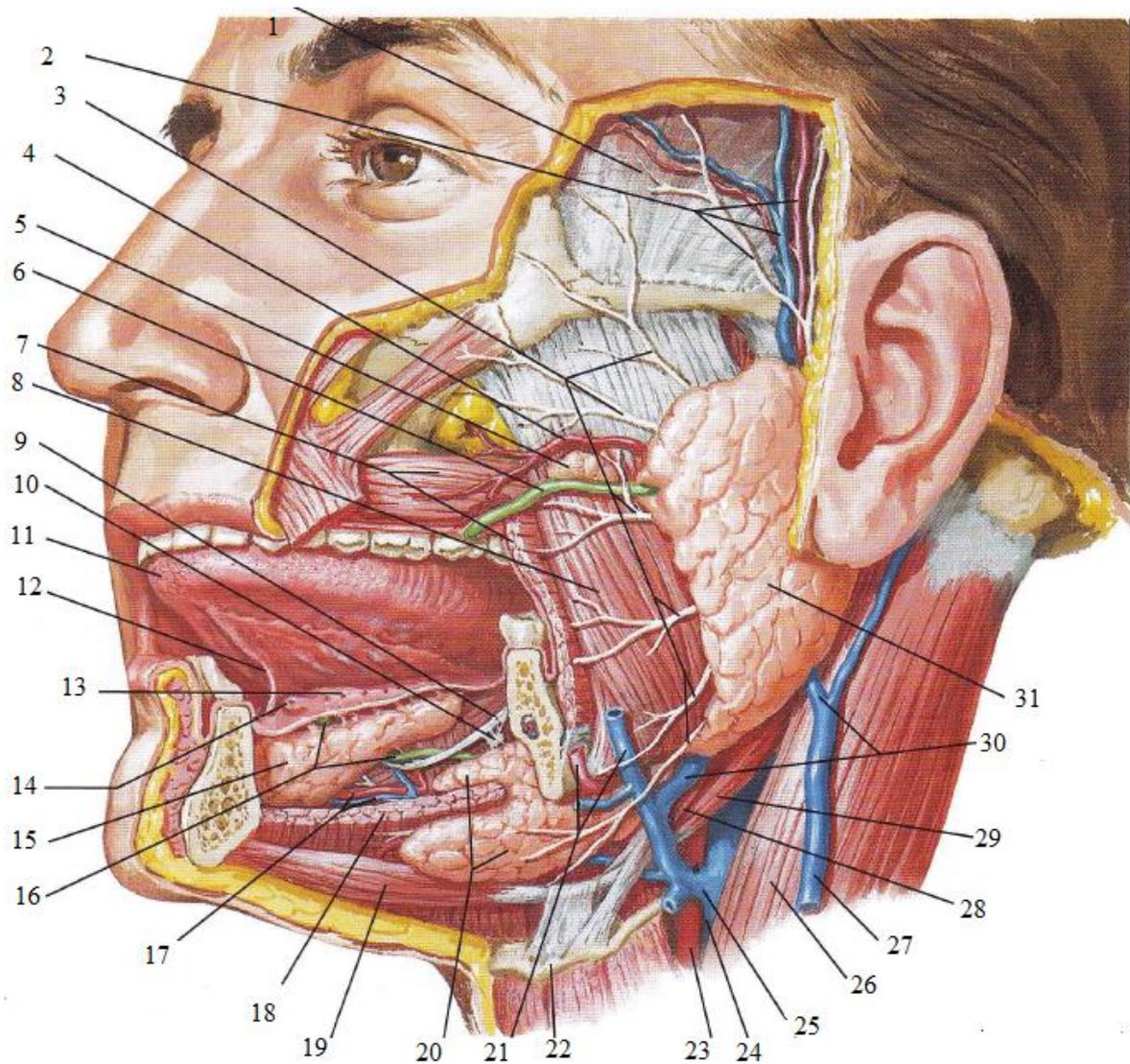


Figure 1 : Schéma anatomique de la face en vue latérale gauche. [4]

1. tendon du muscle temporal
 2. artère et veine temporales superficielles et nerf auriculo-temporal
 3. rameaux du nerf facial (VII)
 4. artère transverse de la face
 5. glande parotide accessoire
 6. conduit parotidien
 7. muscle buccinateur (coupé)
 8. muscle masséter
 9. nerf lingual

10. ganglion submandibulaire
 11. langue
 12. frein de la langue
 13. pli sublingual avec les ostiums des conduits sublinguaux (de Rivinius)
 14. caroncule sublinguale et ostium du conduit submandibulaire
 15. glande sublinguale
 16. conduit submandibulaire
 17. artère et veine sublinguales
 18. muscle mylo-hyoïdien (coupé)

- | | |
|--|--|
| 19. muscle digastrique (ventre antérieur) | linguale (veine faciale commune) |
| 20. glande submandibulaire | 26. muscle sterno-cléido-mastoïdien |
| 21. artère et veine faciales | 27. veine jugulaire externe |
| 22. os hyoïde | 28. muscle stylo-hyoïdien |
| 23. artère carotide externe | 29. muscle digastrique (ventre postérieur) |
| 24. veine jugulaire interne | 30. veine rétro-mandibulaire (divisions antérieure et postérieure) |
| 25. tronc commun drainant la veine faciale, la branche antérieure de la veine rétro-mandibulaire et la veine | 31. glande parotide |

La glande parotide est séparée des structures environnantes par une couche de tissu conjonctif qui unit sa capsule aux parois de la région, exceptée au niveau supérieur, où la glande est très adhérente à l'articulation temporo-mandibulaire.

La glande parotide peut être séparée en deux parties : superficielle et profonde. Celles-ci sont séparées par le passage du nerf facial, VII^{ème} paire crânienne, qui se divise en deux branches : temporo-faciale, et cervico-faciale. La parotide est également traversée par l'artère faciale et sa veine faciale. [2]

Le canal parotidien, ou canal de Sténon, naît au bord antérieur de la glande soit par un seul tronc émergeant du lobe profond, soit par deux racines l'une partant du lobe superficiel, la seconde partant du lobe profond. Il se dirige en avant et horizontalement sur la face latérale du muscle masséter. Il se réfléchit au niveau du bord antérieur de ce muscle, et prend alors une trajectoire oblique médialement, puis se moule sur la face adipeuse de la joue : la boule de Bichat. Enfin il perfore le muscle buccinateur et s'ouvre dans le vestibule de la cavité orale, en regard du collet de la première ou deuxième molaire maxillaire. [2] [3]

1.1.1.2. La glande submandibulaire

La glande submandibulaire ou glande sous-maxillaire mesure, dans sa longueur, environ 5 centimètres. Elle siège dans le cou un peu en avant de l'angle de la mandibule. Elle est intimement liée au nerf lingual. Ce sont des glandes mixtes sécrétant majoritairement de la salive séreuse. [2]

Elle se situe dans une loge délimitée par :

- en avant : l'insertion symphysaire du ventre antérieur du muscle digastrique.
- en arrière : l'espace sous parotidien antérieur.
- en haut : le muscle mylo-hyoïdien pour sa partie antérieure et le muscle hyo-glosse pour sa partie postérieure.
- en bas : la peau et l'aponévrose cervicale superficielle.
- en dedans : le ventre antérieur du muscle digastrique.
- en dehors : la table interne du corps de la mandibule. [3]

Son canal excréteur, le canal de Warthon, se porte en avant et traverse la muqueuse buccale en avant du frein lingual. Ce dernier est palpable sous le rebord basilaire de la mandibule, en avant du niveau de l'angle mandibulaire. [2] [3]

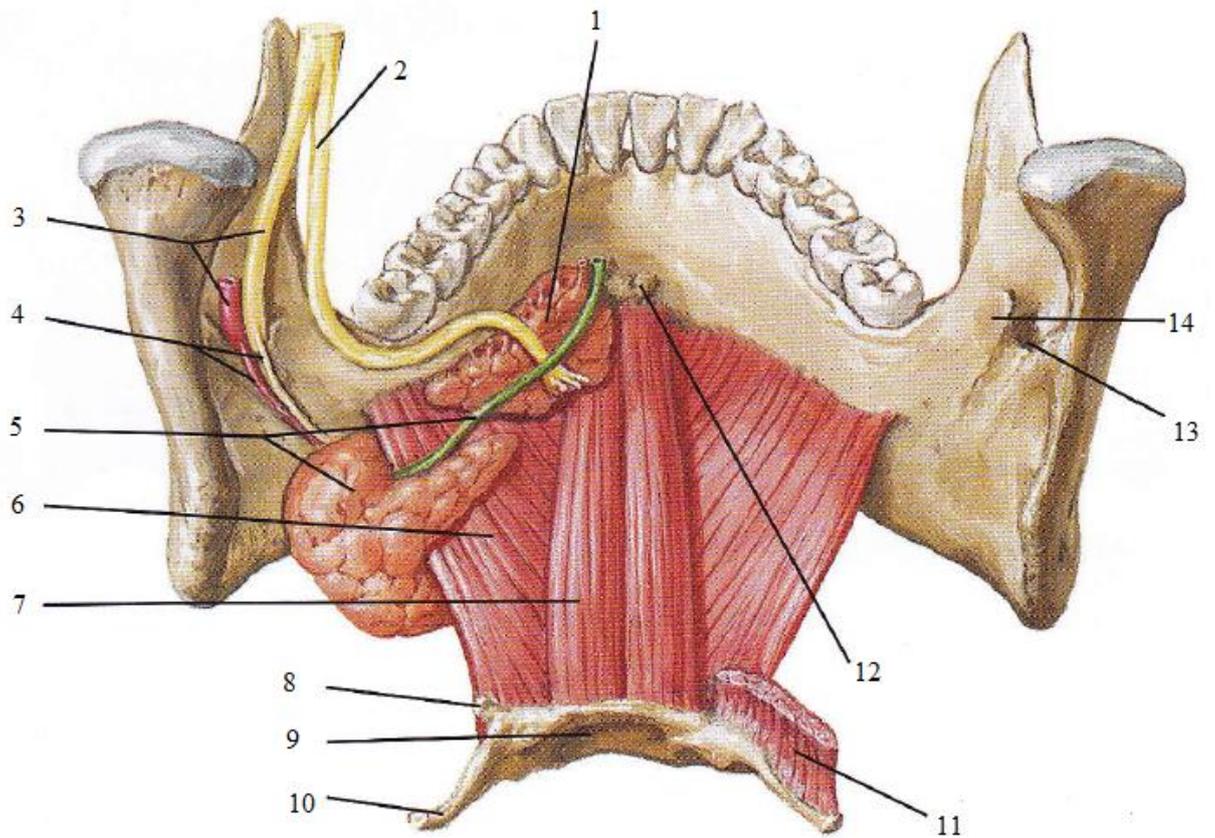


Figure 2 : Vue postéro supérieure du plancher de la cavité orale. [4]

- | | |
|--|---|
| 1. glande sublinguale | 8. petite corne de l'os hyoïde |
| 2. nerf lingual | 9. corps de l'os hyoïde |
| 3. nerf et artère alvéolaires inférieurs | 10. grande corne de l'os hyoïde |
| 4. nerf et artère mylo-hyoïdiens | 11. muscle hyo-glosse (coupé) |
| 5. glande et conduit submandibulaires (de Wharton) | 12. épine mentonnière supérieure (tubercule génien) pour l'origine du muscle génio-glosse |
| 6. muscle mylo-hyoïdien | 13. foramen mandibulaire |
| 7. muscle génio-hyoïdien | 14. lingula |

I.1.1.3. La glande sub-linguale

La glande sublinguale est composée d'une agglomération de glandules. Elle contient en plus grande proportion des cellules à mucus. Elle dispose d'autant de canaux excréteurs qu'elle a de glandules. Les canaux excréteurs principaux sont les canaux de Rivinus et parfois les canaux de Walther. Ils bordent les canaux de Warthon et aboutissent au niveau du plancher buccal en avant et en dehors des caroncules sublinguales. C'est une glande mixte, sécrétant majoritairement de la salive muqueuse. [2] [3]

La glande sub-linguale est logée dans le plancher buccal, au-dessous de la muqueuse du sillon alvéolo-lingual. Elle est la plus petite des glandes salivaires principales. Elle mesure environ 3 cm de longueur, 15 mm de hauteur et fait 6 à 7 mm de largeur. Elle pèse environ 2 à 3 grammes et est aplatie transversalement. Elle est constituée par l'assemblage d'une vingtaine de lobules glandulaires. [2] [3]

I.1.2. Les glandes salivaires accessoires

Les glandes salivaires accessoires sont dispersées dans les muqueuses buccales. Elles sont regroupées en petits amas non encapsulés. Elles sont réparties dans toutes les régions de la cavité orale ce qui leur confère un rôle important d'humidification. [5]

On distingue les glandes linguales (avec les glandes Von Ebner dans la région dorsale, les glandes Blandin-Nuhn sur la face ventrale et les glandes Weber au niveau des bords latéraux de la langue), les glandes labiales, les glandes jugales, les glandes palatines ou vélaires, les glandes de la muqueuse sublinguale et les glandes du trigone rétromolaire. [2]

Elles sécrètent environ 10% de la salive totale. Elles ont un canal excréteur court, peu ou pas ramifié, et une portion sécrétrice séreuse ou séro-muqueuse selon les cas, entourée de cellules myoépithéliales.

1.2. Histologie des glandes salivaires

Les glandes salivaires principales sont extrinsèques, elles constituent des organes à part entière et sécrètent la salive de façon discontinue.

Les glandes salivaires accessoires sont intrinsèques, non encapsulées et sécrètent la salive de façon continue.

Le parenchyme salivaire est principalement composé d'acini et de canaux collectant le produit de la sécrétion. Un ensemble d'acini forme un lobule, plusieurs lobules constituent un lobe et la réunion des lobes compose la glande.

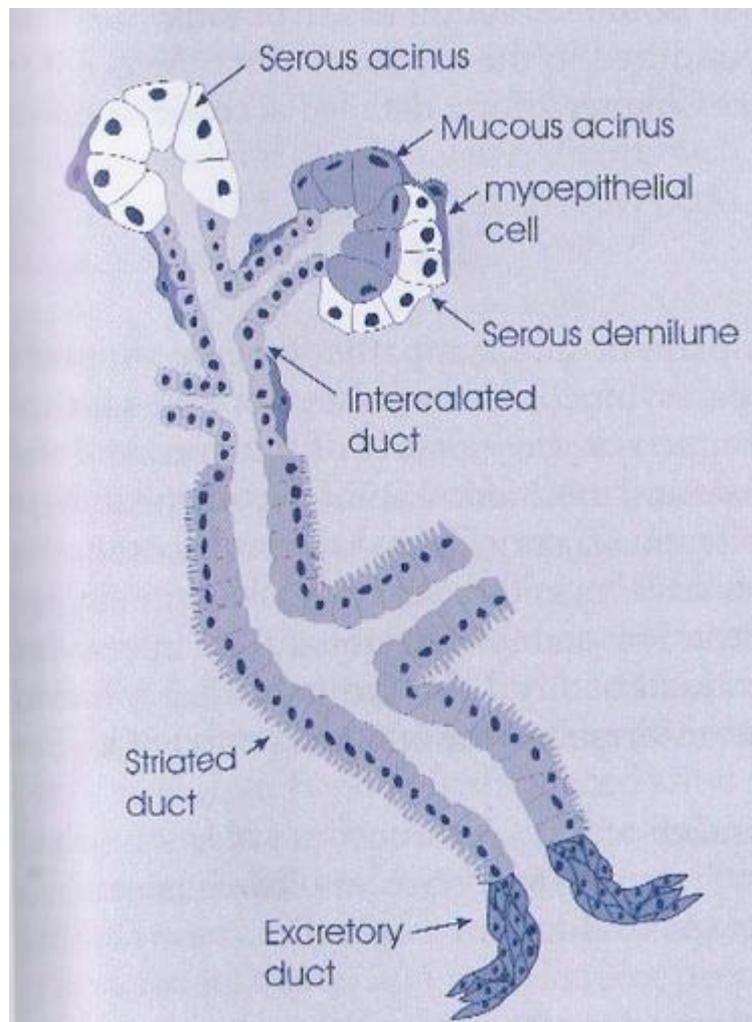


Figure 3: Structure d'une glande salivaire. [6]

Serous acinus : cellule acineuse séreuse
Mucous acinus : cellule acineuse muqueuse
Myoepithelial cell : cellule myoépithéliale
Serous demilune : cellule séreuse demie-

lune
Intercalated duct : canal intercalaire
Striated duct : canal strié
Excretory duct : canal excréteur

L'unité intra globulaire est composée :

- de cellules myoépithéliales
- d'un ensemble de cellules acineuses : séreuses et muqueuses
- d'un canal inter canalaire
- d'un canal strié
- d'un canal excréteur dont la paroi est formée d'un épithélium stratifié.

Les glandes salivaires sont des glandes exocrines, elles sont composées d'une unité sécrétoire et d'une unité excrétoire.

Les acini forment la partie sécrétoire des glandes salivaires, ils peuvent être séreux, muqueux ou mixtes (avec prédominance séreuse ou muqueuse) selon la nature de la salive sécrétée. Ils sont composés de cellules cylindriques muqueuses (pyramidales, avec un cytoplasme large triangulaire à base dirigée vers le bas) ou séreuses (plus petites avec un noyau rond en position basale). Ils contiennent également des cellules myoépithéliales qui entourent les acini et les canaux excréteurs.

Les canaux excréteurs sont composés de voies intra lobulaires en relation avec les acini. Les voies inter lobulaires rassemblent la salive des différents canaux intra lobulaires pour déboucher dans la cavité buccale.

Les parotides sont séreuses, c'est-à-dire riches en protéines et pauvres en polysaccharides, les glandes sublinguales et les glandes salivaires accessoires sont à prédominance muqueuse, ce qui signifie qu'elles sont riches en polysaccharides et pauvres en protéines, et les glandes submandibulaires sont séro-muqueuses.

1.3. Innervation des glandes salivaires

La salivation est régie par le système nerveux qui est organisé en deux grands systèmes :

- le système somatique qui contrôle la vie de relation, il correspond au système nerveux volontaire.
- le système autonome (végétatif) qui contrôle une série de fonctionnement des viscères, participe à la régulation de systèmes plus centralisés comme la tension artérielle et la température du corps. Le système nerveux autonome est indépendant de la volonté.

Le système nerveux autonome est organisé en trois grands systèmes :

- le sympathique,
- le parasympathique,
- l'entérique : c'est une partie du système nerveux autonome présent dans les parois du tube digestif.

Le système sympathique localise ses centres dans la moelle thoraco-lombaire. L'organisation des voies se fait du centre vers la périphérie (comme pour le parasympathique). Le neuromédiateur au niveau de la jonction neurone – cellule effectrice de ce système est la noradrénaline (système adrénérgique).

Le système parasympathique localise ses centres au niveau du cerveau et dans les segments médullaires de la moelle sacrée. Son neuromédiateur situé au niveau de la jonction neurone – cellule effectrice est l'acétylcholine (système cholinérgique). Pour le neurone pré-ganglionnaire, le principal neuromédiateur est commun aux deux systèmes, c'est l'acétylcholine.

Bien que traversé par le nerf facial, l'innervation fonctionnelle de la glande parotide est assurée par le nerf auriculo-temporal issu du nerf glosso-pharyngien (IXe paire des nerfs crâniens). La glande submandibulaire est innervée par une branche du nerf facial issue de la corde du tympan et par le nerf lingual par l'intermédiaire du ganglion submandibulaire. Enfin l'innervation de la glande sublinguale est assurée par le nerf sublingual, branche du nerf lingual (V3). [3] [2]

I.3.1. Les afférences

Les centres reçoivent les informations descendantes en provenance du cortex cérébral. Ces informations sont soit des informations qui entraînent une inhibition de la sécrétion salivaire (émotions violentes, stress...), soit des stimulations qui proviennent des sens spéciaux (goût, vision...).

Ils reçoivent des informations de la périphérie également, provenant essentiellement de la région bucco-pharyngienne et l'œsophage avec soit des mécanorécepteurs qui détectent les mouvements (mastication), soit des chémorécepteurs (récepteurs gustatifs) sensibles au contenu alimentaire qui stimulent ou inhibent la sécrétion salivaire.

Ces informations sont véhiculées principalement par trois paires de nerfs crâniens :

- la Vème paire : nerf trijumeau,
- la IXème paire : nerf glosso-pharyngien,
- la XIIème paire : nerf grand hypoglosse.

Les informations se projettent au niveau du faisceau du tractus solitaire (structure nerveuse au-dessus des noyaux), puis sont transmises au centre concerné où la décision est établie. Elle est alors transmise vers les organes périphériques, notamment les glandes salivaires.

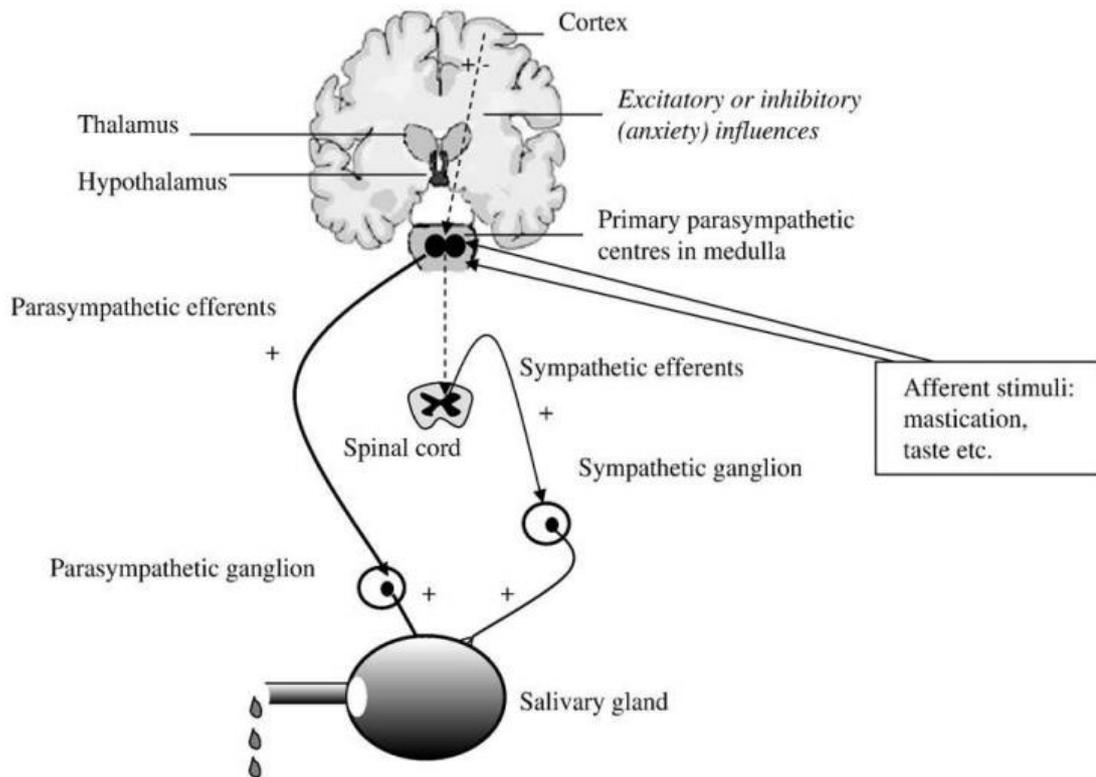
I.3.2. Les efférences

Les systèmes sympathique et parasympathique agissent sur des cellules distinctes :

- pour le parasympathique : les fibres nerveuses prennent naissance au niveau des noyaux salivaires supérieur et inférieur du bulbe rachidien. [5]

Le relai ganglionnaire (ganglion sous maxillaire, ganglion optique) est à proximité de l'organe effecteur. La libération d'acétylcholine par les neurones post-ganglionnaires va entraîner une augmentation de l'activité sécrétoire des cellules.

-pour le sympathique : les fibres nerveuses trouvent leur origine au niveau du tractus intermedio lateralis, segments dorsaux supérieurs de la moelle épinière (vertèbres D1-D2). Ces fibres gagnent le ganglion cervical supérieur et les neurones post-ganglionnaires vont se projeter vers les glandes salivaires des cellules à mucus. La sécrétion de noradrénaline et de dopamine augmente



la sécrétion de mucus.

Figure 4: Innervation des glandes salivaires. [7]

Cortex : cortex

Excitatory or inhibitory (anxiety) influences : informations stimulantes ou inhibantes (anxiété)

Primary parasympathetic centres in medulla : centres parasympathiques primaires dans la moelle

Afferent stimuli (mastication, taste, etc) : stimuli afférents (mastication, goût, etc)

Spinal cord : moelle épinière

Sympathetic efferents : éfference

sympathique

Sympathetic ganglion : ganglion sympathique

Salivary gland : glande salivaire

Parasympathetic ganglion : ganglion parasympathique

Parasympathetic efferents : éfferences parasympathiques

Hypothalamus : hypothalamus

Thalamus : thalamus

Le système parasympathique augmente la sécrétion d'eau, des électrolytes et des protéines. C'est la partie qui stimule la sécrétion salivaire alors que le système sympathique stimule spécifiquement la sécrétion de mucus, et est également un inhibiteur de la sécrétion globale salivaire par son effet sur la vascularisation des glandes salivaires. En effet, il entraîne une réduction du débit sanguin destiné aux glandes salivaires par contraction des muscles lisses dans les parois des petites artères. Cette vasoconstriction diminue les capacités d'échanges avec le secteur plasmatique et provoque par conséquence une réduction du débit salivaire. C'est ainsi que ces deux branches agissent de concert afin d'obtenir une salive plus ou moins abondante et/ou riche en composés organiques et inorganiques. [1]

1.4. Caractéristiques physico-chimiques et composition de la salive

La salive est un liquide visqueux, incolore dont le pH est neutre ou faiblement alcalin selon les débits de sécrétion. Elle est hypo-osmolaire. L'osmolarité varie en fonction du débit de sécrétion, elle est relativement faible en situation basale (30 mosm/L) et peut augmenter jusqu'à 300 mosm/L. [5]

La salive est composée d'environ 99,5% d'eau et 0,5% de protéines, d'électrolytes, de divers bactéricides et composants antimicrobiens.

Les concentrations d'électrolytes diffèrent en fonction du débit salivaire et de l'état d'hydratation de l'organisme. [5]

On définit ainsi la salive primaire dont la composition ionique est proche de celle du plasma. En fonction de leur sécrétion ionique on distingue :

- les glandes salivaires sécrétant un liquide riche en chlore
- les glandes salivaires sécrétant un liquide riche en bicarbonates.

Dans les deux cas, la composition en sodium est proche de celle du plasma et de celle du potassium hypertonique.

La salive définitive est élaborée dans les canaux excréteurs où il se produit une réabsorption active de sodium et de chlore, une sécrétion active de bicarbonates et de potassium. Les canaux excréteurs sont peu perméables à l'eau et les échanges ioniques (réabsorption active de sodium) aboutissent à la formation d'un liquide hypotonique par rapport au plasma.

I.4.1. Les composants organiques de la salive

Les protéines sont les composants organiques majoritaires de la salive. Dans les enzymes salivaires on retrouve l'amylase salivaire, glycoprotéine qui altère les liaisons alpha1-4 glucosidiques de l'amidon à pH neutre, ce qui libère du maltose et des oligomères glucosidiques (dextrines). [5] Son action est inhibée par l'acide gastrique. L'amylase salivaire représente 30% des protéines salivaires. Elle est sécrétée en majorité par les parotides, d'environ 20% par les glandes submandibulaires et en très faible quantité par les glandes sublinguales et accessoires. [1]

Le lysozyme, petite protéine glycolytique, est également une enzyme salivaire avec un rôle antiseptique. Il représente 10% des protéines salivaires totales. Il inhibe l'agrégation des *Streptococcus Mutans* et la fermentation du glucose. [5]

D'autres enzymes composent la salive : kallicroïnes, collagénases d'origine tissulaire, gélatinases, peroxydases (lactopéroxydases et myéloperoxydases), élastases, protéases, lipases, cholinestérases et ribonucléases. Elles sont capables de dégrader les graisses, les hydrates de carbone ou les protéines. De plus, certaines d'entre elles possèdent un pouvoir antibactérien. [5]

Les mucines salivaires sont de grosses molécules acides qui confèrent sa viscosité à la salive. Ce sont des glycoprotéines constituées d'un assemblage de protéines (alanine, proline, sérine et thréonine principalement) et d'hydrates de carbone (galactose, fucose, glucose et mannose principalement). Elles inhibent l'hémagglutination des virus et sont des marqueurs du groupe sanguin de par leurs combinaisons d'acides aminés. [1] [5] [8]

Ces mucines participent à l'élaboration de la pellicule exogène acquise et confèrent à la salive son pouvoir lubrifiant.

De nombreuses autres protéines sont présentes dans la salive comme :

- la lactoferrine : elle a un pouvoir bactériostatique, bactéricide, virucide et fongicide. [5]

- les histatines : elles ont des propriétés antibactériennes, antifongiques voire candidacides. [5] [8] [9]

- les stathérines : elles empêchent la formation de lithiase au sein des glandes salivaires, participent à l'élaboration de la pellicule acquise exogène et ont un rôle de lubrification des surfaces dentaires.

- les cystatines : elles protègent la cavité buccale des effets néfastes de certaines protéases, participent à la formation de la pellicule acquise exogène et à l'inhibition de la précipitation du phosphate de calcium. [5] [8]

- les défensines : elles ont un pouvoir antimicrobien.

Les immunoglobulines plasmatiques (IgA, IgG et IgM) sont retrouvées dans la salive par diffusion mais elle contient également des immunoglobulines A sécrétoires qui ont un rôle fondamental dans les défenses antibactériennes au niveau du tube digestif. Les immunoglobulines A sécrétoires représentent la première ligne de défense de la cavité buccale contre les micro-organismes, elles font ainsi partie du système immunitaire muqueux oral : MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissue). Les immunoglobulines G et M apparaissent dans la salive dans un contexte de syndrome de Gougerot-Sjögren. On détecte également la présence d'albumine sériques et des globulines α et β dans la salive.

I.4.2. Les composants inorganiques de la salive

Les composants inorganiques de la salive sont les ions sodium (Na⁺), potassium (K⁺), calcium (Ca²⁺), hydrogène (H⁺), chlorures (Cl⁻), phosphates, bicarbonates, thiocyanates, des halogènes (l'iode, le brome et le fluor) et des métaux (le cuivre et le fer).

Le sodium, les chlorures et les bicarbonates ont une concentration salivaire inférieure à la concentration plasmatique contrairement au potassium, au calcium, aux phosphates, à l'iode et aux thiocyanates. Nous retrouvons le cuivre, le fer et le fluor seulement à l'état de traces.

Les ions H⁺ sont responsables du pH salivaire, les ions bicarbonates le tamponnent.

La sécrétion séreuse contient des substances bactéricides (thiocyanate) des enzymes protéolytiques (les lysozymes), des anticorps (IgA) et des enzymes agissant sur l'amidon (l'amylase) tandis que la sécrétion muqueuse contient de l'eau et de la mucine. Elle permet ainsi la lubrification et l'hydratation des muqueuses, la phonation, la déglutition, la mastication et la perception du goût.

I.5. Rôle de la salive

I.5.1. Fonction protectrice

La salive a un rôle important dans l'hygiène buccale, dentaire et gingivale. Les mucines salivaires protègent la muqueuse buccale contre le dessèchement, les substances toxiques et irritantes contenues dans les aliments et les enzymes bactériennes. Elles permettent également la lubrification des muqueuses, indispensable à la déglutition et à la phonation. La salive est un facteur mécanique nettoyant des surfaces muqueuses et dentaires grâce à son caractère visqueux qui élimine la flore pathogène. Elle contient un facteur de croissance épidermique (EGF : Epithelium Growth Factor) qui augmente le potentiel de cicatrisation des tissus muqueux.

La salive joue un rôle dans le maintien de la trophicité de l'émail dentaire. Premièrement, elle inhibe les phénomènes de déminéralisation grâce aux ions

phosphates et bicarbonates qui contrôlent la neutralité du pH. Deuxièmement, elle augmente la charge minérale de surface par diffusion d'éléments tels que le calcium, les phosphates, le fluor, augmentant ainsi la dureté de l'émail. De plus, avec son pH alcalin, ses immunoglobulines A, et les propriétés de ses lysozymes, elle est un anti-infectieux.

I.5.2. Fonction digestive

La salive aide à la formation du bol alimentaire ainsi qu'à la déglutition grâce aux substances lubrifiantes mucilagineuses qu'elle contient. Elle est importante pour la gustation car elle met en solution les molécules afin de permettre la fixation des substances sapides sur les papilles gustatives. La fonction digestive est assurée par l'alpha-amylase, les protéases et les lipases.

I.5.3. Fonction excrétrice

Les glandes salivaires, en sécrétant de 0,6 à 1,5L d'eau par jour, contribuent au maintien du degré d'hydratation de l'organisme à un niveau satisfaisant.

De multiples substances sont excrétées dans la salive, puis réabsorbées ou catabolisées, telle que l'iode, les graisses, les hormones sexuelles et les anticorps. Leur taux salivaire dépend de leur concentration plasmatique et du débit. Plusieurs médicaments, dont certains antibiotiques, ont une excrétion salivaire importante.

I.5.4. Fonction endocrinienne

On note la présence d'hormones actives et d'autres médiateurs chimiques, dits hormone-like, dans des extraits de glandes salivaires, principalement submandibulaires.

L'EGF, le facteur de croissance des nerfs (NGF), l'insuline, la kallibréine et la rénine ont été plus précisément isolés au niveau des cellules canalaire des canaux striés.

On admet en général que les hormones salivaires proviennent de la circulation sanguine. Cependant, une synthèse locale au sein des glandes salivaires est vraisemblable pour les stéroïdes et pourrait concerner l'insuline et la parotine.

I.5.5. Homéostasie hydrique

La soif est provoquée par la sensation de bouche sèche. Elle résulte d'une diminution de la sécrétion salivaire de repos qui déclenche l'activation de récepteurs sensitifs intra buccaux. Les changements osmotiques plasmatiques sont aussi détectés par le système nerveux central, notamment l'hypothalamus et ses osmo-récepteurs.

Ainsi lors d'une baisse de la sécrétion salivaire, l'hypothalamus sécrète l'hormone antidiurétique qui va diminuer l'excrétion d'eau.

La sensation de satiété qui provoque l'arrêt de l'absorption de liquides dépend de la stimulation des récepteurs gustatifs. Il est souvent difficile de distinguer les sensations de sécheresse buccale d'origine centrale (anomalies de fonctionnement des mécanismes de régulation de la prise hydrique) de celles associées à des dysfonctions des glandes salivaires.

I.6. La sécrétion salivaire

I.6.1. Le débit salivaire

Chez l'homme, on évalue la sécrétion salivaire entre 600 et 1500 mL /24h. Ce volume varie en fonction du type de stimulation, du rythme circadien et de l'état de vigilance du patient. [1] [5]

	Sécrétion non stimulée (de repos)	Sécrétion stimulée acide (gustation)	Sécrétion stimulée mécanique (mastication)	Sécrétion au cours du sommeil
Glandes submandibulaires	70 %	60 %	30 %	45 à 80 %
Glandes parotides (séreuses)	20 %	30 %	60 %	0 %
Glandes sublinguales	5 %	3 %	5 %	10 %

Tableau 1: Variation des pourcentages de sécrétion salivaire des glandes majeures au cours de différentes situations. [1]

I.6.2. Facteurs influençant la sécrétion salivaire

I.6.2.1. Les stimuli

Il existe quatre types de stimuli : le stimulus mécanique, gustatif, olfactif et visuel.

La stimulation des mécanorécepteurs desmodontaux par la mastication joue un rôle transcendant dans la synthèse protéique et la sécrétion salivaire.

Si l'alimentation est liquide ou absente, on constate une atrophie de dégénérescence des parotides ainsi que la formation de granules sécrétoires au niveau de ces glandes due à l'absence de mastication. L'alimentation liquide calorique abaisse d'un tiers le débit stimulé de la salive parotidienne et le pH salivaire et le pouvoir tampon semblent décroître.

Les phénomènes inverses s'observent lorsque la mastication est augmentée : élévation des débits salivaires parotidiens, des concentrations en amylases et protéines et du pH.

Le même phénomène est constaté à un moindre degré pour les glandes maxillaires et sublinguales.

L'odeur, la vue, l'idée de la nourriture ou les sons qui y sont rattachés peuvent aussi stimuler la sécrétion salivaire. Cette stimulation représente une activation psychologique et met en jeu des comportements acquis.

Cette activation psychologique a des conséquences bénéfiques pour l'organisme car elle rend possible l'initiation de la digestion chimique dans la bouche dès que les aliments sont ingérés.

1.6.2.2. L'innervation

Selon le type d'innervation, la composition de la salive est différente. L'activation du parasympathique initie la sécrétion d'une salive fluide, abondante pauvre en glycoprotéines. Le système orthosympathique est à l'origine d'une salive moins abondante visqueuse et riche en mucines.

1.6.2.3. Les facteurs anatomiques

On note des variations régionales du débit salivaire et des composants salivaires.

Le débit est plus important à la mandibule qu'au maxillaire. Etant donné la variabilité des composants sécrétés par les différentes glandes, il a été supposé que la salive fournirait une protection différente en fonction du site où elle agit.

[5]

1.6.2.4. Les autres facteurs

La concentration des nombreux composants salivaires diffère d'une personne à l'autre en fonction des variations du cycle circadien, du stress, de l'inflammation et l'infection et de changements hormonaux.

Le pH de la salive traduit l'état du milieu buccal selon le nycthémère (pH plus acide au repos) et l'âge (plus acide chez le nourrisson et le vieillard).

Le moment de la journée ainsi que les saisons agissent sur le flux salivaire chez un même individu. Le taux est bas pendant le sommeil et l'été tandis que l'hiver est plus favorable à un haut débit salivaire.

On observe également des facteurs psychiques, ainsi que certains types de médicaments comme les psychotropes ou encore des maladies systémiques (cancers des voies aéro-digestives supérieures et leurs traitements)

La salivation peut être provoquée lors de l'ingestion d'aliments irritants ou à la suite de nausées réflexes qui trouvent leurs origines dans l'estomac. Cette salivation sert à neutraliser les substances irritantes.

I.6.3. La mesure du débit salivaire

I.6.3.1. La Sialométrie

Le patient est confortablement installé, tête droite, yeux ouverts. Il reste au repos pendant 15 minutes avant le prélèvement et il doit limiter ses mouvements au maximum. [10]

Deux types de mesures peuvent être réalisés :

- au repos : on prélève la salive qui s'échappe de la lèvre inférieure à l'aide d'un tube à essai pendant environ 5 minutes.
- avec stimulation : on applique une solution d'acide citrique à 2% sur les bords latéraux de la langue à 30 secondes d'intervalle. Ou bien le patient mâche un morceau de paraffine insipide. Cette opération dure 10 minutes.

Les débits salivaires non stimulés, inférieurs à 1,5 ml / 15 min sont considérés comme pathologiques. Concernant les débits salivaires stimulés, ils seront considérés pathologiques pour un résultat inférieur à 3,5 ml / 15 min.

1.6.3.2. Collecte de salive des glandes salivaires principales

La salive est collectée par aspiration à l'aide d'une seringue, simultanément sur les glandes submandibulaires et sublinguales du fait de la proximité anatomique de leurs canaux excréteurs. [11]

La salive parotidienne est collectée par des tubes aspirants (Lashley cups) placés au niveau de l'ostium du canal de Sténon. [12]

1.6.3.3. Test de Saxon ou technique pondérale

Ce test est également appelé « test de la compresse » ou encore « technique des cotons pré-pesés ».

Une compresse ou un coton salivaire est placé pendant 5 minutes dans la cavité buccale ; on le ou la pèse avant et après. Un gain de masse inférieur à 2,5 g traduit une insuffisance du flux salivaire. [13]

1.6.3.4. Le test au sucre

Ce test consiste à faire dissoudre un morceau de sucre n°4 en moins de 3 minutes. Ce test est non douloureux et facilement réalisable mais ne mesure pas le flux salivaire de repos, en effet le sucre déclenche une stimulation gustative. [2]

II. Le syndrome de Gougerot-Sjögren

II.1. Définition

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie chronique auto-immune insidieuse, caractérisée par une dysfonction et une destruction des glandes exocrines (principalement salivaires et lacrymales) avec infiltration des lymphocytes entraînant une xérophtalmie (œil sec) et une xérostomie (bouche sèche). [14] [15]

L'activation des lymphocytes B est une constante chez les patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren, les lymphocytes B et T vont envahir et détruire les organes cibles.

La maladie est souvent associée à une autre maladie systémique (généralement une polyarthrite rhumatoïde, mais aussi un lupus érythémateux disséminé ou encore une cirrhose biliaire primitive...). On appelle ainsi cette maladie le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire. [16] [15]

L'association à une hépatite C est fréquente (30 % des cas).

Lorsque la maladie est isolée de toute autre pathologie, on dit que c'est le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif ou « sicca syndrom ».

Les symptômes ne se présentent pas toujours simultanément. La diversité d'expression symptomatique ajoute une difficulté dans le diagnostic initial de la maladie.

La réduction du volume salivaire et la perte des propriétés antibactériennes de la salive entraînent diverses complications buccales et dentaires telles qu'une incidence augmentée de caries, d'infections, de maladies parodontales, une difficulté à mâcher, une dysphagie et des difficultés d'élocution. Dans plus de 50% des cas, on retrouve un élargissement des glandes parotides. [15] Ce gonflement peut commencer de manière unilatérale mais devient par la suite bilatéral. Il peut être chronique ou épisodique.



Figure 5 : Patiente présentant un élargissement de la glande parotide unilatéral et des signes cliniques de xérophtalmie (conjonctivite) [15]

La xérophtalmie est associée à des inflammations oculaires (blépharite, kératite, etc.), des démangeaisons, une sensation de corps étranger dans l'œil, des douleurs, une fatigabilité oculaire et une photosensibilité, malgré une apparence normale des yeux. Une diminution de la sécrétion des larmes peut entraîner une irritation chronique et la destruction de la cornée et de l'épithélium conjonctif bulbaire (kératoconjonctivite sèche).

Les autres glandes exocrines peuvent aussi être atteintes. Le syndrome sec peut toucher les organes génitaux (sécheresse vaginale chez la femme, avec pour conséquence des dyspareunies, un prurit, des irritations), l'appareil respiratoire (nez, gorge, trachée secs, causant une toux sèche chronique), le système digestif (atrophie de la muqueuse œsophagienne, gastrite atrophique, pancréatite infraclinique) et la peau. [17]

II.2. Historique

Johann Mikulicz a rapporté le 23 janvier 1888, à la Société pour la Médecine Scientifique de Königsberg le cas d'un agriculteur prussien avec un élargissement bilatéral, non douloureux, des glandes parotides, submandibulaires et lacrymales. Après excision des glandes, l'analyse histologique a mis en évidence dans les trois glandes, un infiltrat à petites

cellules rondes suspectant un lymphome.

En 1925, Henri Gougerot a décrit trois patientes qui présentaient une atrophie progressive des glandes salivaires et des glandes muqueuses conjonctives, du nez, de la bouche, du larynx et de la vulve. Il a regroupé ces manifestations en un syndrome.

L'ophtalmologue Henrik Samuel Conrad Sjögren a décrit, en 1933, les manifestations cliniques apparues sur 19 femmes avec sécheresse buccale et oculaire. Selon lui, 13 de ses patientes avaient une polyarthrite rhumatoïde.

Le terme de kératoconjonctivite sèche a été utilisé par Sjögren pour définir l'atteinte oculaire pour la distinguer de la sécheresse oculaire causée par une déficience en vitamine A.

L'élargissement des glandes salivaires en présence d'un infiltrat lymphocytaire est caractérisé par le terme de syndrome de Mikulicz. Cependant, ce dernier n'est pas pathognomonique d'une maladie précise, le diagnostic différentiel se faisant entre une sarcoïdose, un lymphome, une tuberculose et d'autres infections ainsi que le syndrome de Gougerot-Sjögren.

Morgan et Castleman, en 1953, ont démontré qu'un sous-groupe de patients avec le syndrome de Mikulicz avait une maladie auto-immune avec un infiltrat histologique identique aux patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren. Ils en ont conclu que la maladie de Mikulicz et le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) étaient la même entité.

II.3. Epidémiologie

Le syndrome de Gougerot-Sjögren primaire est, après la polyarthrite rhumatoïde, la maladie systémique auto-immune la plus fréquente en France avec une prévalence de 100 à 500 cas pour 100 000 habitants. [18]

On estime qu'il y a entre 1 et 3 % de la population générale touchée par le syndrome de Gougerot-Sjögren. De par son hétérogénéité et souvent par ses

manifestations cliniques non spécifiques, la maladie reste non diagnostiquée dans la moitié des cas. Une erreur de diagnostic est assez courante, les symptômes sont souvent vagues et peuvent, dans certains cas, être attribués par erreur à d'autres maladies ou à certaines médications suivies par le patient.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren primaire touche essentiellement des femmes avec un ratio de 9 : 1 (femmes : hommes). De plus, il peut survenir à tout âge, il reste le plus souvent rencontré chez des femmes ménopausées entre 40 et 60 ans. [19] [15]

Le syndrome de Gougerot-Sjögren a une distribution universelle et dans un pays comme les Etats-Unis, la maladie atteint aussi bien les caucasiens, les africains que les hispaniques. [20]

L'incidence et la prévalence du syndrome de Gougerot-Sjögren sont difficiles à établir étant donné la diversité des critères utilisés.

Selon l'âge de la population étudiée et les critères de classification utilisés, la prévalence du syndrome varie entre 0,02 et 6 %.

II.4. Classification

II.4.1. Le Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif

Le SGS est dit « primitif » ou « primaire » lorsqu'il engendre une sécheresse oculaire et/ou buccale sans maladie auto-immune associée.

Pour être posé, le diagnostic de SGS primitif nécessite l'existence de symptômes de sécheresse buccale et oculaire, ainsi que soit la présence d'une infiltration lymphocytaire des glandes salivaires accessoires obtenues par biopsie, soit la présence d'auto-anticorps (anti SSA ou anti SSB).

Le syndrome primaire constitue un large spectre clinique allant de l'atteinte exocrine isolée à la maladie systémique, avec des manifestations extra-glandulaires variées et nombreuses (pouvant intéresser les reins, les voies respiratoires, les articulations, le système digestif...).

La distinction entre le primitif et le secondaire est importante du fait que l'on observe plus fréquemment le développement d'un lymphome dans les cas de syndrome primitif. [15]

II.4.2. Le Syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire

Le SGS est dit « secondaire » lorsqu'à la xérophtalmie et à la xérostomie s'adjoit une autre maladie auto-immune générale.

Le SGS secondaire est objectivé par :

- la présence d'une autre maladie auto-immune associée,
- des symptômes de sécheresse buccale et oculaire,
- un élément objectif de l'atteinte oculaire ou salivaire.

Contrairement au syndrome de Gougerot-Sjögren primaire, la présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB n'est pas essentielle pour poser le diagnostic de SGS secondaire.

Parmi les maladies associées, la polyarthrite rhumatoïde est la plus communément observée en association avec un syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire. Cependant la sclérodermie, la polymyosite, le lupus ou la cirrhose biliaire primitive sont possibles. [15]

Généralement, le SGS secondaire se caractérise par une moindre fréquence des atteintes viscérales et de la vascularite par rapport au SGS primitif. En outre, l'atteinte pulmonaire serait plus fréquente et plus sévère dans le secondaire.

Ces caractéristiques semblent varier en fonction de la maladie associée.

Ainsi, lorsque le SGS est associé à la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome sec est moins sévère et les anticorps anti-SSA et anti-SSB sont moins fréquents que dans le primitif.

A l'inverse, quand il est associé au lupus ou à la sclérodermie, le tableau clinique et sérologique du SGS est comparable à celui du SGS primitif.

La physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire serait différente de celle du primitif. La suspicion de syndrome de Gougerot-Sjögren doit entraîner une recherche des anticorps anti-SSA et anti-SSB qui sont habituellement découverts devant l'existence d'anticorps antinucléaires.

Il faut néanmoins savoir que des anticorps anti-SSA peuvent être présents en l'absence d'anticorps antinucléaires. Ainsi on utilise des substrats spécifiques pour leur recherche.

L'anticorps anti-syndrome de Sjögren B est le plus caractéristique du syndrome de Gougerot-Sjögren.

II.4.3. Critères de classification

Il n'y a pas de critère de diagnostic unique spécifique du syndrome de Gougerot-Sjögren. [21]

Dans la littérature, cinq ensembles de critères sont retrouvés. Ils associent des symptômes oculaires et buccaux subjectifs et des critères objectifs tels que la production de salive et de larmes, des valeurs de biologie sanguine, des examens radiologiques et/ou des données histologiques.

Premièrement, les critères de Copenhague de Manthorpe en 1986 donnent la primauté au syndrome sec mais ne tiennent pas compte de la composante « maladies associées » et donc ne permettent pas vraiment de différencier un syndrome de Gougerot-Sjögren véritable d'un syndrome sec d'une autre origine. [22]

Ensuite il y a eu les critères californiens de Fox et San Diego en 1944. Leur rigueur extrême conduit à rejeter des patients porteurs d'authentique syndrome de Gougerot-Sjögren. [23] Ils accordent une grande importance aux signes fonctionnels de xérostomie. Ce système est le plus utilisé dans les publications d'origine anglo-américaine.

Les critères européens de Vitali établis en 1993 accordent également une place importante aux signes fonctionnels. [24] Comme le système de Fox, l'histologie des glandes salivaires représente un critère à lui seul.

En 1986, Skopouli, définit les critères diagnostiques de Grèce pour différencier le syndrome de Gougerot-Sjögren primaire du secondaire et Homma M pose les critères de classification du Japon. [25] [26]

Tous les patients doivent avoir une sécheresse oculaire ou buccale subjective.

Pour finir, en 2002, un groupe de consensus américano-européen a soumis des critères de classification européens modifiés. Ceux-ci reposent sur les critères de classification européens de 1993. [24] [27]

1. Symptômes oculaires	<p>Une réponse positive à au moins une des 3 questions suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. avez-vous eu les yeux secs de façon quotidienne gênante et persistante depuis plus de 3 mois ? 2. avez-vous la sensation récidivante d'avoir du sable ou du gravier dans les yeux ? 3. utilisez-vous des larmes artificielles plus de 3 fois par jour ?
2. Symptômes buccaux	<p>Une réponse positive à au moins une des 3 questions suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. avez-vous eu quotidiennement une sensation de bouche sèche depuis plus de 3 mois ? 2. avez-vous eu à l'âge adulte un gonflement des glandes salivaires persistant ou récidivant ? 3. utilisez-vous souvent des liquides pour vous aider à avaler les aliments secs ?
3. Signes oculaires : atteinte oculaire objective et évidente définie par un résultat positif à au moins un des 2 tests suivants :	<ol style="list-style-type: none"> 1. Test de Schirmer, sans anesthésie (< ou = à 5 mm en 5 minutes) 2. Score de Rose de Bengale (> ou = à 4 selon le score Van Bijsterveld)
4. Données histopathologiques : score focal > ou = à 1 à la biopsie des glandes salivaires mineures	<p>Un foyer est défini par l'agglomération d'au moins 50 cellules mononuclées. Le score focal est défini par le nombre de foyers sur 4 mm de tissu glandulaire.</p>
5. Atteinte des glandes salivaires : atteinte objective et évidente des glandes salivaires définie par au moins un test positif parmi les 3 tests suivants :	<ol style="list-style-type: none"> 1. Scintigraphie salivaire 2. Sialographie des parotides 3. Débit salivaire sans stimulation (< 1,5 ml en 15 minutes)
6. Autoanticorps : présence d'au moins un type des anticorps sériques suivants :	<ol style="list-style-type: none"> 1. anti-SSA 2. anti-SSB

Tableau 2: Critères de classification issus du consensus américano-européen. [27]

Il n'existe pas de critère de diagnostic ou de classification uniformément accepté. Les critères européens et californiens sont les plus employés.

La positivité de l'histologie des glandes salivaires accessoires et/ou des auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB est obligatoire pour poser le diagnostic.

II.5. Etiologies

Bien que l'étiologie du syndrome de Gougerot-Sjögren reste inconnue, la susceptibilité à ce syndrome peut être attribuée à l'interaction entre les facteurs génétiques, environnementaux et hormonaux. [28]

II.5.1. Les facteurs viraux

Il a été mis en évidence l'implication du cytomégalovirus dans le développement de symptômes du syndrome de Gougerot-Sjögren. [29]

A travers la création d'auto-anticorps suite à un mimétisme moléculaire, d'autres virus sont potentiellement impliqués : [30]

- Le virus Epstein-Barr : il pourrait jouer un rôle dans la prolifération lymphoïde salivaire, mais sa présence pourrait aussi n'être que fortuite à la destruction de la glande par un autre mécanisme.

- Les rétrovirus : l'idée d'une possible association entre les deux vient de l'observation de malades infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou par le virus HTLV-I, qui manifestaient des anomalies cliniques et histologiques très semblables à ce qu'on peut observer dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, mais jamais liées à la présence d'auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB. [29] Dans certains cas, le VIH a été associé à une inflammation des glandes salivaires, concourant à la présence de symptômes similaires au syndrome de Gougerot-Sjögren tels que la xérostomie et la réduction du flux salivaire. [31]

- Le virus de l'hépatite C (VHC) : il s'observe dans la salive de la moitié des patients ayant une virémie plasmatique positive. Un infiltrat lymphoïde salivaire semblable à celui observé dans le syndrome de Gougerot-Sjögren a été mis en évidence chez la moitié des porteurs d'une hépatite C chronique, mais jamais raccordé à la présence d'auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB. [32]

D'après le consensus américano-européen, le VHC induirait des symptômes similaires au syndrome de Gougerot-Sjögren mais ne causerait pas le syndrome. [27]

II.5.2. Les facteurs immuno-génétiques

La stimulation du système immunitaire chronique est au centre de la physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren. Les lymphocytes B et T sont impliqués. Le modèle étiopathogénique auto-immun du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif est fondé sur l'existence d'un système immunitaire altéré incapable de discriminer les molécules du soi et les molécules étrangères. [33]

Dans les glandes salivaires, on observe un infiltrat lymphoïde considérable caractérisé par une importante proportion de lymphocytes T. La population lymphocytaire de cet infiltrat est composée en majorité de lymphocytes régulateurs CD4+ et lors du syndrome de Gougerot-Sjögren, les LTCD4+ subissent une activation accrue et contribuent à la destruction cellulaire.

Au sein de l'infiltrat lymphoïde constaté dans les biopsies de glandes salivaires lésées, les lymphocytes B ne constituent, la plupart du temps, que 5 à 20 % de la population lymphocytaire et sont le plus souvent activés. Les lymphocytes BCD5+ sont en quantité anormalement élevée et seraient susceptibles d'être à l'origine de la dégénérescence lymphomateuse constatée chez 5 à 10% des patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren.

De plus, un rôle essentiel est attribué aux cellules épithéliales dans l'étiopathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren. [34]

La cellule épithéliale des glandes salivaires et lacrymales est la cellule cible des réactions immuno-inflammatoires. Elle est atteinte précocement au cours de la maladie. La présence anormale de molécules de classe II (intervenant dans les phénomènes de défenses immunitaires) à la surface des cellules épithéliales permet une communication directe avec les lymphocytes TCD4+. La cellule épithéliale devient ainsi capable d'accomplir la présentation de l'antigène aux lymphocytes T activés.

Lors du syndrome de Gougerot-Sjögren, il y a une production importante d'anticorps dans les glandes salivaires, notamment des anticorps non spécifiques comprenant le facteur rhumatoïde, les anticorps antinucléaires et les anticorps anti Ro/SSA (anti-Ro) et anti La/SSB (anti-La). [16] Les protéines Ro/SSA et La/SSB évoluent en auto-antigènes. La combinaison d'une part de ces auto-antigènes avec des molécules de classe II du système HLA à la surface des cellules épithéliales et des lymphocytes T activés soutiendrait une réaction auto-immune mais aussi des dégradations tissulaires.

Il est probable que les cytokines (médiateurs de l'inflammation) soient impliquées dans la dérégulation immunitaire observée dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. Elles sont retrouvées en d'importantes quantités lors de biopsies des glandes salivaires atteintes. Les interférons α joueraient un rôle important dans l'expression des molécules HLA de classe II à la surface cellulaire et dans la présentation de l'auto-antigène. L'expression de nombreuses autres cytokines (IL1- α , IL1- β , IL-2, IL-4, IL-6 et TNF- α ...) produites par les cellules T sont également augmentées chez les patients atteints du syndrome. Cependant, leur implication dans le syndrome de Gougerot-Sjögren est incertaine. [35]

II.5.3. Le facteur génétique

Une prédisposition génétique au syndrome de Gougerot-Sjögren a été suggérée. [36]

Le modèle étiopathogénique auto-immun du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif repose sur l'existence d'un système immunitaire altéré incapable de différencier les molécules du soi à celles étrangères. [30]

Sur un terrain génétiquement prédisposé et sous l'influence des facteurs environnementaux, il s'initierait un processus auto-immunitaire à partir de l'expression d'auto-antigènes à la surface des cellules épithéliales des glandes salivaires lésées. Ces protéines, associées à des molécules de classe II HLA, provoqueraient l'activation des lymphocytes T régulateurs et des lymphocytes B. Cette activation entraînerait ainsi une destruction tissulaire locale et les manifestations exocrines constatées lors d'un syndrome de Gougerot-Sjögren. [37]

C'est alors qu'une prédisposition familiale à la maladie augmente le risque de développer ce syndrome en comparaison à la population générale. Le développement du syndrome chez des jumeaux le soutient. [38]

II.5.4. Les facteurs hormonaux

La proportion de femmes atteintes par le syndrome de Gougerot-Sjögren par rapport aux hommes suggère que les hormones sexuelles sont impliquées dans le développement du syndrome.

En effet, l'œstrogène est un stimulateur du système immunitaire. Cette hormone sexuelle joue un rôle dans le développement des lymphocytes, la différenciation, la prolifération, la présentation de l'antigène, la production de cytokine et d'anticorps et stimule les lymphocytes B afin d'augmenter la production d'anticorps.

De plus, après la ménopause, le taux d'œstrogène chute, cette période de la vie des femmes correspond au moment où elles sont plus à même de développer le syndrome de Gougerot-Sjögren.

L'œstrogène semble protéger les cellules glandulaires acineuses sécrétoires contre l'apoptose tandis que le manque d'œstrogène au cours de la ménopause mène à l'augmentation de l'apoptose spécifique des cellules exocrines. Inversement, l'hormone masculine (la testostérone) est transformée dans les

glandes exocrines en dihydrotestostérone (DHT) qui est antiapoptotique est protégé contre l'apoptose des cellules acineuses. Les femmes en déficience d'œstrogènes ont besoin de produire la déhydroépiandrostérone (DHEA) dans les glandes surrénales et de la transformer en DHT dans les glandes exocrines. Dans le SGS, ces mécanismes sont dérangés de sorte que les changements hormonaux contribuent à l'apoptose anormale des cellules sécrétoires acineuses. [28]

De même, la prolactine, hormone pro-inflammatoire, est un stimulateur du système immunitaire. Elle stimule les cellules T, induit l'expression des récepteurs aux interleukines-2 et produit des anticorps.

Certains articles relatent que le couple œstrogène/prolactine pourrait intervenir sur la réponse immunitaire et donc jouer un rôle dans le développement du syndrome de Gougerot-Sjögren. [39] Les malades atteints d'un SGS primitif ont une augmentation modérée du taux de prolactine. [40]

II.6. Diagnostic

Bien que souvent insaisissable, un diagnostic précoce et précis du syndrome de Gougerot-Sjögren peut aider à prévenir ou assurer un traitement au moment opportun de la plupart des complications des maladies associées. Par exemple, la restauration précoce de la fonction salivaire peut soulager les symptômes de la sécheresse buccale et peut prévenir ou ralentir la progression des complications orales du syndrome, y compris les caries dentaires, la candidose buccale, et la maladie parodontale.

L'œil sec non traité peut entraîner une perforation de la cornée chez les patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren, qui peut mener à la perte de l'œil.

Un diagnostic précoce va contribuer au traitement des complications systémiques graves telles que le lymphome malin et la maladie pulmonaire interstitielle. En outre, un retard dans le diagnostic peut affecter le bien-être psychologique du patient en raison de l'anxiété qui accompagne une maladie non diagnostiquée.

Un diagnostic approprié du syndrome de Gougerot-Sjögren dépend de l'observation de ses manifestations cliniques, de l'élimination des diagnostics différentiels, primaire et secondaire. Par exemple, l'hypertrophie récurrente de la parotide est plus souvent retrouvée chez les patients avec un syndrome primitif que chez les patients avec une polyarthrite rhumatoïde associée. De plus, le lymphome, le purpura, le phénomène de Reynaud, l'atteinte rénale et la myosite se produisent plus souvent chez les patients atteints d'un syndrome primaire que chez les patients ayant un syndrome associé à la polyarthrite rhumatoïde.

II.6.1. Les critères diagnostiques

Bien que la biopsie des glandes salivaires mineures ait traditionnellement été considérée comme le « gold standard » pour le diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren, de nouveaux critères permettent de ne pas nécessairement effectuer cette procédure. [41]

Le comité de consensus américano-européen a mis en place des critères qui présentent environ 95% de sensibilité et de spécificité pour le syndrome de Gougerot-Sjögren.

Ces critères comprennent la présence de manifestations de sécheresse subjectives et objectives, des anticorps à Ro/SS-A, des antigènes La/SS-B, et les résultats histopathologiques caractéristiques dans les glandes salivaires. Sur les six critères donnés dans le tableau n°3, quatre doivent être présents pour établir un diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren, avec au moins un critère correspondant à une mesure objective (soit l'examen histopathologique, soit le dépistage d'anticorps).

L'utilisation des critères européens modifiés devrait aider au diagnostic précoce et précis, ils seront probablement utilisés pour définir les patients admissibles dans les essais thérapeutiques futurs.

II.6.2. Les méthodes de diagnostic

L'évaluation de l'atteinte oculaire et buccale est essentielle pour le diagnostic précis du syndrome de Gougerot-Sjögren.

- Le test de Schirmer mesure quantitativement la fonction lacrymale. On place un papier filtre dans le sac conjonctival inférieur pendant 5 minutes, si on a moins de 5 mm du papier imprégné de larme, le test est positif.



Figure 6 : Le test de Schirmer. [15]

- Le test au rose de Bengale : le rose de Bengale est un colorant qui a une affinité pour les cellules épithéliales mortes ou dévitalisées ; il permet de visualiser les zones de l'épithélium conjonctival ou cornéen dévitalisées caractéristiques de la xérophtalmie. Il consiste à instiller une goutte de rose de Bengale (0,5 à 1 Vo) dans le cul-de-sac conjonctival de chaque œil puis à laver. Le rose de Bengale imprègne les cellules kératinisées qui apparaissent alors à la lampe à fente comme une multitude de petits points roses au niveau de la conjonctive ou de la cornée. L'inconvénient majeur du test au rose de Bengale est son caractère légèrement douloureux. De ce fait, il a été volontiers remplacé par le test au vert de lissamine, qui possède les mêmes propriétés que le rose de Bengale, mais à l'avantage de ne pas entraîner d'irritation oculaire. [18]

- La sialométrie [1.6.3.1] : à elle seule, elle ne fait pas de distinction entre les causes de la xérostomie.

- La sialographie conventionnelle repose sur l'injection d'un produit de contraste iodé (le Lipiodol ultra-fluide®) dans le canal excréteur de la glande submandibulaire ou de la parotide et la prise de clichés radiographiques en cours de remplissage et après évacuation du produit. [2] [42] La persistance du lipiodol au-delà d'une heure indique une atteinte de la sécrétion salivaire. C'est un examen facile à réaliser et qui montre d'excellentes images des glandes salivaires pour un coût raisonnable. [2] [42] Les patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren montrent des dilatations acinaires à des sténoses (plus tardives) des canaux salivaires principaux sur sialographie, avec une rétention marquée de produit de contraste. [43]

La classification chronologique de Blatt en 1964 décrit 4 stades :

 - le stade ponctué, les acini sont inférieurs à 1mm,
 - le stade globulaire, la taille des acini varie de 1 à 2 mm,
 - le stade cavitaire, les acini confluent et sont supérieurs à 2mm,
 - le stade ultime, il y a destruction du parenchyme glandulaire. [44]

- La scintigraphie a pour but de vérifier le fonctionnement des glandes salivaires. L'examen consiste en l'injection dans le canal excréteur de la glande d'un radio-isotope à demi-vie très courte, le technetium 99m pertechnétate, et d'étudier sa fixation et sa distribution dans la cavité orale. Les conclusions scintigraphiques chez les patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren comprennent l'absorption de technetium 99m et une diminution de sa libération. L'ampleur de la diminution est parallèle au degré de débit salivaire.

- La sialographie par résonance magnétique (sialo-IRM) permet de visualiser le parenchyme salivaire et extra salivaire ainsi que les canaux salivaires sans recourir à leur cathétérisme. Il n'a pas d'injection de produit de contraste, c'est une technique indolore et non irradiante. Cependant son coût et son accessibilité sont des inconvénients majeurs.

- La biopsie des glandes salivaires accessoires reste un test hautement spécifique pour la composante salivaire du syndrome de Gougerot-Sjögren. Quand elle est réalisée correctement, elle est peu douloureuse, et la cicatrisation est rapide. Elle consiste en l'incision de la face buccale de la lèvre inférieure sous l'épithélium qui permet le prélèvement de 6 à 10 glandes salivaires accessoires. La caractéristique histopathologique du SGS est la sialadénite lymphocytaire focale. Elle est définie comme la présence au sein de l'échantillon de plusieurs agrégats denses (50 lymphocytes minimum) dans les zones péri-vasculaires ou péri-canaliaires. Les patients dont la plainte principale est la persistance du gonflement de la glande parotide peuvent avoir une biopsie de la parotide substituée à une biopsie salivaire si le lymphome est suspecté. La biopsie parotidienne est un examen sûr et efficace pour le diagnostic du SGS, l'incision se fait un centimètre en arrière du lobe de l'oreille, les tissus sont disséqués pour arriver au fascia de la glande parotide, et enfin au parenchyme salivaire. [2] [44]

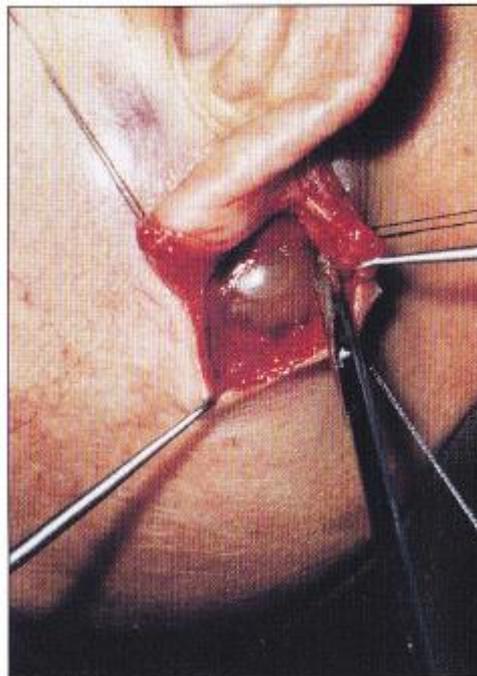


Figure 7 : Incision lors de la biopsie de la glande parotide. [15]

- Les tests sérologiques : environ 80% des patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren, présentent une hypergammaglobulinémie diffuse. Plusieurs auto-anticorps parmi les immunoglobulines (facteurs rhumatoïdes, les anticorps antinucléaires et les anticorps des antigènes Ro / SS-A, La / SS-B et anti-Ro / SS-A) ne sont pas spécifiques du syndrome de Gougerot-Sjögren et sont présents dans d'autres maladies auto-immunes, en particulier pour le lupus érythémateux disséminé (LED). [45] Cependant, les patients atteints de LED qui ont des anticorps anti-La / SS-B ont généralement le syndrome de Gougerot-Sjögren. Chez environ 20% des patients souffrants de ce syndrome, les cryoglobulines sont présentes et sont constituées d'immunoglobulines monoclonales IgMκ cryoprécipitables qui ont une activité de facteur rhumatoïde.
- L'échodoppler est une imagerie anatomique et fonctionnelle. Il est reproductible et peu coûteux, l'examen dure dix à quinze minutes, il n'y a pas de contre-indication. On regarde la taille des glandes salivaires et l'homogénéité des tissus.
- L'échographie : les informations diagnostiques fournies par les ultrasons sont comparables à la biopsie des glandes salivaires accessoires. Cette méthode est cependant moins chère et non invasive. [46] Dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, l'image obtenue est nommée « sel et poivre » du fait des infiltrats lymphocytaires hypo échogènes et des conduits salivaires dilatés entourés d'infiltrats salivaires denses. [44] Le parenchyme salivaire apparaît inhomogène.

II.6.3. Le diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du syndrome de Gougerot-Sjögren comprend les conditions et les médications qui peuvent induire la kératoconjonctivite sèche, la xérostomie et l'élargissement de la glande parotide.

La xérostomie peut être provoquée par l'amylose, le diabète sucré, la sarcoïdose, le syndrome de Gougerot-Sjögren, les infections virales, un traumatisme ou par irradiation ou encore peut être psychogène.

Certains médicaments peuvent induire une xérostomie, y compris les antihypertenseurs, les parasympholytiques et les agents psychothérapeutiques.

Les yeux secs peuvent être causés par l'amylose, l'inflammation (blépharite chronique ou conjonctivite, pemphigoïde ou le syndrome de Stevens-Johnson), le syndrome de Gougerot-Sjögren, des conditions neurologiques qui altèrent la paupière ou la fonction des glandes lacrymales, la sarcoïdose, la toxicité (brûlures ou des médicaments), et bien d'autres encore comme l'hypovitaminose A, les cicatrices de paupières ou traumatismes.

L'hypertrophie bilatérale de la parotide peut être le résultat de troubles endocriniens (acromégalie ou hypofonction gonadique), de maladies métaboliques (pancréatite chronique, diabète sucré, cirrhose hépatique), du syndrome de Gougerot-Sjögren ou des infections virales (virus de l'immunodéficience humaine, l'hépatite C, les oreillons).

Lorsque la kératoconjonctivite sèche ou xérostomie est isolée, il est nécessaire d'exclure les causes potentielles, telles que les troubles de carence ou des médicaments ainsi que les conditions médicales, telles que l'infection, les endocrinopathies ou les maladies dégénératives.

Le diagnostic différentiel est particulièrement important pour la thérapeutique des manifestations systémiques du syndrome de Gougerot-Sjögren. Différencier le syndrome de Gougerot-Sjögren des rhumatismes articulaires, du lupus érythémateux disséminé, de la sclérodermie et d'autres troubles rhumatismaux peut être problématique, puisque toutes ces maladies peuvent commencer avec des manifestations non spécifiques telles que des arthralgies, des myalgies, une faible fièvre et un phénomène de Raynaud. Il est également important d'exclure d'autres troubles systémiques qui peuvent affecter les glandes exocrines tels que la sarcoïdose, l'amylose, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et le lymphome.

Le but est d'éliminer les possibilités de diagnostic différentiel et de documenter les caractéristiques clés du syndrome de Gougerot-Sjögren. Un bilan complet implique souvent la coordination de plusieurs spécialistes, en plus du rhumatologue, pour évaluer les yeux, la cavité buccale, la tête et le cou.

III. Les manifestations cliniques du syndrome de Gougerot-Sjögren

III.1. Les manifestations oculaires

La sécheresse oculaire est la manifestation oculaire la plus éminente du syndrome de Gougerot-Sjögren. Les symptômes peuvent inclure des démangeaisons, des sensations d'œil graveleux, des douleurs tout en ayant une apparence normale de l'œil. Les plaintes oculaires peuvent être dues à un érythème, une photosensibilité, une fatigue oculaire, une diminution de l'acuité visuelle et une décharge dans les yeux. Les symptômes peuvent être exacerbés par le faible taux d'humidité de l'air dans les climats secs, par l'exposition à la fumée de cigarette et par les effets des drogues anticholinergiques. Des sécrétions épaisses peuvent s'accumuler le long de l'angle interne de l'œil. Du fait de la diminution du film lacrymal, il peut y avoir de petites érosions superficielles de l'épithélium cornéen, et dans les cas graves, une kératite filamenteuse marquée par des filaments de mucus qui adhèrent aux zones endommagées de la surface de la cornée. Une conjonctivite due à une infection au staphylococcus aureus peut également survenir. L'élargissement des glandes lacrymales est rare. Les complications oculaires peuvent inclure des ulcérations, une opacification et plus rarement une perforation de la cornée.

III.2. Les manifestations orales

La xérostomie est l'une des manifestations glandulaires les plus fréquentes du SGS primaire, observée chez plus de 90% des patients atteints de ce syndrome. [15] Elle se manifeste parfois par une sécheresse de la bouche, une gêne lors de la mastication ou de la déglutition. A un stade avancé, les patients se plaignent d'une sensation de brûlure de la langue, de fissurations ou d'ulcérations de la bouche ou des lèvres et de problèmes dentaires, en particulier de caries, d'usure précoce et chute des amalgames aboutissant à la perte progressive des dents.



Figure 8 : Syndrome de Gougerot-Sjögren : langue sèche, exfoliée, d'aspect lobulé et cérébriforme. [47]



Figure 9 : Syndrome de Gougerot-Sjögren : Xérostomie majeure, caries dentaires, enduit fuligineux sur le palais et le voile. [47]

III.3. L'atteinte cutanée

Elles sont considérées comme l'une des manifestations extra-glandulaires les plus caractéristiques du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Il est décrit dans la littérature un large éventail de lésions cutanées chez les patients souffrant du syndrome de Gougerot-Sjögren primaire. [32] En dehors de la xérose cutanée présente chez 60% des patients, elles comprennent le purpura dont la fréquence est estimée entre 6 et 30 %. [15] De plus, une vascularite est détectée chez 10 % des patients touchés par le syndrome. La principale caractéristique du syndrome de Gougerot-Sjögren associé aux vascularites cutanées dans cette étude était la prédominance de la petite vascularite par rapport aux moyennes. D'autres auteurs ont montré l'association de purpura cutané avec le développement de lymphome et la mortalité. Ces études montrent l'importance clinique des vascularites cutanées dans le pronostic et les résultats cliniques des patients souffrant de syndrome de Gougerot-Sjögren primaire. Les vascularites les plus caractéristiques sont polycycliques ou photosensibles. Chez la femme, il existe dans 10 à 30 % des cas, un syndrome sec vaginal et vulvaire responsable du prurit local et de dyspareunie (douleur ressentie par la femme lors des rapports sexuels sans qu'il se produise de contracture vaginale). [15]

III.4. L'atteinte pulmonaire

Des manifestations broncho-pulmonaires sont rapportées dans 10 à 30 % des cas. [15] Elles peuvent se manifester cliniquement par une atteinte trachéo-bronchique avec des symptômes de bronchite chronique, des bronchites à répétition ou de bronchiolite oblitérante. L'atteinte parenchymateuse pulmonaire, asymptomatique ou révélée par une dyspnée ou une toux sèche, se présente radiologiquement par une atteinte interstitielle pouvant évoluer vers une fibrose interstitielle diffuse. Bien que les troubles pulmonaires apparaissent généralement au début du syndrome de Gougerot-Sjögren, la plupart des patients ne développe pas une maladie pulmonaire progressive. Les épanchements pleuraux liquidiens sont rares, l'hypertension artérielle pulmonaire exceptionnelle. [15]

III.5. L'atteinte vasculaire

Le phénomène de Raynaud (acrosyndrome vasculaire paroxystique habituellement déclenché par le froid [48]) est probablement la caractéristique vasculaire la plus courante observée dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primaire, avec une prévalence de 13 %. La signification clinique de phénomène de Raynaud chez les patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren primaire est double. D'une part, le phénomène de Raynaud peut être le premier trait observé chez certains patients, suggérant un diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren primaire. D'autre part, le phénomène de Raynaud peut identifier un sous ensemble spécifique de patients ayant des marqueurs immunologiques positifs suggestifs de la sclérose systémique. [32] Dans ce dernier groupe, une recherche spécifique pour les anticentromères doit être effectuée, en particulier lorsque des titres élevés d'anticorps antinucléaires avec des anticorps négatifs anti-Ro/La sont présents. Ces patients doivent être considérés comme ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren associé à la sclérodermie plutôt qu'un syndrome de Gougerot-Sjögren « secondaire » à la sclérodermie. [34]

III.6. L'atteinte rénale

Une atteinte rénale peut être présente, le plus souvent sous la forme d'une tubulopathie chez 20% des patients ou plus exceptionnellement d'une néphropathie glomérulaire avec ou sans cryoglobuline. [15]

Ces deux types d'atteinte rénale liés au syndrome de Gougerot-Sjögren (glomérulaire et tubulaire) ont d'importantes conséquences pathogéniques, cliniques et pronostiques. La néphrite tubulo-interstitielle est considérée comme un épithélium tubulaire spécifique qui est trouvé généralement chez les jeunes patients et se caractérise par une situation clinique indolore sans développement d'une insuffisance rénale. En revanche, la glomérulonéphrite devrait être considérée comme une manifestation extra-épithéliale sévère étroitement liée à la cryoglobulinémie et à l'hypocomplémentémie apparaissant tard dans la maladie de Gougerot-Sjögren primitive et associée à une morbidité plus élevée ainsi qu'à une mortalité. Une biopsie rénale n'est probablement pas nécessaire

chez les patients présentant une néphrite tubulointerstitielle suspectée tandis que ceux avec une glomérulonéphrite nécessitent un diagnostic précoce et une prise en charge thérapeutique. [49]

III.7. L'atteinte neurologique

Les atteintes du système nerveux périphérique sont rapportées chez près de 20% des patients. [50] Elles comprennent par ordre de fréquence décroissante des neuropathies sensitives douloureuses pures, des neuropathies sensitivomotrices, des neuropathies végétatives, des neuropathies ataxiantes et plus rarement des polyradiculonévrites chroniques.

La neuropathie sensorielle pure (NSP) est considérée comme une complication neurologique caractéristique du syndrome de Gougerot-Sjögren primaire.

Cliniquement la NSP répond mal au traitement par des corticostéroïdes ou des immunosuppresseurs mais on observe souvent une stabilisation de la maladie (spontanée ou après traitement) pendant de très longues périodes.

Les atteintes des paires crâniennes comprennent essentiellement des névralgies trigéminées. Dans un contexte de douleurs neuropathiques à électromyogramme des membres inférieurs normal, avec ou sans atteinte des membres supérieurs, une neuropathie touchant les petites fibres nerveuses doit être évoquée et éliminée. [51]

Les manifestations neurologiques centrales, polymorphes dans leur présentation clinique, sont rapportées chez moins de 10% des patients. Elles incluent des lésions cérébrales focales, des myélites et des troubles neuropsychiatriques. Elles peuvent dans certains cas faire évoquer une sclérose en plaques surtout en présence de lésions multiples de la substance blanche avec ou sans névrite optique rétrobulbaire. [52]

III.8. L'atteinte musculaire et articulaire

Les myalgies sont fréquemment observées au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren, pouvant concerner près d'un tiers des patients. Dans un certain nombre de cas, le diagnostic de fibromyalgie peut être porté avec ou sans syndrome de fatigue chronique. Des atteintes inflammatoires musculaires sont plus rarement rapportées et doivent être objectivées par une preuve histologique. [15]

Les manifestations articulaires sont très fréquentes au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren, puisqu'elles sont signalées chez près de trois quarts des patients. Il s'agit habituellement d'arthralgies isolées, sans manifestations objectives. Les arthrites distales sont plus rares ; elles se distinguent habituellement de la polyarthrite rhumatoïde par l'absence d'érosions articulaires. [15]

III.9. La perte d'audition

La perte auditive neurosensorielle est retrouvée chez un tiers des patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren primaire. Une association avec les variables immunologiques tels que les anticorps antiphospholipides est suggérée. Cette perte d'audition touche préférentiellement les hautes fréquences. [53] Il n'y a pas de recommandations spécifiques sur la gestion clinique de la perte d'audition neurosensorielle associée au syndrome de Gougerot-Sjögren, même si une approche similaire à celle appliquée dans les pertes d'audition neurosensorielles auto-immunes est suggérée.

III.10. Les anomalies hématologiques

Les signes biologiques les plus habituels sont la présence d'une élévation de la vitesse de sédimentation, en rapport avec une hypergammaglobulinémie polyclonale présente chez près de 60 % des patients. [15] L'anémie est rare, pouvant être en rapport avec une hémolyse auto-immune. Une leucopénie est retrouvée chez 30% des patients souffrant du syndrome de Gougerot-Sjögren.

Ces anomalies hématologiques sont souvent asymptomatiques, mais certaines peuvent présenter des symptômes comme l'anémie hémolytique. La prévalence élevée des anomalies hématologiques chez les patients souffrant du syndrome de Gougerot-Sjögren primaire et la relation étroite avec les principales caractéristiques de ce syndrome font envisager une éventuelle révision des critères diagnostiques actuels. [49]

III.11. Le lymphome

Le syndrome de Gougerot-Sjögren primaire est la maladie auto-immune qui présente l'association la plus forte avec la survenue de lymphome non Hodgkiniens (LNH). La prévalence est estimée entre 5 et 15 % après dix années d'évolution, avec un risque relatif multiplié par environ 20 par rapport à la population générale. [54] La survenue d'un LNH est le facteur majeur de mortalité au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren.

Sur le plan histologique, il s'agit dans la grande majorité des cas de Lymphome non Hodgkinien de la zone marginale, les LNH de type MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) représentant près de 60% des cas avec des localisations parotidiennes, glandulaires salivaires, gastriques, pulmonaires, thymiques et exceptionnellement oculaires. [55] [56]

VI. Les thérapeutiques médicales symptomatiques et étiologiques

A l'heure actuelle, aucun traitement ne peut modifier l'évolution du syndrome de Gougerot-Sjögren. Le traitement est principalement symptomatique et est dirigé vers la reconnaissance et le traitement précoce des complications de la maladie. Il est généralement destiné à limiter les dégâts résultant de la kératoconjonctivite et de la xérostomie chronique. Les produits de substitution peuvent être efficaces pour les patients avec une atteinte légère ou modérée qui présentent une fonction résiduelle des cellules acineuses. [34] Le traitement étiologique sera orienté vers la composante inflammatoire ou dysimmunitaire dans le but de limiter les manifestations systémiques du syndrome de Gougerot-Sjögren. Cette prise en charge aspire d'avantage à stabiliser les malades ainsi qu'à limiter les conséquences fonctionnelles de la maladie qu'à la soigner.

VI.1. Les traitements symptomatiques de la xérophtalmie

Les substituts lacrymaux contribuent à humidifier l'œil et diminuer cette sensation désagréable d'œil sec, l'utilisation fréquente de ces substituts peut entraîner une irritation s'ils contiennent des conservateurs.

Des inserts de méthylcellulose peuvent être utilisés au plus long terme. Ils sont généralement réservés à l'usage nocturne en raison de leur potentiel à rendre la vision floue.

L'occlusion temporaire du canalicule lacrymal par l'insertion de bouchons en collagène ou en silicone, ou une occlusion permanente par électrocoagulation peuvent être utilisés pour bloquer le drainage des larmes et ainsi conserver les larmes existantes. L'humidité existante peut également être conservée par des lunettes avec chambres latérales. Ce dispositif est peu accepté par les patients. De plus les lentilles de contact souples peuvent être utiles mais présentent un risque d'infection.

Il faut éviter les solutions ophtalmiques contenant un corticostéroïde car ils peuvent induire des lésions de la cornée ou une infection. [34]

Le traitement de la blépharite ou de l'inflammation des glandes de Meibomis (complication de la sécheresse oculaire) se fait par un nettoyage des paupières avec des compresses chaudes et avec un antibiotique topique, si nécessaire.

Pour ne pas aggraver les symptômes de xérophtalmie, les patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren doivent éviter les lieux présentant un taux d'humidité bas (climatisation ou chauffage central). Le cas échéant, l'utilisation d'un humidificateur sera proposée pour pallier une humidité relative trop basse. Les patients ne devraient également pas fréquenter des milieux ventés, poussiéreux ou irritants, par exemple les endroits dits « fumeurs ». [17]

Stimulation de la sécrétion résiduelle	- pilocarpine (Salagen®) - céviméline (Evoxac®)
Substitution	Larmes artificielles, sans conservateurs de préférence
Autres	- acétylcystéine contre l'accumulation de mucus dans les yeux - agents disséminants : répartition de la couche aqueuse sur la surface oculaire - ciclosporine topique : diminution de l'inflammation et de la sécheresse oculaire - diquafosol : diminution de la xérophtalmie

Tableau 3 : Récapitulatif du traitement de la xérophtalmie [17]

VI.2. Les antipaludiques de synthèse

L'hydroxychloroquine (Plaquenil®), antimalarique de synthèse à action anti-inflammatoire, est une des molécules utilisées dans le cadre du traitement du syndrome de Gougerot-Sjögren, bien qu'elle soit indiquée dans un premier temps pour la polyarthrite rhumatoïde.

La posologie d'attaque correspond à une dose de 400 à 600 mg. En maintenance on est à 200 ou 400 mg.

Dans la littérature, l'hydroxychloroquine a prouvé son efficacité sur les anomalies biologiques du syndrome de Gougerot-Sjögren. En effet, Mariette et Kaplan observent une amélioration des signes biologiques, une diminution de la vitesse de sédimentation, de la concentration en immunoglobulines (Ig G et Ig M) ainsi qu'une baisse du taux d'interleukine 6 et de protéine C réactive. [57] [58]

En revanche, de nombreuses études mettent en question son efficacité sur les signes cliniques, notamment sur l'amélioration des flux salivaires et lacrymaux. [57]

VI.3. Les traitements anti-inflammatoires

La plupart des spécialistes estiment que les anti-inflammatoires stéroïdiens n'ont pas d'indication dans les formes habituelles du syndrome de Gougerot-Sjögren. Néanmoins, l'utilisation des anti-inflammatoires a été présentée pour traiter les désordres inflammatoires associés à une hyposialie chez les patients atteints d'une maladie auto-immune. Ainsi, la gravité de certaines arthromyalgies ou asthénie et leur insensibilité à d'autres thérapeutiques conduisent certains praticiens à la prescription de corticoïdes avec une posologie de 15 à 20 mg de Prednisone® tout en essayant de diminuer cette dernière le plus rapidement possible. [15] Les patients rapportent une amélioration subjective du syndrome. [59]

De plus, certains auteurs affirment que les corticoïdes possèdent une action inhibitrice sur la prolifération lymphocytaire. Ceci est contradictoire avec le rapport de Fox dans lequel les patients étudiés ne présentaient qu'une

amélioration subjective de la sensation de bouche sèche tandis que les marqueurs objectifs n'indiquaient pas d'augmentation du flux salivaire lors de traitement par anti-inflammatoire stéroïdiens ou non. [60]

VI.4. Les traitements biologiques immunosuppresseurs

VI.4.1. Les anti –TNF

Les agents anti-TNF- α (facteur de nécrose tumorale) n'ont pas leur place dans le traitement du SGS primaire. Une étude randomisée, en double aveugle, a été réalisée pour évaluer l'effet de l'infliximab (Rémicade®) dans cette indication. Cette étude n'a pas montré d'efficacité de l'infliximab dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primaire. [15] [61] [62]

Des études contrôlées, randomisées et en double aveugle ont été dirigés pour évaluer l'efficacité clinique de l'éta nercept (Enbrel®) et de l'interféron α , aboutissant à la même conclusion que pour l'infliximab, c'est-à-dire que ces substances ne montrent aucune efficacité clinique. [63] [64]

L'explication possible de l'échec thérapeutique des anti-TNF- α serait l'augmentation compensatoire d'autres familles de cytokines dont BAFF et INF- α qui semblent jouer un rôle clé dans la pathogenèse du SGS, leurs taux plasmatiques étant augmentés chez les patients atteints de ce syndrome. Ainsi, certains traitements sont aujourd'hui ciblés contre les INF- α qui stimulent la production de l'anticorps monoclonal BAFF. Ces traitements augmenteraient le flux salivaire non stimulé et la sécheresse orale selon Smith et al. [65]

VI.4.2. Rituximab (MabThera®)

Le rituximab est un des anticorps monoclonaux anti CD-20 (marqueur de surface des lymphocytes B qui serait responsable de leur activation et leur prolifération) utilisé dans de nombreuses maladies systémiques telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé et certains types de lymphomes. [66]

Les lymphocytes B sont détruits par différents mécanismes d'action du rituximab qui sont l'apoptose, la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC) et la cytotoxicité complément-dépendante (CDC).

Le rituximab est non seulement cytotoxique envers les lymphocytes B mais il inhibe leur prolifération.

Une étude a évalué l'efficacité et la tolérance de la déplétion de lymphocytes B dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primaire précoce et associé à un lymphome de MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue). [67] Les résultats ont montré une amélioration subjective des symptômes, que ce soit concernant la sécheresse buccale ou oculaire, la fatigue ou le questionnaire de qualité de vie.

Le rituximab a été estimé efficace chez 9 des 11 patients avec manifestations systémiques et une rémission totale est observée chez 4 lymphomes sur 5. [68]

Une étude inclut 17 patients, dont 8 ont reçu une perfusion de 1000 mg de rituximab deux fois à deux semaines d'intervalle, au début de l'étude. A six mois les auteurs observent une diminution significative de la fatigue chez les patients qui ont reçu le rituximab. [69]

Meijer et coll. ont également publié une étude sur l'efficacité du rituximab incluant 20 patients. Les auteurs observent, chez les patients qui ont reçu le rituximab, une amélioration significative de la fonction salivaire et lacrymale. Ils notent également une diminution significative du taux de facteur rhumatoïde, du degré de fatigue, ainsi qu'une diminution subjective de la xérophtalmie et de la xérostomie. [70] Certaines manifestations extra glandulaires ont diminué de manière significative dans le groupe rituximab (tendino-myalgies, vasculites), et d'autres ont montré une forte tendance à s'améliorer (phénomène de Raynaud, arthralgies).

VI.4.3. Epratuzumab

C'est un anticorps anti CD-22, proposé pour le traitement du syndrome de Gougerot-Sjögren. L'epratuzumab n'induit pas de déplétion des lymphocytes B, mais module leur activité. Une étude ouverte de phase I/II a évalué l'efficacité et la sécurité de l'epratuzumab chez 16 patients. [71]

Les paramètres pris en compte pour estimer l'efficacité de ce traitement étaient les fonctions salivaires et lacrymales, la fatigue, la vitesse de sédimentation et les immunoglobulines G. Une réponse clinique a été définie comme une amélioration de 20 % d'au moins deux de ces paramètres. Le taux de réponse a été de 53, 47 et 63 % à 10, 18 et 32 semaines, respectivement. Des améliorations significatives ont également été observées tant sur la fatigue que sur l'évaluation globale effectuée par les patients et les médecins.

VI.4.4. Belimumab (Benlysta®)

C'est un anticorps dirigé contre le BAFF (facteur activateur des cellules B). Il pourrait jouer un rôle intéressant dans le traitement du syndrome de Gougerot-Sjögren.

Le BAFF est une molécule essentielle à la maturation et à la survie des lymphocytes B. Elle participe probablement à la résistance à l'apoptose et pourrait promouvoir la survie et le développement de lymphocytes B immatures dans les glandes salivaires enflammées. Ceci implique un risque de prolifération monoclonale et de transformation maligne en lymphome non Hodgkinien ou en lymphome de type de MALT (Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses).

Le groupe de Mariette et coll. a démontré que le taux de BAFF est élevé dans le sérum des patients souffrant du syndrome de Gougerot-Sjögren, en particulier ceux avec une hypergammaglobulinémie et qu'il existe une corrélation entre le taux de BAFF et celui des autoanticorps circulants. [72]

V. Les thérapeutiques à visées bucco-dentaires

V.1. Prise en charge symptomatique

Le but est de restaurer le confort, le goût de la nourriture et donc la qualité de vie des patients atteints du SGS.

Si la destruction du parenchyme glandulaire est incomplète ou s'il s'agit d'une simple inhibition de la sécrétion salivaire, il n'y a donc pas de perte totale de la valeur fonctionnelle de ce parenchyme. Dans ce cas, il faut stimuler la faculté de réponse des glandes salivaires par des moyens mécaniques, gustatifs et pharmacologiques.

En revanche, si le parenchyme glandulaire est entièrement détruit, le recours à une thérapeutique palliative par des substituts salivaires est l'unique solution.

V.1.1. Stimulation par des moyens locaux

V.1.1.1. Stimulation mécanique

De nombreux auteurs ont rapproché la réduction de la mastication à l'atrophie des glandes salivaires. [31]

Il est préconisé d'augmenter le nombre de repas, il faut également inciter les patients à préférer une alimentation plus dure que leur alimentation semi-liquide. Il est également préconisé de prendre le temps de mastiquer le bol alimentaire.

De plus, en dehors des repas, la sécrétion salivaire de repos devra être maintenue par des éléments mécaniques tels que des noyaux d'olives, des bâtons de réglisse, des pâtes à mâcher, des chewing-gums sans sucre.

V.1.1.2. Stimulation gustative

L'hyposialie et la dysgueusie sont des causes de carences et de désordres nutritionnels chez les patients. Il est donc important de les éduquer pour qu'ils retrouvent une alimentation équilibrée et variée.

Pour les habitudes alimentaires, il faudra favoriser les aliments peu sucrés, frais et peu acides. Il est conseillé de joindre des corps gras (beurre, huiles) aux aliments et de boire des eaux plutôt pétillantes. Les patients devront privilégier les aliments crémeux, à fort contenu aqueux.

Il faudra éliminer toute alimentation épicée pouvant endommager les muqueuses fragiles. [73]

Les liquides froids sont préconisés à condition d'éviter le jus d'orange trop acide et trop sucré. Le café est à éviter également, ainsi que les boissons alcoolisées et la cigarette.

Il est nécessaire que les patients soient guidés sur l'alimentation qu'ils peuvent adopter et sur celle qu'ils doivent éviter. Souvent, ils relatent une modification dans la perception du goût des aliments qu'ils trouvent fades.

Les personnes âgées n'ont pas toujours une alimentation équilibrée qui doit être pondérée par un apport en vitamines B1, B2 et B6. [74]

Entre les repas, l'hydratation est essentielle, pour conserver un minimum de confort en hydratant les tissus.

La nuit, il est conseillé d'utiliser des humidificateurs pour lutter contre la sécheresse importante ressentie à ce moment et d'appliquer des crèmes sur les lèvres (produits à base de vitamines E sont bien tolérés).

Les bains de bouche alcoolisés ou tout autre produit source d'irritation et de sensibilités des muqueuses sont déconseillés.

Sucer des pastilles de vitamine C est conseillé car elle est capable de casser les liens entre les résidus cystéines des mucines salivaires, entraînant une réduction de la viscosité de la salive. Les pastilles de vitamine C renferment aussi de l'acide citrique, considéré comme le meilleur stimulant gustatif.

Cependant, d'autres acides peuvent être à l'origine d'une majoration de la salivation comme l'acide ascorbique et l'acide malique. Néanmoins, leur utilisation reste modérée en raison de la présence de sucres, du pH très bas de ces préparations alimentaires, ainsi que de leur capacité à déminéraliser l'émail ou le ciment. [75] Il est ainsi préconisé de faire un bain de bouche à l'eau bicarbonatée après chaque utilisation.

Enfin, avec le risque carieux accru chez les patients observant une hyposialie, les stimulants gustatifs sucrés seront à proscrire, tout comme les substituts de sucre tels que le sorbitol du fait de leur capacité à être fermentés par les bactéries de la plaque.

V.1.1.3. Stimulation pharmacologique : les sialogogues

V.1.1.3.1. La pilocarpine

C'est un alcaloïde extrait des feuilles du Jaborandi (*Pilocarpus microphytus*). Il est considéré comme l'unique traitement symptomatique efficace par voie générale dans les syndromes secs sévères. [76]

Il reproduit les effets muscariniques de l'acétylcholine, c'est un parasympathomimétique. La pilocarpine est donc comparable aux effets des médicaments anticholinergiques (atropine, ipratropium) et ralentit la fréquence cardiaque.

Elle est disponible depuis 1994 par voie orale. Son efficacité a été prouvée par des essais rigoureux : 50% des malades sont améliorés sous pilocarpine contre 20 à 25% pour le placebo, sans qu'il y ait toujours corrélation entre le flux salivaire et la satisfaction des malades. [66]

L'amélioration progressive n'atteint son paroxysme qu'après 8 semaines de traitement.

De plus, on remarque des changements dans la composition de la salive.

La pilocarpine agit sur les récepteurs muscariniques M3 du système nerveux parasympathique et donc stimule les glandes exocrines et les muscles lisses de

divers tissus. Elle permet une stimulation parasympathique large. Elle augmente la sécrétion aqueuse chez des patients présentant une fonction salivaire résiduelle. [77] [78]

Son taux maximal est atteint en une heure et son absorption orale est freinée par l'alimentation. Elle a de longs effets sur la sécrétion salivaires (de quelques heures).

La pilocarpine est administrée par voie orale, à raison de 5 mg 3 fois par jour.

Il est cependant possible d'augmenter la posologie à 10 mg 3 fois par jour ou 5 mg 4 fois par jour. Les comprimés sont à prendre au cours des repas ou immédiatement après. [76] Il est conseillé de prescrire la pilocarpine pendant au moins 8 à 12 semaines. Mais si on ne constate aucune amélioration au bout de 3 semaines de traitement, il n'est pas justifié de prolonger le traitement. [79]

Les effets indésirables liés à la stimulation cholinergique sont doses dépendants. La pilocarpine, Salagen® en France, entraîne selon les circonstances une hypotension ou une hypertension la plupart du temps, une hypersudation, des larmoiements, des rhinites, des bouffées de chaleur, des vertiges, des nausées, des céphalées, des diarrhées, une miction ou défécation involontaires, des bronchospasmes et une bradycardie. [80]

Beaucoup d'études ont évalué son efficacité dans le SGS, les résultats sont concordants, on retrouve une amélioration subjective du flux salivaire dans les 2 à 3 heures après l'administration ainsi qu'une réduction des symptômes. Il y aurait même une action favorable sur les autres localisations du syndrome sec.

Les contre-indications de la pilocarpine sont :

- l'hypersensibilité à la pilocarpine,
- l'asthme non contrôlé,
- le glaucome par fermeture de l'angle,
- la grossesse et l'allaitement,
- l'hyperthyroïdie,
- l'épilepsie.

V.1.1.3.2. La cévimeline

Elle appartient également à la famille des parasymphomimétiques.

L'amélioration de la sécheresse buccale a été constatée chez 65% des patients qui prennent ce médicament ainsi que l'amélioration du flux salivaire. [81]

Cette molécule n'est pas encore disponible sur le marché européen, elle est commercialisée aux Etats-Unis, sous le nom d'Evovac®, à raison de 1 comprimé de 30 mg 3 fois par jour. [82]

Le traitement va de 6 à 12 semaines. [83]

La cévimeline a une demi-vie plus longue, de 5 heures environ, et semble plus spécifique des récepteurs muscariniques.

Les effets indésirables seraient semblables à ceux rencontrés avec la pilocarpine.

Cependant, la cévimeline serait mieux tolérée que cette dernière pour les patients présentant une hypertension contrôlée. La cévimeline donne moins de sueurs que la pilocarpine. Elle est contre-indiquée chez les patients souffrant d'asthme, de glaucome à angle fermé et d'iritite. [17]

La pilocarpine et la céviméline ont évidemment prouvé leur efficacité sur les glandes lacrymales. Leur mécanisme d'action aide à prévenir l'apoptose et éliminer les dommages causés par les cytokines pro-inflammatoires, tout en optimisant la fonction résiduelle des cellules glandulaires chez les patients souffrant du syndrome de Gougerot-Sjögren.

V.1.1.3.3. L'anéthol-trithione (Sulfarlem®)

Contrairement aux deux molécules précédentes, l'anéthol-trithione n'est pas un agoniste des récepteurs muscariniques. Il n'a pas d'action cholinergique en lui-même mais il intensifie la disponibilité des récepteurs muscariniques de la membrane post-synaptique des voies biliaires. [84] Son efficacité est inférieure aux précédentes molécules.

Le patient prendra un comprimé de 25 mg 3 fois par jour par cure de trois semaines par mois. Il a un intérêt lorsque le patient ne supporte pas les

médicaments ou qu'il n'a plus de fonctionnalité des glandes. Ce traitement est contre-indiqué en cas d'obstruction des voies biliaires extra-hépatiques et de cirrhose et n'est pas conseillé en cas de grossesse et d'allaitement. Des troubles digestifs mineurs peuvent survenir et nécessiter une adaptation de la posologie. [76]

V.1.1.3.4. Bromhexine (Bisolvon®)

C'est un agent mucolytique utilisé dans le traitement des bronchites aiguës et des maladies pulmonaires obstructives, agissant sur l'accroissement de la quantité des sécrétions par diminution de leur viscosité.

Selon Fox, il n'y a pas d'augmentation objective du flux salivaire après administration de la bromhexine chez des patients présentant une hyposialie bien que ces derniers mettent en évidence une amélioration de la sensation subjective de bouche sèche. [85]

V.1.1.3.5. La physostigmine (Généserine®)

Elle inhibe l'acétylcholinestérase afin de prolonger l'action de l'acétylcholine à l'origine d'une sécrétion plus importante de salive. Elle est extraite de la fève de Calabar. Ce composé est aussi connu sous le nom d'ésérine. [76]

Elle est utilisée soit localement sur les muqueuses à l'aide d'un spray, soit par l'intermédiaire d'un bain de bouche (1 à 2 mg/ml).

V.1.1.4. La phytothérapie et l'homéopathie

Les infusions ont beaucoup de vertus en médecine, on observe une sensation de confort avec la camomille, la menthe, le gingembre et le thé vert. [86] La lavande possède un effet sialogogue par la mastication de ses feuilles et de ses fleurs.

La teinture mère de Jaborandi a pour posologie 30 à 60 gouttes, 3 fois par jour pendant 15 jours, trente minutes avant chaque repas. Elle présente une action

brusque, durant environ 3 heures sans effet néfaste sur la pression sanguine et le rythme cardiaque. Lorsqu'elle est prise à dose modérée, c'est-à-dire 5 mg, elle stimule la production des glandes salivaires et réduit la sensation de bouche sèche grâce à son principe actif qui est la pilocarpine. De plus, les patients peuvent faire des bains de bouches bicarbonatés.

L'organothérapie est une branche de la médecine qui utilise des extraits d'organes et de tissus animaux à des fins thérapeutiques. L'organothérapie propose des extraits de diverses glandes endocrines. Dans le cadre de la prise en charge du SGS, l'organothérapie fonctionne par injections intramusculaires d'extraits parotidiens dilués à la dose de 1 mg pendant 3 ou 4 semaines. Cette procédure stimule les glandes par un phénomène immunologique. [31]

Si un syndrome de Gougerot-Sjögren est diagnostiqué et si les glandes exocrines sont sclérosées au-delà de toute réversibilité, le traitement homéopathique ne pourra pas être entrepris, ou alors pour tenter de solliciter les dernières possibilités réactionnelles du patient, en le prévenant de ne pas attendre de miracle. Les larmes et la salive artificielles resteront la seule solution.

Différents traitements existent :

- Alumina pour la sécheresse de toutes les muqueuses et de la peau,
- Nux moschata pour la sécheresse de la bouche avec sensation de langue collée au palais et de salive cotonneuse,
- Arsenicum Album pour la sécheresse buccale avec des douleurs brûlantes améliorées par des boissons chaudes et aggravées par des boissons froides,
- Natrum Mariaticum lors de soif intense, de bouche sèche, de langue en « carte de géographie »,
- Bryonia Alba pour la sécheresse des muqueuses avec soif de grandes

quantités d'eau froide,

- Pulsatilla pour la grande sécheresse buccale sans soif,

- Sulfur lors de sensations de sécheresse subjective ou objective, de sensations de brûlure, de troubles récidivant de manière périodique, de gingivite fréquente. [87]

LongoVital Classic® est un supplément alimentaire d'origine danoise, à base de six herbes (romarin, paprika, graine de citrouille, feuille de menthe poivrée, millefeuille de fleurs et feuilles d'aubépine) enrichi en vitamines A, B1, B2, B6, C, D, E, niacine et en acide panthoténique correspondant aux doses journalières recommandées. L'étude de Pedersen et coll. s'est déroulée en double aveugle sur des patients atteints du SGS afin d'évaluer l'effet sur le long terme (8mois) de ce supplément alimentaire qui stimulerait le système immunitaire. Les auteurs rapportent un effet bénéfique et prolongé sur les débits salivaires et les marqueurs immuno-inflammatoires du syndrome. [88]
[89]

V.1.1.5. L'oxygénothérapie hyperbare

L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) est une modalité thérapeutique d'administration de l'oxygène par voie respiratoire à une pression supérieure à la pression atmosphérique standard (1 bar ou 1 atmosphère absolue [ATA]). Elle est définie comme l'inhalation d'oxygène pur (O₂ à 100 %) par un sujet placé dans un caisson d'acier ou de polymère, à des pressions supra-atmosphériques (1,5 à 3 ATA) pendant au moins 90 minutes.

V.1.1.6. L'acupuncture

Une étude a constaté que l'aiguillement d'une combinaison de trois points d'acupuncture sur chaque oreille et un sur chaque main (sur l'index), entrainerait un effet bénéfique sur la xérostomie et une augmentation de la salivation. [90]

Les effets indésirables signalés de l'acupuncture sont bénins et de courte durée (contusions minuscules et fatigue). Bakarman et Keenan en 2014 ont décrit une légère augmentation du flux salivaire non stimulé après 4 à 6 semaines de traitement d'acupuncture et cette prestation persistait à l'évaluation des 12 mois de suivi. [91]

Il existe de faibles preuves qui rapportent un avantage de l'acupuncture face à une acupuncture dite placebo concernant les symptômes de sécheresse buccale.

V.1.1.7. L'électrostimulation

Talal et ses collègues ont rapporté que la stimulation électrique améliore la fonction salivaire des patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren. [92] Dans cette étude contrôlée versus placebo, les patients ont reçu trois traitements (avec deux semaines d'intervalles sur une période de 4 semaines) avec un dispositif actif ou un placebo. Les patients utilisant des dispositifs actifs ont montré une plus grande augmentation de la production salivaire que les patients utilisant un placebo. En outre, les patients ont rapporté une amélioration significative par rapport à d'autres symptômes tels que la difficulté à avaler ainsi que la langue brûlante.

En 2007, Stritzel et coll. ont évalué l'innocuité et l'efficacité d'un dispositif électro-stimulant intra-oral monté sur un appareil amovible. [93] Le dispositif contient des électrodes, un capteur d'humidité, un circuit électronique et une source d'alimentation. L'électrostimulation de cet appareil a entraîné une diminution significative de sensation de bouche sèche, conduisant à un effet bénéfique subjectif pour le patient. En 2011, Stritzel et coll. font une autre étude sur un dispositif qui stimule le nerf lingual par la muqueuse buccale dans le but d'améliorer le réflexe salivaire. [94] Les auteurs concluent que les résultats indiquent une diminution de la sécheresse buccale avec une utilisation quotidienne ainsi qu'une moindre gêne pour la parole.

Dans une étude préliminaire, Ami et Wolff ont évalué l'évolution de l'humidification buccale lorsque l'on place un dispositif électro-stimulant sur un

implant, appelé la Couronne Saliwell. [95] Cette derière est placée dans la zone de la troisième molaire mandibulaire. [96]

Fedele et coll. ont trouvé qu'une électrostimulation transcutanée locale ou per-muqueuse dans les zones à proximité des nerfs qui participent au reflexe autonome salivaire augmenterait la sécrétion salivaire chez les animaux. [97]

Le traitement de la sécheresse buccale par moyens pharmacologiques des personnes âgés peut être compliqué par les co-morbidités et par le taux d'évènements indésirables liés à des agents thérapeutiques et à la polymédication augmentée. Par conséquent, un suivi attentif de traitement est requis. [98] Il n'y a pas d'effets indésirables signalés de l'électrostimulation. Il a suffisamment de preuves pour déterminer les effets des dispositifs d'électrostimulation sur les symptômes de la sécheresse buccale.

V.1.1.8. L'ingénierie tissulaire et les cellules souches

Deux approches peuvent être envisagées pour la création de nouveau tissu. [99] La première possibilité est de synthétiser un tissu à l'extérieur du corps pour une implantation future. La seconde alternative consiste en l'implantation d'appareils qui introduiront la régénération du tissu in vivo. Ces appareils sont appelés des « scaffolds », ce qui veut dire échafaudages, et peuvent contenir ou non des cellules au moment de leur implantation. Les cellules proviennent du patient lui-même bien souvent. Elles peuvent être des cellules souches ou d'autres types de cellules en fonction du tissu à réparer. Les appareils implantés sont composés d'un matériau biologique ou d'un polymère non toxique pour l'organisme. Ils ont la propriété de se dégrader peu à peu au détriment d'un nouveau tissu. Certaines molécules régulatrices tels que les facteurs de croissance peuvent être ajoutées afin d'assister à la régénération. [100]

V.1.1.9. La thérapie génique

La thérapie génique a pour objectif d'introduire la copie d'un gène déficient ou de modifier l'expression d'un gène responsable de la pathologie. Des essais cliniques positifs ont été réalisés avec le gène de l'aquaporine (AQP1). [101]

V.1.2. Les thérapeutiques palliatives

La prise en charge palliative s'évertuera à essayer de maintenir au maximum l'hydratation de la bouche à l'aide de dentifrices spéciaux, de gels, de bains de bouche et de substituts salivaires.

V.1.2.1. Les substituts salivaires

La « salive artificielle » a été créée en 1972 dans l'espoir de remplacer la salive naturelle. Elle doit donc avoir les mêmes rôles et lutter contre la xérostomie, c'est-à-dire qu'elle doit :

- garantir la lubrification des muqueuses buccales,
- posséder des propriétés de viscoélasticité satisfaisantes afin de permettre le port de prothèses amovibles,
- pourvoir l'hydratation et la protection des tissus afin d'éviter le dépôt de débris alimentaires au niveau des tissus durs et mous pour atténuer les risques inflammatoires et cariogènes,
- avoir des propriétés antimicrobiennes pour inhiber la croissance bactérienne,
- être biocompatible : bien tolérée, non agressive et biodégradable,
- avoir un pouvoir de reminéralisation des surfaces dentaires,
- posséder une certaine tension de surface,
- garantir une humidification permanente des muqueuses, pour avoir une amélioration partielle de l'équilibre de la flore buccale.

Cependant, le soulagement entraîné par les substituts salivaires reste de courte durée puisqu'ils sont vite déglutis. D'ailleurs aucun de ces traitements n'a prouvé son efficacité dans la prévention des caries dentaires et des

candidoses. Ceci n'a rien de surprenant puisque pour le moment aucun substitut n'apporte les propriétés antibactériennes et immunologiques de la salive.

Les substituts salivaires se différencient par l'adjonction de différents éléments inorganiques, la présence de certaines enzymes et par la valeur de leur pH.

Il semblerait que selon la composition du produit, l'utilisation de ces substituts est vraisemblablement susceptible de contenir un risque non négligeable de déminéralisation de l'émail [102], de la dentine [103] et de l'hydroxyapatite. [104] Dans le cas de xérostomie nous attendons des propriétés inverses pour un bon substitut salivaire.

Les substituts salivaires peuvent être composés de :

➤ Carboxyméthylcellulose (CMC)

Son rôle est d'augmenter la viscosité et le pouvoir de lubrification. La « salive artificielle » qui est à base de CMC est très visqueuse car sa tension superficielle est plus haute par rapport à la salive naturelle, cependant cette propriété permet de prolonger le temps de contact entre le film formé par le substitut salivaire et la muqueuse, ce qui est essentiel pour la protection et la lubrification. [105]

➤ Mucine

C'est une glycoprotéine salivaire que l'on peut extraire du tissu gastrique de porc ou de la glande sublinguale de bovin.

Ces propriétés rhéologiques sont semblables à celles de la salive humaine saine, elle assure une bonne émulsion de la nourriture et une meilleure déglutition. Les patients rapportent une nette amélioration de la phonation, de la mastication mais aussi de la xérostomie diurne et du confort nocturne. Le goût est agréable.

Elle affaiblit la tension superficielle et permet la formation d'un film humide sur la muqueuse bucco-pharyngée adhérent assez longtemps sans engendrer de gêne mécanique ou d'agglutination. Grâce à son caractère hydrophile, elle

permet à l'eau de se fixer. De plus, elle a un rôle de protection des membranes épithéliales et des tissus dentaires.

➤ Oxyde de polyéthylène (OPE)

Les propriétés rhéologiques de l'OPE sont proches de la « salive artificielle ». Sa viscosité et son élasticité importantes le rendent collant sur le flacon, d'où sa difficulté d'utilisation.

D'après Marks, 80% des patients sont satisfaits de ce produit et en particulier les porteurs de prothèse puisque grâce à sa viscosité, il entraîne une meilleure adhérence de l'appareil ainsi qu'une augmentation pour la tolérance de la muqueuse. [106]

L'oxyde de polyéthylène est capable de protéger les tissus contre les acides et les épices, ce qui permet au patient de consommer à nouveau certains aliments.

L'inconvénient principal est la toxicité de ce produit sous forme gazeuse. [107] Il est classé cancérigène et mutagène. En effet des surexpositions peuvent entraîner des maux de têtes, une cataracte, des convulsions voir des comas ainsi que des anomalies génétiques.

Outre ses composés protéiques, la salive artificielle est composée de sels minéraux (ions sodium, calcium, phosphate, fluor), de sorbitol ou xylitol.

Les modes de conditionnement de la salive artificielle sont :

- gomme à mâcher,
- dentifrice,
- l'aérosol,
- les bains de bouche,
- les gels, utilisés en combinaisons avec une gouttière nocturne. [108]

Les différents substituts salivaires proposés par les laboratoires sont :

- Evodry®

Il se présente sous la forme d'un spray buccal contenant des oligo-

éléments issus de l'eau thermal d'Evaux-les-Bains. Il s'utilise 30 minutes avant et après chaque repas et s'utilise aussi souvent que le besoin se fait sentir dans la journée. Il soulage et hydrate instantanément la cavité orale et provoque une sensation de fraîcheur. [109]



Figure 10 : Spray Evodry® [109]

- Aequasyl®

Il est composé principalement de triesters de glycerol oxydés et on retrouve du dioxyde de silicium, de l'aspartame et des arômes alimentaires. Les triesters de glycérol oxydés forment un film lipidique qui protège et lubrifie la muqueuse buccale. Le spray buccal s'applique par pulvérisation endo-buccale sur la face interne de chaque joue, 3 à 4 fois par jour. Après chaque pulvérisation, le patient répartit le produit sur les zones enflammées. Son pH est compris entre 6,5 et 7. [110]



Figure 11 : Spray Aequasyl® [111]

- Artisial®

C'est un spray buccal dont la posologie est de 6 à 8 pulvérisations par jour. Il n'a pas de contre-indication mais peut occasionner quelques effets indésirables comme des picotements, des nausées et des brûlures qui disparaissent à l'arrêt du traitement. [112]



Figure 12 : Spray Artisial® [113]

- GC Dry Mouth

Il se présente en gel transparent, en tube, sans sucre, disponible en 4 arômes (menthe, framboise, orange, citron). Conçu pour apporter un soulagement immédiat aux bouches sèches et offrir un confort durable et apaisant aux patients. Il s'applique avec le doigt sur la face vestibulaire et linguale des dents et sur les muqueuses. Il a un pH neutre, évitant la déminéralisation des tissus dentaires. Les effets de GC Dry Mouth se prolongent jusqu'à 4 heures et il est particulièrement conseillé aux porteurs de prothèse dentaire amovible.



Figure 13 : Gel GC Dry Mouth [114]

- Biotène®

Le bain de bouche, le gel, le spray et le dentifrice Oral balance font partie de la gamme biotène pour apaiser et protéger les muqueuses des conséquences de la sécheresse buccale. Le Oral Balance Gel, d'après une étude aurait des effets qui durent plus longtemps et semblerait être le mieux adapté pour une utilisation nocturne. [34] Le dentifrice, le bain de bouche et le gel bénéficient d'un système enzymes-protéines salivaires LP3 (lactoferrine, lactopéroxydase et lysozyme) renforçant les défenses naturelles de la salive. Le

spray buccal contient de la gomme de xanthane et de la glycérine, il rafraîchit et humidifie la bouche instantanément. Il peut être utilisé à la demande au cours de la journée. Le gel soulage et protège des irritations jusqu'à plusieurs heures, il est appliqué sur les muqueuses à la demande. [115]

Soulagement et protection 24 heures sur 24

Que vous souffriez de bouche sèche légère, modérée ou sévère, Biotène propose une gamme de produits qui apporte un soulagement immédiat et/ou une protection de la bouche.

biotène®

Comment biotène assure-t-il l'humidification de la bouche tout au long de la journée?

🕒 Réveil

Après le petit déjeuner, brossez-vous les dents pendant au moins deux minutes avec le dentifrice au fluor de biotène, puis rincez et gargarisez-vous avec le bain de bouche de biotène plutôt qu'avec de l'eau.



🕒 Matinée

Lubrifiez-vous la bouche avec le spray buccal humidifiant de biotène, en pulvérisant directement le spray dans votre bouche.



🕒 Midi

Si vous éprouvez des difficultés à avaler quand vous mangez, utilisez le gel humidifiant biotène oralbalance pour lubrifier votre bouche avant de manger. Après le repas, utilisez un autre produit de biotène pour préserver le confort buccal, par exemple le bain de bouche ou le spray buccal.



🕒 Après-midi

Lubrifiez à nouveau votre bouche avec le spray humidifiant biotène. Pulvérisez le spray directement dans votre bouche.



🕒 Repas du soir

Si vous éprouvez des difficultés à avaler quand vous mangez, utilisez le gel humidifiant biotène oralbalance pour lubrifier votre bouche avant de manger. Après le repas, utilisez un autre produit de biotène pour préserver le confort buccal, par exemple le bain de bouche ou le spray buccal.



🕒 Coucher

Brossez-vous les dents avec le dentifrice biotène, puis rincez et gargarisez-vous avec le bain de bouche biotène. Appliquez un peu de gel humidifiant biotène oralbalance pour maintenir l'humidification de la bouche jusqu'au lendemain matin.



Pour plus d'informations, consultez le site internet www.biotene.eu

Figure 14 : Plaquette d'utilisation de la marque Biotène® [115]

- GUM® Hydral™

GUM® Hydral™ est une gamme de produits complète qui hydrate la bouche sèche et la protège contre les blessures dues au dessèchement. La gamme est déclinée sous forme de gel, de spray buccal, de dentifrice et de bain de bouche.

Le gel apporte le soulagement nécessaire pour traiter la sécheresse buccale provoquant des irritations et éventuellement des blessures. Il s'applique sur les gencives, la langue et la muqueuse buccale au moins cinq fois par jour et aussi souvent que nécessaire, surtout avant le coucher et pendant la nuit.

Le bain de bouche contient du fluorure 250 ppm qui facilite la reminéralisation de l'émail et protège des caries dentaires. En raison de sa viscosité plus grande, il recouvre les tissus buccaux en y apportant une lubrification et un confort supplémentaire. Il peut être utilisé jusqu'à 5 fois par jour. [116]



Figure 15 : Gamme Hydral™ [116]

- Glandosane®

Il contient de la carboxyméthylcellulose sodique qui permet d'adapter la viscosité à celle de la salive naturelle et du sorbitol jouant le rôle d'humectant. De plus, les électrolytes présents correspondent à ceux de la salive naturelle. Il se présente sous la forme d'un spray. [117]

- Novasial®

Il est considéré comme un équivalent salivaire, sans conservateur, sans arôme et sans alcool. Novasial® est à base de blanc d'œuf naturel, et possède les propriétés chimiques, rhéologiques et physiologiques de la salive. Le blanc d'œuf qui entre dans sa composition est un système de protéines, d'enzymes et de sels minéraux naturellement très proches de la composition de la salive physiologique. La solution forme instantanément un film de microbulles qui protège les muqueuses. Ce film permet à la langue de glisser sur le palais sans frottements et sans irritation. Il convient aux porteurs de prothèses (en permettant d'assurer le film d'isolation et de glissement entre muqueuse et prothèse) et aux personnes diabétiques (par son absence de saccharose). Son pH légèrement basique permet de rééquilibrer le milieu buccal. Il contribue également à la protection des structures dentaires, en particulier par la fixation du calcium sur l'émail dentaire. [118] [119]



Figure 16 : Gel Novasial® équivalent salivaire [119]

- Elgydium Clinic Bouche Sèche®

C'est un spray de 70 ml contenant trois agents :

- le glycérol : agent humectant pour une lubrification immédiate. Soulage la sécheresse et atténue les inconforts associés.
- la povidone – copovidone : agents filmogènes pour la protection des muqueuses contre les agressions.

- la gomme xanthane : agent gélifiant pour avoir un effet barrière.

Ce substitut est sans alcool, sans sodium lauryl sulfate, sans paraben, sans arôme artificiel, sans colorant et son pH est physiologique. Il a un goût neutre et contient du xylitol qui contribue à la protection contre la déminéralisation des tissus. Il s'utilise à raison de 3 pulvérisations par application : une sur la joue droite, une sur la joue gauche et une sur la langue avec un maximum de 8 applications par jour. [120]



Figure 17 : Spray Elgydium Clinic Bouche Sèche de chez Pierre Fabre Oral Care. [120]

Les substituts salivaires et humidifiant buccaux sont pris de préférence juste avant le coucher ou avant que le patient ne doive prendre longuement la parole. Les données disponibles ne permettent pas de proposer un médicament en particulier comme premier choix.

V.1.2.2. Les prothèses réservoirs

Ces prothèses permettent une humidification de la cavité buccale se faisant au goutte à goutte pendant environ 4 heures. Elles s'apparentent à des prothèses adjointes acryliques. Elles possèdent une cavité de volume et de configuration donnée et munie de systèmes fonctionnels élémentaires de remplissage, d'écoulement et de nettoyage endo-cavitaire. Le mode de fonctionnement consiste à remplir le réservoir de substituts salivaires et mettre en bouche la prothèse. L'écoulement du substitut s'effectue instantanément au

contact de la pointe de la langue, à chaque mouvement spontané de déglutition et ce jusqu'à épuisement du contenu du réservoir. Le patient ressent instantanément l'effet agréable de cette salive artificielle.

L'indication d'une prothèse réservoir est essentiellement réservée à la prothèse totale.

Les contre-indications sont une anatomie défavorable (faible dimension verticale) ou une résorption alvéolaire sérieuse.

Pour la prothèse maxillaire, le réservoir à salive artificielle est logé dans le corps de la prothèse, au niveau du faux palais. Elle permet un accès facile au réservoir, un nettoyage et un réglage du réservoir si besoin. Leur protocole de réalisation clinique requiert des temps cliniques et laboratoires spécifiques en prothèse maxillo-faciale. La précision est essentielle pour assurer des segments précis et une douceur de montage. Ainsi, les réparations et les rebasages de la prothèse deviennent complexes. [121]

Pour la prothèse mandibulaire, il s'agit de créer une base en résine transparente (le réservoir) sur laquelle on clipse une autre base en résine dentée, à l'aide de 3 plots de LEGO® incrustés dans la base réservoir. [122] Les réservoirs à salive artificielle sont situés de chaque côté de la base en regard des prémolaires.

Outre son coût élevé, la prothèse réservoir présente deux inconvénients majeurs.

Tout d'abord l'encombrement endo-buccal n'est pas en faveur de l'acceptation aisée de l'appareil et aussi le temps d'autonomie n'est estimé qu'à 3 ou 4 heures (pour une quantité de 8 à 10 ml). Ce temps découle du volume utile du réservoir, des caractéristiques du système d'écoulement, de l'émollience du soluté, de l'existence ou non de tic de succion, du mode de ventilation, de l'état hydrométrique ambiant, de la loquacité du patient...

Il est préconisé de porter la prothèse réservoir hors des repas afin d'éviter les risques d'obturation de l'orifice d'écoulement par des débris alimentaires.

Frost et coll., en 2002, montrent une amélioration pour l'élocution, la déglutition et l'humidification de la cavité buccale la nuit d'après une étude sur 34 sujets. [123] Le port nocturne d'une prothèse réservoir semble donc être une bonne alternative pour lutter contre la sécheresse buccale pendant la nuit, à condition d'avoir une hygiène bucco-dentaire irréprochable.

V.1.2.3. La glande salivaire artificielle

Il s'agit d'une chambre réservoir extracorporelle assemblée sur une pompe foulante adéquate et reliée à la cavité orale par l'intermédiaire d'un cathéter implanté en sous cutané. La salive artificielle est secrétée mécaniquement à partir d'un réservoir externe où elle est emmagasinée, puis chemine jusqu'à la cavité orale où elle s'écoule au coup par coup selon le débit réglable.

La mise en place de ce système se fait au bloc opératoire. Elle débute par l'implantation de l'extrémité orale qui représente l'orifice de l'écoulement endobuccal. Cet orifice artificiel se situe à quelques millimètres au-dessus de l'orifice de Sténon, puis il est continué dans la paroi jugale, dans la région du masséter, dans la parotide, dans la région cervicale latérale, puis descend encore en sus-claviculaire et pré-pectorale d'où sortira le cathéter.

L'effet bénéfique est ressenti immédiatement par le patient. Il lui suffira d'1 ml par heure pour entretenir un état d'insalivation buccale satisfaisant pendant les périodes de repas. L'avantage de ce système est l'humidification constante, une bonne efficacité et son fonctionnement simule l'excrétion salivaire physiologique.

Pourtant son indication reste rare et doit être destinée au cas de semi-urgence devant une asialie sévère et à titre de relais thérapeutique temporaire en cas de contre-indication de la prothèse réservoir. En effet, ce système présente des inconvénients comme le fait de subir un acte chirurgical et de s'exposer à d'éventuelles complications que cela implique, ou encore, la surveillance médicale rapprochée, le coût du matériel et le risque de dysfonctionnement mécanique. [124]

V.2. Prise en charge des conséquences bucco-dentaires du syndrome de Gougerot-Sjögren

V.2.1. L'hygiène buccale

Chez les patients présentant une xérostomie et un risque carieux élevé, il est primordial d'avoir une hygiène bucco-dentaire irréprochable. Le chirurgien-dentiste devra expliquer les techniques de brossage et le matériel à utiliser. Le but pour le patient est d'obtenir un bon contrôle de plaque à l'aide d'une brosse à dents et d'un dentifrice très fluoré pouvant contenir de 1450 à 2500 ppm de fluor. Il faudra proscrire les dentifrices à base de sodium lauryl sulfate (détergent qui donne un effet moussant) ou encore un dentifrice abrasif qui pourrait irriter les muqueuses et entraîner la perte de la couche superficielle d'émail.

En fonction du degré d'hyposialie, il faudra préconiser l'utilisation d'un fil dentaire, des bossettes inter-dentaires et/ou d'un hydro-pulseur.

En effet, l'hyposialie provoquée par le syndrome de Gougerot-Sjögren reproduit les conditions favorables au développement de la septicité buccale et intensifie le potentiel pathogène de la plaque dentaire. Le chirurgien-dentiste se doit d'effectuer les traitements parodontaux nécessaires en cas de parodontopathie, en association avec l'apprentissage des techniques d'hygiène orale.

V.2.2. Les lésions carieuses

La prévention des caries est primordiale chez les patients qui ont un syndrome sec, le but est de réduire au maximum la consommation de sucres et de maintenir une hygiène bucco-dentaire impeccable. Le chirurgien-dentiste peut avoir recours à l'application de topiques riches en fluor ou encore à la mise en place de sealants (scelllements prophylactiques des puits et des fissures). Il existe différentes formes d'application de fluor (gels, dentifrices, pastilles) mais les vernis seraient ceux qui ont une action plus durable sur les structures. [59]

Le patient nécessite une surveillance régulière d'environ tous les 6 mois afin de prévenir les polycaries cervicales et radiculaires qui sont fréquentes dans le syndrome de Gougerot-Sjögren et qui provoquent à terme la fracture des dents si l'évolution n'est pas stoppée.

Les traitements conservateurs sont impératifs pour contrecarrer l'évolution finale qui est l'extraction des dents non conservables et leur remplacement par une prothèse amovible. Ces traitements conservateurs vont être réalisés préférentiellement avec du ciment verre ionomère (CVI) qui grâce à son pouvoir cariostatique, va libérer des ions fluorures et va donc contribuer à protéger les tissus dentaires. Les CVI sont utilisés préférentiellement pour des lésions cervicales et radiculaires car ils initient une attaque acide et donc ne représentent pas une bonne pérennité en milieu sec. Tandis que les CVI-MAR (ciment verre ionomère modifié par ajout de résine) photopolymérisants sont moins sensibles à l'eau et à l'usure que les CVI.

Les résines composites n'ont pas de pouvoir cariostatique et présentent une rétraction de polymérisation créant une très légère perte d'étanchéité du joint composite/dent, qui dans un contexte de xérostomie augmente, le risque de reprise de caries. En secteur antérieur esthétique, une technique sandwich est préconisée. Les amalgames peuvent être utilisés en postérieur avec un fond de cavité comme le CVI libérant des fluorures. [124]

Vient ensuite la reconstitution par les couronnes, qui en coiffant la dent, protège les structures dentaires. Or le joint cervical constitue un risque d'infiltration très élevé, d'autant plus que le contrôle de plaque à ce niveau n'est pas forcément aisé pour le patient. L'inconvénient des couronnes réside aussi dans leur principe de préparation qui est très délabrant pour les tissus dentaires et qui peut entraîner la dévitalisation des dents. Couronner toutes les dents n'est donc pas le meilleur moyen de protéger les dents contre les caries et est en contradiction avec les données acquises de la science.

V.2.3. Les candidoses

La langue est colonisée par des *Candida Albicans* dans approximativement 83 % des cas de patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren. La candidose est très fréquente en milieu hyposialique, et revient de manière récurrente après traitement antifongique, c'est pour cela qu'il faut anticiper et mettre en œuvre toutes les thérapies de maintenance et non pas agir seulement lors de sa période d'apparition.

La prévention est donc importante, elle passe par l'hygiène bucco-dentaire rigoureuse et l'utilisation de suspensions buvables antifongiques, mais les bains de bouche bicarbonatés sont aussi intéressants chez les patients présentant une candidose car ils créent un milieu basique nuisible à la prolifération des levures. L'atrophie de l'épithélium dans cet environnement sec rend les tissus fragiles et vulnérables à l'ulcération. La douleur engendrée ne favorisant pas l'hygiène, c'est un cercle vicieux qui s'établit ainsi.

Le traitement est surtout local et il peut être combiné à un traitement antifongique systémique (kétoconazole, fluconazole) lorsque la xérostomie coïncide avec une immunodépression car on ne prescrit le traitement systémique en première intention que lorsqu'est détectée une intolérance au traitement local.

Les premiers épisodes de candidoses buccales seront ainsi soignés par des antifongiques locaux (nystatine en suspension ou comprimés gynécologiques à sucer, amphotéricine B en suspension ou miconazole en suspension buvable). L'amphotéricine B ne contient pas de sucre contrairement à la nystatine qui favorisera le développement de caries dans un contexte hyposialique. La durée du traitement s'étend de 10 à 15 jours dans les formes aiguës et de 3 semaines pour les formes chroniques. Il est recommandé de ne pas boire, ni manger dans les 30 minutes à 1 heure après le traitement de façon à ce que les muqueuses restent en contact avec les antifongiques. Il est conseillé de ne pas porter continuellement ses prothèses amovibles pendant l'infection et de les désinfecter quotidiennement dans une solution de Chlorhexidine à 0,12 % ou d'hypochlorite de sodium à 1 % pendant 30 minutes et les rincer. [124] [126]

Le fluconazole est contre-indiqué dans les cas d'hypersensibilité aux triazolés

antifongiques, de grossesse, d'allaitement, d'intolérance et de malabsorption au glucose et au galactose, de déficit en lactase et chez les enfants de moins de 6 ans. Les contre-indications du kétoconazole sont l'allaitement, l'astémizole, terféoadine, mizolastine, cisapride, bépridil, pimozide, triazolam, simvastatine, cérvastatine, atorvastatine, névirapine et le tacrolimus.

V.2.4. Les chéilites angulaires

Les chéilites angulaires ou perlèches se développent favorablement lors de sécheresse buccale. Une perlèche est soignée par désinfection avec un gel antifongique (kétoconazole) appliqué pendant 15 jours. La vitamine B peut être efficace et des mesures d'hygiène comme l'arrêt du tabac, des aliments et des boissons irritantes ainsi que des sucreries sont recommandées.

V.2.5. L'édentement

Pour combler un édentement, trois solutions s'offrent aux patients :

- le bridge, pour l'édentement encastré si les dents adjacentes nécessitent d'être couronnées seulement car on va préserver un maximum de tissu dentaire sain chez les patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren [V.2.2]

- l'appareil amovible : lors d'un syndrome de Gougerot-Sjögren, le rôle protecteur des muqueuses de la salive est inexistant. Ainsi le remplacement des dents manquantes par une prothèse amovible nécessitera qu'elle soit parfaitement ajustée au niveau des limites basales et de l'occlusion pour ne pas blesser les muqueuses fragiles. Il est recommandé de ne pas porter les appareils amovibles la nuit pour reposer les muqueuses, d'autant que la sécrétion salivaire est moindre la nuit. Quelques pulvérisations dans l'intrados des prothèses tout au long de la journée permettront un confort optimal et une meilleure rétention des prothèses. [124]

- la pose d'implants : chez les patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren, la pose d'implants dentaires ne présente pas de contre-indication. La

bouche sèche entraîne souvent des douleurs gingivales, linguales, ou de la muqueuse buccale, associées à des polycaries. Il s'agit essentiellement d'atteinte en rapport avec les tissus mous et non de l'os. Le syndrome de Gougerot Sjögren ne s'accompagne pas d'une perte du volume osseux péri-dentaire et donc n'empêche pas la pose d'implants. [126]

Le port de prothèses adjointes supportées par les muqueuses est rendue très pénible par la maladie. La pose de bridges ou de prothèses adjointes implantosupportées apporterait un confort notable.

CONCLUSION

Le chirurgien-dentiste participe au diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren par ses capacités à en reconnaître les signes buccaux précocement. En effet, la salive joue un rôle important dans le maintien de la santé orale puisque son absence entraîne une gêne à la mastication, à la déglutition, à l'élocution mais également des caries, des infections et des douleurs.

Souvent, le syndrome de Gougerot-Sjögren reste bénin. Cependant, le pronostic vital entre quelques fois en jeu lorsqu'il y a une implication systémique et/ou le développement d'un lymphome malin. Malgré la faible prévalence, les recherches pour améliorer les thérapeutiques ont un réel intérêt.

Les manifestations ophtalmiques et systémiques de ce syndrome sont nombreuses, ce qui explique les nombreux procédés thérapeutiques.

De nombreux substituts salivaires existent sur le marché, ils tentent de se rapprocher le plus possible des propriétés physico-chimiques de la salive. Mais leurs effets ne durent pas longtemps et nécessitent un renouvellement régulier dans la cavité buccale. Ils sont souvent très appréciés la nuit.

L'avancée sur les traitements systémiques tels que les agonistes muscariniques est encourageant pour l'amélioration de qualité de vie des patients. La pilocarpine et la céviméline ont fait leurs preuves dans de nombreuses études montrant une amélioration significative sur la sensation de sécheresse de l'œil et de la bouche. De plus, la recherche sur l'ingénierie tissulaire et sur la thérapie génique pourrait promettre une « guérison » du syndrome.

La prévention bucco-dentaire reste primordiale chez les patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren. Le chirurgien-dentiste devra délivrer les conseils d'hygiène et d'alimentation ainsi que des contrôles réguliers pour prévenir les complications bucco-dentaires dues à l'absence de protection de la salive.

La salive contient la flore pathogène responsable des maladies parodontales et des péri-implantites. De par son absence lors du SGS, on pourrait se demander si la réhabilitation prothétique par un bridge complet sur implant pourrait être le moyen thérapeutique adéquat chez les patients présentant une xérostomie sévère.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Vidailhet B, Polo A, Bravetti P, Malher P, «Salivation,» *EMC*, 2008.
- [2] Fauchier P, David P, «Exploration de la sécrétion salivaire, aspects cliniques et biologiques,» 1997.
- [3] Rouvière H, Delmas A, Delmas V, «Anatomie humaine : descriptive, topographique et fonctionnelle. Tome I : tête et cou,» 2002.
- [4] Netter F, Atlas d'anatomie humaine 6e édition, Italie : Saunders Elsevier, 2015.
- [5] Devoize L, Dallel R, «Salivation,» *EMC*, 2010.
- [6] Edgar M, Dawes C, O'Mullane D, Saliva and oral health. 3rd ed, London : BDJ Books, 2004.
- [7] Proctor GB, Carpenter GH, «Regulation of salivary gland function by autonomic nerves,» *Autonomic Neuroscience : Basic & Clinical*, vol. 133, n° 11, pp. 3-18, Apr 30, 2007.
- [8] Pellat B, «Salives et milieu buccal,» *EMC*, 2010.
- [9] Helmerhorst EJ, «The human salivary peptide histatin 5 exerts its antifungal activity through the formation of reactive oxygen species,» *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 98, n° 125, pp. 14637-14642, 2001.
- [10] Gottenberg, «Syndrome de Sjögren primitif : avancées physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques,» *Revue du rhumatisme*, vol. 76, pp. 944-948, 2009.
- [11] Hahnel, Burgers, Handel, «Xerostomia : Aethiology clinical manifestations, diagnosis and treatment,» *ZWR*, vol. 117, pp. 349-356, 2008.
- [12] Wong T, «Salivary diagnostics,» Wiley-blackwell, Iowa.
- [13] Maret D, Caussé E, Lapeyre Mestre M, Mansuy JM, «Prélèvements buccaux en pratique clinique,» *EMC*, 2011.
- [14] Gentric-Tilly A, «Syndrome de Gougerot-Sjögren du sujet âgé,» *Annales*

de Médecine Interne, vol. 153, n° 16, pp. 378-382, 2009.

- [15] Marx RE, Stern D, «Oral and maxillofacial pathology : A rationale for diagnosis and treatment. Second edition. Vol II,» Quintessence Publishing Co, 2012, pp. 524-528.
- [16] A.-L. N. T. E. S. Y. Peri Y, «Sjögren's syndrome, the old and the new,» *Best Pract Res Clin Rheumatol*, vol. 26, pp. 105-117, 2012.
- [17] Rossier V, Bart PA, Spertini F, «Syndrome de Sjögren : enfin une nouvelle approche de traitement,» *Rev Med Suisse*, vol. 8, pp. 843-847, 2012.
- [18] Sève P, Kodjikian L, *Oeil et maladie systémique*, Paris: Lavoisier, 2014.
- [19] Mavragani CP, Moutsopoulos HM, «the geoepidemiology of Sjögren's syndrome,» *Autoimmun Rev*, vol. 9, pp. A305-A310, 2010.
- [20] M. C. M. A. Piram M, «Effect on race/ethnicity on risk, presentation and course of connective tissue diseases and primary systemic vasculitides,» *Curr Opin Rheum*, vol. 24, pp. 193-200, 2012.
- [21] Baldini C, Talarico R, Tzioufas AG, Bombardieri S, «Classification criteria for Sjögren's syndrome : a critical review,» *J autoimmun*, vol. 39, pp. 9-14, 2012.
- [22] Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M, «The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome,» *Scand J Rheumatol Suppl*, vol. 61, pp. 19-21, 1986.
- [23] Barry RJ, Sutcliffe N, Isenberg DA, Price E, Goldblatt F, Adler M, Canavan A, Hamburger J, richards A, Regan M, Gadsby K, Rigby S, Jones A, Mathew R, Mulherin D, Stevenson, Nightindale P, Rauz S, Bowman SJ, «The Sjögren's syndrome damage index : a damage index for use in clinical trials and observational studies in primary Sjögren's syndrome,» *Rheumatology 2008;47(8):1192-1198.*, vol. 47, n° 18, pp. 1192-1198, 2008.
- [24] Vitali C, «Classification criteria for Sjögren's syndrome,» *Ann Rheum Dis*, vol. 62, pp. 94-95, 2003.
- [25] Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, Moutsopoulos HM, «Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome,» *Scand J Rheumatol Suppl*, vol. 61, pp. 22-25, 1986.
- [26] Homma H, Tojo T, Akizuki M, Yamagata H, «Criteria for Sjögren's

- syndrome in Japan,» *Scand J Rheumatol Suppl*, vol. 61, pp. 26-27, 1986.
- [27] Vitali C., Bombardieri S., Jonsson R., Moutsopoulos H.M., Alexander E.L., Carsons S. E., et al, «Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American–European Consensus Group,» *Ann Rheum Dis*, vol. 61, pp. 554-558, 2002.
- [28] Tincani et al, «Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012,» *BMC Medicine*, Vols. %1 sur %2<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/93>, 2013.
- [29] Mariette X, Gottenberg JE, «Pathogenesis of Sjögren's syndrome and therapeutic consequences,» *Curr Opin Rheumatol*, vol. 22, n° 15, pp. 471-477, 2010 Sep.
- [30] Al Hashimi I, «The management of Sjögren's syndrome in dental practice,» *J Am Dent Assoc*, vol. 132, n° 110, pp. 1409-1417, 2001.
- [31] NG KP, Isenberg D, «Sjögren's syndrome : diagnosis and therapeutic challenges in the elderly,» *Drugs ang aging*, vol. 25, n° 11, pp. 19-33, 2008.
- [32] Ramos-Casals M, Font J, «Primary Sjögren's syndrome : current and emergent aetiopathogenic concepts,» *Rheumatology*, vol. 44, pp. 1354-1367, 2005.
- [33] Roescher N, Tak PP, Illei GG, «Cytokines in Sjögren's syndrome,» *Oral diseases*, vol. 15, pp. 519-526, 2009.
- [34] Kassan S.S, Moutsopoulos H.M, «Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren's syndrome,» *Arch Intern Med*, vol. 164, p. 1275–1284, 2004.
- [35] NG W, Bowamn S, «Biological therapies in primary Sjögren's syndrome,» *Expert Opin Biol Ther*, vol. 11, n° 17, pp. 921-936, 2011.
- [36] Ice JA, Li H, Adrianto I, Lin PC, Kelly JA, Montgomery CG, Lessard CJ, Moser KL, «Genetics of Sjögren's syndrome in the genome-wide association era,» *J Autoimmun*, vol. 39, pp. 57-63, 2012.
- [37] Bayettot, Logan, Savage, «Sjögren's syndrome : a review of aethiology, pathogenesis, diagnosis and management,» *Australian dental journal*, vol. 55, pp. 39-47, 2010.

- [38] Delaleu N, Jonsson R, Koller M, «Sjögren's syndrome,» *Eur J Oral Sci*, vol. 113, pp. 101-103, 2005.
- [39] Taiym S, Haghghat N, Al-Hashimi I, «A comparaison of the hormone levels in patients with Sjögren's syndrome and healthy controls,» *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, vol. 97, pp. 579-583, 2004.
- [40] Yasser M, El Miedany, Ihab Ahmed, Hossam Moustafa, Mohammed El Baddini, «L'hyperprolactinémie dans le syndrome de Gougerot-Sjögren est-elle une caractéristique d'un sous-groupe de patients ou fait-elle partie de la maladie ?,» *Revue du Rhumatisme*, vol. 71, n° 15, pp. 365-371, 2004.
- [41] Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Marcorelles P, Pers JO, Saraux A, Devauchelle-Pensec V, «Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome : a systematic review,» *Autoimmun Revue*, vol. 12, pp. 416-420, 2013.
- [42] Katz P, «Imagerie normale des glandes salivaires,» *EMC*, 2006.
- [43] Tassart M, Zeitoun D, Iffenecker C, Bahlouli F, Bigot JM, Boudghène F, «Sialo-IRM,» *Journal de Radiologie*, vol. 84, n° 11, pp. 15-26, 2003 .
- [44] Sreebny M, Vissink A, Dry mouth, the malvovent symptom : a clinical guide, Ames: Wiley-Blackwell, 2010.
- [45] Revol P, Devoize L, Deschaumes C, Barthélémy I, Baudet-Pommel M, Mondié JM, «Stomatologie gériatrique,» *EMC – Stomatologie*, vol. 1, n° 14, pp. 295-317, 2005.
- [46] Milic V, Petroviv R, Boricic I, Radunovic G, Marinkovic-Eric J, Jeremic P, Damjanov N, «Ultrasonography of major salivary glands could be an alternative tool to sialoscintigraphy in the American-European classification criteria for primary Sjögren's syndrome,» *Rheumatology*, vol. 51, pp. 1081-1085, 2012.
- [47] Kuffer R, Lombardi T, Husson-Bui C, Courrier B, Samson J, La muqueuse buccale de la clinique au traitement, Med'com, 2009.
- [48] Société Française de Medecine Vasculaire, Atlas de capillaroscopie, Eselvier Masson, 2012.
- [49] Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J, «Primary Sjögren's syndrome : new clinical and therapeutic concepts,» *Ann Rheum Dis*, vol. 64, pp. 347-354, 2005.

- [50] Sène D, Jallouli M, Lefaucheur JP, et al, «Peripheral neuropathies associated with primary Sjögren syndrome : immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensorimotor neuropathy,» *Medicine (Baltimore)*, vol. 90, pp. 133-8, 2011.
- [51] Sène D, Authier FJ, Amoura Z, et al, «Neuropathie des petites fibres : approche diagnostique et traitement, et place de son association au syndrome de Gougerot-Sjögren primaire,» *Rev Med Interne*, vol. 31, pp. 677-684, 2010.
- [52] Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al, «Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome : a study of 82 patients,» *Medicine (Baltimore)*, vol. 83, pp. 280-291, 2004.
- [53] Boki KA, Ioannidis JP, Segas JV, Maragkoudakis PV, Petrou D, Adamopoulos GK, et al, «How significant is sensorineural hearing loss in primary Sjögren's syndrome ?,» *J Rheumatol*, vol. 28, pp. 798-801, 2001.
- [54] Jonsson MV, Theander E, Jonsson R, «Predictors for the development of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjogren's syndrome,» *Presse Med*, vol. 41, pp. e511-516, 2012.
- [55] Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J, et al, «Lymphomas in patients with Sjogren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses,» *Blood*, vol. 90, pp. 766-775, 1997.
- [56] Voulgarelis M, Ziakas PD, Papageorgiou A, et al, «Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjogren's syndrome,» *Medicine (Baltimore)*, vol. 91, pp. 1-9, 2012.
- [57] Mariette X, «Traitement actuel de la xérostomie autour du syndrome de Sjögren,» *Rev Med Interne*, vol. 25, n° 14, pp. 287-293, 2004 .
- [58] Kaplan G, «Syndrome de Gougerot-Sjögren : critères de diagnostic et modalités thérapeutiques,» *Press Med*, vol. 28, n° 122, pp. 1202-1208, 1999.
- [59] Rayman S, Dincer E, Almas K, «Xerostomia diagnosis and management in dental practice,» *NY State Dent J*, vol. 76, n° 12, pp. 24-27, 2010.
- [60] Fox P, Bowman S, Segal B, Vivino F, Murukutia N, Choueiri K, Ogale S, Mc Lean L, «Oral involvement in primary Sjögren's syndrome,» *The Journal of the American dental association*, vol. 139, n° 112, pp. 1592-1601, 2008.

- [61] Thanou-Stavraki A, James JA, «Primary Sjögren's syndrome : Current and prospective therapy,» *Seminars in arthritis and rheumatism A*, vol. 37, n° 15, pp. 273-292.
- [62] Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, 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*, vol. 50, pp. 2240-2245, 2004.
- [63] Sankar V, Brennan MT, Kok MR, et al, «Etanercept in Sjögren's syndrome : A twelve week randomized, double blind, placebo-controlled pilot clinical trial,» *Arthritis Rheum*, vol. 50, pp. 2240-5, 2004.
- [64] Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, Fox PC, «Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose human interferon alfa administered by the oromucosal route : combined phase III results,» *Arthritis Rheum*, vol. 49, pp. 585-93, 2003.
- [65] smith JK, Siddiqui AA, Modica LA, Dykes R, Simmons C, Schmidt J, Krishnaswamy GA, Berk SL, «Interferon-alpha upregulates gene expression of aquaporin-5 in human parotid glands,» *J Interferon Cytokine Res*, vol. 19, n° 18, pp. 929-935, 1999.
- [66] Ramos-Casals M, Tzioupas A, Stone J, Siso A, Bosch X, «Treatment of primary Sjögren's syndrome : a systemic review,» *The Journal of the American Dental Association*, vol. 304, pp. 452-460, 2010.
- [67] Pijpe J, Van Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Wolbink GJ, Mansour K, et al, «Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome : an open-label phase II study,» *Arthritis Rheum*, vol. 52, pp. 2740-50, 2005.
- [68] Seror R, Sordet C, Guillevin L, Hachulla A, Masson C, Ittah M, et al, «Tolérance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome,» *Ann Rheum Dis*, vol. 66, pp. 351-7, 2007.
- [69] Dass S, Bowman SJ, Vital EM, et al, «Reduction of fatigue in Sjögren's syndrome with rituximab : Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study,» *Ann Rheum Dis*, vol. 67, pp. 1541-4, 2008.
- [70] Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al, «Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial,» *Arthritis Rheum*, vol. 62, pp. 960-968, 2010.

- [71] Steinfeld SD, Tant L, Burmest GR, et al, «Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome : an open label I/II study,» *Arthritis Res Ther*, vol. 8, p. R129, 2006.
- [72] Mariette X, Roux S, Zhang J, et al, «The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human sjögren's syndrome,» *Ann Rheum Dis*, vol. 62, pp. 168-171, 2003.
- [73] Madrid C, «Xerostomie : 10 commandements pour maintenir votre santé buccale en cas de bouche sèche,» [En ligne]. Available: www.polimed.ch/files/documents/pmu-smd-bouche-seche.pdf. [Consulté le 31 Octobre 2015].
- [74] Minozzi F, Galli M, Gallotini L, Minozzi M, Unfer V, «Stomatological approach to Sjögren's syndrome diagnosis management and therapeutical timing,» *Eur Rev Med Pharmacol. Sci*, vol. 13, n° 13, pp. 201-215, 2009.
- [75] Simon P, *Conduite à tenir devant une hyposialie*, Paris: Specia, 1981.
- [76] Muster D, « Sialomodulateurs,» *EMC*, 2009.
- [77] Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z et al, «Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome : a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group,» *Arch Intern Med*, vol. 159, pp. 174-181, 1999.
- [78] Nusair S, Rubinow A, «The use of oral pilocarpine in xerostomia and Sjögren's syndrome,» *Semin Arthritis Rheum*, vol. 28, pp. 360-367, 1999.
- [79] Sugai, Koike, Miyasaka, «Long-term study of oral pilocarpine for the treatment of xerostomia associated with Sjögren's syndrome,» *Yakuri to chiryo*, vol. 35, pp. 155-167, 2007.
- [80] Porter S, Scully C, Hegarty A, «An update of the etiology and management of xerostomia,» *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, vol. 97, n° 11, pp. 28-46, 2004.
- [81] Petrone D, Condemi JJ, Fife R, et al, «A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca,» *Arthritis Rheum*, vol. 46, pp. 748-754, 2002.
- [82] Takagi, Katayama, Tashiro, «Parotid irrigation and Cevimeline Gargle for Treatment of Xerostomia in Sjögren's syndrome,» *Journal of*

Rheumatology, vol. 35, pp. 2289-2291, 2008.

- [83] Mariette X, «Physiopathologie du syndrome de Sjögren,» *Ann Med Interne*, vol. 154, n° 13, pp. 157-168, 2003.
- [84] Wu, Hsieh, Lee, «Pilocarpine hydrochloride for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome in Taiwan : a double-blind, placebo-controlled trial,» *Journal of the Fromosan Medical Association*, vol. 108, pp. 796-803, 2006.
- [85] Fox RI, «Sjögren's syndrome : Evolving therapies,» *Expert Opin Investing Drugs*, vol. 12, n° 12, pp. 247-254, 2003.
- [86] Boismaré S, «Avancées dans la prise en charge médicale des sécheresses buccales,» chez *Quoi de neuf sur la pathologie salivaire ? ADF*, Paris, 2014.
- [87] Garcia C, «L'homéopathie bucco-dentaire,» [En ligne]. Available: <http://www.homeoint.org/seror/odonto/garciabucco12.ht>. [Consulté le 23 octobre 2015].
- [88] L. Vital, «Longo Vital,» [En ligne]. Available: <http://www.longovital.dk/>. [Consulté le 23 octobre 2015].
- [89] Pedersen A, Gerner N, Palmvang I, «LongoVital in the treatment of Sjögren's syndrome,» *Clin Exp Rheumatol*, vol. 17, n° 15, pp. 533-538, 1999.
- [90] Jedel E, «Acupuncture in xerostomia – a systematic review,» *Journal of Oral Rehabilitation*, vol. 32, n° 16, pp. 392-396, 2005.
- [91] Bakarman E O, Keenan AV, «Limited evidence for non-pharmacological interventions for the relief of dry mouth,» *Evid Based Dent*, vol. 15, n° 11, pp. 25-26, 2014.
- [92] Talal N, Quinn J H, Daniels T E, «The clinical effects of electrostimulation on salivary function of Sjögren's syndrome patients,» *Rheumatol Int*, vol. 12, n° 12, pp. 43-45, 1992.
- [93] Strietzel F P, Martin-Granizo R Fedele S, et al, «Electrostimulating device in the management of xerostomia,» *Oral Dis*, vol. 13, n° 12, pp. 206-213., 2007.
- [94] Strietzel FP, Lafaurie GI, Mendoza GRB, et al, «Efficacy and safety of an intraoral electrostimulation device for xerostomia relief : A multicenter,

- randomized trial,» *Arthritis and Rheumatism*, vol. 63, n° 11, pp. 180-190, 2011.
- [95] Ami S, Wolff A, «Implant-supported electrostimulating device to treat xerostomia: A preliminary study,» *Clin Implant Dent Relat Res*, vol. 12, n° 11, pp. 62-71, 2010.
- [96] Nouveaux dispositifs pour les personnes qui souffrent de la sécheresse de la bouche ou du manque de salive, «News-Medical.net,» [En ligne]. Available: <http://www.news-medical.net/news/2004/12/02/2/French.aspx>. [Consulté le 30 octobre 2015].
- [97] Fedele S, Wolff A, Strietzel F P, et al, «Electrostimulation for the treatment of dry mouth,» *Harefuah*, vol. 149, n° 12, pp. 99-103,123, 2010.
- [98] Moerman RV, Bootsma H, Kroese F, Vissink A, «Sjögren's syndrome in older patients : aetiology, diagnosis and management,» *Drugs Aging*, vol. 30, pp. 137-153, 2013.
- [99] Tran SD, Redman RS, Barrett AJ, et al, «Microchimerism in salivary glands after blood - and marrow - derived stem cell transplantation,» *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, vol. 17, n° 13, pp. 429-433, 2011.
- [100] Kagami H, Wang S, Hai B, «Restoring the function of salivary glands,» *Oral Diseases*, vol. 14, n° 11, pp. 15-24, 2008.
- [101] Atkinson JC, Grisius M, Massey W, «Salivary hypofunction and xerostomia : Diagnosis and treatment,» *Dental Clinics of North America*, vol. 49, n° 12, pp. 309-326, 2005.
- [102] Kielbassa AM, Shohadai SP, Schulte-Mönting J, «Effect of saliva substitutes on mineral content of demineralized and sound dental enamel,» *Support Care Cancer*, vol. 9, n° 11, pp. 40-47, 2001.
- [103] Meyer-Lueckel H, Tschoppe P, Hopfenmuller W, Stenzel WR, Kielbassa AM, «Effect of polymers used in saliva substitutes on demineralized bovine enamel and dentin,» *American Journal of Dentistry*, vol. 19, n° 15, pp. 308-312, 2006.
- [104] Smith G, Smith AJ, Shaw L, Shaw MJ, «Artificial saliva substitutes and mineral dissolution,» *Journal of Oral Rehabilitation*, vol. 28, n° 18, pp. 728-731, 2001.
- [105] Oh DJ, Lee JY, Kim YK, Kho HS, «Effects of carboxymethylcellulose (CMC)-based artificial saliva in patients with xerostomia,» *International*

Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, vol. 37, n° 111, pp. 1027-1031, 2008.

- [106] Marks NJ, Roberts BJ, «A proposed new method for the treatment of dry mouth,» *Annals of The Royal College of Surgeons of England*, vol. 65, n° 13, pp. 191-193, 1983.
- [107] INRS, «Produits chimiques cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction. Classification réglementaire,» *Aide mémoire technique. ED976*, 2012.
- [108] Nakagaway, «Management of dry mouth in Sjögren's syndrome,» *Japanese Dental Science Review*, vol. 47, pp. 115-123, 2011.
- [109] «Evolife laboratoires,» [En ligne]. Available: http://www.myevolife.com/page/Evodry_Hydrating_Spray.html. [Consulté le 6 Novembre 2015].
- [110] HAS, «Haute Autorité de Santé,» [En ligne]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_398725/fr/aequasyal-spray-buccal-t-g-o. [Consulté le 6 novembre 2015].
- [111] «Mon coin santé,» [En ligne]. Available: <https://www.moncoinsante.com/aequasyal-spray-buccal-protecteur-40-ml.html>. [Consulté le 6 novembre 2015].
- [112] «ANSM,» [En ligne]. Available: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67563080&typedoc=N&ref=N0208896.htm>. [Consulté le 6 novembre 2015].
- [113] «Google,» [En ligne]. Available: http://www.google.fr/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fresize.doctipharma.fr%2Fr%2Fcenter-middle%2Cffffff%2Fext%2Fac6bd988%2Fuploads%2Fproduct%2F6l%2Fkm%2F3400932454006-main_image-23815.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.doctipharma.fr%2Fp%2F14394-artisial-solution. [Consulté le 6 novembre 2015].
- [114] «GC europe,» [En ligne]. Available: <http://www.gceurope.com/products/detail.php?id=137>. [Consulté le 6 novembre 2015].
- [115] «Biotène,» [En ligne]. Available: <http://www.biotene.fr/Les-produits-biotene.aspx>. [Consulté le 6 novembre 2015].
- [116] «Sunstar GUM,» [En ligne]. Available:

<http://www.sunstargum.com/index.php?id=4409&L=29>. [Consulté le 6 novembre 2015].

- [117] «Compendium,» [En ligne]. Available: <https://compendium.ch/mpro/mnr/1666/html/fr?Platform=Desktop>. [Consulté le 6 novembre 2015].
- [118] Salom M, Hachulla E, Bertolus C, Deschaumes C, Simoneau G, Mouly S, «Efficacy and safety of a new oral saliva equivalent in the management of xerostomia: a national, multicenter, randomized study,» *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, vol. 119, n° 13, pp. 301-309, 2015.
- [119] «Novasial,» [En ligne]. Available: <http://www.novasial.fr/>. [Consulté le 6 novembre 2015].
- [120] Laboratoires Elgydium, Pierre Fabre Oral Care, [En ligne]. Available: <http://www.laboratoireselgydium.com/une-solution>. [Consulté le 18 décembre 2015].
- [121] Dabas N, Phukela SS, Yadav H, «The split denture : managing xerostomia in denture patients : a case report,» *The Journal of Indian Prosthodontic Society*, vol. 11, n° 11, pp. 67-70, 2011.
- [122] Mendoza A, Tomlinson M, «The split denture : A new technique for artificial saliva reservoirs in mandibular dentures,» *Australian Dental Journal*, vol. 48, n° 13, pp. 190-194, 2003.
- [123] Frost PM, Shirlaw PJ, Walter JD, Challacombe SJ, «Patient preferences in a preliminary study comparing an intra-oral lubricating device with the usual dry mouth lubricating methods,» *Br Dent J*, vol. 193, n° 17, pp. 403-408, 2002.
- [124] Smatt V, Briere M, Cornebise-Drouhet F et coll, «Approche thérapeutique de la xérostomie post-radique,» *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, vol. 90, pp. 325-329, 1989.
- [125] Diaz-Arnold AM, Marek CA, «The impact of saliva on patient care : A literature review,» *The journal of Prosthetic Dentistry*, vol. 88, n° 13, pp. 337-343, 2002.
- [126] Ship J, «Diagnosing, managing, and preventing salivary gland disorders,» *Oral Diseases*, vol. 8, n° 12, pp. 77-89, 2002.
- [127] «Association Française du Gougerot-Sjögren et des syndromes secs,» [En ligne]. Available: <https://www.afgs-syndromes-secs.org/index.php?titre=Accueil>. [Consulté le 6 novembre 2015].

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Schéma anatomique de la face en vue latérale gauche. [4].....	18
Figure 2 : Vue postéro supérieure du plancher de la cavité orale. [4]	21
Figure 3: Structure d'une glande salivaire. [6].....	23
Figure 4: Innervation des glandes salivaires. [7]	27
Figure 5 : Patiente présentant un élargissement de la glande parotide unilatéral et des signes cliniques de xérophtalmie (conjonctivite) [15].....	39
Figure 6 : Le test de Schirmer. [15]	52
Figure 7 : Incision lors de la biopsie de la glande parotide. [15].....	54
Figure 8 : Syndrome de Gougerot-Sjögren : langue sèche, exfoliée, d'aspect lobulé et cérébriforme. [47]	59
Figure 9 : Syndrome de Gougerot-Sjögren : Xérostomie majeure, caries dentaires, enduit fuligineux sur le palais et le voile. [47]	59
Figure 10 : Spray Evodry® [109].....	84
Figure 11 : Spray Aequasyl® [111]	85
Figure 12 : Spray Artisial® [113].....	85
Figure 13 : Gel GC Dry Mouth [114].....	86
Figure 14 : Plaquette d'utilisation de la marque Biotène® [115].....	88
Figure 15 : Gamme Hydral™ [116].....	89
Figure 16 : Gel Novasial® équivalent salivaire [119]	90
Figure 17 : Spray Elgydium Clinic Bouche Sèche de chez Pierre Fabre Oral Care. [120]	91
Tableau 1: Variation des pourcentages de sécrétion salivaire des glandes majeures au cours de différentes situations. [1]	34
Tableau 2: Critères de classification issus du consensus américano-européen. [27]	45
Tableau 3 : Récapitulatif du traitement de la xérophtalmie [17].....	66

Th. D. : Chir. Dent. : Lille 2 : 2016 – N°:

Les thérapeutiques du syndrome de Gougerot-Sjögren.

CASTEL Coline.- 112 p. : 20 ill. ; 127 réf.

Domaines : Pathologie bucco-dentaire, Thérapeutique

Mots clés Rameau : Syndrome de Gougerot-Sjögren – Thérapeutiques - Xérostomie – Xérophtalmie – Salive - Sialogogues

Mots clés FMeSH: Syndrome de Gougerot-Sjögren – Thérapeutiques - Xérostomie

Résumé de la thèse en français

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie auto-immune rare, de faible prévalence qui touche principalement les femmes d'une cinquantaine d'année.

Ce syndrome peut être associé ou non à une autre maladie auto-immune telle que la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé. Les principaux symptômes qu'il engendre sont la xérostomie et la xérophtalmie, mais il peut causer de nombreux symptômes sur différents organes. Son étiologie reste encore inconnue mais des études mettent en évidence des facteurs de susceptibilité à cette maladie. Son diagnostic est difficile et souvent tard dans l'évolution de la maladie.

Les thérapeutiques actuelles trouveront un grand intérêt d'améliorer l'inconfort procuré par la xérophtalmie, la xérostomie mais aussi les autres maladies systémiques. La prise en charge sera plus généralement médicamenteuse mais des produits de substitutions ou de substances stimulants les glandes salivaires et lacrymales peuvent être aussi proposées pour retrouver cette sensation de confort. L'avenir semble, tendre vers une prise en charge non pharmacologique. De plus l'émergence sur les thérapies biologiques laisse entrevoir la possibilité d'influencer le cours de cette maladie.

Le chirurgien-dentiste aura un rôle essentiel en matière de prévention concernant la cavité orale que ce soit par des conseils alimentaires ou par des mesures d'hygiène strictes.

JURY :

Président : **Monsieur le Professeur G. PENEL**
Assesseurs : **Monsieur le Docteur L. NAWROCKI**
Madame le Docteur C. OLEJNIK
Monsieur le Docteur G. NAFASH