

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 09 mars 2023  
Par Mme LEROUX Perrine**

---

**LE SYNDROME DE GOUGEROT–SJÖGREN :  
DE LA PHYSIOPATHOLOGIE AU COMPTOIR,  
CONSEILS ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur GRESSIER Bernard, Professeur des Universités (pharmacologie) – Praticien hospitalier, Faculté de pharmacie, Université de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Monsieur le Professeur DINE Thierry, Professeur des Universités (pharmacie clinique) – Praticien hospitalier, Faculté de pharmacie, Université de Lille

**Assesseurs :**

Madame DEBARGE Claire, pharmacien titulaire, Pharmacie Debarge à Annezin  
Madame LOUCHART Léa, pharmacien adjointe, Pharmacie Dumont à Sailly-Labourse



**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

I.	Civ.	II.	Nom	III.	Prénom	IV.	Service d'enseignement	V.	Section CNU
	Mme		CUCCHI		Malgorzata		Biomathématiques		85

M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière



## **Faculté de Pharmacie de Lille**

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions**



# REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury qui me font l'honneur de bien vouloir juger ce travail de thèse.

**À Monsieur GRESSIER Bernard**, professeur des Universités (pharmacologie) à Lille et praticien hospitalier.

Merci de me faire l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

**À Monsieur DINE Thierry**, professeur des Universités (pharmacie clinique) à Lille et praticien hospitalier.

Merci d'avoir accepté de m'encadrer sur ce projet de thèse, ainsi que pour l'intérêt que vous avez accordé à mon sujet. Votre accompagnement lors de la réalisation de ce travail et vos conseils m'ont été précieux.

**À Madame DEBARGE Claire**, pharmacien titulaire à Annezin.

Merci d'avoir grandement participé à ma formation et de m'avoir transmis votre rigueur. Je vous remercie de m'accompagner depuis plusieurs années maintenant. Vous savoir à mes côtés pour mon installation est une chance. Vous êtes une personne que j'admire beaucoup et pour qui j'ai beaucoup d'estime. J'espère que ma réussite professionnelle sera à la hauteur de la vôtre.

**À Madame LOUCHART Léa**, pharmacien adjointe à Sailly-Labourse.

Merci pour ta bienveillance, ton écoute et tes conseils rassurants dans les moments de doute qui m'ont permis de rebondir et qui ont contribué à faire de moi la personne que je suis aujourd'hui. J'admire énormément le courage et la force de caractère dont tu fais preuve pour donner le meilleur de toi-même à ta famille. Merci de m'avoir permis de renouer à cette passion que je suis heureuse de partager avec toi. Et surtout, merci à Hugo et à toi de m'avoir offert l'un des plus beaux cadeaux de la vie en étant la marraine de votre fils Loup.

Je remercie également celles et ceux qui me sont chers. Leurs attentions et encouragements m'ont accompagné tout au long de ces années d'études.

***À mes parents,***

Merci de m'avoir donné le meilleur pour me permettre de réussir ces études qui n'ont pas toujours été faciles, mais aussi dans tous mes projets. Vos encouragements, votre soutien et votre amour depuis toujours m'ont permis de ne jamais abandonner dans tous les domaines de ma vie. Les valeurs que vous m'avez transmises me sont chères, et c'est grâce à vous que je suis cette personne aujourd'hui. Merci pour tout ce que vous faites pour nous trois.

***À mes sœurs Astrid et Inès,***

Merci pour votre aide précieuse, vos conseils avisés et votre soutien sans faille tout au long de mes études. Vous avez toujours été présentes pour moi dans tout ce que j'ai pu entreprendre et je vous en remercie. Merci aussi pour ces beaux moments de complicité indispensables à mon épanouissement.

***À mon parrain François,***

Merci d'avoir su m'écouter, me comprendre, et m'épauler pendant toutes ces années.

***À mes grands-mères,***

Merci d'avoir suivi de près mes études.

***À toute ma famille,***

***À Mathilde,***

Par chance, nos chemins se sont recroisés lors de cette pré-rentrée de deuxième année, quelques années après un week-end passé à Avignon. Merci de m'avoir si fortement soutenue, tu as été un pilier pour moi pendant ces études et pour tout le reste dans ma vie personnelle. Merci d'avoir toujours été présente à mes côtés.

***À Hugo, Achille et Loup (les titis d'amour),***

Merci pour tous ces moments de joie et de partage passés avec vous et qui participent grandement à mon bonheur.

***À Marion,***

Merci d'avoir été cette épaule sur qui j'ai pu compter et pour ta présence rassurante. Tu as su trouver les mots juste pour me faire comprendre à quel point chaque mauvais moment de la vie est à saisir comme une opportunité d'être heureuse.

**À Léa et Benjamin,**

Merci pour cette belle amitié qui perdure depuis des années.

**À Théo,**

Merci d'avoir été mon binôme pendant ces quatre années, un binôme de qualité qui a su me booster tout au long de mon parcours grâce à un soutien mutuel.

**À mes collègues,**

***De la pharmacie Debarge à Annezin***

***De la pharmacie La Croix d'Or à Laventie***

Et merci à tous ceux, qui même sans le savoir, m'ont permis d'en arriver là où j'en suis aujourd'hui.



# TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES FIGURES.....	19
TABLE DES TABLEAUX.....	20
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	21
INTRODUCTION.....	23
<b>PREMIÈRE PARTIE : Généralités du syndrome de Gougerot-Sjögren.....</b>	<b>24</b>
I.    Définition.....	25
II.   Histoire de la maladie.....	26
III.  Épidémiologie.....	27
IV.  Les deux visages du syndrome de Gougerot-Sjögren.....	29
A.  Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif.....	29
B.  Le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire.....	29
V.   Étiologie de la maladie : les différents facteurs impliqués.....	30
A.  Le terrain génétique.....	30
B.  Les virus.....	31
C.  Les facteurs hormonaux.....	32
D.  Rôle de l'immunité innée.....	33
E.  Perturbations lymphocytaires.....	35
F.  Mécanismes épigénétiques.....	36
VI.  Diagnostic.....	36
A.  Les critères diagnostiques et de classification.....	39
B.  Les méthodes de diagnostic.....	42
B. 1)  Biopsie des glandes salivaires.....	42
B. 2)  Recherche d'anticorps anti-SSA / Ro.....	44
B. 3)  Ocular Staining Score (OSS) ≥ 5.....	45
B. 4)  Test de Schirmer.....	46
B. 5)  Flux salivaire non stimulé ≤ 0,1 mL/min.....	47
B. 6)  L'échographie.....	48
C.  Les diagnostics différentiels.....	50
C. 1)  Diagnostic d'un syndrome sec.....	50
C. 2)  Origine iatrogène.....	51
C. 3)  Les échelles d'évaluation de la charge anticholinergique des médicaments.....	52
C. 4)  Vieillesse, sénescence.....	57
C. 5)  Radiothérapie.....	58
C. 6)  Syndrome sec idiopathique.....	59
C. 7)  Diagnostic d'une tuméfaction parotidienne.....	59
VII.  Évolution et pronostic de la maladie.....	60
A.  Le lymphome, une complication redoutable du SGS.....	60
B.  Instruments de mesure et scores d'activité.....	62
<b>DEUXIÈME PARTIE : Les manifestations cliniques du syndrome de Gougerot-Sjögren.....</b>	<b>64</b>
I.    Les manifestations biologiques.....	65
II.   Les manifestations glandulaires : le syndrome sec.....	66
A.  Atteinte lacrymale.....	66
B.  Atteinte salivaire.....	67
C.  Autres manifestations du syndrome sec.....	69

III.	<i>Les manifestations extra-glandulaires</i> .....	69
A.	L'atteinte cutanée.....	70
B.	L'atteinte vasculaire.....	71
C.	L'atteinte broncho-pulmonaire .....	72
D.	L'atteinte rénale .....	73
E.	L'atteinte neurologique .....	73
F.	Les atteintes musculaires et articulaires.....	74
G.	L'atteinte digestive .....	75
H.	La perte d'audition.....	75
IV.	<i>Les manifestations à l'origine d'une altération de la qualité de vie</i> .....	76
<b>TROISIÈME PARTIE : Les thérapeutiques du syndrome de Gougerot-Sjögren .....</b>		<b>78</b>
V.	<i>Prise en charge de la sécheresse</i> .....	81
A.	Les traitements symptomatiques de la sécheresse oculaire .....	81
A. 1)	Hydrater : substituts lacrymaux .....	82
A. 2)	Limiter l'évaporation : moyens mécaniques .....	86
A. 3)	Traiter l'inflammation associée.....	87
A. 4)	Améliorer le terrain : hygiène et environnement .....	88
A. 5)	S'orienter vers la micronutrition .....	89
A. 5. a)	Les oméga-3 au secours des yeux secs .....	89
A. 5. b)	Les vitamines et oligo-éléments bons pour les yeux .....	91
A. 6)	Alternatives naturelles .....	92
A. 6. a)	Homéopathie .....	93
A. 6. b)	Phytothérapie .....	94
B.	Les traitements symptomatiques de la sécheresse buccale.....	97
B. 1)	Stimulation non pharmacologique.....	98
B. 2)	Substituts salivaires.....	99
B. 3)	Stimulation pharmacologique : sialagogues systémiques.....	101
B. 3. a)	Pilocarpine (agoniste muscarinique) .....	101
B. 3. b)	Teinture mère de jaborandi (au 1/5 <sup>ème</sup> ) .....	104
B. 3. c)	Anétholtrithione (Sulfarlem S 25®).....	105
B. 4)	Fluoroprofylaxie .....	106
B. 5)	Conseils pratiques et mesures préventives.....	106
B. 6)	Accompagnement nutritionnel : une alimentation adaptée.....	107
B. 7)	Alternatives naturelles .....	111
B. 7. a)	Homéopathie .....	111
B. 7. b)	Phytothérapie .....	112
B. 7. c)	Aromathérapie.....	112
VI.	<i>Prise en charge des douleurs musculaires et articulaires</i> .....	114
A.	Manifestations articulaires .....	114
B.	Manifestations musculaires.....	116
B. 1)	Traitement des myosites.....	116
B. 2)	Traitement des myalgies .....	116
VII.	<i>Prise en charge de la fatigue</i> .....	117
A.	Traitement pharmacologique .....	117
B.	Traitement non pharmacologique.....	118
C.	La micronutrition .....	119
C. 1)	Les oligo-éléments : le magnésium .....	119
C. 2)	Les acides aminés essentiels .....	120
C. 3)	Les vitamines.....	121
D.	Les plantes adaptogènes .....	121
VIII.	<i>Accompagnement du patient par le pharmacien et son équipe</i> .....	122
A.	Éducation Thérapeutique du Patient.....	122
B.	Recours aux associations de patients .....	124
<b>CONCLUSION</b> .....		<b>125</b>
<b>RÉFÉRENCES</b> .....		<b>126</b>

# TABLE DES FIGURES

Figure 1. Infiltrat lymphoplasmocytaire de l'épithélium salivaire dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif expliquant sa physiopathologie [13] .....	36
Figure 2. Démarche diagnostique dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. [19].....	38
Figure 3. Biopsie positive des glandes salivaires mineures montrant 3 foyers positifs d'infiltrat lymphocytaire (flèches) adjacents aux acini normaux (coloration à l'hématoxyline et à l'éosine ; grossissement ×100). [23]	43
Figure 4. Test de Schirmer [25] .....	47
Figure 5. Échographie des glandes salivaires : positionnement de la sonde et aspect normal du parenchyme. [29] .....	49
Figure 6. Conséquences du syndrome sec buccal au cours du SSp. [45].....	68
Figure 7. Lésions érythème annulaire du dos chez une patiente atteinte du SGS [48] .....	71
Figure 8. Arbre décisionnel de prise en charge de la sécheresse oculaire [28] .....	81
Figure 9. Bouchons méatiques supérieur et inférieur en place chez une patiente atteinte de SGSp et souffrant de sécheresse sévère. [31].....	86
Figure 10. Compléments alimentaires à visée oculaire. [74] [75] .....	91
Figure 11. Collyre Homéopti <sup>®</sup> en récipient unidose du laboratoire Boiron, .....	94
indiqué dans les irritations ou gêne oculaires [79] .....	94
Figure 12. Hydrolat de Camomille Noble <sup>®</sup> , du laboratoire Pranarom [80] .....	95
Figure 13. Optigem Paupières <sup>®</sup> , du laboratoire Herbalgem [81].....	96
Figure 14. Arbre décisionnel de prise en charge de la sécheresse buccale [28].....	97
Figure 15. Pastilles adhésives Xylimets disponibles en pharmacie. [85] .....	99
Figure 17. Algorithme des traitements devant une atteinte articulaire d'un SGS adapté aux recommandations de l'EULAR [113].....	115
Figure 18. Référentiel des compétences du programme d'ETP du syndrome de Gougerot-Sjögren [28] .....	123

# TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Critères de classification de l'American College of Rheumatology & European League Against Rheumatism (ACR-EULAR) pour le syndrome de Sjögren primitif 2016 [21] .....	41
Tableau 2. Principaux diagnostics différentiels devant un syndrome sec oculo-buccal. [1] [32].....	51
Tableau 3. Échelle du risque anticholinergique (ARS) [35].....	53
Tableau 4. Échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (ACB) [35] .....	54
Tableau 5. Échelle des médicaments anticholinergiques (ADS) [35] .....	56
Tableau 6. Principaux médicaments responsables d'un syndrome sec oculaire et buccal [1].....	57
Tableau 7. Étiologies des hypertrophies parotidiennes [1].....	60
Tableau 8. Facteurs prédictifs de lymphome au cours du SS [21] .....	61
Tableau 9. Manifestations extra-glandulaires courantes du syndrome de Sjogren [2].....	70
Tableau 10. Recommandations pour la prise en charge du syndrome sec et de la fatigue chez les patients atteints du syndrome de Sjögren primitif. [60] .....	80
Tableau 11. Caractéristiques des différentes classes de substituts lacrymaux. [64] [65].....	85
Tableau 12. Vitamines et oligo-éléments aidant en cas de sécheresse oculaire [77].....	92
Tableau 13. Les différents substituts salivaires disponibles en officine en France .....	100

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

- ACB** : Anticholinergic Cognitive Burden
- ACR** : American College of Rheumatology
- ADS** : Anticholinergic Drugs Scale
- AECG** : American European Consensus Group
- AFGS** : Association française des patients atteints de Gougerot-Sjögren
- AGPI** : Acides-gras polyinsaturés
- AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- ARS** : Anticholinergic Risk Scale
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- BGSL** : Biopsie des glandes salivaires labiales
- CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- CMV** : Cytomégalovirus
- CNO** : Compléments Nutritionnels Oraux
- CPAM** : Caisses Primaires d'Assurance Maladie
- CRP** : Protéine C-réactive
- DHEA** : Déhydroépiandrostérone
- DHT** : Dihydrotestostérone
- EBV** : Epstein-Barr Virus
- ESSDAI** : EULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity Index
- ESSPRI** : *European league against rheumatism Sjögren Patient-Reported Index*
- ETP** : Éducation Thérapeutique du Patient
- EULAR** : European League Against Rheumatism
- EVA** : Échelle Visuelle Analogique
- GCE** : Centres germinatifs ectopiques
- HAS** : Haute Autorité de Santé
- HCQ** : Hydroxychloroquine
- HTLV-1** : Human T-cell Leukemia Virus
- IFN-1** : Interféron de type 1
- IRF-5** : Facteur Régulateur de l'Interféron-5
- LEF** : Leflunomide
- MTX** : Méthotrexate

**nTreg** : Lymphocytes T régulateurs

**OSS** : Ocular Staining Score

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

**RTX** : Rituximab

**SICCA** : *Sjögren International Clinic Collaboration Alliance*

**SGS** : Syndrome de Gougerot-Sjögren

**SGSp** : Syndrome de Gougerot-Sjögren Primaire

**SGSs** : Syndrome de Gougerot-Sjögren Secondaire

**STAT-4** : Transducteur de Signal et l'Activateur de la Transcription-4

**TLRs** : Toll-like receptors (protéines transmembranaires)

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

# INTRODUCTION

Avec une prévalence estimée entre 1 à 5 cas pour 10 000 individus, le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie auto-immune systémique classée parmi les maladies rares dans sa forme primitive. Cette pathologie, dont la pathogénèse n'est pas encore parfaitement élucidée, est caractérisée par un tropisme pour les épithéliums glandulaires exocrines ainsi que les glandes salivaires et lacrymales.

Le tableau clinique caractéristique du syndrome de Gougerot-Sjögren se traduit par un syndrome sec qui, associé à une fatigue et des douleurs articulo-musculaires, constitue la triade symptomatique de la maladie. La xérophtalmie et la xérostomie occasionnées par la maladie engendrent une baisse de la qualité de vie des patients. Environ un tiers des patients souffriront d'atteintes systémiques avec un sur-risque de lymphome B.

Le traitement de cette maladie reste difficile : il n'existe aucun médicament permettant de guérir cette maladie mais beaucoup de traitements permettent de soulager et de traiter la plupart des symptômes. Considéré comme acteur majeur de la santé, le pharmacien d'officine sera confronté au moins une fois dans sa carrière à cette pathologie. Son rôle est donc crucial pour accompagner au mieux les patients et essayer d'apporter des alternatives thérapeutiques afin d'améliorer le confort de vie au quotidien.

Dans un premier temps, nous aborderons la définition, l'histoire et l'épidémiologie de la maladie. Après avoir posé les généralités, nous détaillerons les deux visages du syndrome de Gougerot-Sjögren, ainsi que les différents facteurs impliqués dans la maladie, son diagnostic, son évolution et son pronostic. Les manifestations cliniques de cette pathologie, notamment les manifestations biologiques, glandulaires et extra-glandulaires et celles à l'origine d'une altération de la qualité de vie, seront abordées par la suite afin de comprendre l'importance d'une bonne prise en charge. Dans un troisième temps, nous aborderons les différentes thérapeutiques de la triade symptomatique caractéristique de la maladie. Enfin, le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients souffrant du syndrome de Gougerot-Sjögren sera développé.

# PREMIÈRE PARTIE : Généralités du syndrome de Gougerot-Sjögren

## I. Définition

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie auto-immune systémique, inflammatoire et chronique présentant une prédominance féminine. On parle de syndrome et non de maladie, car il s'agit d'un regroupement de symptômes exprimant une souffrance du système exocrine associée à des atteintes viscérales diverses ou à une complication de type vasculaire. [1]

L'apparition de la maladie, souvent insidieuse, peut rester méconnue sur une période de plusieurs mois à plusieurs années car les symptômes ne se présentent pas toujours simultanément. Le diagnostic est souvent tardif et rendu difficile par la diversité d'expression symptomatique.

Sa principale caractéristique histopathologique repose sur l'infiltration lymphocytaire des glandes exocrines, en particulier les glandes lacrymales et salivaires, conduisant à leur dysfonctionnement sécrétoire et à leur destruction. Cependant, d'autres glandes exocrines et des tissus épithéliaux non exocrines peuvent aussi être atteints. Par conséquent, le terme d'épithélite auto-immune a été retenu pour définir la maladie. Le risque de développer un lymphome à cellules B non hodgkinien représente la complication majeure de la maladie, causée par la prolifération persistante des lymphocytes B.

Le tableau clinique de cette pathologie se traduit au premier plan, par un syndrome sec affectant principalement les glandes salivaires et lacrymales. La sécheresse persistante est le principal symptôme des manifestations systémiques telles qu'une fatigue invalidante ainsi que des douleurs musculaires et/ou articulaires également observables. Ces symptômes peuvent aussi être associés à une hypertrophie parotidienne. Cette triade symptomatique causée par l'exocrinopathie joue un rôle crucial sur la qualité de vie des patients. Toutefois, le SGS ne se limite pas seulement à un syndrome sec. En effet, des manifestations glandulaires et extra-glandulaires diverses peuvent survenir avec une atteinte de l'appareil respiratoire, du système digestif, des reins, et de la peau. [2]

Le SGS primitif ou isolé (SGSp) est à différencier du SGS secondaire ou associé (SGSs). Le terme secondaire (ou associé) est utilisé lorsque la maladie survient en association avec une autre maladie auto-immune systémique, telle que la polyarthrite

rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie systémique et, moins fréquemment, la sclérose en plaques, la thyroïdite et l'hépatite auto-immune. [3]

## **II. Histoire de la maladie**

Le syndrome de Gougerot-Sjögren doit son nom à Henri Gougerot (1881-1955), dermatologue français et Henrik Sjögren (1899-1986), ophtalmologiste suédois. Cependant, d'autres médecins avaient précédemment mis en exergue quelques caractéristiques qui définirent plus tard le syndrome de Gougerot-Sjögren. [4]

Les premières descriptions médicales du syndrome de Gougerot-Sjögren remontent à 1882. L'ophtalmologiste allemand Theodor Karl Gustav von Leber (1840-1917) décrit pour la première fois, une maladie caractérisée par une inflammation sèche de la cornée parfois accompagnée d'une conjonctivite. Cette maladie porte alors le nom de « kératite filamenteuse » (keratitis filamentosa).

En 1888, le chirurgien Johann Mikulicz (1850-1905) décrit un syndrome qui portera son nom. Le syndrome de Mikulicz se définit par un gonflement bilatéral des glandes lacrymales et salivaires, accompagné d'un arrêt de la production de larmes et d'une sécheresse buccale.

C'est également en 1888, à Londres, que le Dr Hadden présenta à la Clinical Society, le cas d'une patiente âgée de 65 ans se plaignant d'une sécheresse buccale avec absence de larmes. Le Docteur Hadden constata une amélioration de l'état clinique sous pilocarpine (un alcaloïde stimulant la sécrétion de salive, de sueur et de larmes).

Parallèlement, d'autres cas cliniques semblables furent décrits et publiés par Hutchinson en Angleterre et par Fischer en Allemagne. Malgré l'implication de ces médecins dans les premières descriptions médicales du syndrome de Gougerot-Sjögren, seuls deux grands noms sont restés attachés à la maladie : Gougerot et Sjögren.

En 1925, le Dr Henri Gougerot constata que la sécheresse oculaire n'était qu'un élément d'un syndrome sec. Ainsi, il décrit trois zones pouvant être atteintes par le syndrome sec : le larynx, les muqueuses nasales et vaginales. En 1927, le Dr Mulock Houwer rapporte l'association d'une atteinte cornéenne et d'une polyarthrite.

En 1899, naissait l'homme qui allait donner son nom à la maladie : Henrik Sjögren. Ce dernier examine en 1930, une patiente souffrant d'arthrite dans plusieurs articulations mais aussi d'une extrême sécheresse des yeux et de la bouche. En 1933, alors qu'il travaillait sur sa thèse de doctorat, il publia la première description complète du SGS en soulignant le caractère systémique de cette maladie et l'interrelation de ces 3 symptômes cardinaux : sécheresse oculaire, sécheresse buccale et arthrite. Cet ophtalmologiste suédois a aussi été le premier à utiliser le colorant rose bengale pour diagnostiquer l'ampleur de l'atteinte cornéenne, prénommée « kératoconjonctivite sèche » pour évoquer les yeux secs avec des lésions de la surface oculaire comme observé dans le SGS.

Ce n'est que dans les années 1935-1943 que le travail de Sjögren a été reconnu et que le terme « syndrome de Sjögren » a été utilisé.

En 1954, Morgan et Castleman démontrent que le syndrome de Mikulicz décrit à l'époque comme une hypertrophie chronique des glandes lacrymales et salivaires, forme en réalité une seule et même entité avec le syndrome de Gougerot-Sjögren.

### **III. Épidémiologie**

L'épidémiologie du syndrome de Sjögren reste une question débattue. Si l'on prend en compte les formes primitives et associées, le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie fréquente touchant 0,1 % de la population adulte, c'est-à-dire environ 50 000 malades en France. Il s'agit, par ordre de fréquence, de la deuxième maladie auto-immune systémique derrière la polyarthrite rhumatoïde.

Le seuil définissant la maladie rare en Europe est une prévalence concernant au maximum 1 personne sur 2 000, soit 5 personnes sur 10 000. Ainsi, à la lumière des différentes données, le syndrome de Sjögren primitif peut être défini comme une maladie rare, dont la prévalence pour la forme primaire est estimée entre 1 à 5 cas pour 10 000 individus. [5]

En France, le nombre de patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren primaire s'élève entre 50 000 et 200 000, contre 47 malades pour 100 000 individus en Europe (0,047 %). [6]

Ce n'est pas une maladie héréditaire ou génétique, il est ainsi rare que plusieurs membres d'une même famille présentent un SGS. Les femmes développent le syndrome de Gougerot-Sjögren primaire beaucoup plus fréquemment que les hommes, avec un sex-ratio de 9 femmes atteintes pour 1 homme. La maladie est principalement diagnostiquée à l'âge adulte, entre la quatrième et la sixième décennie. Il existe deux pics d'âge d'incidence : le premier entre 20 et 30 ans et le second au milieu de la cinquantaine, après la ménopause. Cependant, les symptômes peuvent également apparaître à tout âge, des années avant le diagnostic, avec l'existence de rares formes pédiatriques diagnostiquées avant 15 ans ou chez le sujet plus âgé. [7]

Dans la littérature, la prévalence et l'incidence du syndrome de Sjögren sont très hétérogènes compte tenu de la diversité des critères utilisés : zone géographique considérée, différences dans la conception des études et critères de classification retenus pour poser le diagnostic.

Jusqu'à présent, seules deux études ont abordé l'influence de la géolocalisation et de l'ethnicité sur l'épidémiologie du SGS primaire. Dans leur étude regroupant 1,17 million d'individus, Maldini et al. ont pu mesurer les atteintes en France selon l'origine ethnique ; révélant que les patients d'origine non européenne étaient globalement deux fois plus atteints que les européens. Aux États-Unis, Izmirly et al. démontrent une prévalence du syndrome primaire plus haute chez les femmes asiatiques, suivie par la proportion de femmes blanches, noires puis d'origine latino-américaine. [8] [9]

De part des manifestations cliniques parfois non spécifiques, plus de la moitié des patients ne reçoivent pas un diagnostic correct. Et environ un tiers des patients présentant d'autres maladies auto-immunes souffrent également du syndrome Gougerot-Sjögren. Ainsi la fourchette de prévalence du syndrome de Gougerot-Sjögren varie entre 0,05 % et 4,8 % selon les différents critères retenus. Sur la base d'une méta-analyse, la prévalence du SGS dans le monde est estimée à 0,06 %, ce qui fait du SGS une maladie rare ou orpheline selon la définition de l'*European Medicines Agency*. [3]

#### **IV. Les deux visages du syndrome de Gougerot-Sjögren**

Le syndrome de Sjögren peut survenir seul, on parle alors de « syndrome de Sjögren primaire ». Dans le cadre d'autres maladies inflammatoires chroniques associées, la maladie sera dénommée « syndrome de Sjögren secondaire ».

##### **A. Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif**

Le SGS est qualifié de « primitif » ou « primaire » lorsque le tableau clinique se traduit par un syndrome sec oralo-buccal sans maladie auto-immune associée. Dans sa forme primaire, le SGS n'implique pas d'autres maladies du tissu conjonctif.

Le diagnostic de SGS primaire est essentiellement établi chez les patients présentant des signes et symptômes de sécheresse buccale et oculaire. À cela s'ajoute, soit la présence d'auto-anticorps anti-SSA ou anti-SSB, soit une biopsie positive des glandes salivaires accessoires relevant la présence d'une infiltration lymphocytaire (sialadénite), sans autre maladie auto-immune sous-jacente.

Une des rares complications mais la plus redoutable du SGC est la survenue, en général après plusieurs années d'évolution, mais parfois précocement dans le cours de la maladie, d'un lymphome malin non hodgkinien, typiquement un lymphome B de bas grade, en particulier dans le cas de syndrome primitif. La distinction entre un SGS primaire et secondaire est donc primordiale. [10]

##### **B. Le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire**

Le SGS est dit « secondaire » ou « associé » lorsque le syndrome sec oralo-buccal est conjoint à une autre maladie auto-immune systémique.

Parmi les principales maladies auto-immunes systémiques associées, la polyarthrite rhumatoïde est la plus communément observée en association avec un syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire. Le lupus érythémateux systémique, la sclérodermie systémique et les myopathies inflammatoires sont également possibles. En cas de maladie auto-immune spécifique d'organe associée au SGS, on parle par convention de SGS primitif. Du côté des maladies auto-immunes spécifiques d'organe, peuvent être associées au SGS : une cirrhose biliaire primitive, une hépatite chronique auto-

immune, une cholangite biliaire primitive, une thyroïdite auto-immune ou encore une anémie de Biermer.

Que ce soit en association à une polyarthrite rhumatoïde ou à un lupus systémique, l'atteinte pulmonaire serait plus fréquente et plus sévère dans le SGS secondaire par rapport à la forme primaire. Cependant, lorsque le SGS est associé à la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome sec est moins sévère que dans le primitif. À la différence d'une association avec le lupus, dont les patients présentent un profil évolutif beaucoup plus proche des patients atteints de SGS primitif. [11]

Il n'existe pas de critères de classification distincts pour le SGS associé. La classification EULAR/ACR 2016 est utilisée en pratique pour en faire le diagnostic.

L'association du SGS à une autre maladie auto-immune systémique mérite d'être identifiée car le SGS et la maladie auto-immune associée peuvent mutuellement modifier leurs profils cliniques, biologiques et évolutifs. Des premières données concernant l'immunopathologie de cette maladie sont à venir, permettant ainsi de mieux comprendre les mécanismes moléculaires du SGS primitif et ceux du SGS associé à une autre maladie auto-immune.

## **V. Étiologie de la maladie : les différents facteurs impliqués**

Comme pour la plupart des maladies auto-immunes, les mécanismes exacts impliqués dans la pathogenèse du SGS ne sont pas encore entièrement compris. Ainsi, le système immunitaire inné et adaptatif participe activement à l'induction et à l'évolution de la maladie. Bien que l'étiologie exacte de cette maladie reste inconnue, le risque de survenue peut être étroitement lié à une combinaison de facteurs génétiques, environnementaux et hormonaux.

### **A. Le terrain génétique**

Il existe très probablement un terrain génétique particulier au syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Si les cas familiaux sont exceptionnels, il n'est pas rare en revanche de retrouver d'autres maladies auto-immunes chez les apparentés.

Différentes régions du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II sont impliquées dans la pathogenèse du SGS. Il s'agit d'allèles spécifiques au sein de la région du gène HLA de classe II, principalement HLA-DR et HLA-DQ. Certains polymorphismes de gènes du TNF- $\alpha$  ou de la région promotrice des interleukines IL-10 et IL-6 ont également été évoqués.

De nombreux aspects de la pathologie sont influencés par la surexpression des gènes inductibles par l'interféron de type I (IFN-1) dont l'INF- $\alpha$  dans le sang périphérique et les glandes salivaires. La présence d'un polymorphisme des gènes non-HLA impliqués dans la voie IFN-1, comme le facteur régulateur de l'interféron-5 (IRF-5) et le transducteur de signal et l'activateur de la transcription-4 (STAT-4) argumentent la responsabilité d'un terrain génétique favorable à la survenue du SGSp. [7] [12]

Ces protéines, associées à des molécules de classe II HLA, provoqueraient l'hyperactivation 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.

## **B. Les virus**

Plusieurs virus ont été impliqués dans la physiopathologie du SGSp, sans que leur degré d'implication ne soit formel. Les virus considérés comme de potentiels agents causals du SGS et impliqués dans sa pathogenèse sont notamment l'Epstein-Barr virus (EBV), le virus de l'hépatite C et le Cytomégalovirus (CMV). En effet, les glandes salivaires représentent un site d'infection latente pour de nombreux virus, entraînant une inflammation glandulaire initiale appelée épithélite auto-immune et une réponse immunitaire dérégulée. [12]

Le virus d'Epstein-Barr a été mis en cause en raison d'un possible mimétisme moléculaire entre les auto-antigènes du SGS et les protéines virales, à l'origine de la production d'auto-anticorps (c'est-à-dire les complexes ribonucléoprotéiques Ro/SSA et La/SSB). De plus, l'ADN du virus d'Epstein-Barr a été plus fortement détecté dans la salive et dans les cellules épithéliales des glandes salivaires et lacrymales de patients atteints du SGS, par rapport aux individus sains. De nombreuses données affirment une association prononcée avec le SGS, mais il convient de retenir que ce virus est très présent dans la population générale. [7]

Certains suspectent un risque significativement plus élevé de développer un SGS lorsque le patient présente une infection antérieure par le virus de l'hépatite C. Mais aucune relation causale n'a réellement été établie entre le VHC et le SGS car la majorité des patients porteurs d'une hépatite C chronique et présentant un syndrome sec suite à une infection par le VHC ne possèdent pas d'anticorps anti-SSA ni anti-SSB. En revanche, le virus de l'hépatite C pourrait induire un tableau clinique, biologique et histologique similaire au SGS mais ne causerait pas le syndrome. C'est pourquoi l'infection par le VHC (latente ou active) est un critère d'exclusion dans les critères de classification ACR-EULAR 2016. [13]

L'implication potentielle des rétrovirus endogènes humains a également été investiguée dans diverses maladies auto-immunes dont le syndrome de Gougerot-Sjögren. Deux rétrovirus, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le Human T-cell leukemia virus (HTLV-1) ont été parallèlement incriminés dans des syndromes « SGS-like », sans que le mécanisme de genèse ne soit précisé. [12] [13]

Dans certains cas, l'infection par le VIH a été associée à un gonflement de la glande parotide, concourant à la présence de symptômes similaires au syndrome de Gougerot-Sjögren, bien que les caractéristiques histologiques diffèrent. [14]

### C. Les facteurs hormonaux

Le syndrome de Gougerot-Sjögren présente une très nette prédominance féminine avec une apparition tardive à l'âge post-ménopausique, laissant suggérer l'importance des hormones sexuelles dans la pathogénèse.

L'œstrogène est un stimulateur du système immunitaire et semble protéger les cellules acineuses glandulaires sécrétoires contre l'apoptose. Or la ménopause, période de la vie des femmes où elles sont plus susceptibles de développer le syndrome de Gougerot-Sjögren, est caractérisée par une chute des hormones sexuelles. Ce manque d'œstrogène lié au statut ménopausique conduit donc au processus apoptotique des cellules épithéliales glandulaires exocrines. À l'inverse, la testostérone qui est le principal androgène circulant chez l'homme, est convertie dans les glandes exocrines en dihydrotestostérone (DHT), aux propriétés anti-apoptotiques protégeant ainsi les cellules acineuses. Les femmes déficientes en œstrogènes doivent produire de la déhydroépiandrostérone (DHEA) dans les glandes surrénales

et la convertir en DHT dans les glandes exocrines par des mécanismes enzymatiques complexes. Dans le SGS, cette machinerie est dérangée de sorte que les changements hormonaux contribuent à l'apoptose anormale des cellules acineuses sécrétoires. [15] Ajoutons que des niveaux inférieurs des précurseurs des stéroïdes sexuels DHEA ont été rapportés dans le sang et la salive des patients SGS par rapport aux sujets sains. [3] [10]

Les stéroïdes sexuels exercent une influence significative sur les structures et la fonction de la surface oculaire, agissant sur la glande de Meibomius, la glande lacrymale, la conjonctive et l'épithélium des glandes lacrymales dans le SGS. [3]

En effet, les androgènes ont un effet bénéfique sur la sécrétion lacrymale, particulièrement celle de la couche lipidique et ont un rôle suppresseur de l'auto-immunité. [12]

De même, la prolactine hormone pro-inflammatoire stimulatrice du système immunitaire, s'est avérée élevée dans les sérums de patients atteints de SGS primaire. [7] Certains articles affirment que le couple œstrogène/prolactine travaillent ensemble pour modifier directement la fonction immunitaire via les récepteurs de la prolactine exprimés sur les cellules immunitaires telles que les mastocytes, les macrophages et les cellules T et B, entraînant une élévation des auto-anticorps Ro/SSA et La/SSB. Cependant, il n'est pas encore clairement défini si une prolactine élevée entraîne la pathogenèse de la maladie car l'IL-1 $\beta$  et l'IL-6 augmentent également les taux de prolactine. [16]

#### **D. Rôle de l'immunité innée**

La physiopathologie actuelle du SGS débute par une activation de la réaction immunitaire innée accompagnée par la sécrétion consécutive d'interférons (INF). Peu de données sur le processus pathogène précoce sont disponibles. Cependant, une infection virale est possiblement le facteur déclencheur le plus hypothétique, en complément d'un contexte génétique et environnemental spécifique.

À ce stade, des protéines transmembranaires appelées Toll-like receptors (TLRs) sont capables de détecter des éléments du soi, particulièrement sous la forme de complexes immuns associant antigène SSA ou SSB avec leur auto-anticorps (TLR-9) ou encore ARN simple ou double brin (TLR-3, -7 et -8).

Leur rôle consiste à mettre en place une défense de première ligne contre les agents pathogènes envahisseurs par la reconnaissance de ligands TLR spécifiques. [12]

Dans le SGSp, il a été montré une surexpression de TLR-7 et TLR-9 dans les glandes parotides ainsi que de TLR-2, TLR-3 et TLR4 dans les glandes salivaires et labiales des patients. De plus, il a été observé que la reconnaissance de son ligand par le TLR-3 déclenchait, via la voie IFN- $\beta$ , l'expression des anticorps anti-SSA et anti-SSB ; autre anomalie présente dans le SGS.

La stimulation de ces TLRs, témoins de l'activation de l'immunité innée, augmente l'expression membranaire acineuse du CMH de classe II, de diverses molécules d'adhésion et de la synthèse de l'IL-6, activant les cellules dendritiques plasmacytoïdes. [12] [7]

Parallèlement, la réaction innée produit une activation des cellules épithéliales acineuses et canalaire des glandes exocrines responsables du recrutement et de l'activation des effecteurs lymphocytaires locaux. Dans le SGSp, elles se comportent comme des cellules présentatrices d'antigènes avec expression membranaire d'HLA-DR et de molécules de co-stimulation.

L'agression glandulaire conduit aussi à la production de cytokines, à leur tour responsables de la sécrétion de chimiokines pro-inflammatoires, telles que CXCL13, CCL19 et CCL2. Celles-ci attirent les lymphocytes T et favorisent leur migration dans les glandes salivaires. Ces mêmes cellules épithéliales glandulaires participent également à l'activation des lymphocytes B par augmentation de la sécrétion de la cytokine BAFF. L'hyperactivation polyclonale B favorisée par l'augmentation de BAFF serait responsable au long terme du sur-risque de lymphomes. [3] [12]

L'apoptose accélérée de ces cellules épithéliales glandulaires est un moment essentiel dans l'extériorisation des antigènes SSA et SSB au niveau cytoplasmique. L'exposition persistante des antigènes SSA et SSB permet leur présentation potentielle à des lymphocytes T, aboutissant alors à la sécrétion d'auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB. [7] [13]

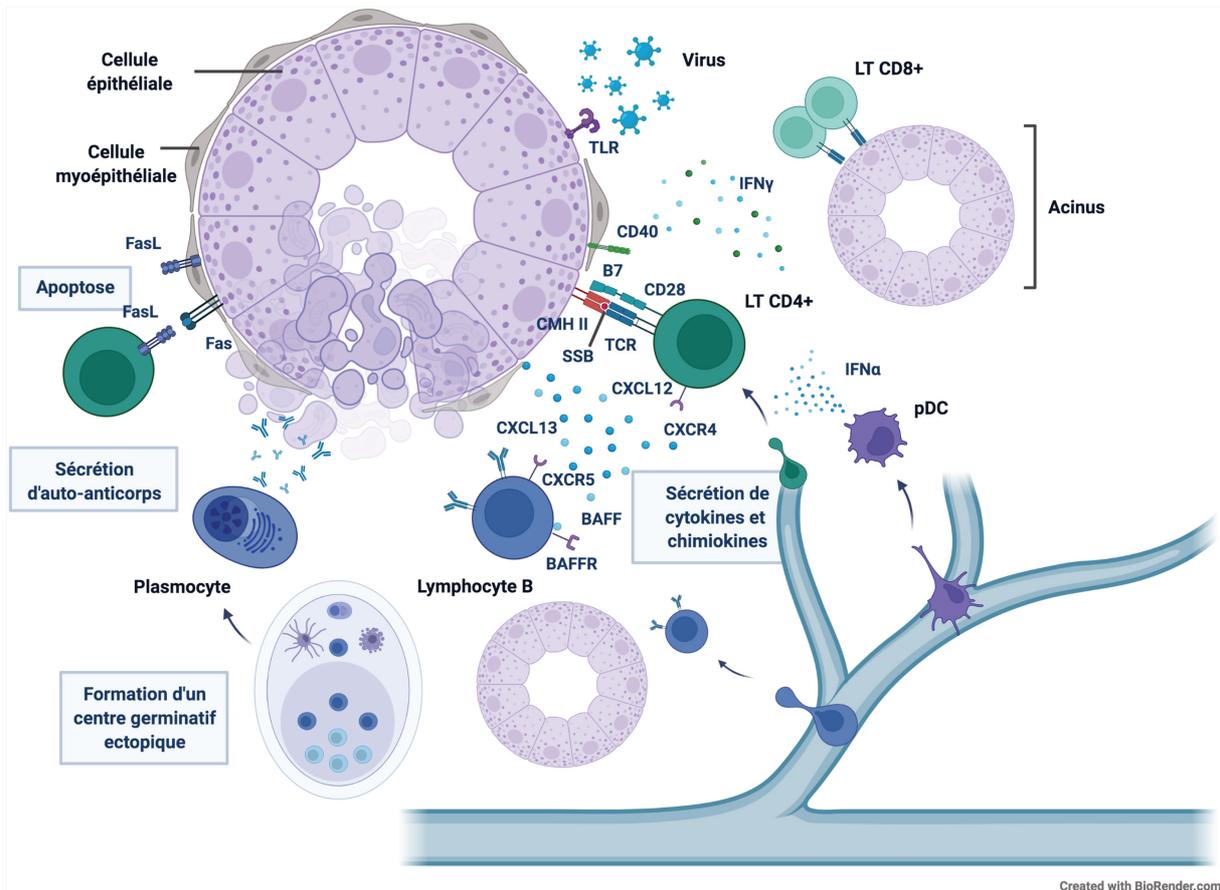
Une boucle d'amplification de la réponse immune est ainsi alors créée. Il semblerait donc que ce soit la cellule épithéliale glandulaire qui occupe une place centrale dans la physiopathologie du SGS, particulièrement dans l'initiation des mécanismes lésionnels et non les lymphocytes. [13]

### **E. Perturbations lymphocytaires**

Dans les glandes salivaires, l'infiltrat inflammatoire est constitué essentiellement de lymphocytes T régulateurs CD4+ qui sécrètent de l'IL-1, du TNF- $\alpha$ , de l'IFN- $\gamma$  et de l'IL-10, contribuant à la destruction cellulaire. Quelques lymphocytes T CD8+ sont également présents, avec des vésicules contenant du granzyme et donc un potentiel cytotoxique.

Au cours du syndrome de Goujerot-Sjögren, les lymphocytes T régulateurs (nTreg) circulants, gendarmes de la réponse immunitaire, sont peu nombreux et peu armés face aux lymphocytes Th17. Ces derniers amplifient la réponse immune pathologique et sont retrouvés en proportion disproportionnée notamment au sein des infiltrats lymphocytaires des glandes salivaires, avec des niveaux élevés d'IL-17 circulante chez les malades.

Concernant les lymphocytes B, ils ne constituent qu'un faible pourcentage de la population lymphocytaire de l'infiltrat inflammatoire. Il a été montré des altérations de la distribution des différentes sous-populations de cellules B. Ces anomalies de répartition peuvent conduire à la formation des centres germinatifs ectopiques (GCE) dans les glandes exocrines. Au niveau sanguin, les lymphocytes B mémoires sont quantitativement diminués alors qu'à l'inverse, il existe une infiltration majoritaire de cellules B mémoires au niveau salivaire. Ces anomalies ne se retrouvent pas dans d'autres pathologies auto-immunes et pourraient ainsi constituer une signature lymphocytaire du SGSp utilisable comme marqueur diagnostique. [12]



*Figure 1. Infiltrat lymphoplasmocytaire de l'épithélium salivaire dans le syndrome de Gougerot–Sjögren primitif expliquant sa physiopathologie [13]*

## F. Mécanismes épigénétiques

Bien que l'étiologie précise du pSS reste insaisissable, le pSS est considéré comme une maladie multifactorielle. Parmi les facteurs mis en cause, les mécanismes épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et les ARN non codants, contribuent au développement de la maladie par leurs effets modulateurs sur l'expression des gènes. [17]

## VI. Diagnostic

Un diagnostic précoce et précis du SGS peut contribuer à prévenir ou assurer un traitement des complications systémiques associées pouvant être graves, comme le lymphome malin et la maladie pulmonaire interstitielle. Néanmoins, le SGS et son diagnostic sont très souvent imperceptibles.

En 2017, une étude a eu pour objectif d'analyser la prise en charge diagnostique du syndrome de Gougerot-Sjögren en médecine de ville en France, à partir d'une base de données de santé électronique de soins primaires.

Cette étude a ainsi montré qu'une minorité des patients chez lesquels un SGS a été diagnostiqué, bénéficiaient souvent avec un retard de plusieurs mois, des examens recommandés, que sont la recherche d'anticorps anti-SSA/SSB, la biopsie des glandes salivaires accessoires et l'objectivation d'un syndrome sec oculaire et buccal. [18] En effet, le syndrome de Gougerot-Sjögren est une pathologie auto-immune fréquente dont le diagnostic est parfois tardif, voire même retardé de plusieurs années.

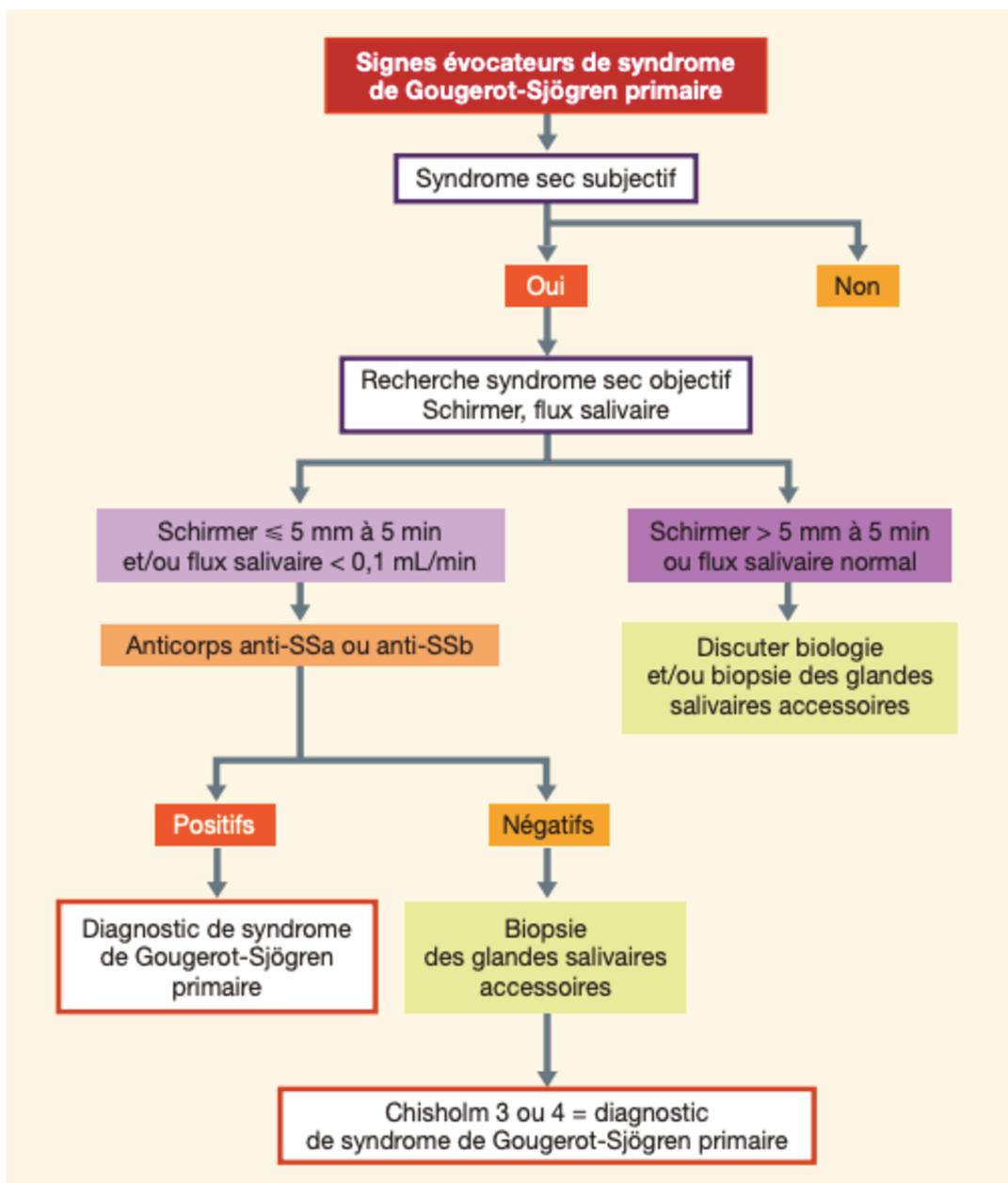
Poser le diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren est difficile devant le caractère peu spécifique et variable des manifestations cliniques et des anomalies biologiques observées. Ainsi, le diagnostic est complexe faisant appel à un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, biologiques et histologiques ; sous oublier l'élimination des diagnostics différentiels, primaires et secondaires.

La reconnaissance clinique d'un syndrome sec par un interrogatoire du patient est généralement à l'origine du processus de diagnostic face à une symptomatologie évocatrice. Aujourd'hui, le syndrome sec ophtalmologique est défini, non seulement par le traditionnel test de Schirmer, mais également par le score OSS (Ocular Staining Score) qui évalue les lésions cornéennes grâce au test à la fluorescéine et les lésions conjonctivales grâce au test au vert de Lissamine.

La sialographie et la scintigraphie parotidienne sont des techniques anciennes, très peu utilisées en pratique clinique et qui ont été exclues pour simplifier la définition du syndrome sec buccal au profit de la mesure du flux salivaire non stimulé.

Pour être en mesure de retenir le diagnostic de SGS, des symptômes de sécheresse orale ou oculaire objectifs doivent donc être présents. Cette démarche diagnostique peut être facilement complétée par la recherche d'une anomalie immunologique objective de type anticorps anti-SSA (uniquement Ro60 et pas Ro52) sans prendre en compte les anticorps anti-SSB. Si nécessaire, une biopsie des glandes salivaires accessoires pourra affirmer de manière concluante par l'examen histologique.

D'autres circonstances en dehors du syndrome sec peuvent conduire à la découverte d'un SGS. Il peut s'agir de signes cliniques (asthénie, arthralgies, synovites, douleurs musculaires, atteintes pulmonaires, purpura vasculaire, neuropathie périphérique sensitive, etc...) et/ou des signes biologiques (élévation de la vitesse de sédimentation liée à une hypergammaglobulinémie polyclonale, lymphopénie, néphropathie tubulaire, facteurs rhumatoïdes, cryoglobulinémie). [1]



*Figure 2. Démarche diagnostique dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. [19]*

## A. Les critères diagnostiques et de classification

Un consensus diagnostique qui reconnaît uniformément le diagnostic de SGS a longtemps été difficile à atteindre. En outre, le développement de critères à utiliser à la fois dans les soins cliniques et dans les études de recherches a été un défi important dans le syndrome de Sjögren.

Entre l'établissement des premiers critères de classification en 1965 jusqu'en 2012, douze ensembles de critères différents ont été publiés dans le monde pour aider à la compréhension et à la définition du concept de maladie de Gougerot-Sjögren. Cependant, aucun de ces critères n'a été universellement approuvé par la communauté scientifique, jusqu'à l'émergence de la classification préliminaire des critères européens en 1993.

En 2002, les critères européens ont été réexaminés par une commission mixte américano-européenne. Les critères AECG proposés par l'*American European Consensus Group* (AECG), ont ainsi introduit des normes plus clairement définies pour classer les patients et fournir des critères d'exclusion plus précis.

Les critères de l'AECG de 2002 présentent une spécificité plus élevée que son prédécesseur mais ils incluent des tests subjectifs comme les symptômes, des mesures psychologiques manquant de spécificité et des tests diagnostiques alternatifs non équivalents.

Par conséquent, la *Sjögren International Clinic Collaboration Alliance* (SICCA) a été créée en 2012 afin de générer de nouveaux critères de classification suivants les lignes directrices de l'*American College of Rheumatology* (ACR) dans la mesure du possible. C'est ainsi que les critères ACR ont vu le jour. [10]

En 2014, une comparaison entre les critères AECG et ACR a révélé un taux de concordance de 0,81. La coexistence de ces deux normes scientifiquement validées et similaires malgré leurs différences importantes pose problème. Cela a conduit la communauté internationale à reconnaître la nécessité d'un consensus sur les critères de classification par les sociétés européenne (EULAR) et américaine (ACR) de rhumatologie.

Ainsi, en 2016, l'*American College of Rheumatology* (ACR) et l'*European League Against Rheumatism* (EULAR) ont publié un nouvel ensemble de critères de classification consensuels internationaux combinant les critères ACR et les critères AECG. Le but étant de pouvoir poser un diagnostic de certitude et de proposer le plus précocement possible, un suivi et des mesures thérapeutiques adaptées. Cependant, ces nouveaux critères de classification ne différencient pas le syndrome de Sjögren primaire et secondaire. [20]

Ces critères reposent sur l'association de paramètres objectifs cliniques, immunologiques et histologiques. Ils permettent d'évoquer le diagnostic chez un sujet présentant un syndrome sec. Malgré une sensibilité de 96 % et une spécificité de 95 %, ce ne sont pas des critères diagnostiques au sens propre mais ces critères sont facilement utilisables en pratique courante.

Les critères de classification ACR/EULAR de 2016 ne peuvent s'appliquer, pour le SGS primaire, qu'à toute personne présentant à l'interrogatoire, au moins un symptôme de sécheresse oculaire ou buccale tel que défini par les questions suivantes initialement développées dans les critères AECG de 2002.

Pour les symptômes oculaires, au moins un des 3 critères ci-dessous :

- 1) Avez-vous eu une sensation quotidienne, persistante et gênante d'yeux secs depuis plus de 3 mois ?
- 2) Avez-vous une sensation récurrente de « sable ou gravier dans les yeux » ?
- 3) Utilisez-vous des substituts lacrymaux plus de 3 fois par jour ?

Pour les symptômes buccaux, au moins un des 3 critères ci-dessous :

- 1) Avez-vous eu une sensation quotidienne 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) Consommez-vous fréquemment des liquides pour vous aider à avaler des aliments secs ?

De plus, ces critères peuvent également être appliqués à tout patient qui présente au moins une manifestation extra-glandulaire de SGS, prenant en compte l'existence

d'atteinte systémique définie par un score ESSDAI (*EULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity Index*) non nul. [21]

Les critères d'exclusion sont ceux des critères AECG de 2002 avec 3 modifications :

- Ajout du syndrome hyper-IgG4 dont la présentation peut être proche du SGS ;
- Disparition d'un lymphome préexistant qui est souvent un mode de découverte fortuite de la maladie ;
- Restriction de l'hépatite C à l'hépatite C active (c'est-à-dire avec PCR positive).

<b>Critères d'inclusion</b>	
Au moins un symptôme de sécheresse oculaire ou buccale (selon les critères AECG 2002)	
Ou suspicion de SS basée sur un score d'activité ESSDAI > 0	
<b>Critères</b>	<b>Pondération</b>
Glande salivaire labiale avec sialadénite lymphocytaire focale et focus score $\geq 1$ foyer/4mm <sup>2</sup> sur la biopsie des glandes salivaires accessoires	3 points
Présence d'auto-anticorps anti-SSA/Ro positif	3 points
Score de coloration oculaire (Ocular Staining Score, OSS) $\geq 5$ (ou score de Van Bijsterveld $\geq 4$ ) pour au moins un œil	1 point
Test de Schirmer $\leq 5$ mm/5 min pour au moins un œil	1 point
Flux salivaire sans stimulation $\leq 0,1$ mL/min	1 point
<b>Critères d'exclusion</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Antécédent d'irradiation cervicale,</li> <li>– Infection active par le virus de l'hépatite C ou de l'immunodéficience humaine (VIH)</li> <li>– Sarcoïdose systémique</li> <li>– Amylose</li> <li>– Réaction du greffon contre l'hôte</li> <li>– Maladie associée aux IgG4</li> </ul>	

*Tableau 1. Critères de classification de l'American College of Rheumatology & European League Against Rheumatism (ACR-EULAR) pour le syndrome de Sjögren primitif 2016 [22]*

Le SGS est alors confirmé pour un score  $\geq 4$  lorsque les poids des cinq critères ci-dessus sont additionnés et en l'absence des conditions répertoriées comme critères d'exclusion établis pour ne pas poser à tort le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. [11]

Pour les patients prenant normalement des médicaments anticholinergiques, il convient de respecter un intervalle suffisant sans ces médicaments. En effet, il convient que ces composants soient une mesure valide de la sécheresse buccale et oculaire afin de pouvoir évaluer les patients pour des signes objectifs d'hypofonction salivaire et de sécheresse oculaire.

Ces critères permettent aussi d'éliminer les nombreux diagnostics différentiels d'un syndrome sec le plus souvent lié à l'âge, à la diminution physiologique de sécrétion lacrymale et salivaire, ou lié à une origine iatrogène. En effet, les différentes manifestations cliniques du syndrome sec oculo-buccal n'ont pas de caractère spécifique et peuvent se rencontrer dans de nombreuses autres pathologies ou être d'origine iatrogène.

## **B. Les méthodes de diagnostic**

Aucun test n'est parfaitement spécifique du diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren. Étant donné la difficulté de son diagnostic, plusieurs outils sont souvent nécessaires pour évaluer de façon précise l'atteinte oculaire et buccale.

### **B. 1) Biopsie des glandes salivaires**

La biopsie des glandes salivaires labiales (BGSL) reste actuellement une des meilleures méthodes pour diagnostiquer la composante histologique des glandes salivaires du syndrome de Gougerot-Sjögren. Cette pratique offre une grande spécificité de la maladie mais une sensibilité diversement appréciée.

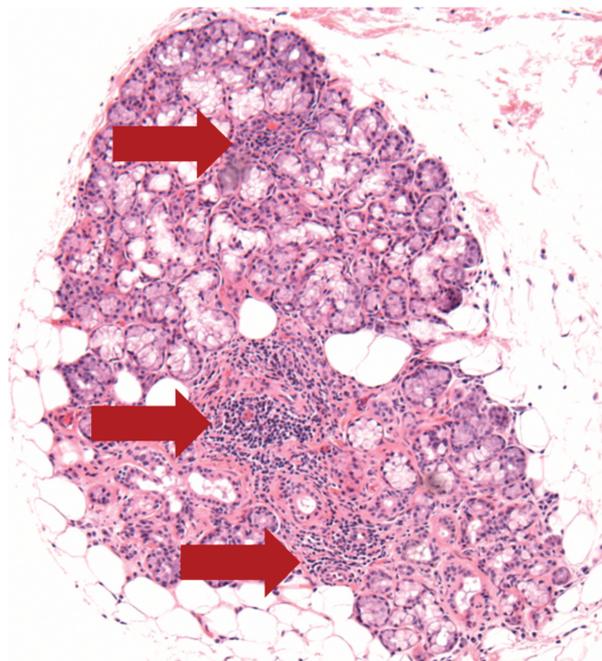
Le prélèvement au caractère invasif limité, est effectué sous anesthésie locale, au niveau de la face endobuccale de la lèvre inférieure. Une petite incision (5 à 10 mm) est réalisée pour prélever au minimum quatre lobules salivaires mineurs. Quelques points de suture sont ensuite nécessaires pour refermer l'incision. L'examen peut s'accompagner de douleurs locales peu intenses pendant quelques jours.

Rares sont les complications mais parfois une mucocèle, un hématome, une sensibilité labiale réduite dans la zone de biopsie, ou une infection locale du site peuvent suivre.

La biopsie des glandes salivaires labiales permet de rechercher des lésions histologiques essentielles à type d'infiltrat lymphocytaire et traduisant une sialadénite lymphocytaire focale. Cette organisation est caractérisée par la présence d'un ou plusieurs agrégats denses appelés « foyers » et regroupant au moins 50 cellules lymphoplasmocytaires sur un champ de 4 mm<sup>2</sup> dans des zones périvasculaires et péricanalaires, généralement adjacentes à des acini d'apparence normale. [1]

L'infiltrat lymphocytaire est classée en fonction du nombre de foyers grâce au score de Chisholm et Mason. Cette graduation histologique reconnaît quatre grades, dont seuls les stades 3 et 4 sont significatifs.

- Stade 0 : Absence d'infiltrat
- Stade 1 : Infiltrat léger
- Stade 2 : Infiltrat moyen
- Stade 3 : Au moins 1 foyer/4 mm<sup>2</sup> (focus score = 1)
- Stade 4 : Plus de 1 foyer/4 mm<sup>2</sup> (focus score > 1)



*Figure 3. Biopsie positive des glandes salivaires mineures montrant 3 foyers positifs d'infiltrat lymphocytaire (flèches) adjacents aux acini normaux (coloration à l'hématoxyline et à l'éosine ; grossissement ×100). [23]*

Une biopsie positive a été définie comme un infiltrat mononucléaire focal avec un score de focalisation  $\geq 1$  pour 4 mm<sup>2</sup> de tissu glandulaire. La présence des anomalies histologiques mises en évidence par la BGS� est indispensable au diagnostic chez des patients n'exprimant pas d'auto-anticorps.

La biopsie des glandes salivaires labiales peut également fournir des informations concernant le pronostic, en particulier le risque de développer un lymphome à cellules B en lien avec des structure de type centre germinatif et la classification des patients atteints du syndrome de Sjögren. De plus, l'infiltrat lymphocytaire peut être présent dans d'autres pathologies comme la sarcoïdose, l'amylose, le VIH ou encore le VHC car il n'est pas pathognomonique donc utile au diagnostic différentiel de la maladie.

En raison d'un faible taux de complications, certains cliniciens préfèrent pratiquer une biopsie des glandes parotides. Cependant, cette pratique nécessite des compétences chirurgicales spécifiques ainsi que des normes de standardisation indispensables pour éventuellement inclure l'histopathologie de la glande parotide dans les critères de classification du syndrome de Sjögren. [24]

## **B. 2) Recherche d'anticorps anti-SSA / Ro**

La recherche de biomarqueurs occupe une place très importante afin d'améliorer la précision du diagnostic. Ils peuvent également être utilisés pour la classification de la maladie, le traitement et le suivi des patients.

Une des principales caractéristiques du SGS<sub>p</sub> correspond à l'activation des cellules B conduisant à une hypergammaglobulinémie et à la production de divers auto-anticorps dirigés contre les auto-antigènes Ro/SSA et La/SSB. Ces derniers sont mesurés dans des échantillons de sang périphérique (sérum/plasma) et donc facilement accessibles. La prévalence des anticorps anti-nucléaires varie de 50 à 80 % selon les auteurs.

Les auto-anticorps anti-Ro/SSA peuvent être considérés comme un des meilleurs marqueurs immunologiques prédictifs du syndrome de Sjögren avec le score de focalisation. On distingue les anticorps anti-Ro52 et les anti-Ro60, plus spécifiques du SGS que les anti-Ro52. Les anticorps anti-SSB/La apparaissent quasi-exclusivement chez des malades ayant déjà des anticorps anti-SSA/Ro.

D'autres biomarqueurs dont le facteur rhumatoïde et les anticorps antinucléaires, sont occasionnellement utilisés dans le syndrome de Sjögren comme outils cliniques et diagnostiques mais n'ont que partiellement fait leur place dans les critères de classification. De plus, ces dernières années, quelques biomarqueurs se sont imposés comme des marqueurs diagnostiques prometteurs dont le récepteur muscarinique de type 3, la calprotectine ou encore les protéines carbamylées (homocitrulline).

Les biomarqueurs anti-Ro/SSA et anti-La/SSB offrent l'avantage d'être parfois présents plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques et le diagnostic du syndrome de Sjögren. En effet, l'auto-immunité et même les lésions pathologiques, peuvent débiter bien avant que la maladie clinique ne soit évidente. Les tests de diagnostic précoce permettent d'initier un traitement précoce et prévenir ainsi des complications importantes. [25] [24]

### **B. 3) Ocular Staining Score (OSS) $\geq$ 5**

Le diagnostic de sécheresse oculaire nécessite un examen de la surface de l'œil avec un biomicroscope. Des anomalies de la surface oculaire et du film lacrymal peuvent être mises en évidence grâce à l'instillation de gouttes ophtalmiques de colorants non toxiques. [26]

Le score oculaire de Van Bijsterveld utilise le rose Bengale. Ce colorant présente une affinité pour les cellules épithéliales mortes ou dévitalisées. Il permet donc de visualiser les zones anormales de la cornée et de la conjonctive. Le score de Van Bijsterveld se calcule en additionnant le score des différentes parties de cornée (nasale, centrale, temporale) avec des zones de coloration irrégulière. Pour être positif, le score de Van Bijsterveld doit être supérieur ou égale à 4 à au moins l'un des 2 yeux.

Le rose Bengale n'est actuellement plus disponible en France. En effet, ce colorant présente comme inconvénient majeur d'être légèrement douloureux lors de l'instillation, avec des douleurs qui nécessitent une préparation par collyre anesthésique ajoutant une toxicité sur des épithéliums le plus souvent déjà altérés. Aujourd'hui, la fluorescéine et le vert de lissamine remplacent très souvent le colorant rose Bengale. Ces deux colorants sont nettement mieux tolérés et moins toxiques, donnant des résultats similaires au rose Bengale, mais avec l'avantage de ne pas entraîner d'irritation oculaire. [25]

L'Ocular Staining Score, dérivé du score de Van Bijsterveld, combine l'examen à la fluorescéine et le vert de lissamine. La fluorescéine se disperse dans le film lacrymal. Plus le colorant reste uniformément dispersé dans le film lacrymal, meilleure est la qualité du film lacrymal. Ce colorant est donc utilisé pour grader la sévérité de l'atteinte cornéenne. À la différence de la fluorescéine, le vert de lissamine évalue la sévérité de l'atteinte conjonctivale, en mettant en évidence les modifications de la surface oculaire associées à un flux lacrymal insuffisant et à une sécheresse excessive. [26]

Ce test accorde autant d'importance aux modifications cornéennes que conjonctivales en ajoutant trois points supplémentaires à la coloration cornéenne : des taches de coloration confluyente, une coloration pupillaire et des filaments. L'OSS varie de 0 à 12 pour chaque œil, avec un seuil de positivité supérieur ou égal à 5 avec les nouveaux critères ACR/EULAR. [27]

Le temps de rupture lacrymal est un indicateur de la stabilité du film lacrymal couramment utilisé dans l'évaluation du syndrome sec oculaire. Une goutte de fluorescéine est instillée dans le cul de sac conjonctival inférieur avant de mesurer le temps nécessaire à l'apparition de la première zone de rupture du film lacrymal après clignement. Cela correspond donc au temps d'apparition de la première zone sans colorant. Le temps de rupture lacrymal est considéré pathologique en dessous de 5 secondes. Afin d'améliorer la précision, la moyenne de trois mesures successives est calculée. [28]

#### **B. 4) Test de Schirmer**

Le test de Schirmer permet une mesure standard et quantitative de la fonction lacrymale et donc la production de larmes aqueuses. Bien qu'il puisse être rapidement gênant et inconfortable pour le patient, il s'agit d'un examen qui présente comme avantages d'être sûr, facile à réaliser et peu coûteux.

Pour ce faire, une bandelette de papier de nitrocellulose graduée tous les 5 mm est insérée au niveau du cul-de-sac conjonctival, au tiers externe de la paupière inférieure des deux yeux. Les yeux sont fermés puis la longueur d'humidification du papier filtre est mesurée après 5 minutes. Parfois, un anesthésique topique est placé dans l'œil avant le papier filtre pour éviter un larmoiement réflexe dû à une possible irritation

causée par les bandelettes de papier et pouvant être à l'origine d'une variabilité dans les résultats. Cela garantit que seule soit mesurée la sécrétion basale des larmes.



*Figure 4. Test de Schirmer [25]*

Le résultat est rendu en millimètre de buvard imprégné de larmes par capillarité. Une humidité supérieure à 10 mm est considérée comme normale. Dans le cas du diagnostic du SGS, le test de Schirmer est considéré comme positif si la portion de papier imbibée est inférieure à 5 mm à 5 min à au moins l'un des 2 yeux, traduisant une hyposécrétion lacrymale.

#### **B. 5) Flux salivaire non stimulé $\leq 0,1$ mL/min**

La sialométrie (aussi appelée « mesure des flux salivaire ») non stimulée est le moyen le plus courant pour évaluer la fonction des glandes salivaires et objectiver une xérostomie en cas de suspicion d'un syndrome de Gougerot-Sjögren. Cet outil de mesure est une alternative simple et peu onéreuse retrouvée dans les critères de classification pour le diagnostic de la maladie.

La mesure de la sécrétion salivaire totale au repos s'effectue en demandant au patient de recueillir sa salive pendant 15 minutes, dans un tube gradué préalablement pesé. Le tube sera ensuite de nouveau pesé, considérant que 1 mL = 1 mg. La récolte de salive de façon non stimulée peut également se faire par technique pondérale. Cela consiste à placer dans la bouche du patient, trois compresses proches des orifices salivaires, après les avoir préalablement pesées. Une fois les compresses positionnées, la patiente ferme la bouche et penche la tête en avant. Les compresses sont ôtées au bout de cinq minutes et repesées.

Peu importe la technique utilisée pour mesurer la sialométrie non stimulée, le patient doit être à jeun, ne pas se brosser les dents et ne pas avoir fumé durant les deux heures précédentes. Le flux salivaire total non stimulé physiologique est d'environ 0,3 à 0,4 mL/min. Selon l'AECG, un débit de salive non stimulé  $\leq 0,1$  mL/min est considéré comme pathologique, traduisant une xérostomie.

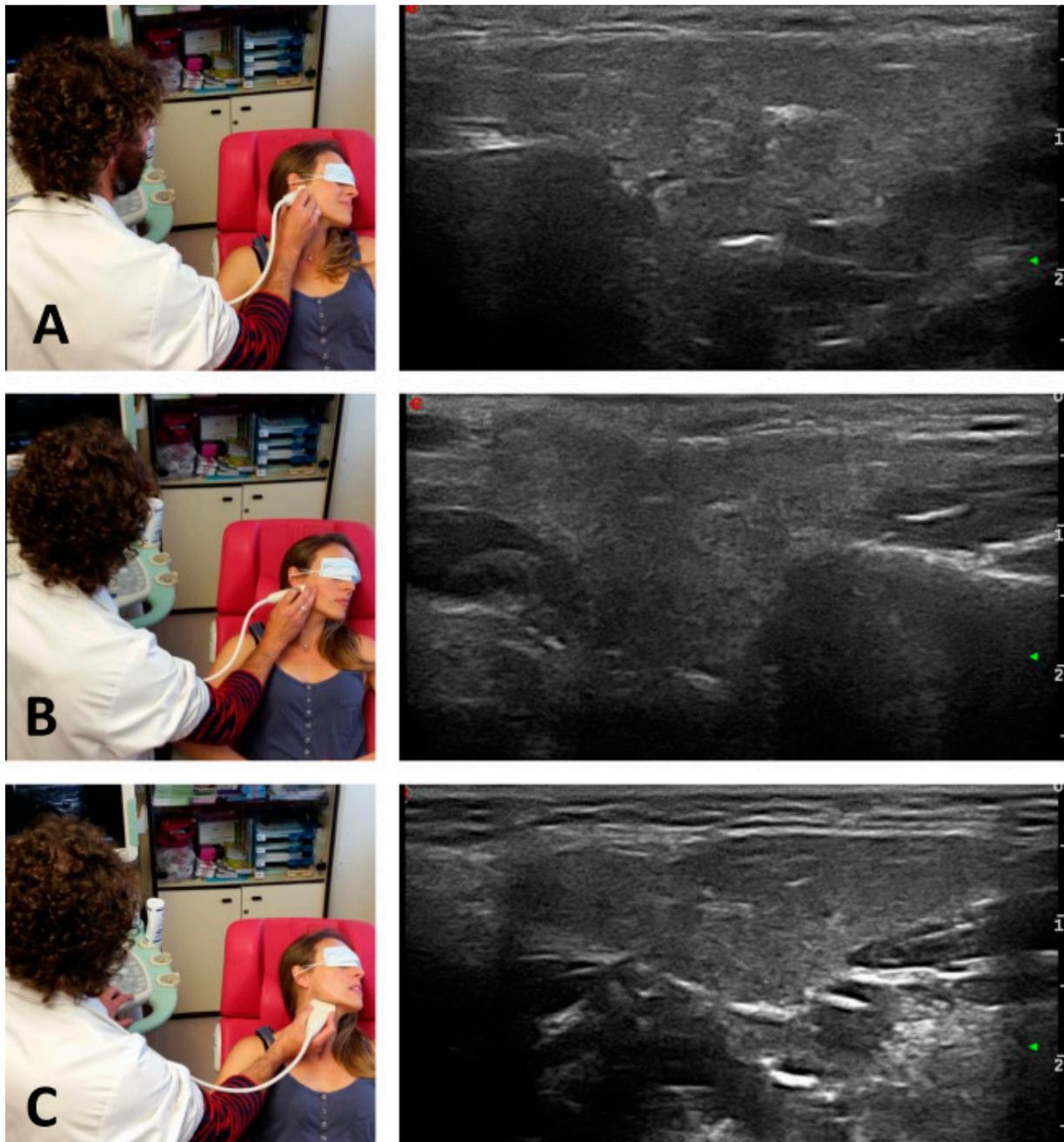
## **B. 6) L'échographie**

De nombreuses tentatives ont eu pour objectif de trouver une alternative à la biopsie des glandes salivaires labiales dans le syndrome de Sjögren. L'échographie des glandes salivaires se révèle performante pour compléter l'argumentaire diagnostique habituel du syndrome de Sjögren primitif, même dans les formes récentes. La littérature concernant l'échographie des glandes lacrymales dans le SGSp est rare. Mais cette technique est largement utilisée pour évaluer l'atteinte majeure des glandes parotides et sous-mandibulaires, le suivi et la réponse au traitement.

Il s'agit d'un examen prometteur, bien que l'échographie n'ait jamais été formellement incluse dans aucun critère de classification. Le caractère non invasif, non irradiant, économique et accessible de l'échographie en fait une technique d'imagerie attrayante et de réalisation plus simple que la classique sialographie parotidienne.

L'examen échographique est facilement accessible, utilisant le même type d'appareil d'échographie que ceux utilisés en rhumatologie pour les échographies articulaires. En pratique, le patient est en position assise avec la tête en légère flexion arrière ou allongé sur une table d'examen.

L'examen offre une évaluation morphologique de l'atteinte des quatre glandes salivaires principales, que sont les deux glandes parotides (juste sous le lobe de l'oreille, Figure. 1A et B) et les deux glandes sub-mandibulaires (à mi-chemin entre le menton et l'angle de la mandibule, Figure. 1C).



*Figure 5. Échographie des glandes salivaires : positionnement de la sonde et aspect normal du parenchyme. [29]*

L'échostructure des glandes salivaires principales des patients atteints de SGSp présente comme caractéristique pathogène une hétérogénéité du parenchyme glandulaire, avec l'apparition de zones hypo-échogènes ressemblant parfois à des kystes, de taille et de distribution variables au sein de la glande. Ces zones hypo-échogènes peuvent être entourées de bandes hyper-échogènes. [29]

L'échographie permet également l'étude de plusieurs aspects pathologiques dont la modification de la taille, la présence de fibrose et/ou de calcifications et d'adénopathies

intra-glandulaires ou au contact immédiat, l'état inflammatoire et la vascularisation au sein des glandes parotides.

Plusieurs scores ont été établis pour évaluer l'homogénéité du parenchyme. Le premier score échographique a été proposé par De Vita et al. en 1992. Depuis, plusieurs autres scores ont été mis au point avec différents critères, comme le score de Salaffi, le score de Milic, le score de Jousse-Joulin et le score de Hocevar.

L'absence de score consensuel pour le diagnostic du SGS constitue ainsi l'une des principales limites de l'utilisation de l'échographie des glandes salivaires dans la pratique clinique. [30]

Comme tout examen échographique, l'échographie des glandes salivaires dépend de l'opérateur. Ainsi, plusieurs étapes sont encore nécessaires avant de standardiser l'utilisation de cet examen en pratique quotidienne.

Par ailleurs, une réflexion est actuellement en cours pour préciser l'apport diagnostique de l'examen échographique des glandes salivaires car son ajout pourrait accroître la sensibilité des critères diagnostiques. Néanmoins, la biopsie des glandes salivaires reste indispensable ; non seulement d'un point de vue diagnostique mais également pronostique vis-à-vis du risque de lymphome. [22]

## **C. Les diagnostics différentiels**

### **C. 1) Diagnostic d'un syndrome sec**

En dehors du SGS, les étiologies d'un syndrome sec sont diverses et variées. Le syndrome sec caractérisé par des sécheresses buccale et oculaire, est une plainte extrêmement fréquente, avec une prévalence augmentant chez les femmes et avec l'âge. En effet, le syndrome sec oculaire toucherait entre 5 et 30 % de la population générale âgée de plus de 50 ans et le syndrome sec buccal, entre 1 et 46 % de la population. Ce symptôme est à l'origine d'une altération marquée et quotidienne de la qualité de vie. Le clinicien doit donc savoir écarter les diagnostics différentiels afin de reconnaître précocement les pathologies nécessitant des examens complémentaires et des traitements spécifiques. [31]

Lié au vieillissement en particulier par carence œstrogénique post-ménopausique
Induit par un médicament, dit iatrogène
Autre maladie auto-immune ± associée à un SS secondaire avec des manifestations cliniques et biologiques similaires (lupus, polyarthrite rhumatoïde)
Hémochromatose
Maladie du greffon contre l'hôte
Infection à VHC, infection à VIH
Radiothérapie cervico-faciale
Diabète sucré décompensé
Hyperlipidémie de type V
Dépression, anxiété dont le traitement peut aussi provoquer une sécheresse oculaire et buccale
Amylose
Fibromyalgie
Sarcoïdose
Syndrome sec idiopathique ou syndrome SAPS
Syndrome hyper IgG4, plus récemment individualisé

*Tableau 2. Principaux diagnostics différentiels devant un syndrome sec oculo-buccal.  
[1] [32]*

### **C. 2) Origine iatrogène**

La iatrogénie se positionne au premier rang dans les possibles étiologies d'un syndrome sec. Nombreux sont les médicaments, qu'ils soient administrés par voie générale ou locale, pouvant être potentiellement à l'origine d'une xérostomie et/ou xérophtalmie : les médicaments atropiniques (également appelés anticholinergiques), les neuroleptiques et à un degré moindre les benzodiazépines, les antidépresseurs, les morphiniques et opiacés.

Ces effets indésirables fréquemment rapportés peuvent motiver l'arrêt total ou conduire à une mauvaise observance du patient vis-à-vis de son traitement. Ce n'est pas sans compter les éventuelles conséquences néfastes pour le patient malgré une bonne amélioration de la symptomatologie. [33]

Une connaissance du potentiel asséchant des médicaments est donc indispensable afin d'optimiser de façon la plus positive la thérapeutique du patient et d'utiliser des molécules alternatives dès que cela est possible.

### **C. 3) Les échelles d'évaluation de la charge anticholinergique des médicaments**

La puissance de l'effet atropinique pouvant causer un syndrome sec, varie selon les molécules. Depuis une vingtaine d'années, plusieurs échelles anticholinergiques, treize comptabilisées dans la littérature scientifique en 2021, ont été développées. L'utilisation de ces outils permet de quantifier la « charge anticholinergique » globale correspondant, pour un patient donné et à un instant donné, à la somme des scores anticholinergiques attribués à chacun des médicaments prescrits sur l'ordonnance. [34]

Actuellement, seules trois échelles bénéficient d'une utilisation réellement importante, notamment en psychiatrie et en gériatrie en raison de la sensibilité accrue aux effets secondaires des patients très souvent polymédicamentés :

- l'échelle de risque anticholinergique (ARS : Anticholinergic Risk Scale),
- l'échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (ACB : Anticholinergic Cognitive Burden)
- l'échelle des médicaments anticholinergiques (ADS : Anticholinergic Drugs Scale).

Les échelles ARS et ACB sont basées sur des données biologiques et cliniques, alors que la troisième échelle ADS a été conçue uniquement à partir de données biologiques.

Ces outils sont cotés selon trois ou quatre gradients :

- allant de 0 (= aucune propriété anticholinergique connue) ;
- 1 (= potentiel anticholinergique faible) ;
- 2 (= activité anticholinergique modérée)
- à 3 parfois 4 (= effets anticholinergiques qualifiés de forts ou très forts). [35]

3 points	2 points	1 point
Amitriptyline		
Atropine		
Benztropine mésylate		
Chlorphéniramine	Amantadine	Carbidopa-levodopa
Chlorpromazine	Baclophène	Entacapone
Cyproheptadine	Cetirizine	Halopéridol
Dicyclomine	Cimetidine	Méthocarbamol
Diphenhydramine	Clozapine	Métoclopramide
Fluphénazine	Cyclobenzaprine	Mirtazapine
Hydroxizine	Désipramine	Paroxétine
Hyocyamine	Lopéramide	Pramipexole
Imipramine	Loratadine	Quiétapine
Méclizine	Nortriptyline	Ranitidine
Oxybutinine	Olanzapine	Risperidone
Perphénazine	Prochlorpérazine	Sélégiline
Prométhazine	Pseudoéphédrine	Trazodone
Thioridazine	Triprolodine	Ziprazidone
Thiothixène	Toltérodine	
Tizanidine		
Trifluopérazine		

*Tableau 3. Échelle du risque anticholinergique (ARS) [35]*

Score 1	Score 2	Score 3
Alimémazine	Amantadine	Amitriptyline
Alprazolam	Belladonna alcaloïdes	Amoxapine
Alvérine	Carbamazépine	Atropine
Aténolol	Cyclobenzaprine	Benztropine
Bromphéniramine	Cyproheptadine	Bromphéniramine
Bupropion	Loxapine	Carbinoxamine
Captopril	Mépéridine	Chlorphéniramine
Chlorthalidone	Méthotrimeprazine	Chlorpromazine
Cimetidine hydrochloride	Molindone	Clémastine
Clorazepate	Oxcarbazépine	Clomipramine

Codéine	Péthidine hydrochloride	Clozapine
Colchicine	Pimozide	Darifenacin
Dextropropoxyphène		Désipramine
Diazepam		Dicyclomine
Digoxine		Dimenhydrinate
Dipyridamole		Diphénhydramine
Disopyramide		Doxépine
Fentanyl		Flavoxate
Fluvoxamine		Hydroxyzine
Furosémide		Hyoscyamine
Halopéridol		Imipramine
Hydralazine		Méclizine
Hydrocortisone		Nortriptyline
Isosorbide		Olanzapine
Lopéramide		Orphénadrine
Métoprolol		Oxybutynin
Morphine		Paroxétine
Nifédipine		Perphénazine
Prednisone/Prednisolone		Procyclidine
Quinidine		Promazine
Ranitidine		Prométhazine
Risperidone		Propenthéline
Théophylline		Pyrilamine
Trazodone		Quétiapine
Triamtérène		Scopolamine
Warfarine		Thioridazine
		Toltérodine
		Trifluopérazine
		Trihexyphénidyl
		Trimipramine

*Tableau 4. Échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (ACB) [35]*

Niveau 1 : potentiel anticholinergique démontré in vitro grâce aux études de liaisons aux récepteurs muscariniques		
Acide valproïque	Dipyridamole	Oxazépam
Alprazolam	Divalproex	Oxycodone
Amantadine	Famotidine	Pancuronium
Ampicilline	Fentanyl	Paroxétine
Azathioprine	Fluoxétine	Perphénazine
Bromocriptine	Fluphénazine	Phénelzine
Captopril	Flurazépam	Piperacilline
Céfoxitine	Fluvoxamine	Prednisolone
Céphalotine	Furosémide	Prochlorpérazine
Chlordiazépoxyde	Gentamicine	Sertraline
Chlorthalidone	Hydralazine	Témazépam
Clindamycine	Hydrocortisone	Théophylline
Clonazépam	Isosorbide	Thiothixène
Chlorazépate	Lopéramide	Tramadol
Codéine	Lorazépam	Triamcinolone
Cortisone	Méthylprednisolone	Triatérène
Cyclosporine	Midazolam	Triazolam
Déxaméthasone	Morphine	Vancomycine
Diazépam	Nifédipine	Warfarine
Digoxine	Nizatidine	
Diltiazem	Olanzapine	
Niveau 2 : effet anticholinergique parfois noté, généralement à des doses enlevées		
Carbamazépine	Disopyramide	Oxcarbazépine
Cimétidine	Loxapine	Pimozide
Cyclobenzaprine	Mépéridine	Ranitidine
cyproheptadine	Méthotriméprazine	
Niveau 3 : potentiel anticholinergique élevé démontré		
Amitriptyline	Dicyclomine	Oxybutinine
Atropine	Dimenhydrinate	Procyclidine
Benztropine	Diphénhydramine	Prométhazine
Bromphéniramine	Doxépine	Propanthéline
Chlorphéniramine	Hydroxyzine	Pyrilamine
Chlorpromazine	Hyoscyamine	Scopolamine

Clémastine	Imipramine	Toltérodone
Clomipramine	Méclizine	Trihexyphénidyl
Clozapine	Nortriptyline	Trimipramine
Désipramine	Orphénadrine	

*Tableau 5. Échelle des médicaments anticholinergiques (ADS) [35]*

Très peu de différences sont observables entre les échelles ACB et ADS, à l'exception de certaines molécules évoquées dans une échelle mais pas dans l'autre. L'échelle ARS est considérée comme n'étant pas suffisamment complète car elle n'inclut pas de nombreux médicaments couramment prescrits en gériatrie. [35]

Ces échelles s'appuient sur une méthodologie mixte intégrant des avis d'experts et des données pharmacologiques et/ou l'affinité pour les récepteurs muscariniques. Elles présentent néanmoins plusieurs limites : une faible concordance entre elles, une difficulté à prédire les effets centraux en lien avec le passage ou non de la barrière hématoencéphalique et enfin, un manque d'uniformisation de la puissance des effets anticholinergiques par la posologie. [36]

La liste des médicaments sialoprives n'est pas exhaustive. Ainsi, le tableau ci-dessous regroupe les principaux médicaments susceptibles d'entraîner un syndrome sec et qui pourtant, sont fréquemment prescrits par des médecins et donc délivrés aux patients par le pharmacien.

Effet important	Effet modéré
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antalgiques morphiniques</li> <li>• Antalgiques opiacés faibles (tramadol, codéine...)</li> <li>• Anti-arythmiques de classe 1A : Rythmodan (disopyramide)</li> <li>• Anti-acnéique à base d'isotrétinoïde : Roaccutane</li> <li>• Anti-dépresseurs IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase de type A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alpha-bloquants</li> <li>• Antihistaminiques H1 (Zyrtec, Clarityne)</li> <li>• Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (Seropram, Prozac, Deroxat, Zoloft...)</li> <li>• Toutes les benzodiazépines: à visée anxiolytique, hypnotique,</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-dépresseurs imipraminiques (Anafranil, Laroxy, Ludiomil, Tofranil)</li> <li>• Anti-histaminiques anticholinergiques : Atarax, Polaramine, Theralene, Phenergan, Primalan...</li> <li>• Antiparkinsonniens atropiniques (Lepticur)</li> <li>• Atropine</li> <li>• Neuroleptiques : phénothiazines (Largactil, Tercian...), butyrophénones (Haldol...), benzamides (Tiapridal, Dogmatil...)</li> <li>• Toxine botulique de type A</li> <li>• Toxiques et substances addictives : tabac, cocaïne, ecstasy, cocaïne, cannabis</li> </ul>	<p>myorelaxante ou antiépileptique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bêta-bloquants</li> <li>• Certains anti-rétroviraux (Crixivan, Videx, Norvir, etc.)</li> <li>• Inhibiteurs calciques</li> </ul>
--	---

*Tableau 6. Principaux médicaments responsables d'un syndrome sec oculaire et buccal [1]*

#### **C. 4) Vieillessement, sénescence**

Le vieillissement est un diagnostic d'élimination. La sénescence se caractérise par une diminution de la masse tissulaire suite à la perte des cellules différenciées, partiellement compensée par la formation d'un tissu fibreux ou adipeux au niveau des glandes exocrines. Cette atrophie tissulaire provoque alors un syndrome sec, souvent majoré par la polymédication liée à l'âge des patients. [1]

Chez le sujet âgé, une diminution de la ration hydrique peut être constatée par perte de la sensation de soif, ou volontairement en raison d'une incontinence urinaire handicapante. Le parenchyme glandulaire voit alors son potentiel sécrétoire affaibli, favorisant le risque d'apparition d'un syndrome sec buccal. Outre l'inconfort qui peut être à l'origine d'une gêne permanente voire même de douleurs, cette xérostomie est associée à une altération importante des capacités fonctionnelles. En effet, un syndrome sec buccal peut provoquer une perturbation de l'alimentation par des difficultés lors de la mastication, de la déglutition et de la phonation mais également des difficultés de la vie affective et sociale. [37] [38]

La sénescence du sujet âgé est le principal facteur de risque de la sécheresse oculaire. En effet, l'ensemble des composants de la surface oculaire et de l'unité fonctionnelle lacrymale sont affectés par le vieillissement. Le système immunitaire et les hormones circulantes, qui régulent directement ou indirectement l'homéostasie de la surface oculaire sont également touchés par des modifications liées à l'âge. Cela se traduit par une fibrose des glandes lacrymales et par conséquent d'une diminution de la sécrétion lacrymale basale et réflexe. [39]

### **C. 5) Radiothérapie**

Utilisée dans le traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures, la radiothérapie cervico-faciale est à l'origine de multiples complications au niveau de la sphère orale. Une étude a ainsi montré qu'au cours du traitement par irradiation, 85 % des patients ont vu se développer des mucites, une xérostomie et une dysphagie. [40]

En effet, l'irradiation délivre en moyenne 65 grays localisés au niveau de la sphère bucco-faciale, une dose suffisante pour altérer la fonction salivaire en particulier si le champ d'irradiation couvre les glandes salivaires principales. Cela se traduit par l'apoptose et la nécrose de l'épithélium glandulaire, et possiblement une atrophie acineuse et une inflammation chronique des glandes salivaires. Le risque d'atteinte est variable en fonction de la surface glandulaire exposée et de la dose cumulée d'irradiation.

La xérostomie induite est souvent sévère, responsable de difficultés pour mâcher, déglutir et parler. Secondairement, elle peut se compliquer de caries rapidement évolutives, d'ostéite chronique et d'ostéo-radionécrose des mâchoires, de mycoses buccales chroniques et récidivantes.

Cette hyposialie n'est pas forcément définitive. Un certain degré de récupération du flux salivaire, certes incomplet, est possible pour une dose cumulée < 25–30 Gy. Cette récupération survient dans les mois voire les années qui suivent la fin de la radiothérapie, en général dans les deux ans après l'arrêt de la radiothérapie. [32] [38]

Pour tenter de réduire les complications orales de la radiothérapie dont la xérostomie, une technique a été mise au point : l'Irradiation Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI). Pour les cancers des voies aérodigestives supérieures, la RCMI

offre un bénéfice tant sur le plan de la couverture du volume cible tumoral que sur la réduction de la dose reçue par les organes à risque. En plus de simplifier la réalisation pratique de l'irradiation, les modifications du fractionnement appelées SMART (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) ou SIB (simultaneous integrated boost) apportent des résultats encourageants quant au contrôle tumoral et la morbidité à court et long terme. Des études cliniques prospectives avec un recul suffisant sont tout de même à prévoir. [41]

### **C. 6) Syndrome sec idiopathique**

Malgré la triade symptomatique caractéristique du SGS, il se peut qu'aucune cause ne soit trouvée au syndrome sec chez des patients ne présentant pas de stigmata d'auto-immunité. Cet ensemble fait discuter d'un authentique syndrome. Plusieurs acronymes ont ainsi été proposés comme le syndrome SAPS pour « Sicca Asthenia Polyalgia Syndrome », ou le syndrome DEMS pour « Dry Eye and Mouth Syndrome ». Une fibromyalgie, un syndrome de fatigue chronique, un syndrome de Sjögren incomplet ou encore l'atrophie glandulaire sénile sont des étiologies évoquées mais dont la réalité anatomique reste discutée.

L'existence d'une sialadénite authentique sans avoir les caractères histologiques d'un SGS, associée à un syndrome ostéo-articulaire conduit de la même façon à discuter de la réalité d'un syndrome de type SOX (sialadenite, ostéoarthrite, xérostomie). [1]  
[32]

### **C. 7) Diagnostic d'une tuméfaction parotidienne**

Dans le SGSp, les glandes salivaires présentent en règle générale, un gonflement récurrent et bilatéral. Cependant, d'autres pathologies peuvent avoir le même tableau clinique et être responsables d'une parotidomégalie. Les principales étiologies des tuméfactions parotidiennes sont donc également importantes à connaître lors du diagnostic. [1]

Causes infectieuses	Oreillons, cytomégalovirus, infection par Coxsackie, tuberculose, histoplasmosse, actinomycose
Maladies systémiques	Amylose, lymphome, sarcoïdose
Endocrinopathies	Diabète, hyperlipoprotéinémie
Tumeurs parotidiennes bénignes et malignes	
Exogénose chronique	
Intoxication éthylique chronique	
Cirrhose hépatique	

*Tableau 7. Étiologies des hypertrophies parotidiennes [1]*

## **VII. Évolution et pronostic de la maladie**

Le tableau clinique du SGS présente une évolution lente et se caractérise généralement par une triade symptomatique qui compte un syndrome sec accompagné de fatigue et de douleurs diffuses généralisées dans sa forme chronique. Le pronostic vital du patient est rarement engagé et la durée de vie moyenne ne diffère que très peu par rapport à celle de la population générale.

### **A. Le lymphome, une complication redoutable du SGS**

Outre la forme chronique, une forme évolutive du SGS peut également apparaître. Des manifestations systémiques extra-glandulaires peuvent survenir chez certains patients avec une possible aggravation au cours du temps. Il peut s'agir du phénomène de Raynaud, d'arthrite, de vascularite, de pneumopathie interstitielle, tandis que la glomérulonéphrite et l'atteinte du système nerveux central sont plus rares.

Ces formes évolutives graves peuvent se compliquer par la survenue d'un lymphome. En effet, le SGS est la maladie auto-immune au cours de laquelle le risque d'une évolution lymphomateuse est la plus importante. La possible survenue d'un lymphome à cellules B affecte 5 à 10 % des patients souffrant du SGS, faisant du lymphome la complication systémique la plus sévère.

Ces lymphomes sont pour la plupart des lymphomes non hodgkiniens à cellules B. Les lymphomes se développent souvent dans les organes dans lesquels le syndrome de Sjögren est actif dont les glandes salivaires. Ce sont donc principalement des

lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses avec les lymphomes B de la zone marginale. [22]

Des facteurs prédictifs de lymphome chez les patients atteints de SGS ont été identifiés. La reconnaissance de ces facteurs et leur suivi seront donc à associer à la surveillance de cette pathologie. L'intérêt pronostique est multiple :

- permettre l'identification précoce des signaux d'alerte chez des patients exposés à cette complication et dont découle une prise en charge renforcée ;
- augmenter la fréquence du suivi dans le but d'intervenir avant la transformation en lymphome de haut grade dont le pronostic est plus réservé ;
- permettre de mieux comprendre la physiopathologie impliquée dans le processus de transformation à l'origine de la survenue du lymphome.

<i>Facteurs prédictifs</i>	
Cliniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gonflement chronique des glandes salivaires</li> <li>• Adénopathies</li> <li>• Purpura</li> </ul>
Paracliniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cryoglobulinémie</li> <li>• Lymphopénie</li> <li>• C4 abaissé</li> <li>• Composant monoclonal</li> </ul>

Tableau 8. *Facteurs prédictifs de lymphome au cours du SS [22]*

La plupart de ces facteurs prédictifs sont évalués par un examen clinique ou par des tests sanguins facilement disponibles recommandés tous les 1 à 2 ans. Parfois même tous les 6 mois chez les patients considérés comme à risque plus élevé. La tomographie par émission de positons peut être utile quand un lymphome est suspecté bien que le diagnostic nécessite une biopsie tissulaire. [42]

Plus récemment, de nouveaux facteurs prédictifs de risque de lymphome ont été mis en évidence chez les patients atteints de SGS. En effet, une autre piste concerne les centres germinatifs ectopiques (CGE). Ces organisations lymphoïdes, majoritairement présentes dans les tissus touchés par une inflammation chronique, participent à l'hyperactivité lors de la maturation des lymphocytes B et à son échappement clonal. Ces structures de type centre germinatif ont été suggérées comme un nouveau facteur

prédictif probable du développement d'un lymphome. Des centres germinatifs ectopiques sont ainsi retrouvés dans la biopsie diagnostique des glandes salivaires mineures chez la majorité des patients ayant développé un lymphome plus tard. [24]

Bien que moins décrit, un sur-risque de myélome est également observé chez les patients atteints de SGS. Les glandes salivaires, organes cibles de la maladie auto-immune, sont la première localisation en fréquence ; secondées par le lymphome B diffus à grande cellule.

## **B. Instruments de mesure et scores d'activité**

Longtemps considérée comme une maladie orpheline, l'arrivée de nouveaux traitements pour le SGSp a suscité le besoin d'instruments spécifiques de mesure propres à la maladie.

Ainsi deux index ont été développés :

- ESSDAI (*European league against rheumatism Sjögren Syndrome Disease Activity*) : score standardisé et validé pour quantifier l'atteinte systémique de la maladie au fil du temps et qui regroupe les atteintes systémiques de la maladie en 12 grands domaines
- ESSPRI (*European league against rheumatism Sjögren Patient-Reported Index*) : score utilisé pour juger de la sévérité des symptômes ressentis par le patient grâce à 3 échelles visuelles analogiques dont la moyenne constitue l'ESSPRI

La plainte des patients est généralement centrée sur la fatigue, la douleur et la sécheresse. D'autres systèmes de notation ont ainsi été développés pour évaluer les dommages généraux causés par les maladies systémiques dans le SGS. Il s'agit de l'échelle SSDDI (*SS Disease Damage Index*) et d'une version modifiée de l'échelle SLICC/ACR-Dim adoptée dans le lupus systémique. De plus, un instrument spécifique a également été développé pour évaluer la qualité de vie liée à la santé dans le SGSp : l'échelle *pSS-HRQoL*. [43]

La sécheresse oculaire peut être évaluée par le questionnaire OSDI (*Ocular Surface Disease Index*). Il est facilement compréhensible et évalue trois modules par le biais de douze questions : les symptômes, la gêne pour certaines activités (lecture, conduite

de nuit, ordinateur et télévision) et la gêne liée à l'environnement (vent, endroit peu humide et endroit climatisé). D'autres questionnaires utilisent des échelles analogiques dont le DEQ (*Dry Eye Questionnaire*) ou le SANDE (*Symptom Assesment in Dry Eye*). La symptomatologie de la bouche sèche peut être évaluée par le *Xerostomia Inventory* (XI). [28]

Pour mesurer la fatigue, les questionnaires les plus couramment utilisés sont le *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue scale* (FACIT), le *Fatigue Severity Scale* (FSS) et le *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI). [43]

DEUXIÈME PARTIE : Les manifestations  
cliniques du syndrome de Gougerot-  
Sjögren

Les symptômes observés au cours du SGS correspondent à l'expression d'une maladie auto-immune dont l'atteinte principale concerne le tissu glandulaire exocrine, et qui peut aussi être à l'origine de lésions systémiques, viscéraux et vascularitiques.

### **I. Les manifestations biologiques**

La biologie standard est le plus souvent normale. Certaines manifestations hématologiques inconstantes peuvent cependant être observées mais sans grandes caractéristiques et souvent asymptomatiques.

Des anomalies de la formule sanguine comme une lymphopénie (considérée comme un marqueur d'activité), une thrombopénie et une neutropénie d'origine auto-immune sont possibles au cours du SGS. L'anémie est rare, pouvant être en rapport avec une hémolyse auto-immune.

Concernant le bilan inflammatoire, la protéine C-réactive (CRP) reste normale car la maladie est en elle-même rarement inflammatoire. Une augmentation peut toutefois être observée en cas de vascularite ou de polyarthrite associées au SGS. L'observation d'un syndrome inflammatoire au cours du SGS est possible, mais il est parfois absent ou souvent modéré en dehors de poussées évolutives.

La vitesse de sédimentation est souvent accélérée en rapport avec une hypergammaglobulinémie polyclonale fréquente retrouvée à l'électrophorèse des protéines.

Pour ce qui est de l'ionogramme, une hypokaliémie (acidose hyperchlorémique) peut être rarement observée, imposant la recherche d'une atteinte rénale.

Enfin, l'hyperactivation lymphocytaire B est marquée par une hypergammaglobulinémie polyclonale, une cryoglobulinémie, une élévation de la bêta-2-microglobuline, la présence de chaînes légères libres d'immunoglobulines sériques ou d'un pic monoclonal. [44]

Des anomalies immunitaires traduisant un syndrome dysimmunitaire doivent également être recherchées. Les facteurs rhumatoïdes sont très souvent détectés. Des anticorps dirigés contre les protéines citrullinées sont mis en évidence dans 5 à 10 % des cas, sans qu'il n'existe d'autres signes cliniques ou radiographiques de

polyarthrite rhumatoïde. De même que les anticorps antinucléaires avec une activité anti-SSA (Ro) et/ou anti-SSB (La), sont fréquemment présents souvent avec des titres élevés. [1]

## II. Les manifestations glandulaires : le syndrome sec

La quasi-totalité des patients atteints du SGS présentent un syndrome cardinal : le syndrome sec qui se manifeste d'abord au niveau ophtalmologique et buccal. [2]

Mais il peut également être accompagné d'autres manifestations annexes dont une sécheresse vaginale, cutanée, nasale ou bronchique. [44]

Il s'agit d'un trouble fonctionnel ressenti de façon variable par les patients et qui permet d'évoquer le diagnostic chez près d'un quart des patients. Cependant, le syndrome sec peut apparaître, dans un second temps, après l'apparition de manifestations extra-glandulaires. De plus, il n'existe pas de réelle corrélation entre le vécu parfois très désagréable et la gravité globale objective de l'affection. [1]

### A. Atteinte lacrymale

L'œil sec dans le syndrome de Gougerot-Sjögren est un des symptômes les plus invalidants. L'altération qualitative et quantitative du film lacrymal va être à l'origine d'une inflammation chronique de la surface oculaire. La xérophtalmie provoque un inconfort oculaire et expose à des complications locales.

La sécheresse oculaire va occasionner deux grands types de manifestations.

- D'une part, des symptômes fonctionnels liés à l'inflammation de la surface oculaire : sa traduction clinique est faite d'une sensation permanente de corps étranger ou de grains de sable, et de paupières collées au réveil. La fréquence de clignement est augmentée. Le patient peut parfois se plaindre de brûlures ophtalmiques, picotements, prurit et démangeaisons oculaires.
- D'autre part, des symptômes visuels liés à l'instabilité lacrymale et la kératite sèche : une photophobie peut se rajouter ainsi qu'une impression de voile devant les yeux responsable de troubles visuels et d'une vision floue. [45]

Le syndrome sec du SGS peut se compliquer d'une kérato-conjonctivite sèche correspondant à des lésions disséminées de la couche cellulaire épithéliale de la cornée. Dans les atteintes plus sévères, cette dernière peut être responsable de véritables ulcérations cornéennes pouvant aller jusqu'à la perforation. Le risque infectieux est majoré avec de possibles abcès cornéens. Le retentissement sur la capacité visuelle est rare de par l'importance des cicatrices mais la kérato-conjonctivite sèche peut exceptionnellement se compliquer de troubles trophiques plus conséquents. [28]

Plus rarement, d'autres troubles fonctionnels sont observables dont des douleurs oculaires et une gêne à la mobilisation oculaire. Les formes plus sévères peuvent être responsables de conjonctivites récidivantes. L'hyposécrétion lacrymale peut conduire fréquemment à des complications ophtalmologiques comme des blépharites, ou plus graves, comme une opacification et plus rarement, une perforation de la cornée. [1]

La sécheresse oculaire va être majorée par toutes les activités où le clignement des paupières est réduit comme lire, travailler sur ordinateur, conduire ou regarder la télévision. Les conditions extérieures dont le vent, l'environnement chaud et sec, la poussière ou le tabac ont également un impact sur l'expression des symptômes. [21]

## **B. Atteinte salivaire**

La sécheresse buccale, aussi appelée « xérostomie » se définit par un état de sécheresse de la cavité buccale et des lèvres suite à une diminution de la quantité et de la qualité de salive produite par les glandes salivaires, voire à son absence totale. En raison du rôle physiologique majeur de la salive, les conséquences de la xérostomie sur la cavité buccale sont multiples, réversibles ou irréversibles.

Une sensation inconfortable de sécheresse buccale, d'abord observée le matin au réveil puis permanente, oblige le patient à boire très souvent notamment la nuit. [1]

Ces modifications salivaires exposent à un large éventail de pathologies de la sphère orale au niveau des tissus mous, des muqueuses sèches et érythémateuses. Des infections mycosiques aux *candidas albicans* localisées au niveau des commissures des lèvres (chéilite angulaire ou perlèches) ou au niveau des muqueuses endo-buccales (candidose buccale), une augmentation des lésions de la muqueuse orale, et des ulcères traumatiques (aphtes) peuvent être observées. [45]

À un stade plus évolué, on note l'apparition de fissurations douloureuses de la langue et des commissures labiales. L'absence de salive peut atteindre les sillons gingivo-labiaux. La muqueuse apparaît terne, parcheminée, couverte d'un enduit gélatineux. La langue s'avère sèche, parfois dépapillée et marquée par de profonds sillons. [1]



*Figure 6. Conséquences du syndrome sec buccal au cours du SGS. [45]*

*A) Chébite angulaire. B) Langue dépapillée, dite « rôtie ». C) Usures dentaires sévères associées à une inflammation gingivale et une sécheresse des muqueuses. D) Lésions carieuses atypiques sur les surfaces lisses des dents au collet*

Cette insuffisance salivaire a aussi des conséquences fonctionnelles perturbant la qualité de vie du patient. En effet, la mastication et la déglutition sont altérées nécessitant la prise répétée de boissons. La sécheresse buccale peut entraîner une dysphagie aggravée par des difficultés à mastiquer et à avaler, l'adhérence du bol alimentaire au palais ou encore une dysgueusie. Le patient peut alors se retrouver dans l'incapacité de s'alimenter correctement, à l'origine d'une altération de l'état nutritionnel. [21] À cela peut s'ajouter des difficultés d'élocution car la capacité à parler longtemps sans boire est négativement impactée, ainsi que la qualité du sommeil. [45]

Les complications du syndrome sec buccal se traduisent aussi par une œsophagite chronique et un retentissement dentaire (dépôt de plaque dentaire, gingivite, mucites).

Les patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren ont une hygiène bucco-dentaire plus favorable que la moyenne. Néanmoins, ils présentent un risque accru de caries dentaires de localisation atypiques, d'avoir des dents absentes ainsi que de présenter des usures chimiques (érosion) ou mécaniques (abrasion, attrition). [45]

La xérostomie est souvent accompagnée d'une hypertrophie éventuellement douloureuse des glandes parotides et sous-maxillaires. Le gonflement des glandes salivaires est permanent ou alors aiguë et transitoire évoluant par crises. Cette expression doit faire évoquer le diagnostic de SGS dès qu'il est bilatéral ou associé à une sécheresse oculaire ou buccale. [21]

### **C. Autres manifestations du syndrome sec**

L'atteinte vulvo-vaginale est une autre expression du syndrome sec. Responsable d'inconfort, prurit local et de dyspareunie, cette manifestation se traduit le plus souvent par une vaginite sèche avec modification de l'aspect des muqueuses. [1]

La répartition ubiquitaire du système exocrine explique l'existence d'une sécheresse nasale responsable d'autres symptômes moins courants dont une sensation de nez sec, croûtes nasales, épistaxis, anosmie et troubles olfactifs. [46]

### **III. Les manifestations extra-glandulaires**

Environ 30 à 50 % des patients atteints de SGS primitif ont des complications systémiques. D'autres manifestations courantes du syndrome de Sjögren peuvent inclure des douleurs articulaires et musculaires inflammatoires, une fatigue chronique, un gonflement des glandes salivaires, une maladie démyélinisante, des neuropathies ou des valeurs de laboratoire anormales. Multiples, elles peuvent toucher pratiquement tous les organes. Parfois, ces caractéristiques de la maladie prédominent au début et deviennent les manifestations de présentation du SGS. [2]

Général	Fatigue, malaise, fièvres
Sphère ORL	Epistaxis, otite moyenne, surdité de conduction, sinusite récurrente
Gastro-intestinal	Dysmotilité œsophagienne, toiles œsophagiennes, reflux, gastrite atrophique, gastroparésie, pancréatite auto-immune, maladie du foie, syndrome de prolifération bactérienne de l'intestin grêle, constipation chronique
Génito-urinaire	Vaginite sèche, cystite interstitielle
Hématologique	Anémie, leucopénie, lymphopénie, cryoglobulinémie, lymphome
Poumons	Xérotachée, bronchite / pneumonie récurrente, pneumonie interstitielle, fibrose et nodules pulmonaires, maladie obstructive des petites voies respiratoires, hypertension pulmonaire
Neurologique	Neuropathie périphérique, neuropathie crânienne, neuropathie autonome, atteinte du système nerveux central, myosite, dysfonctionnement cognitif
Rénal	Néphrite interstitielle, hyposthénurie, acidose tubulaire rénale (types I, II), néphrolithiase
Rhumatologique	Arthralgies, polyarthrites, myalgies
Vasculaire	Phénomène de Raynaud
Peau	Xérodermie, purpura, urticaire, vascularite, érythème annulaire

*Tableau 9. Manifestations extra-glandulaires courantes du syndrome de Sjogren [2]*

### **A. L'atteinte cutanée**

Dans la littérature, un large éventail de lésions cutanées est décrit chez les patients atteints du SGS. Les manifestations cutanées sont essentiellement l'érythème polymorphe, la vascularite cutanée dont les plus fréquentes sont le purpura vasculaire et la vascularite urticarienne.

Outre la sécheresse de la peau appelée xérose cutanée ou xérodermie, manifestation du syndrome sec, l'atteinte cutanée est principalement de type vascularitique chez le patient atteint du syndrome de Gougerot-Sjögren. [1] Les vascularites correspondent à des lésions nécrosantes ou inflammatoires des parois vasculaires liées à un mécanisme immunologique. Cette complication est l'une des plus graves du SGS mais elle peut se limiter à un purpura vasculaire. [47]

Le purpura vasculaire est classiquement déclive, évoluant par poussées. Il est rattaché, en règle générale, à une situation d'hyper-gammaglobulinémie significative. Dans d'autres cas, la vascularite peut être beaucoup plus sévère avec purpura nécrotique, mononévrite multiple, et parfois néphropathie glomérulaire. Dans la plupart des cas, ces vascularites graves sont la conséquence d'une cryoglobuline mixte. [44]

L'érythème annulaire, aussi appelé lupus subaigu cutané, concerne environ 10 % des patients et se caractérise par un érythème photosensible à bords surélevés et à centre pâle. Localisées surtout sur la face, le cou et les membres supérieurs, ces lésions peuvent laisser des séquelles hypopigmentées. [48]



*Figure 7. Lésions érythème annulaire du dos chez une patiente atteinte du SGS [48]*

## **B. L'atteinte vasculaire**

Le phénomène de Raynaud est une des caractéristiques vasculaires la plus courante lors d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire, qui s'observe chez environ 30 à 40 % des patients. Le phénomène de Raynaud peut débuter plusieurs années avant le diagnostic, révélant ainsi le syndrome de Gougerot-Sjögren. Cependant, le phénomène de Raynaud observé au cours du SGS p n'a aucune spécificité au sein des syndromes de Raynaud secondaires.

Dans le cas d'un syndrome de Gougerot-Sjögren, il s'agit généralement d'un syndrome de Raynaud non compliqué, d'apparence banale et sans élément de gravité (pas de trouble ischémique, ni ulcère, ni anomalie capillaroscopique spécifique). Sauf en cas de cryoglobulinémie où il peut alors se compliquer de gangrène digitale. [21] [44]

### **C. L'atteinte broncho-pulmonaire**

Dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, les voies aériennes peuvent être touchées à tous les étages, de la trachée aux bronchioles. L'atteinte trachéo-bronchique est la conséquence secondaire de l'exocrinopathie due à l'infiltration lymphocytaire de la muqueuse. Les manifestations broncho-pulmonaires sont fréquentes, affectant 10 à 20% des patients avec une grande hétérogénéité. Généralement, les symptômes respiratoires se développent de façon progressive au cours du suivi de la maladie, bien qu'ils puissent être présents au moment du diagnostic.

Une toux chronique invalidante survient fréquemment au cours de la maladie en raison de la dessiccation des voies respiratoires supérieures appelée xérotachée, d'une clairance mucociliaire anormale, du reflux ou d'une maladie pulmonaire interstitielle. La sévérité de l'atteinte s'évalue sur la dyspnée, et s'objective grâce au scanner pulmonaire ainsi qu'aux tests lors des épreuves fonctionnelles respiratoires révélant un syndrome obstructif. Cette sécheresse des voies respiratoires peut également entraîner une hypersensibilité bronchique responsable d'infections respiratoires récidivantes. En dehors de la sécheresse trachéo-bronchique parfois majeure, il existe le plus souvent une atteinte inflammatoire des bronches (bronchiolite, broncheectasies).

La pneumonie interstitielle non spécifique représente l'atteinte du parenchyme pulmonaire la plus courante. Cependant, d'autres types histologiques de pneumonie peuvent survenir dont la pneumonie interstitielle usuelle, la pneumonie organisée et la pneumonie interstitielle lymphocytaire qui peut parfois évoluer vers une maladie kystique pulmonaire. Des localisations pulmonaires de lymphomes, d'amylose ou plus exceptionnellement de fibrose ont été rapportées. Enfin, le SGS peut se compliquer d'une maladie obstructive des petites voies aériennes respiratoires. [2] [48] [49] [50]

#### **D. L'atteinte rénale**

En règle générale, les manifestations rénales surviennent avec une fréquence très variable chez des patients âgés de plus de 50 ans. Elles sont retrouvées entre 2 et 7 ans après que le diagnostic initial de syndrome de Sjögren primitif soit posé. [1]

L'atteinte tubulaire, sous la forme d'une néphropathie tubulo-interstitielle, est prédominante (environ 5 % des cas de SGSp) par rapport aux lésions glomérulaires qui elles, sont plus exceptionnelles comme la glomérulonéphrite membrano-proliférative. L'évolution vers une insuffisance rénale terminale est possible mais rare chez les patients atteints de néphropathie tubulo-interstitielle au cours du syndrome de Sjögren primitif. Un suivi est bien sûr nécessaire chez ces patients. [51]

La néphropathie tubulo-interstitielle distale est la conséquence de l'infiltration lymphocytaire interstitielle du tissu rénal. Son expression passe par une hyposténurie (émission d'urines matinales peu concentrées). Le tableau clinique se caractérise ensuite par une acidose tubulaire hyperchlorémique distale, un défaut de réabsorption des bicarbonates ou plus sévèrement un syndrome de Fanconi. Elle peut se compliquer d'une hypokaliémie pouvant entraîner une sensation de faiblesse musculaire, ou d'anomalies du métabolisme phosphocalcique par baisse de la réabsorption tubulaire du phosphore (hypercalciurie génératrice de lithiases urologiques et ostéomalacie, néphrocalcinose). Souvent asymptomatique, la néphrite tubulo-interstitielle est difficile à diagnostiquer. Une surveillance est recommandée tous les deux ans (kaliémie, protéinurie et fonction rénale). [49]

Plus rarement, le SGSp peut entraîner des lésions glomérulaires sous la forme d'une glomérulonéphrite membraneuse proliférative associée à la cryoglobulinémie. Le diagnostic d'une forme sévère nécessite une prise en charge conjointe avec les néphrologues et le recours à des immunosuppresseurs. [48] [1]

#### **E. L'atteinte neurologique**

La fréquence de l'atteinte du système nerveux central est très rare, affectant moins de 5 % des patients atteints du SGSp. Les manifestations neurologiques centrales sont parfois asymptomatiques avec la découverte fortuite de signaux inflammatoires à l'IRM. Il existe aussi des formes sévères mais très rares : méningite, méningo-

encéphalite, cérébellite, accident vasculaire cérébral, myélite transverse aiguë ou chronique, vascularite cérébrale, névrite optique, syndromes extrapyramidaux. L'atteinte neurologique centrale peut mimer un tableau de type pseudo-sclérose en plaques avec des anomalies de la substance blanche mais présentant des atypies pour une sclérose en plaques classique. De plus, cette atteinte centrale peut être rapprochée à des manifestations psychiques ou cognitives parfois rapportées au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren.

À la différence de l'atteinte du système nerveux central, l'atteinte du système nerveux périphérique est plus fréquente, représentant environ 15 % des cas de SGSp. Ces atteintes sont multiples avec des formes bénignes comme la névralgie du trijumeau ou les neuropathies des petites fibres, et des formes plus sévères comme les vascularites cryoglobulinémiques ou les ganglionopathies.

Les atteintes périphériques regroupent :

- les polyneuropathies axonales sensitivomotrice, qui présentent une expression sensitive prédominante à type de paresthésie des extrémités ;
- les neuronopathies sensitives pures (axonales ou des petites fibres), avec abolition des réflexes ostéotendineux et atteinte du système nerveux autonome
- les neuropathies avec atteinte des nerfs crâniens (notamment les V, VII et VIII) parmi lesquelles la névralgie du trijumeau isolée, les neuronopathies sensitives ataxiantes et les polyradiculoneuropathies.

Plus exceptionnellement, des cas de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique et de dysautonomie par atteinte végétative ont été observés, nécessitant une prise en charge conjointe avec les neurologues. [1] [48] [49] [52]

## **F. Les atteintes musculaires et articulaires**

Les manifestations musculaires sont très fréquentes au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren mais rarement retrouvées dans leur forme sévère. Des myalgies, pouvant être révélatrices, sont signalées chez près d'un tiers des patients et souvent associées à un état d'asthénie ou de sensation de faiblesse. Ainsi une prévalence accrue d'états fibromyalgiques avec syndrome de fatigue chronique est également décrite. La myosite avec déficit moteur proximal est une complication très rare qui entraîne une augmentation des CPK et doit être confirmée par biopsie. [1] [52] [48]

Les manifestations articulaires sont sans doute les plus fréquentes des manifestations extraglandulaires. 40 à 50 % des patients se plaignent de ce type de manifestations. Dans la majorité des cas, il s'agit d'arthralgies inflammatoires ou de véritables polyarthrites touchant les articulations distales, de façon bilatérale et symétrique. Les petites articulations des mains, des poignets et des genoux sont les plus fréquemment touchées. L'arthrite est généralement non érosive et non déformante, sauf en cas de polyarthrite rhumatoïde associée. [49] La coexistence d'une fibromyalgie ou une arthrose liée à l'âge peut compliquer davantage l'évaluation de la douleur musculo-squelettique chez les patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren. [2] [53]

### **G. L'atteinte digestive**

Bien que peu documentées, les manifestations digestives sont exceptionnelles et essentiellement hautes, plutôt en lien avec la sécheresse comme les atteintes de l'œsophage de type dysphagie et l'atteinte gastrique avec dyspepsie, nausées et vomissements. Peu décrites dans la littérature, les anomalies de la vidange gastrique dont la gastroparésie, seraient présentes chez près de la moitié de ces patients.

Des pancréatites peuvent également survenir plutôt en lien avec une atteinte atrophique des acini. Certaines plaintes rapportées par les patients de type colopathie, intolérance alimentaire ou troubles du transit ne sont pas spécifique du SGS car il n'a jamais été décrit d'atteinte spécifique du grêle ou du côlon. L'atteinte hépatique est rare, souvent liée à une maladie auto-immune associée (hépatopathie auto-immune, cirrhose biliaire primitive). [48] [54]

### **H. La perte d'audition**

Il a été estimé qu'environ un quart des patients atteints du syndrome de Sjögren primaire et secondaire souffrent d'une perte auditive neurosensorielle précoce et progressive. Cette dernière touche préférentiellement les hautes fréquences et est liée à la neuropathie du huitième nerf crânien (nerf de l'audition et de l'équilibre) entraînant un dysfonctionnement cochléaire. La perte d'audition peut être détectée par l'audiométrie d'impédance ou les procédures auditives du tronc cérébral. Comme les fréquences intermédiaires sont généralement utilisées pour les conversations quotidiennes, les difficultés auditives ne sont pas souvent reconnues pour les patients SGS dans la quarantaine ou la cinquantaine. [55] [56]

#### **IV. Les manifestations à l'origine d'une altération de la qualité de vie**

Des études publiées ces dernières années ont documenté un retentissement majeur du syndrome sec sur la qualité de vie tant sur la vie privée que professionnelle. [45] La triade clinique associant sécheresse, douleurs et asthénie conduit de façon non négligeable à une qualité de vie fragilisée et diminuée au même degré que celle observée chez les autres patients rhumatismaux. [2]

Dans une étude publiée en 2020 portant sur 2 961 patients atteints de SGSp, le syndrome sec arrivait en deuxième position parmi les facteurs impactant négativement la qualité de vie. [45] Prenons le cas de la sécheresse oculaire, les patients se plaignent très souvent de flou visuel alors que l'acuité visuelle est de 10/10. La maladie altère l'activité quotidienne des patients en raison de la forte prévalence de la fatigue, de la diminution des performances physiques et des troubles psychologiques comme l'anxiété et la dépression. [57]

Le SF-36 (36-items Short Form Health Survey) est un indice largement utilisé pour évaluer la qualité de vie chez les patients atteints de SGSp. Des perturbations du SF-36 ont été rapportées dont les domaines les plus touchés sont respectivement : la limitation émotionnelle, la limitation physique, la santé mentale et la vitalité. [58]

La fatigue habituellement physique et psychique, est le deuxième symptôme par fréquence signalé par environ 70 à 80 % patients porteurs d'un SGSp. Il s'agit du handicap majoritaire ayant une répercussion notable sur la qualité de vie. Cette fatigue est souvent accompagnée de troubles du sommeil et fréquemment associée à une douleur chronique généralisée avec un déconditionnement musculaire. [21] Les traitements médicaux actuels pour contrôler ce symptôme présentent une efficacité encore insatisfaisante. À ce jour, l'activité physique régulière est probablement l'approche la plus utile pour améliorer la fatigue dans le SGS. [8]

Des taux élevés de dépression modérée à sévère et d'anxiété ont également été documentés comme maladies comorbides chez les patients atteints de SGS. [2]

Deux études ont indiqué que dépression et anxiété étaient plus fréquentes chez les patients atteints de SGSp que chez les témoins sains ou chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. [57]

En Angleterre, les coûts annuels des soins de santé pour le SGS se sont révélés plus de deux fois supérieurs à ceux des témoins communautaires (949 £) et comparables à ceux des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (2 188 £ contre 2 693 £). Les dépenses liées aux soins dentaires sont également plus conséquentes en raison des niveaux plus élevés de caries dentaires et d'extractions dentaires. [2]

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est donc une pathologie contraignante à l'origine de plusieurs handicaps pouvant impacter de façon significative la qualité de vie de ces patients. Il convient donc de mettre en place une prise en charge globale centrée sur les paramètres clinico-biologiques mais aussi et surtout sur l'état psychique et affectif des patients.

## TROISIÈME PARTIE : Les thérapeutiques du syndrome de Gougerot-Sjögren

La prise en charge des patients atteints de SGS est marquée par le manque de preuves de l'efficacité des traitements. À l'heure actuelle, aucun traitement ne peut modifier l'évolution du syndrome de Gougerot-Sjögren, ni inverser la destruction glandulaire. De plus, l'absence de stratégies thérapeutiques efficaces limite considérablement la qualité de la prise en charge dans le SGSp.

Le traitement du syndrome sec est essentiellement symptomatique, basé sur des traitements locaux ou généraux et orienté vers une prise en charge précoce des complications de la maladie. Le recours aux immunosuppresseurs ou immunomodulateurs est quant à lui réservé aux atteintes organiques systémiques modérées à sévères et repose sur une approche multidisciplinaire. Ainsi, la recherche d'un Saint Graal qui améliorerait la fatigue invalidante, la sécheresse de toutes les muqueuses et la douleur diffuse dont souffrent la grande majorité des patients atteints de SGSp, n'a pas encore été atteinte. La prise en charge thérapeutique doit donc être individualisée en fonction des manifestations glandulaires et des atteintes extra-glandulaires. [59]

La thérapeutique de cette maladie aspire d'avantage à stabiliser les patients et à limiter les conséquences fonctionnelles de la maladie qu'à la soigner. Cependant, une récente publication des recommandations de prise en charge thérapeutiques établies par la société européenne de rhumatologie « *EULAR Sjögren task force* », permet d'orienter les professionnels de santé vers une gestion plus homogène et consensuelle du SGS. Le développement de nouveaux scores validés, évaluant l'activité systémique selon le clinicien (ESSDAI) et la sévérité des symptômes selon le patient (ESSPRI), ont contribué aux récentes avancées.

Le tableau suivant résume les récentes recommandations de l'EULAR pour la prise en charge du syndrome sec du SGSp selon les définitions ESSDAI basées sur la gradation des recommandations et les niveaux de preuve de l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. [60]

Indications	Traitement (grades des recommandations)
Stomatite sèche	<p>Éducation du patient, éviter les substances pouvant aggraver la xérostomie</p> <p>Topiques fluorés pour la prévention des caries</p> <p><u>Première ligne :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Dysfonction légère : stimulation non pharmacologique</li> <li>➤ Dysfonction modérée : stimulation pharmacologique avec pilocarpine, anétholtrithione</li> <li>➤ Dysfonction sévère (absence de salive résiduelle) : substituts salivaires</li> </ul> <p><u>Traitements de secours :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Agents mucolytiques</li> <li>➤ Electrostimulation</li> </ul>
Kérato-conjonctivite sèche	<p>Éducation du patient, éviter les médicaments anticholinergiques</p> <p><u>Première ligne :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Larmes artificielles + pommades</li> </ul> <p><u>Deuxième ligne :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Courtes cures d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou corticostéroïdes topiques</li> <li>➤ Ciclosporine A en collyre à 0,05 %</li> <li>➤ Collyres de sérum autologue</li> </ul> <p><u>Traitements de secours :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Antagonistes muscariniques par voie orale</li> <li>➤ Bouchons méatiques</li> </ul>
Rhinite sèche	Lubrifiant nasal
Trachéo-bronchite sèche	Pilocarpine, bromhexine, inhalation d'une solution saline, éviter les substances déshydratantes (ex. camomille)
Dyspareunie	Ovules d'œstrogènes par voie vaginale
Fatigue	Exercices d'aérobic Hydroxychloroquine

*Tableau 10. Recommandations pour la prise en charge du syndrome sec et de la fatigue chez les patients atteints du syndrome de Sjögren primitif. [60]*

## V. Prise en charge de la sécheresse

À ce jour, aucun traitement de fond immunosuppresseur ou immunomodulateur n'est recommandé par manque de preuves d'efficacité sur ces manifestations. L'évolution naturelle de la dysfonction glandulaire au cours du SGS étant relativement stable, il est ainsi recommandé une utilisation quotidienne et à long terme de thérapies ayant un minimum d'effets secondaires (ou du moins tolérables et réversibles). Les topiques, permettant un soulagement symptomatique et une amélioration significative de la qualité de vie, sont donc très convoités dans la prise en charge du SGS. [28]

### A. Les traitements symptomatiques de la sécheresse oculaire

Les sécrétagogues dont la pilocarpine (agoniste muscarinique), utiles en cas de sécheresse buccale, sont moins efficaces au niveau oculaire. [31]

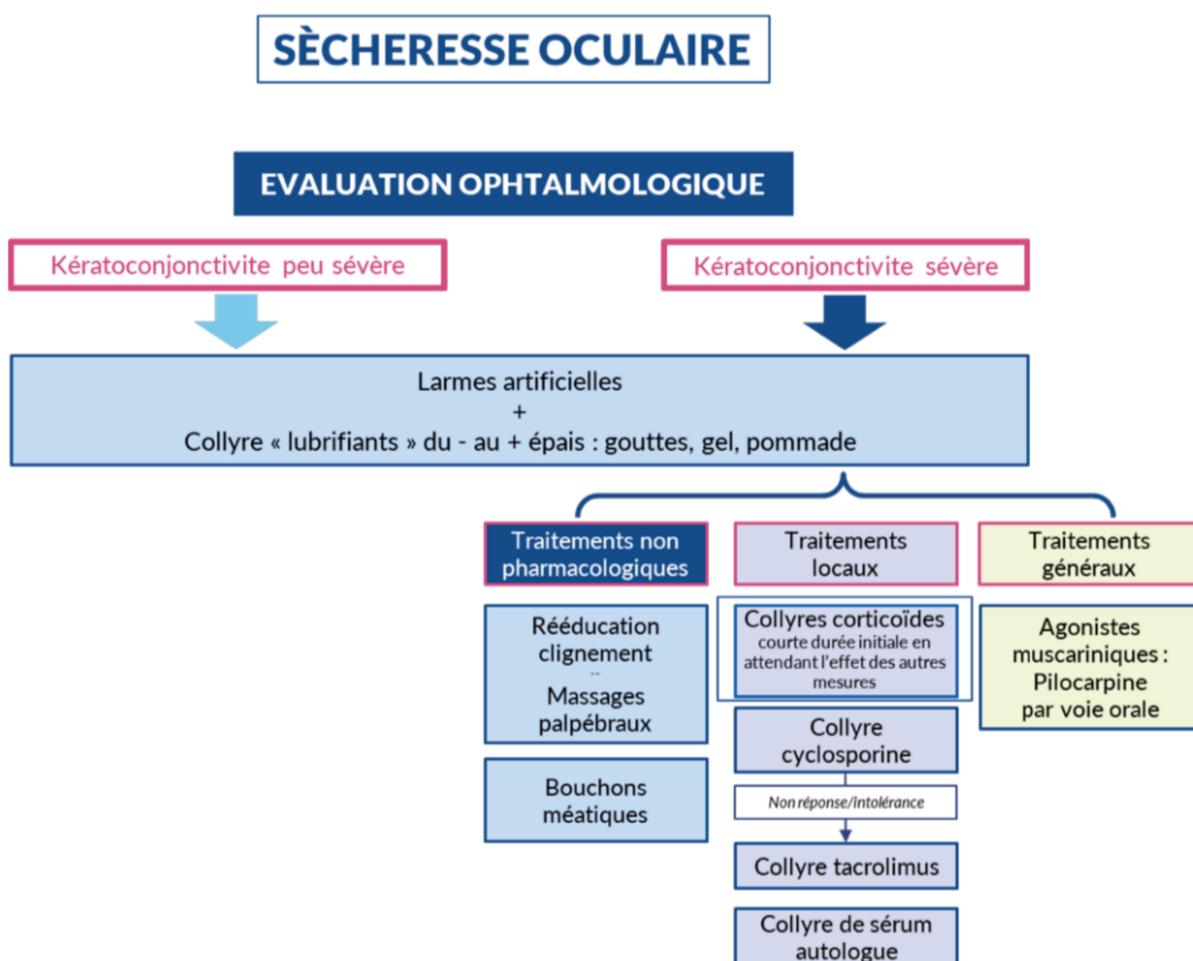


Figure 8. Arbre décisionnel de prise en charge de la sécheresse oculaire [28]

## **A. 1) Hydrater : substituts lacrymaux**

Une évaluation ophtalmologique est indispensable pour tout patient présentant un syndrome de Gougerot-Sjögren. En effet, il peut exister une discordance entre les plaintes fonctionnelles perçues par le patient et la gravité de l'atteinte ophtalmologique. L'objectif est de détecter les formes sévères de kérato-conjonctivite. [31]

Les substituts lacrymaux et les collyres lubrifiants constituent le traitement de première intention de la sécheresse oculaire, visant à remplacer les larmes naturelles. Les collyres sont à utiliser en général plusieurs fois par jour, mais la fréquence peut être adaptée selon les besoins. Ces produits permettent d'hydrater la surface de l'œil et de soulager les symptômes (démangeaisons, irritations, sensation de corps étrangers).

Il est conseillé de privilégier impérativement des collyres dépourvus de conservateurs (unidoses ou flacons –ABAK) lorsque l'installation est fréquente, quotidienne et sur une longue période. En effet, les conservateurs, en particulier le chlorure de benzalkonium, sont irritants en cas de sécheresse oculaire car ils déstabilisent le film lacrymal. Il est recommandé d'utiliser alternativement différentes classes, que les patients adaptent à leur activité et à leur ressenti subjectif. [61]

Les larmes artificielles sont des collyres à base de sérum physiologique tamponné. Leur effet étant immédiat, elles peuvent être appliquées autant de fois que nécessaire pour soulager les symptômes mais la rémanence est faible. Il est recommandé de les associer à des gels lubrifiants plus épais, ayant une durée d'action plus longue. Ces gels comportent principalement des émoullients dont les carbomères, les dérivés cellulose, les polymères de vinyl, l'HP-guar ou l'acide hyaluronique qui confèrent la viscosité. Il est également possible de les associer à des osmorégulateurs. [28] [62]

Ces gels permettent ainsi d'augmenter le temps pendant lequel les collyres restent sur la surface oculaire et donc d'avoir un effet rémanent. Les substituts les plus visqueux ont la meilleure rémanence, permettant des instillations moins fréquentes. Un effet de flou visuel peut être ressenti immédiatement après l'administration, mais celui-ci s'estompe progressivement et disparaît en quelques minutes. Pour limiter le flou visuel, le pharmacien d'officine peut conseiller d'utiliser un produit à viscosité élevée le soir et un produit plus fluide dans la journée. Certaines de ces solutions peuvent être compatibles avec le port de lentilles de contact. [28] [61] [31]

Lors de la dispensation, bon nombre de conseils peuvent être donnés aux patients concernant l'instillation de collyres ophtalmiques : [63]

- Se laver les mains avant chaque administration.
- Les unidoses sont à usage unique (car sans conservateur) : il faut donc les administrer dès l'ouverture et les jeter immédiatement après utilisation.
- Pour les flacons multidoses, des tubes de gels et de pommades, toujours vérifier la durée de conservation maximale après ouverture et la température de conservation, qui sont variables d'un produit à l'autre.
- Noter la date d'ouverture sur une étiquette à coller sur le flacon ou le tube.
- L'application d'un gel ou pommade ophtalmique correspond à l'application d'une petite quantité égale à un "grain de riz" dans le cul-de-sac conjonctival inférieur.
- Une fois l'instillation réalisée, fermer doucement l'œil pendant 1 à 2 minutes et appuyer latéralement sur la racine du nez pour garder le collyre le plus longtemps possible au contact de l'œil et éviter qu'il ne s'écoule vers la narine.
- En cas de traitement associant différents collyres, il est recommandé d'instiller les collyres à 5 à 15 minutes d'intervalle afin de favoriser leur efficacité et de terminer par le produit le plus visqueux, généralement les gels ou pommades.

Les recherches doivent continuer afin d'améliorer l'efficacité des substituts salivaires notamment en augmentant leur capacité de rémanence pour diminuer le nombre de prises journalières.

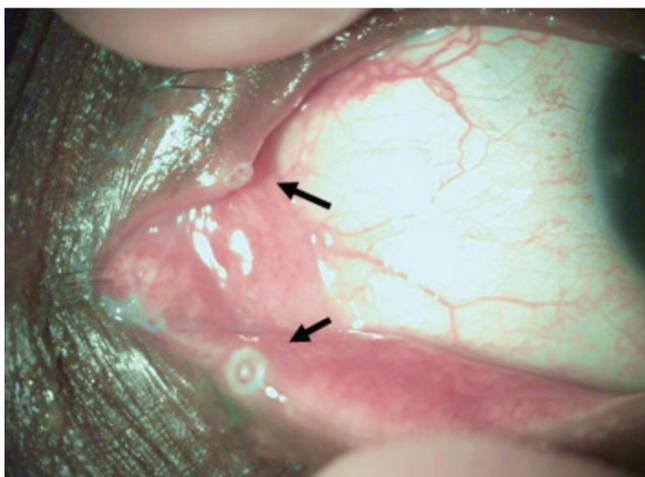
Classe thérapeutique	Composition	Rémanence	Rétention d'eau	Flou visuel	Spécialités
<b>Dérivés du sérum physiologique</b>	Chlorure de sodium	+	0	0	Larmabak Larmes artificielles Martinet Unilarm
<b>Dérivés polyvinyliques (polymères de vinyl)</b>	Acide polyvinylique (PVA) Polyvinylpyrrolidone (plus couramment dénommée povidone, polyvidone ou PVP)	++	+	+	Dulcilarmes Fluidabak Refresh Nutrisc
<b>Dérivés cellulosiques</b>	Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC ou hypromellose), carboxyméthylcellulose (CMC ou carmellose)	+++	+++	+ (fluide) +++ (gel)	Artelac Celluvisc
<b>Carbomères</b>	Carbomère P940 Carbomère P980	+++	++++	+ (fluide) +++ (gel)	Gel-larmes Lacrinorm Lacrifluid Lacrigel Lacryvisc Siccafluid (+ PVA) Liposic (+ triglycérides)

<b>Acide hyaluronique</b>	Hyaluronate de sodium	++++	++++	++/+++	Elixya Hyabak Vismed Vismed Multi Hylovis Hylovis Multi Hyaline Olixia care Vitadrop
<b>HP-guar</b>	Hydroxypropyl guar	++++	+++	++	Systane Drops Systane Ultra Systane Balance (+ lipides)
<b>Émulsions lipidiques</b>	Triglycérides, phospholipides, nano-émulsions (dérivées d'huiles minérales ou végétales)	++/+++	0	+	Aquarest (+ carbomère) Liposic (+ carbomère) Cationorm
<b>Osmorégulateurs</b>	L-carnitine, érythritol, tréhalose				Optive Optive Fusion (L-carnitine, érythritol + carbomère) Théalose (tréhalose)

*Tableau 11. Caractéristiques des différentes classes de substituts lacrymaux. [64] [65]*

## A. 2) Limiter l'évaporation : moyens mécaniques

Les points lacrymaux peuvent être occlus au moyen de bouchons lacrymaux, le plus souvent en silicone, appelés « bouchons méatiques ». Leur pose est facile, sans anesthésie, en quelques minutes lors d'une consultation d'ophtalmologie. Leur but est d'obstruer les canaux lacrymaux afin de préserver ce qui reste du film lacrymal au niveau de l'œil et de bloquer ainsi l'évacuation des larmes. Ce moyen simple prolonge ainsi l'effet des substituts lacrymaux et permet de diminuer leur fréquence d'instillation. Le port de ces bouchons est généralement bien toléré, avec parfois certaines complications (érosion de la surface oculaire en regard, expulsion, luxation dans le canalicule lacrymal). De plus, ils sont très efficaces pour soulager et améliorer les symptômes des patients. Si l'occlusion des points lacrymaux a fait preuve d'une amélioration mais que la mise en place d'un bouchon est difficile, la fermeture chirurgicale du point lacrymal s'avère alors utile. [28] [66]



*Figure 9. Bouchons méatiques supérieur et inférieur en place chez une patiente atteinte de SGSp et souffrant de sécheresse sévère. [31]*

Dans les cas les plus sévères, le patient peut se voir poser des verres scléaux. Il s'agit de lentilles rigides de grand diamètre, remplies de sérum physiologique ou d'acide hyaluronique avant la pose. Les verres scléaux forment ainsi un réservoir hydratant permettant l'accumulation de larmes entre la cornée et la lentille. Elles offrent ainsi une protection mécanique contre l'irritation et le stress mécanique des paupières. Elles nécessitent néanmoins une adaptation sur mesure, parfois longue et complexe, en milieu spécialisé. [31] [61]

Il existe également des lunettes couvrantes « à chambre humide » pour limiter l'évaporation lacrymale. Elles maintiennent un degré d'humidité élevé et améliorent ainsi le confort et le quotidien des patients. [65]

Classiquement, le syndrome de Gougerot-Sjögren provoque une diminution de la production de larmes ou une sécheresse oculaire déficiente en larmes aqueuses. Cependant, il existe également des preuves que de nombreux patients ont un dysfonctionnement important des glandes de Meibomius, également connu sous le nom de blépharite. [67] Des mesures d'hygiène palpébrale régulières sont donc recommandées pour éviter l'obstruction de ces glandes. Ces « soins de paupières » consistent tout d'abord à appliquer un gant de toilette chaud pendant au moins 5 minutes, suivie d'un massage palpébral du bord libre des paupières et rinçage oculaire au sérum physiologique. Le LipiFlow est une technique reposant sur la combinaison des avantages de l'expression manuelle des glandes avec la fonte de l'huile de meibum, une substance huileuse stabilisant le film lacrymal et accumulée dans les glandes et ses conduits. La machine est capable de délivrer un massage continu des paupières tout en chauffant à une température de 42,5°C. Des larmes contenant des lipides peuvent être utilisées en complément d'autres substituts lacrymaux. L'application d'un gel émoullissant sera conseillée s'il y a des croûtes. Enfin, un traitement antibiotique topique comme l'azithromycine et per os peut s'avérer utile en cas d'inefficacité. Les cyclines facilitent la cicatrisation des lésions cornéennes liées à la sécheresse grâce à leur effet anti-inflammatoire plutôt qu'antibiotique. [31] [65] [68]

### **A. 3) Traiter l'inflammation associée**

Le syndrome sec est presque constamment associé à une inflammation. Les collyres aux corticoïdes sont alors introduits parallèlement pour soulager les poussées inflammatoires. Leur usage doit toujours être réservé à des cures courtes, maximum deux à quatre semaines, car les corticoïdes locaux exposent à des effets secondaires (principalement glaucome, formation de cataracte et risque accru d'infection) lors d'une utilisation prolongée. Exemple de collyres aux corticoïdes :

- DEXAFREE® 1mg/mL unidoses (phosphate de dexaméthasone)
- FLUCON® flacon (fluorométholone) - à privilégier chez le patient glaucomateux (pas de risque d'hypertonie oculaire)
- MAXIDEX® 0,1% flacon (dexaméthasone)

Les collyres aux corticoïdes sont également utiles afin d'améliorer l'état de la surface oculaire en début de traitement par ciclosporine locale. En effet, cette molécule est mal tolérée lorsqu'elle est introduite sur une surface trop inflammatoire. Un picotement de l'œil lors de l'instillation est un effet secondaire fréquent des collyres à la ciclosporine. La réfrigération du produit avant son utilisation et l'utilisation concomitante de corticostéroïdes topiques pendant les deux premières semaines atténuent cette sensation de picotements. [67] [69] La ciclosporine est un immunosuppresseur des lymphocytes T qui permet à faibles doses de réduire la réponse inflammatoire à l'origine du syndrome sec oculaire. Elle agit comme un inhibiteur de la calcineurine qui bloque l'activation et l'infiltration des lymphocytes T, bloquant à son tour la libération de molécules inflammatoires supplémentaires. [69] Les collyres à la ciclosporine sont donc réservés aux formes rebelles de sécheresse oculaire parmi lesquelles la kérato-conjonctivite sèche sévère. Sa délivrance est réservée aux pharmacies hospitalières sous forme de préparation magistrale remboursable ou en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation), avec une prescription dépendante de spécialistes. [28] [65]

Dans certains formes réfractaires et rebelles, il est possible de recourir au collyre au tacrolimus (disponible en ATU nominative) et/ou au collyre au sérum autologue (préparés dans certaines pharmacies hospitalières à partir du sang du patient, conservation au frais et donc assez contraignant sur le plan logistique). [31] [64]

Une option de traitement nouvellement suggérée est la lumière pulsée intense (IPL). L'utilisation d'impulsions intenses de lumière non cohérente améliore la qualité du film lacrymal devenant alors plus résistant à l'évacuation, tout en réduisant les symptômes chez les patients atteints de sécheresse oculaire.

#### **A. 4) Améliorer le terrain : hygiène et environnement**

Diverses mesures préventives peuvent être recommandées aux patients afin de lutter contre le dessèchement oculaire. Le questionnement du patient sur ses habitudes est pertinent pour lui permettre d'améliorer son quotidien et d'adapter son mode de vie.

Les yeux secs sont très sensibles aux changements de l'hygrométrie atmosphérique. Les pièces de vie doivent être régulièrement et quotidiennement aérées. L'humidité de l'habitat peut être régulée par un système d'humidificateur d'air placé sur les radiateurs

par exemple, en évitant l'usage de l'air conditionné, des climatiseurs ou des ventilateurs. Attention également au chauffage trop intense qui dessèche l'air.

De plus, toute exposition aux polluants atmosphériques aggrave les symptômes. Les patients devront donc lutter contre les irritants locaux : poussières, ambiance urbaine, pollution, atmosphères enfumées. L'arrêt du tabac est fortement recommandé. Dans cette démarche, le pharmacien peut proposer au patient de l'accompagner avec des substituts nicotiques : pastilles à sucer, gommes à mâcher, spray, patchs.

L'ergonomie et l'amélioration du poste de travail peuvent également être utiles. Le travail sur écran doit être limité autant que possible. En effet, la lumière bleue émise par les écrans lumineux aggrave la sécheresse oculaire en diminuant la fréquence du clignement et augmente l'évaporation des larmes. Pour les patients qui n'ont pas le choix, l'écran peut être positionné en contrebas et des exercices de clignements peuvent être réalisés fréquemment. Il convient aussi de faire régulièrement des pauses pour reposer les yeux, éviter la lecture prolongée, adapter l'éclairage, supprimer toute source d'irritation et porter des lunettes adaptées avec des filtres spécifiques. Les patients porteurs de lentilles de contact doivent veiller à respecter le temps de port et un entretien rigoureux. Il vaut mieux éviter de porter les lentilles en permanence.

En tant que pharmacien d'officine, il faut se renseigner sur les médicaments pris par le patient devant une plainte de sécheresse oculaire. Toute médication délétère, en particulier atropinique, sera si possible arrêtée. En effet, ces médicaments présentent parmi leurs effets indésirables, une diminution de la sécrétion lacrymale. [31] [65]

## **A. 5) S'orienter vers la micronutrition**

### **A. 5. a) Les oméga-3 au secours des yeux secs**

Une supplémentation orale en acides gras polyinsaturés (AGPI) dont les oméga-3, est particulièrement intéressante car elle réduit les symptômes et l'inflammation ressentie par les patients lors d'un syndrome d'œil sec. En effet, les oméga-3 (DHA et EPA) permettent de réguler le métabolisme des prostaglandines et de ce fait, de diminuer l'inflammation locale. Ils jouent également un rôle dans la production lacrymale, en améliorant la qualité de la couche lipidique stabilisante du film lacrymal humide par les glandes de Meibomius. [69]

Les acides gras polyinsaturés oméga-3 et oméga-6 comptent parmi les acides gras essentiels, ce qui signifie que le corps humain n'est pas en mesure de les synthétiser mais qu'ils lui sont néanmoins indispensables. Un apport par l'alimentation et/ou des suppléments nutritionnels oraux est donc indispensable.

L'alimentation occidentale typique montre un ratio oméga-3/oméga-6 très déséquilibré avec une prédominance des oméga-6. Ces derniers sont le plus souvent associés à une inflammation, par augmentation du taux de prostaglandines E1 (anti-inflammatoires) et en diminuant le taux de prostaglandines E2 (pro-inflammatoires). À l'inverse, les oméga-3 comptent un groupe de nutriments dont les prostaglandines E3 ayant un rôle anti-inflammatoire lorsqu'ils sont consommés en quantité adéquate. Cependant, il existe une compétition entre les deux voies métaboliques qui utilisent les mêmes enzymes, d'où la nécessité d'un apport équilibré entre les deux familles d'acides gras polyinsaturés. Certains suggèrent donc que le régime alimentaire optimal contienne un nombre égal d'oméga-3 et oméga-6. [70] [71] [72]

Ainsi, compte tenu du rôle de l'inflammation dans la sécheresse oculaire, il peut être utile d'analyser l'alimentation du patient et de l'adapter. Une consommation accrue d'aliments riches en oméga-3 sera conseillée : poissons gras (saumon, maquereau, truite, anchois, sardines, maquereau), noix et graines diverses, huile de lin, huile de noix, huile de carthame, margarines végétales. À l'inverse, les aliments riches en oméga-6 seront à limiter : huile de tournesol, céréales raffinées, viandes rouges, charcuteries, fritures, viennoiseries. [73]

Concernant les compléments alimentaires, ils reposent sur la micronutrition et sont souvent composés d'acides gras essentiels qui interviennent dans la cascade inflammatoire, de vitamines et d'anti-oxydants qui eux permettent de diminuer le stress oxydatif local. Il en existe plusieurs sur le marché comme Visiocare® (NhCO), Hyabak caps® (Théa), Dioptec® (laboratoires Dergam). [61]



*Figure 10. Compléments alimentaires à visée oculaire. [74] [75]*

Bien que généralement considéré comme sûr, un risque accru possible de cancer de la prostate est à considérer face au bénéfice potentiel des oméga-3. [76]

#### **A. 5. b) Les vitamines et oligo-éléments bons pour les yeux**

L'alimentation a une grande influence sur la santé des yeux. Certaines vitamines et oligo-éléments revêtent une grande importance concernant la qualité du film lacrymal. S'ils ne sont pas présents en quantité suffisante dans l'organisme, cela peut entraîner la rupture du film lacrymal et ainsi occasionner une sécheresse oculaire.

Si l'alimentation ne peut bien sûr pas améliorer la vision, elle peut cependant apporter les minéraux, les lipides, les oligo-éléments et aussi toutes les vitamines dont les yeux ont besoin pour être et rester en bonne santé. Au comptoir, le pharmacien pourra conseiller aux patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren, une alimentation suffisamment saine, variée, et équilibrée.

D'un point de vue nutritionnel, l'apport hydrique doit être suffisant car la déshydratation est l'ennemi de l'œil sec. Une bonne alimentation riche en nutriments doit impérativement être accompagnée d'une hydratation importante : boire beaucoup d'eau à intervalles réguliers (1,5 à 2 litres d'eau par jour).

	<i>Rôle</i>	<i>Sources</i>
<b>Vitamine A</b> (rétinol) et son précurseur le <b>bêta-carotène</b>	Nécessaire à la vision et prévention de la sécheresse oculaire grâce à une bonne irrigation de l'œil	Carottes, potirons, épinards, tomates, abricots, melons, produits laitiers (beurre), foie de veau, jaune d'œuf
<b>Vitamine B2</b>	Protège les yeux contre les dommages cellulaires	Produits laitiers, céréales complètes, brocolis, avocat
<b>Vitamine B6</b>	Favorise une bonne qualité du film lacrymal	Maquereau, saumon, sardines, pommes de terre, chou vert
<b>Vitamine B12</b>	Humidification de l'œil	Rognons de bœuf, maquereau, en moindre quantité dans les produits laitiers et les œufs
<b>Vitamine C</b> (anti-oxydant)	Protègent contre les dommages cellulaires causés par le stress oxydatif en luttant contre les radicaux libres responsables du vieillissement cellulaire et améliorent la production de larmes	Agrumes, myrtilles, kiwi, poivron, légumes à feuilles vertes (persil, brocolis, choux)
<b>Vitamine E</b> (anti-oxydant)		Maquereau, huile de germes de blé, huile de tournesol, poivron, épinards, groseilles, mangues, amandes
<b>Zinc</b>	Participe directement à la vision	Fromage, noix, maïs, pois, lentilles

*Tableau 12. Vitamines et oligo-éléments aidant en cas de sécheresse oculaire [77]*

#### **A. 6) Alternatives naturelles**

Que ce soit pour soulager la sécheresse oculaire ou buccale, le pharmacien et son équipe officinale peuvent proposer aux patients atteints d'un syndrome de Gougerot-Sjögren, des solutions alternatives comme l'homéopathie, la phytothérapie ou encore l'aromathérapie. Ces techniques n'ont pas d'effet direct sur la sécrétion salivaire et lacrymale mais elles exercent une action sur la trophicité des muqueuses améliorant ainsi le confort et la qualité de vie des patients au quotidien. À l'heure actuelle, aucune preuve scientifique de leur efficacité n'a été apportée. Par conséquent, ces solutions alternatives ne peuvent se substituer à un traitement pharmacologique.

### A. 6. a) Homéopathie

Les souches homéopathiques les plus souvent utilisées pour une prise en charge globale de la sécheresse oculaire sont **ALUMINA** et **BELLADONA**. Elles seront indiquées lorsque la sécheresse touche non seulement l'œil, mais également les autres muqueuses (peau, bouche, muqueuses génitales et digestives). Une dilution en 5 CH sera privilégiée en première intention, à raison de 3 granules deux fois par jour (matin et soir). Le traitement doit être effectué pendant une durée de 6 mois.

Si besoin, d'autres souches homéopathiques peuvent être ajoutées :

- **ARSENICUM ALBUM** : grande sécheresse des yeux avec photophobie intense, larmoiement très diminué mais acide et excoriant, ulcérations de la cornée, paupières enflammées, collées, ulcérées
- **BRYONIA** : soif de grandes quantités d'eau
- **CAUSTICUM** : douleurs brûlantes
- **LYCOPodium** : sécheresse oculaire (degré fort) avec douleurs aggravées la nuit et à la chaleur, conjonctivite, blépharite, brûlure, prurit, sensation de sable sous les paupières, photophobie
- **NATRUM MURIATICUM** : sécheresse oculaire faible avec sensation prononcée de sable dans les yeux et parfois gros problèmes oculaires (troubles de l'accommodation, cataracte, blépharite avec paupières collées la nuit)

La dilution est choisie selon le degré de similitude : 4 à 7 CH pour les pathologies oculaires, avec une prise de 3 granules trois fois par jour. Concernant la chronothérapie, la prise du *Natrum muriaticum* sera plutôt privilégiée vers 11 heures et le soir au coucher. [78]

Il existe également des traitements locaux homéopathiques comme des collyres enrichis en acide hyaluronique. Des collyres à base de teintures mères de *Calendula* ou d'*Euphrasia* et de sérum physiologique peuvent être préparés en pharmacie. Ces collyres seront surtout utilisés en cas de fatigue oculaire ou de conjonctivite.

Homeoptic® est un médicament homéopathique du laboratoire Boiron, sous forme de collyre en récipient stérile unidose. Il est composé d'*Euphrasia officinalis*, *Calendula officinalis* et *Magnesia carbonica*, traditionnellement utilisés en homéopathie dans le traitement des irritations oculaires d'origines diverses, dont la sécheresse oculaire.

Il s'utilise par voie ophtalmique, en appliquant 1 à 2 gouttes dans chaque œil, 2 à 6 fois par jour. Le traitement sera cessé dès la disparition des symptômes. Les avantages de ce produit sont les suivants : il s'agit d'un collyre en récipient stérile unidose, qui ne contient pas de conservateurs, qui ne présente ni d'effet détergent, ni de toxicité liée aux conservateurs et qui convient pour toute la famille. [79]



*Figure 11. Collyre Homéoptique® en récipient unidose du laboratoire Boiron, indiqué dans les irritations ou gêne oculaires [79]*

#### **A. 6. b) Phytothérapie**

La camomille noble, plante réputée pour ses vertus anti-inflammatoire et anti-oxydante, est un véritable soin des paupières apportant un effet apaisant. En effet, les flavonoïdes qu'elle renferme participent à l'amélioration de l'état des yeux en cas d'irritation et de sécheresse.

L'infusion de camomille peut alors servir pour soulager la sécheresse oculaire. Pour ce faire, il convient de laisser infuser de la camomille dans de l'eau chaude, filtrer et d'y tremper deux disques de coton ou compresses oculaires. Une fois imbibés, les cotons ou compresses seront déposés quelques minutes sur les yeux secs pour les soulager.

Le pharmacien et son équipe peuvent proposer aux patients d'utiliser l'hydrolat de Camomille noble du laboratoire Pranarom®. Un hydrolat est une eau aromatique obtenue après distillation à la vapeur d'eau d'une matière première naturelle. Il s'agit de l'eau résiduelle obtenue après l'avoir séparée du produit de la distillation, l'huile essentielle. Elle est très faiblement concentrée en actifs et donc beaucoup moins active que l'huile essentielle.

L'hydrolat de Camomille noble est alors bénéfique comme hydratant et décongestionnant, pour apaiser les yeux secs, gonflés et fatigués. Sans conservateur ni alcool, ce produit est idéal pour les peaux sensibles. L'hydrolat de Camomille noble s'utilise au quotidien, matin et/ou soir pour le visage en vaporisant sur un coton et en laissant poser sur les paupières fermées pendant 15 minutes. Lors de son conseil, le pharmacien prendra soin de préciser au patient que l'hydrolat ne doit pas être vaporisé directement sur les yeux. [80]



*Figure 12. Hydrolat de Camomille Noble ®, du laboratoire Pranarom [80]*

Cette technique peut également être utilisée avec de l'eau de bleuet qui apporte un bienfait immédiat en cas de crise. Calmante, elle va apaiser, hydrater et reposer les yeux en jouant un rôle notamment sur la fatigue oculaire. L'eau de bleuet sert aussi à décongestionner les yeux fatigués. Il convient de privilégier les eaux de bleuet sans conservateurs qui irritent les yeux.

Optigem Paupières ® est un spray disponible en officine et commercialisé par le laboratoire Herbalgem. Ce dernier est spécialisé en gemmothérapie, qui consiste à utiliser les propriétés des tissus embryonnaires végétaux en croissance dont les bourgeons et les jeunes pousses d'arbres et d'arbustes. Optigem Paupières ® apporte un rafraîchissement instantané et un soulagement grâce à la présence de l'eau de bleuet et de l'ectoïne, véritable ingrédient innovant à haut pouvoir hydratant et apaisant. En effet, l'ectoïne stabilise la couche d'eau et la couche de graisse dans le film lacrymal et améliore ainsi l'hydratation de l'œil. Cela protège contre une déshydratation supplémentaire et donne un effet rafraîchissant. Pour bénéficier des bienfaits du produit, le patient peut appliquer 1 à 2 pulvérisations directement sur paupières fermées ou en compresse le soir. [81]



*Figure 13. Optigem Paupières ®, du laboratoire Herbalgem [81]*

Des gouttes oculaires lubrifiantes à base d'huile de ricin apportent une amélioration efficace contre la sécheresse des yeux. Il s'agit d'une huile qui a l'avantage de retenir l'eau : elle va donc empêcher l'évaporation des larmes et donc limiter la sécheresse oculaire. Il est préférable d'appliquer un collyre à base d'huile de ricin le soir, au coucher. Après l'application d'un collyre à base d'huile de ricin, il est recommandé de ne pas porter de lentilles de contact pendant au moins 12 heures. [82]

## B. Les traitements symptomatiques de la sécheresse buccale

Le but premier de la prise en charge de la xérostomie est de restaurer le confort, le goût de la nourriture et donc la qualité de vie des patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren. L'approche thérapeutique de la sécheresse buccale va dépendre du maintien ou non de la capacité des glandes salivaires à produire de la salive. Lorsque la destruction du parenchyme glandulaire est incomplète et que les glandes salivaires sont encore fonctionnelles, des thérapies pourront être administrées aux patients afin de tenter de stimuler et augmenter la faculté de production par les glandes salivaires. Dans le cas contraire, en l'absence de flux salivaire persistant par perte totale de la valeur fonctionnelle de la fonction glandulaire, les traitements sécrétagogues se révèlent souvent inefficaces. Le recours à une thérapeutique palliative au moyen de substituts salivaires est donc l'unique solution. [28] [68]

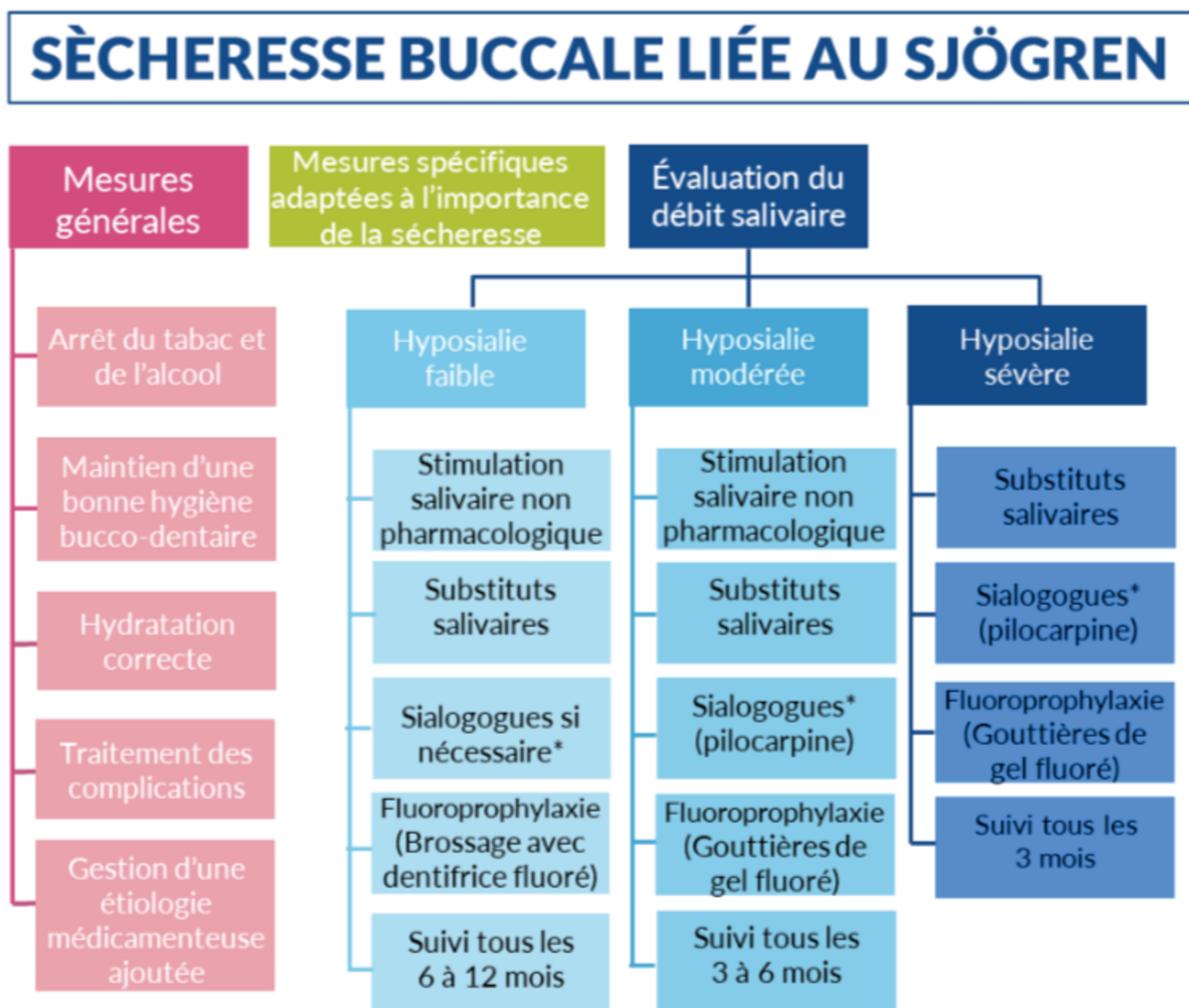


Figure 14. Arbre décisionnel de prise en charge de la sécheresse buccale [28]

## **B. 1) Stimulation non pharmacologique**

En dehors des repas, il existe plusieurs moyens simples pour stimuler la production et la sécrétion salivaire de façon non pharmacologique :

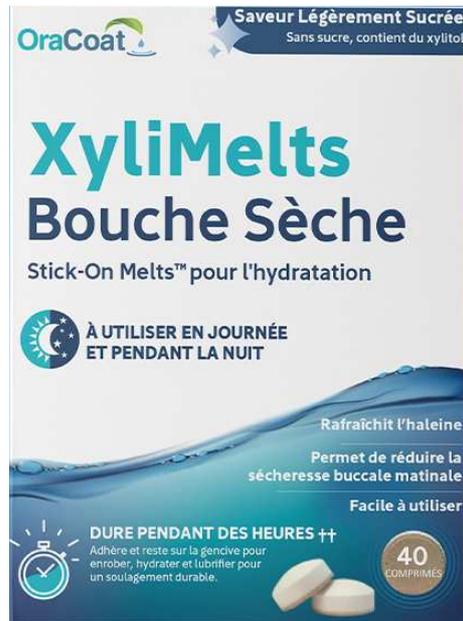
- les stimulants gustatifs : sucer des bonbons acidulés ou mentholés sans sucre, ou encore des pastilles contenant de l'acide citrique et ou de l'acide malique qui agissent par acidification du milieu, induisant une stimulation salivaire ;
- les stimulants mécaniques : sucer des noyaux de fruits (noyaux d'olive, de cerise, de pruneaux par exemple), mâcher des chewing-gums sans sucre, mâchouiller des bâtons de réglisse. [83]

Ces stimulants salivaires locaux agissent par stimulation des mécanorécepteurs ou par stimulation sensorielle, donc en cas de sécrétion salivaire résiduelle. L'avantage de leur utilisation repose sur l'absence d'effets secondaires. Cependant, ces stimulants salivaires n'ont d'effet positif sur la xérostomie et l'hyposalivation qu'au moment de leur consommation.

Il est préférable de choisir des stimulants sans sucre, remplacé alors par des édulcorants (aspartame, saccharine, sorbitol, xylitol, maltose, acide malique) connus pour limiter le risque cariogène. [84]

Les autres sécrétagogues de l'alimentation tels que les jus de citron ou d'agrumes sont en général mal tolérés. Bien que leur acidité stimule la sécrétion salivaire, elle est également délétère pour la dentition (irritation tissulaire, déminéralisation) déjà fragilisée par la maladie.

XyliMelts à base de xylitol et de carbonate de calcium se présente sous la forme d'une pastille adhésive. Placé contre la gencive, ce dispositif médical stimule la production naturelle de salive, apportant une sensation naturelle d'humidité en bouche. Il contribue également à réduire l'apparition de la plaque dentaire et à rafraîchir l'haleine. Son action dure jusqu'à 4 heures en journée et 8 heures la nuit. XyliMelts est en vente libre en pharmacie et existe en deux saveurs : légèrement sucrée et menthe douce. [85]



*Figure 15. Pastilles adhésives Xylimelts disponibles en pharmacie. [85]*

Les auto-massages parotidiens sont aussi une alternative pour les patients, servant à la fois à favoriser la salivation mais également à drainer la salive résiduelle souvent épaisse et diminuer les épisodes de gonflements parotidiens. [28]

## **B. 2) Substituts salivaires**

Les traitements des xérostomies totales ne peuvent être que substitutifs. Ces substituts peuvent être proposés à tous les patients pour améliorer la sécheresse buccale, en particulier ceux ayant une dysfonction salivaire sévère (absence de salive résiduelle) par destruction totale du parenchyme glandulaire. [28]

Ces « salives artificielles » sont à base d'ingrédients tels que des esters de glycérol, des mucines, de la carboxyméthylcellulose, de la povidone, de la gomme de xanthane, ou de l'acide hyaluronique, avec des propriétés anti-infectieuses et non cariogènes. Dans le but de protéger l'émail dentaire, du fluor et des phosphates entrent également dans la composition dans le but de favoriser la prévention des caries et la reminéralisation de l'émail dentaire. [86]

Les produits commercialisés tentent de se rapprocher de la composition physico-chimique de la salive. Malheureusement, la viscosité de ces substituts salivaires est très souvent supérieure à celle de la salive physiologique, avec un goût parfois

médiocre. Dans l'idéal, la composition doit avoir un pH neutre, contenir du fluor et généralement d'autres électrolytes pour imiter la composition et la texture de la salive naturelle. [28]

Les substituts salivaires se présentent sous différentes formes : gel, spray et solution pour bains de bouche. Utilisés seuls ou en association, ils assurent une bonne lubrification de la muqueuse pour compenser l'absence de salive physiologique, sans aucun effet sur la stimulation salivaire. Améliorant le confort buccal, leur efficacité reste transitoire et limitée à la période d'éveil, apportant un soulagement sur une courte période. En raison d'un faible pouvoir mouillant, l'application de ces substituts salivaires doit être fréquente. Ces administrations répétées se révèlent alors contraignantes pour les patients, diminuant ainsi l'observance et entraînant un certain coût. Ils sont cependant dénués d'effets secondaires. [84]

S'il existe un certain nombre de substituts salivaires disponibles sur le marché, peu d'entre eux disposent d'études contrôlées et randomisées objectivant l'amélioration de la sécheresse buccale suite à leur utilisation.

Gel humectant	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BioXtra® gel buccal bouche sèche</li> <li>• Biotène Oral Balance® gel hydratant</li> <li>• GUM Hydral® gel humectant</li> <li>• Dry mouth Gel® – GC (disponible en 4 arômes : menthe, framboise, orange, citron)</li> </ul>
Spray pour pulvérisation endobuccale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aequasyal® spray buccal</li> <li>• Artisial® spray buccal</li> <li>• Biotène Oral Balance® spray buccal</li> <li>• BioXtra® spray buccal</li> <li>• Elgydium Clinic® Xeroleave spray buccal</li> <li>• Evodry® spray buccal</li> <li>• Glandosane® spray buccal</li> <li>• GUM Hydral® spray humectant</li> </ul>
Solution pour bains de bouche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biotène Oral Balance® bain de bouche</li> <li>• BioXtra® bain de bouche</li> <li>• GUM Hydral® bain de bouche</li> </ul>

*Tableau 13. Les différents substituts salivaires disponibles en officine en France*

Concernant le bon usage de ces dispositifs médicaux :

- Pour le gel buccal : après un lavage soigneux des mains, il sera appliqué directement avec un doigt ou un coton-tige propre sur les gencives, le palais et la langue ou sous les prothèses dentaires. L'opération sera répétée aussi souvent que nécessaire. En raison de sa longue durée d'action, le pharmacien pourra donc recommander une application le soir au coucher et au cours de la nuit pour lutter contre la sécheresse buccale nocturne durant le sommeil.
- Pour le spray endobuccal : le produit est à vaporiser sur les gencives, la langue et les lèvres aussi souvent que nécessaire. Sa praticité est particulièrement adaptée pour un usage au cours de la journée.
- Pour les solutions pour bains de bouche : un gargarisme sera réalisé pendant 30 secondes à la suite du brossage des dents. Il n'est pas nécessaire de se rincer la bouche à l'eau. Les bains de bouche seront réalisés régulièrement dans la journée pour conserver confort et fraîcheur.

À noter que seuls deux sprays endobuccaux sont inscrits sur la liste des spécialités remboursables par la Sécurité Sociale à un taux de 15 % pour Artisial® et un taux de 60 % pour Aequasyl® dans l'indication de l'AMM. [87] [88]

### **B. 3) Stimulation pharmacologique : sialagogues systémiques**

Un médicament dit sialagogue favorise la sécrétion salivaire en stimulant pharmacologiquement la production de salive par les glandes. L'utilisation de tels produits suppose que persiste encore une fonction résiduelle et partielle des glandes salivaires. Deux spécialités sont commercialisées en France dans cette indication : le Salagen® (chlorhydrate de pilocarpine) et le Sulfarlem S25®. [38] [28]

#### **B. 3. a) Pilocarpine (agoniste muscarinique)**

La pilocarpine est un alcaloïde extrait des feuilles du jaborandi (*Pilocarpus sp*). Il s'agit d'un agent parasymphomimétique : la pilocarpine mime les effets muscariniques de l'acétylcholine, après fixation au niveau des récepteurs muscariniques à action cholinergique (M1, M2 et M3) du système nerveux central parasymphomique. Adéquatement dosée lors de son usage par voie générale, la pilocarpine accroît donc la stimulation et la sécrétion des glandes exocrines en particulier des glandes salivaires, expliquant ainsi son emploi dans le traitement de la xérostomie.

Ce médicament est le seul traitement symptomatique efficace par voie générale dans les syndromes secs sévères. Cependant, sa demi-vie est courte et son effet limité dans le temps (augmentation significative de la sécrétion salivaire en 30 minutes et retour à la normale en trois heures). [89]

Ce médicament est indiqué pour les hyposialies et xérostomies post-radiothérapeutiques chez l'adulte. Depuis juillet 2003, il bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour le traitement des sécheresses buccales et oculaires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren, en cas d'inefficacité des traitements locaux. [89] [90]

La pilocarpine orale est le seul sialagogue à avoir démontré grâce à des essais contrôlés randomisés, son efficacité pour améliorer significativement les symptômes de la bouche sèche. Dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, les résultats de ces études soulignent des améliorations significatives du syndrome sec salivaire et du débit salivaire sur l'échelle visuelle analogique (EVA), mais avec une fréquence élevée d'événements indésirables. La pilocarpine a également montré son efficacité chez les patients atteints de xérostomie post-radiothérapie. [61] [90]

Dans le cas de la prise en charge des symptômes survenant au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren, la posologie maximale recommandée est de 5 mg (soit un comprimé), quatre fois par jour. Pour limiter les effets indésirables conduisant parfois à l'arrêt précoce du traitement, celui-ci doit être initié en commençant par une dose faible. Une augmentation progressive croissante des doses pourra être envisagée, jusqu'à l'obtention d'une posologie quotidienne efficace pour le patient, soit 15 à 20 mg par jour. Chez certains patients n'ayant pas répondu à 20 mg par jour, la posologie peut être majorée à 30 mg par jour. Cette dose cible a pour objectif d'atteindre une tolérance correcte et un soulagement suffisant des symptômes. Les comprimés seront avalés avec un verre d'eau au moment des repas et au coucher. L'effet thérapeutique est notable après 6 semaines de traitement. En l'absence d'amélioration de la sécheresse buccale et/ou oculaire après 2 à 3 mois de traitement, l'arrêt ou la poursuite du traitement sera décidé par le médecin. [28] [89]

Les situations suivantes contre-indiquent l'utilisation de Salagen® :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- Affections cardiaques ou rénales non maîtrisées ;
- Asthme non stabilisé ;
- Iridocyclite (inflammation aiguë de l'iris) ;
- Glaucome à angle fermé.

La pilocarpine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de maladies chroniques pour lesquelles les agonistes cholinergiques représentent un risque.

Ce médicament est également déconseillé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception par manque de données cliniques.

Si la pilocarpine reste le traitement dont l'efficacité est la plus prouvée dans la littérature, ses effets secondaires peuvent limiter son utilisation. La plupart des effets indésirables observés lors du traitement par Salagen® et retrouvés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), sont la conséquence d'une hyperstimulation parasympathique. Cette substance provoque des effets secondaires fréquents, peu sévères, parfois gênants ou handicapants et souvent responsables de l'arrêt précoce du traitement.

Le principal effet secondaire correspond à une hypersudation excessive, présente chez environ la moitié des patients. L'augmentation progressive des doses permet de l'éviter dans la plupart des cas. Très fréquemment, les effets indésirables suivants sont observés : céphalées, hyperhidrose, syndrome grippal, pollakiurie avec mictions impérieuses. Les effets secondaires fréquents comprennent des réactions allergiques (rash, prurit, urticaire), des rhinites, des sensations vertigineuses, une hypertension, des palpitations, des bouffées congestives (flush), une vasodilatation, une asthénie, des frissons, des troubles digestifs et des troubles oculaires.

Le pharmacien devra informer les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque de la gêne visuelle liée à l'utilisation du produit, particulièrement la nuit ou dans des conditions de faible luminosité. [89] [90] [91]

En raison des effets secondaires, seulement un petit effectif des patients à qui le traitement est proposé, le poursuivent. Selon la gravité et le risque évolutif, un rythme de consultations auprès du dentiste et de l'ophtalmologiste doit être défini.

La pilocarpine peut provoquer une vision trouble à l'origine d'une baisse de l'acuité visuelle, en particulier la nuit et chez les patients présentant des altérations du cristallin. Ainsi, un examen ophtalmologique comportant la réalisation d'un fond d'œil doit être effectué avant d'instaurer le traitement à cause des effets indésirables oculaires pouvant survenir. [61]

Le Salagen® est un médicament listé (liste I) et donc soumis à prescription médicale, actuellement non pris en charge par la Sécurité Sociale. À cause du non-remboursement du produit, le médecin peut prescrire des gélules de chlorhydrate de pilocarpine en préparation magistrale. Le recours à la préparation magistrale permet une introduction plus progressive des doses pour une meilleure tolérance. Un remboursement par la plupart des Caisses Primaires d'Assurance Maladie est possible lorsque figure sur l'ordonnance, la mention suivante : « Prescription de préparation magistrale de gélules de chlorhydrate de pilocarpine à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles », à condition que le dosage et la posologie diffèrent du Salagen®. [31]

Il existe également un autre agoniste cholinergique : la céviméline, qui a aussi montré son efficacité outre atlantique dans les mêmes indications que la pilocarpine. Ce sialagogue serait potentiellement mieux supporté vis-à-vis des effets indésirables systémiques, et ce grâce à une affinité pour les récepteurs muscariniques M3 principalement présents dans les glandes salivaires. Ce dérivé de l'acétylcholine, à l'action parasympathomimétique, n'est pas commercialisé pour l'instant en Europe, uniquement au Japon et aux États-Unis (Evovac®, 90 mg/j).

### **B. 3. b) Teinture mère de jaborandi (au 1/5<sup>ème</sup>)**

La teinture mère de Jaborandi® peut également être utilisée. Elle est obtenue à partir des feuilles séchées de Jaborandi (*Pilocarpus pennatifolius*), un arbuste d'Amérique du Sud. Peu dosée en pilocarpine, elle présente une teneur variable en pilocarpine et un fort titre en alcool, pouvant rendre son utilisation risquée par irritation de la bouche déjà sèche des malades. La posologie conseillée est de 20 à 30 gouttes, 2 à 3 fois par jour pendant 15 à 20 jours. La plante peut être utilisée sous sa forme homéopathique, moins rapidement active mais bien tolérée, intéressante notamment chez les personnes âgées. [89] [38]

### **B. 3. c) Anétholtrithione (Sulfarlem S 25®)**

Chez les patients intolérants ou non-répondeurs aux agents muscariniques, un autre sécrétagogue utilisé depuis les années 1980 peut être considéré comme une alternative thérapeutique. L'anétholtrithione est un substitut salivaire et lacrymal cholérétique administré par voie orale. Il ne possède pas d'action cholinergique, mais il augmente la disponibilité des récepteurs muscariniques sur la membrane post-synaptique et améliore ainsi le potentiel de stimulation cholinergique. [92]

Selon l'avis de la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2011, le Sulfarlem S 25® peut être prescrit comme « traitement d'appoint à visée symptomatique des hyposialies médicamenteuses, post-radiothérapeutiques, et liées à la sénescence » par stimulation de la sécrétion salivaire, conduisant à une amélioration de la xérostomie. L'anétholtrithione est également indiqué dans le « traitement d'appoint des insuffisances de sécrétion lacrymale » avec un service médical rendu jugé insuffisant par la Commission de la Transparence, justifiant son taux de remboursement à 15%. [93]

La posologie est de 25 mg à renouveler trois fois par jour, soit un comprimé trois fois par jour. Les comprimés sont à avaler avec un verre d'eau au moment des repas. L'effet thérapeutique ne se manifestant qu'après quelques jours de traitement, la posologie efficace peut être adaptée en fonction du résultat obtenu.

De par son action pharmacologique, le Sulfarlem S 25® est contre-indiqué en cas d'obstruction des voies biliaires extra-hépatiques et chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque). Ce médicament, réservé aux patients de plus de six ans, est plutôt bien toléré, même si certains effets indésirables comme des troubles digestifs mineurs (diarrhée, flatulence, météorisme) peuvent justifier une adaptation de la posologie. De plus, une coloration plus foncée des urines est un phénomène normal pouvant apparaître au cours du traitement. [94] [95]

Plusieurs essais cliniques ont été menés pour tester l'efficacité de cette molécule chez les personnes présentant une xérostomie. Il en ressort que cette spécialité semble augmenter le flux salivaire chez les individus présentant une dysfonction modérée, l'anétholtrithione étant inefficace chez les patients souffrant d'hyposialie sévère suite

à un syndrome de Sjögren. [96] Le mécanisme d'action étant différent, il est possible d'associer l'anétholtrithione à la pilocarpine afin d'obtenir une synergie d'action. [92]

#### **B. 4) Fluoroprophylaxie**

La fluoroprophylaxie est primordiale dans la prévention des lésions carieuses induites par l'hyposialie. En cas d'hyposialie faible, un brossage biquotidien est réalisé avec un dentifrice à forte teneur en fluor (Fluocaril bi-fluoré 250 mg ou 2500 ppm®). Si l'hyposialie s'avère être modérée ou sévère, il sera préconisé d'appliquer quotidiennement du gel fluoré à 20 000 ppm de fluorure (Fluogel 2000 ®) dans une gouttière durant 5 minutes, en complément d'un brossage avec un dentifrice fluoré. En cas d'intolérance des gouttières, le chirurgien-dentiste peut réaliser une fluoration au fauteuil tous les 3 à 6 mois à l'aide de topiques fluorés. [28]

#### **B. 5) Conseils pratiques et mesures préventives**

Les mesures préventives sont essentielles à la gestion de la xérostomie car les traitements de la sécheresse restent actuellement peu satisfaisants. Les patients devront être informés des facteurs susceptibles d'aggraver la sécheresse buccale afin d'apporter les modifications nécessaires pour adapter leur mode de vie. Ainsi, la consommation de tabac est à proscrire car il accentue la déshydratation et la sécheresse buccale.

Concernant l'environnement, les logements ne doivent pas être surchauffés l'hiver. Il est également préconisé d'utiliser des saturateurs et des humidificateurs d'atmosphère pour que l'air soit moins sec, en particulier dans la chambre à coucher.

Les patients devront essayer de ne pas s'endormir la bouche ouverte, car cela accentue les symptômes. Il est donc préférable de respirer autant que possible par le nez plutôt que par la bouche. La respiration par la bouche, le ronflement et les apnées du sommeil doivent être traités. Les lèvres devront être fréquemment hydratées avec un crème très hydratante et gardées humides en appliquant un baume à base d'eau.

Face à une xérostomie, le pharmacien d'officine pourra rechercher une cause médicamenteuse. Dans les cas où cela est possible, la diminution ou l'arrêt de certains médicaments sialoprives responsables de la bouche sèche ou leur remplacement

doivent être envisagés si cela est nécessaire pour le patient. Cependant, dans la pratique courante, cela est souvent difficilement réalisable. [38] [91]

Dans un second temps, le patient devra être informé des conséquences possibles de la sécheresse buccale sur la sphère orale afin qu'il instaure des mesures préventives quotidiennes. Parmi les conséquences possibles, il existe un risque accru de lésions carieuses, de candidose et d'altération des muqueuses et du parodonte.

Des mesures préventives d'hygiène régulières limitent le risque d'infections buccales et préservent un bon état dentaire en prévenant les complications bucco-dentaires :

- régime alimentaire équilibré et non cariogène ;
- brossage soigneux et rigoureux des dents (ou prothèses dentaires) après chaque repas avec utilisation biquotidienne de pâtes dentifrices fluorées et une brosse à dents à poils souples diminuant la fréquence des caries ;
- brossage de la langue en douceur grâce à un gratte-langue pour améliorer l'haleine et éviter l'halitose ;
- utilisation de brossettes interdentaires ou du fil dentaire ;
- bains de bouche bicarbonatés (1 cuillère à café de bicarbonate de sodium dilué dans un verre d'eau, 3 à 4 fois par jour) à préférer aux solutions antiseptiques, le plus souvent à base d'alcool, irritantes et accentuant la sécheresse ;
- nettoyage soigneux après chaque repas des prothèses amovibles si le patient en est porteur, à l'aide d'une brosse à poils durs et de dentifrice ;
- retirer le dentier ou tout appareil prothétique avant de se coucher.

Un suivi odontologique est classiquement recommandé tous les 6 mois, adapté par le dentiste en fonction de l'état buccal du patient. [38] [28]

Le prise en charge des candidoses oro-pharyngées, fréquentes sur ce terrain, reposent sur la prescription d'antifongiques locaux (amphotéricine B - Fungizone ®) ou systémiques (fluconazole – Triflucan ®). De plus, des crèmes antibiotiques ou antifongiques peuvent être justifiées en cas de perlèches. [61]

#### **B. 6) Accompagnement nutritionnel : une alimentation adaptée**

La xérostomie peut nuire à l'alimentation car le manque de salive rend difficile la mastication et la déglutition. Les règles hygiéno-diététiques et les conseils officinaux sont primordiaux en tenant compte des besoins, du mode de vie, des goûts et des

habitudes de chacun. Cet accompagnement nutritionnel des patients est essentiel pour les aider à adopter des pratiques culinaires adaptées aux symptômes, et conserver un statut nutritionnel optimal évitant ainsi les répercussions sur l'état de santé général.

Les patients doivent être conseillés sur le maintien d'une bonne hydratation quotidienne avec une consommation suffisante en eau (eau minérale et/ou gazeuse, tisane) ; au moins 1,5 litre par jour. Certaines boissons doivent être évitées comme l'alcool sous toutes ses formes, les boissons à base de caféine (café, thé) accentuant la sécheresse buccale, les jus et liquides très sucrés (cariogènes). Le lait peut être recommandé car il neutralise les acides buccaux, réduit la solubilité de l'émail et participe à sa reminéralisation, en plus de ses propriétés d'humidification et de lubrification des muqueuses déshydratées.

Les patients ne doivent pas attendre que la sensation de soif apparaisse pour boire. Il est préférable de boire régulièrement et fréquemment de petites gorgées, dès le réveil et tout au long de la journée, pour mieux hydrater la cavité buccale. Ainsi, il convient d'avoir toujours une bouteille d'eau avec soi, notamment la nuit à proximité du lit. L'hydratation au cours des repas est tout autant importante pour humecter et lubrifier le bol alimentaire et donc faciliter la déglutition. Quelques gouttes de citron peuvent être ajoutées dans l'eau afin de stimuler la sécrétion salivaire. Si le patient en ressent le besoin, la bouche pourra être rincée à plusieurs reprises (en particulier avant de manger) et la muqueuse buccale pourra être humidifiée en parallèle à l'aide d'un brumisateur d'eau thermale. [97] [98]

Il convient d'associer à l'alimentation une notion de plaisir pour stimuler davantage la sécrétion salivaire. En effet, l'hyposialie est une cause de carences et de désordres nutritionnels chez les patients. Souvent, ils relatent une modification dans la perception du goût des aliments qu'ils trouvent fades. Il est donc nécessaire de guider les patients sur une alimentation variée, équilibrée et nutritive qu'ils peuvent adopter.

Éviter certains aliments durs ou croustillants, secs (chips, biscuits apéritif, céréales, noix), épicés, acides, trop sucrés ou salés (fromages forts) peut s'avérer utile car ces derniers sont agressifs et irritants pour les muqueuses buccales déjà fines et fragiles.

Pour mastiquer et avaler plus facilement, la texture de l'alimentation doit être adaptée et certains aliments sont à privilégier :

- les aliments peu sucrés, peu salés, aigres, doux, onctueux et à forte composition aqueuse (potage, velouté, soupe à la crème, purées, flan)
- les préparations tendres et homogènes, les aliments coupés très finement, hachés, moulinés ou, si nécessaire, mixés (compotes) et rendus liquides en ajoutant du lait ou du bouillon de légumes (purées, parmentiers) ;
- les textures savoureuses, en nappant les préparations de sauces (béchamel, jus de viande, mayonnaise, vinaigrette) ou en ajoutant des corps gras (beurre, margarine, lait, crème fraîche, liquide ou épaisse) pour ramollir, lier les ingrédients et donner de l'onctuosité ;
- les viandes moelleuses, très tendres accompagnées de sauce ;
- les préparations à base d'œufs associés à des herbes aromatiques (le basilic rafraîchit la sphère buccale) ainsi que les gratins faciles à manger ;
- l'association de légumes à texture souple (ou rendus plus tendres grâce à une cuisson plus poussée) aux féculents afin d'en faciliter la déglutition (brunoise de courgettes pour assouplir les pâtes) ;
- des yaourts crémeux et goûteux (spécialités dites "à la grecque").

Les textures collantes, pâteuses, caoutchouteuses, épaisses (risotto, quenelles, ravioles), sèches, dures et fibreuses (certaines viandes et légumes) sont difficiles à avaler en cas de bouche asséchée. Les plats en sauce pourront être favorisés si l'alimentation solide est délicate ; ou alors les ramollir avec du beurre ou de la crème.

D'une manière générale, il est recommandé de fractionner l'alimentation en mangeant en petites quantités, et de faire des repas moins importants mais plus fréquents (quatre ou cinq repas et plusieurs collations). De plus, une bonne mastication est recommandée avant d'avaler les aliments par petites bouchées car elle stimule la production de salive et l'humidification du bol alimentaire. Entre chaque bouchée, le patient pourra boire quelques gorgées d'eau. Enfin, les grignotages (surtout sucrés) entre les repas ou avant le coucher doivent être évités autant que possible car ils augmentent le risque de caries et de gingivite.

La température des aliments doit aussi être adaptée en favorisant la consommation :

- d'aliments à température ambiante ou tièdes ;
- de yaourts et boissons lactées frais, de glace, glaçons et bâtonnets de sorbet qui procurent une sensation de fraîcheur ;
- de fruits et légumes frais et rafraîchissants (concombre, melon, raisin, pomme).

Il convient par ailleurs d'orienter les patients vers des spécialistes pour une prise en charge optimale : chirurgien-dentiste, nutritionniste, diététicien, orthophoniste... [87] [100]

En cas d'apports alimentaires maigres et de risque de dénutrition, un enrichissement de l'alimentation quotidienne doit être recommandé. Le but est d'apporter plus de protéines en privilégiant certains aliments : viandes, poissons, œufs, produits laitiers. Si ces adaptations nutritionnelles restent insuffisantes, des compléments nutritionnels oraux (CNO) peuvent être prescrits par le médecin et délivrés par le pharmacien d'officine. Il en existe une grande variété (Delical®, Clinutren®, Fresubin®) permettant de s'adapter aux goûts et préférences des patients : classiques (hyperprotéinés – hypercaloriques), concentrés, pauvres en lactose, sans sucre (pour les diabétiques). Le patient pourra choisir différentes formes dont des boissons lactées aromatisées ou nature, des jus de fruits, des potages / veloutés / soupes, des biscuits, des crèmes desserts, ou encore des compotes. Pour pallier une dénutrition protéique et/ou une fonte musculaire, une poudre concentrée en protéines non aromatisée pourra être ajoutée dans les préparations liquides sucrées ou salées (boissons, jus de fruits, lait) et les plats préparés chauds (potages, purées) ou froids (yaourts, desserts, compotes).



Figure 16. Poudres de protéines disponibles en pharmacie. [101] [102] [103]

## B. 7) Alternatives naturelles

### B. 7. a) Homéopathie

Parmi les souches homéopathiques dont la pathogénésie décrit une sécheresse buccale, quelques-unes pourront être conseillées par le pharmacien et l'équipe officinale en traitement symptomatique. Les faibles dilutions (4 ou 5 CH) seront dans ce cas privilégiées, à raison de 3 à 5 granules trois fois par jour. [104] [105]

- **ALUMINA** : sécheresse de toutes les muqueuses et de la peau, surtout au réveil, avec une tendance à la constipation.
- **BRYONIA ALBA** : sécheresse des muqueuses avec soif de grandes quantités d'eau froide, avec une tendance à la constipation.
- **NUX MOSCHATA** : sécheresse de la bouche avec sensation de langue collée au palais et de salive cotonneuse. Besoin de boire un peu d'eau et très souvent pour humecter la bouche mais pas de sensation de soif.

D'autres souches peuvent servir de traitement de fond si les signes généraux sont présents, notamment dans le cadre de la maladie de Gougerot-Sjögren (sécheresse oculaire et buccale, douleurs articulaires et sécheresse vaginale).

- **ARSENICUM ALBUM** : grande sécheresse buccale avec douleurs brûlantes améliorées par des boissons chaudes et aggravées par les boissons froides, soif constante pour de petites quantités d'eau fraîche.  
Peut être aussi utilisé en symptomatique, en 5 CH, 3 granules trois fois par jour.
- **NATRUM MURIATICUM** : soif intense, bouche sèche, langue en « carte de géographie » (zones dépaillées), désir de sel et d'aliments salés.  
Peut être aussi utilisé en symptomatique, en 5 CH, 3 granules trois fois par jour.
- **NATRUM SULFURICUM** : sécheresse de la bouche avec sensation de brûlure, aggravation générale par le froid humide. En traitement de terrain.
- **PULSATILLA** : grande sécheresse buccale sans soif.

Peut être aussi utilisé en symptomatique, en 5 CH, 3 granules trois fois par jour.

- **SEPIA** : la sécheresse buccale et la sécheresse oculaire font partie du tableau, mais cette souche sera plus volontiers utile en traitement de terrain si les signes généraux sont présents, surtout aux alentours de la ménopause.
- **SULFUR** : sensation de sécheresse subjective ou objective avec sensation de brûlures, troubles récidivants de manière périodique, gingivite fréquente.  
Peut être aussi utilisé en symptomatique, en 5 CH, 3 granules trois fois par jour.

### **B. 7. b) Phytothérapie**

La médecine douce peut être utilisée pour lutter contre la sécheresse buccale et ainsi soulager le patient atteint du syndrome de Gougerot-Sjögren. Les infusions de fleurs de camomille, feuilles de menthe, gingembre, graines de lin et thé vert apportent une sensation de confort en aidant à augmenter la production salivaire, à raison de 2 à 3 tasses par jour. Le pharmacien peut alors conseiller aux patients de laisser infuser quelques minutes une cuillère à café de plante sèche dans une tasse d'eau chaude. Une partie de la préparation est bue et le reste est utilisé en gargarisme. L'Échinacée est également une plante qui s'avère efficace pour lutter contre le symptôme de la bouche sèche. [106] [107] [108] [109]

### **B. 7. c) Aromathérapie**

Utilisant les huiles essentielles et les essences aromatiques, l'aromathérapie est une branche de la phytothérapie. Les personnes asthmatiques ou épileptiques doivent toutefois demander un avis médical avant l'utilisation de cette alternative.

L'huile essentielle de Menthe Poivrée (*Mentha piperita*) est très souvent indiquée pour les problèmes buccaux, dont la sécheresse buccale. Tonique et stimulante, cette huile essentielle permet de faire saliver davantage grâce aux propriétés de la menthe poivrée qui stimule la production de salive en agissant au niveau des glandes salivaires. Le menthol présent est très actif sur les terminaisons des nerfs sensitifs de la bouche pour retrouver le goût des aliments perdu suite à la sécheresse buccale. De plus, le menthol donne un aspect rafraîchissant très agréable sur les muqueuses de la bouche. Ainsi, 2 à 3 gouttes peuvent être déposées sur la langue afin de mettre en

contact l'huile essentielle avec les gencives et les dents. La menthe poivrée permet aussi d'assurer une bonne digestion. Il est également possible de mastiquer des feuilles fraîches de menthe ou de faire des gargarisme avec des infusions.

Connue pour ses propriétés anti-bactérienne, antiseptique et anti-inflammatoire, l'huile essentielle de Tea-tree (*Melaleuca alternifolia*) est très utilisée en aromathérapie. Concernant le syndrome de Gougerot-Sjögren, elle permet d'assainir l'environnement buccal en le débarrassant des bactéries et autres germes pathogènes qui peuvent nuire aux patients en cas de sécheresse buccale.

En plus d'augmenter la production de salive, l'huile essentielle de Gingembre (*Zingiber officinale*) peut facilement rééquilibrer la fonction des glandes dans l'organisme. L'emploi du gingembre aide à lutter contre les affections mycosiques de la bouche. Avec ses effets anti-inflammatoire et antiseptique, le gingembre peut également être employé sous forme d'infusion : le patient peut en boire une partie et procéder à quelques gargarismes avec le reste du liquide ; ou alors consommer directement dans les repas.

Le rôle de l'huile essentielle de Pin Sylvestre (*Pinus sylvestris*) est de protéger la cavité buccale contre le développement de germes pathogènes dans les voies respiratoires, et ainsi conserver la bouche en bonne santé. Avec sa forte composition en alpha-pinène qui est une molécule stimulant les glandes à mucine et fluidifiant les sécrétions, cette huile essentielle apporte également des propriétés mucolytiques. D'autre part, la salive étant essentiellement composée d'eau, l'alpha-pinène va avoir une action aquarétique pour augmenter le volume d'eau et donc la quantité de salive. L'ensemble de ces actions va permettre d'augmenter la production de salive et donc de lutter contre la sécheresse buccale.

Le pharmacien et son équipe officinale pourront donc conseiller ces différentes huiles essentielles, sous plusieurs formes naturelles, afin de soulager très rapidement les patients de la sécheresse buccale causée par le syndrome de Gougerot-Sjögren.

La première forme est de mélanger dans un flacon vide et bien propre : 6 ml d'huile essentielle de menthe poivrée, 6 ml d'huile essentielle de pin sylvestre et 6 ml d'huile essentielle de gingembre. Après homogénéisation, le patient peut alors déposer 2

gouttes du mélange sur un comprimés neutre et déposer ce dernier dans la bouche sans le croquer. L'opération peut être répétée 3 fois par jour, jusqu'à satisfaction.

Une autre façon d'avoir recours aux huiles essentielles est de mélanger dans un flacon vide et bien propre : 10 gouttes d'huile essentielle de menthe poivrée, 20 gouttes d'huile essentielle d'Eucalyptus radiata, 10 gouttes d'huile essentielle de Pin Sylvestre et 50 gouttes d'huile végétale de noyaux d'abricot. Une fois la préparation homogénéisée, 2 à 3 gouttes du mélange sont déposées sur la langue. Cette dernière est à balader dans la cavité buccale afin que le remède fasse effet dans la bouche en entrant en contact avec les gencives et les dents. Le patient pourra renouveler cette opération 3 fois par jour, avant les repas, pendant 6 jours. L'huile végétale de noyau d'abricot est ici employée car elle possède des propriétés lubrifiantes permettant de diminuer cette sensation de sécheresse buccale lors de l'emploi. Cette synergie, réservée aux adultes et enfants de plus de 6 ans, ne doit pas être utilisée en cas de lithiase biliaire, d'inflammation de la vésicule biliaire, de troubles hépatiques graves, ni lors de problèmes cardiovasculaires importants. Elle est également contre-indiquée pour les personnes souffrant d'insuffisance fonctionnelle rénale ou ayant des antécédents de problèmes rénaux. [110]

## **VI. Prise en charge des douleurs musculaires et articulaires**

Les douleurs musculo-squelettiques sont très fréquentes au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren. Une évaluation de l'origine de la douleur est nécessaire pour adapter la prise en charge de celle-ci. Dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, il existe deux situations qu'il convient de distinguer : les tableaux douloureux diffus chroniques, proches de la fibromyalgie, et les arthralgies inflammatoires. [28]

### **A. Manifestations articulaires**

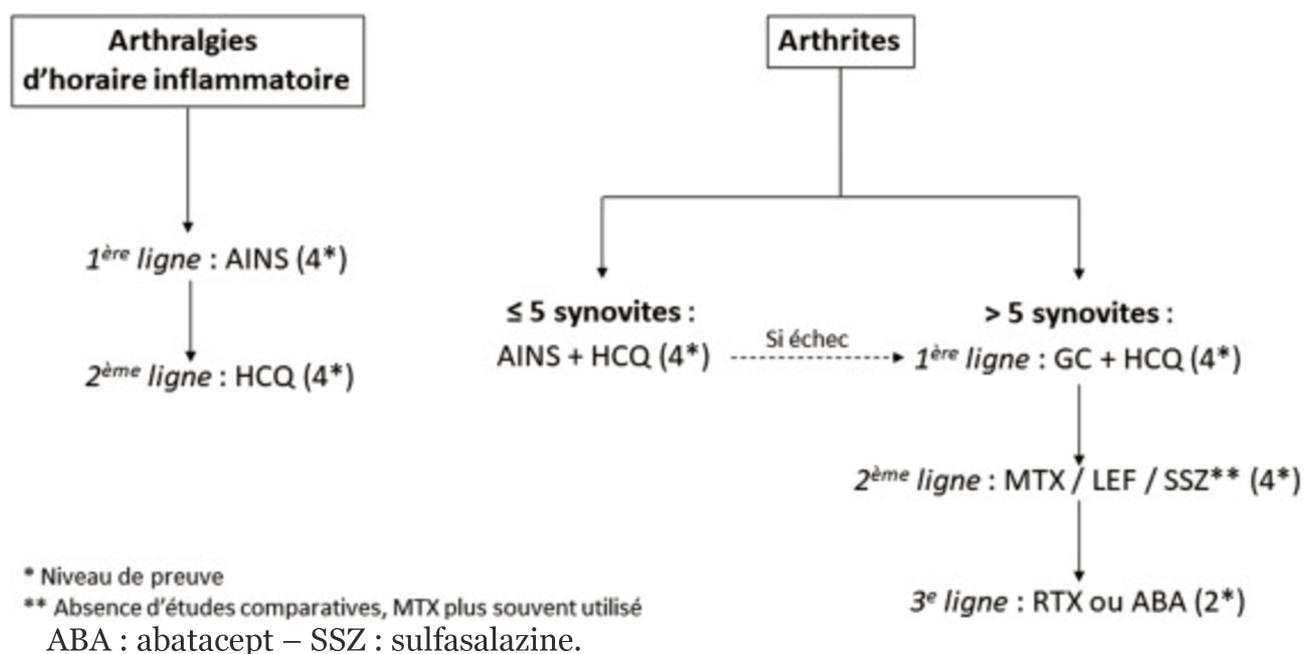
En cas d'arthralgies inflammatoires, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être proposés en première intention et en l'absence de contre-indication. Un traitement de fond par hydroxychloroquine (Plaquenil®) peut être justifié si la réponse s'avère être insuffisante. Cette molécule permet une immunomodulation sans effet immunosuppresseur. La posologie utilisée est le plus souvent de 400 mg/jour, sans dépasser 6.5 mg/kg/j. Ce traitement impose la mise en place d'une surveillance ophtalmologique annuelle adaptée, en raison du risque de rétinopathie. [111] [112]

En cas d'arthrites objectivées par des synovites, l'utilisation d'AINS est justifiée à visée symptomatique, très souvent associées à l'hydroxychloroquine. En l'absence d'amélioration sous hydroxychloroquine, une corticothérapie à faible posologie pourra être introduite. Compte tenu de sa toxicité probable au long cours, elle doit être employée en cures courtes. La posologie ne devra pas excéder 0,3 mg/kg par jour, avec un objectif de sevrage rapide en 6 à 12 semaines par décroissance progressive.

Des alternatives thérapeutiques, dont l'utilisation d'immunosuppresseurs à visée d'épargne cortisonique, doivent être envisagées pour éviter une corticodépendance, même à un faible dosage. Il est donc légitime d'associer un traitement de fond :

- En première intention : **hydroxychloroquine** (HCQ),
- Si échec : **méthotrexate** (MTX) en cas d'arthralgies inflammatoires réfractaires, aux mêmes doses que celles indiquées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou **leflunomide** (LEF) en cas d'intolérance.

Si les atteintes articulaires s'avèrent résistantes aux thérapeutiques précédentes, le traitement repose alors sur les DMARD (médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie) biologiques comme le **rituximab** (RTX) au schéma posologique identique à celui de la polyarthrite rhumatoïde. [28] [113] [114]



*Figure 17. Algorithme des traitements devant une atteinte articulaire d'un SGS adapté aux recommandations de l'EULAR [113]*

Il est important de préciser qu'à ce jour, aucun traitement n'a d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. Ainsi les médicaments précédemment cités sont utilisés hors AMM.

## **B. Manifestations musculaires**

Il est souvent difficile de distinguer les douleurs musculaires isolées (survenant en l'absence de déficit moteur ou d'élévation des CPK) des douleurs chroniques diffuses à type d'arthromyalgies rapportées par de nombreux patients qui s'associent fréquemment à une fatigue intense et des troubles du sommeil.

### **B. 1) Traitement des myosites**

Une myosite à inclusion dont l'association au SGSp a été démontrée, doit toujours être suspectée face à une élévation des CPK, à des anomalies de signal à l'IRM ou à l'électromyogramme. Une biopsie musculaire est alors réalisée. Si le diagnostic se révèle positif, une corticothérapie orale (0,5 à 1 mg/kg) éventuellement associée au méthotrexate sera alors proposée. En cas d'échec, d'autres traitements immunosuppresseurs de fond peuvent être indiqués tels que l'azathioprine, le mycophénolate mofétyl et le rituximab. Les immunoglobulines intraveineuses peuvent être proposées dans les formes sévères ou réfractaires, le plus souvent transitoirement en attendant l'effet des traitements de fond. [28] [111] [115]

### **B. 2) Traitement des myalgies**

Après élimination de la myosite, un traitement des myalgies peut alors être instauré. Ainsi pour les patients présentant un tableau douloureux diffus chronique ou de type fibromyalgie, il n'y a pas lieu d'instaurer un traitement basé sur les AINS, les corticoïdes, l'hydroxychloroquine ou un traitement de fond immunomodulateur.

La prise en charge de la douleur doit reposer d'abord sur des traitements non pharmacologiques, en particulier le maintien d'une activité physique adaptée régulière et une thérapie cognitive et comportementale. Il est également possible de proposer aux patients une rééducation fonctionnelle, une kinésithérapie adaptée et d'établir un programme de réadaptation.

Concernant la gestion de la douleur, le traitement repose préférentiellement sur la prise d'antalgiques antinociceptifs non opioïdes, en privilégiant le paracétamol qui n'a pas de propriété asséchante. Les antalgiques morphiniques faibles comme le tramadol et la codéine peuvent aggraver le syndrome sec et être à l'origine de dépendance, accoutumance ou d'hyperalgie paradoxale. La prise en charge médicamenteuse de ces syndromes douloureux diffus doit éviter l'utilisation d'AINS, de corticoïdes et de morphiniques.

Dans certains cas, ces tableaux pourraient être dus à une neuropathie des petites fibres. Les traitements comme la gabapentine, la prégabaline, la duloxétine ou l'Amitriptyline peuvent être utilisés chez certains patients sur les douleurs neurologiques et sur les troubles psychologiques associés, après évaluation du rapport bénéfice/risque. Il convient toutefois de ne pas oublier le risque d'aggravation de la sécheresse connu avec ces médicaments. [28] [111] [113]

## **VII. Prise en charge de la fatigue**

Signalée chez 70% des patients, la fatigue chronique est une manifestation très fréquente du syndrome primaire de Gougerot-Sjögren. Alors que le traitement de ce symptôme invalidant est susceptible d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients, il existe peu de solutions fondées sur des données probantes. Cela fait de la prise en charge des patients un véritable défi pour les différents professionnels de santé dont le pharmacien d'officine.

### **A. Traitement pharmacologique**

À ce jour, il n'existe aucune preuve concluante de traitement pharmacologique pour améliorer la fatigue dans le SGSp. Malgré des données prometteuses, l'efficacité du rituximab (RTX) pour améliorer la fatigue est discutable. De plus, la balance bénéfice-  
risque n'est pas en faveur de l'utilisation d'une biothérapie face à une asthénie isolée. L'hydroxychloroquine est un médicament antipaludéen à effet immunomodulateur largement prescrit chez les patients atteints du SGS qui souffrent de manifestations systémiques, telles que la fatigue, l'arthralgie, l'arthrite ou la myalgie. Cependant, les preuves de son efficacité sur la fatigue (essai JOQUER) restent faibles et incertaines.

L'exercice aérobie, comme la marche nordique, semble être la seule intervention non pharmacologique ayant un potentiel dans la gestion de la fatigue au cours du syndrome de Sjögren. [116] [117]

## **B. Traitement non pharmacologique**

La gestion du sommeil est également tout aussi importante. Elle passe par des recommandations qui peuvent être rappelées aux patients au comptoir :

- Se coucher au calme, dans l'obscurité et dans une pièce fraîche (18°C) ;
- Ne pas sauter un cycle de sommeil et se coucher dès que la fatigue se fait ressentir ;
- Avoir des horaires réguliers de coucher et de lever, même le week-end ;
- Éviter les boissons à base de caféine excitante l'après-midi, l'alcool et le tabac ;
- Ne pas se coucher à jeun ;
- Se coucher au moins 2 heures après le dîner pour avoir le temps de digérer ;
- Éviter de regarder des écrans trop longtemps avant le coucher et éviter de les regarder au lit ;
- Pratiquer des exercices de relaxation avant de se coucher ;
- Pratiquer régulièrement une activité physique, 2 à 3 heures avant le coucher ;
- Prévoir des pauses au travail ou la journée à la maison pour gérer la fatigue ;
- Éviter les repas copieux, sucrés, gras, épicés et riches en protéines animales qui perturbent la digestion et donc le sommeil. [118]

Des méthodes alternatives telles que l'acupuncture sont également à l'étude pour soulager la sécheresse, la douleur et notamment la fatigue. En fonction des situations cliniques et des besoins des patients, d'autres techniques peuvent être employées : la thérapie cognitivo-comportementale, l'ergothérapie, la physiothérapie. [117]

Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour accompagner au mieux le patient dans la gestion de la fatigue. Cependant, la fatigue est difficilement mesurable et la pathogenèse de la fatigue dans le SGSp est méconnue ; rendant la tâche difficile.

## C. La micronutrition

La fatigue est le symptôme ressenti comme le plus pénible par le patient, déterminant la fréquence des visites chez le médecin, la qualité de vie ainsi que l'aptitude au travail.

Au comptoir, le pharmacien d'officine et son équipe officine peuvent alors orienter le patient atteint du syndrome de Gougerot-Sjögren vers la micronutrition qui se présente comme une réponse intéressante. Ce symptôme peut être amélioré par des apports ciblés en certains micronutriments dont les oligoéléments comme le magnésium et le fer, les acides aminés essentiels ainsi que les vitamines.

### C. 1) Les oligo-éléments : le magnésium

Le magnésium possède plus de 300 fonctions différentes sur l'ensemble des aspects métaboliques et psychologiques de l'organisme. Il est fréquemment proposé dans les compléments alimentaires pour contribuer au métabolisme énergétique normal, à la réduction de la fatigue et au fonctionnement normal du système nerveux. Ce minéral joue un rôle essentiel dans le bon fonctionnement du métabolisme énergétique de l'ATP, sa production et son utilisation. En effet, chaque molécule d'ATP se lie à un ion magnésium ( $Mg^{2+}$ ) pour composer sa forme biologiquement fonctionnelle. Dans les mitochondries, les complexes ATP-Mg aident à exporter l'ATP mitochondrial dans le cytosol et ainsi fournir de l'énergie dans la cellule. [119]

Concernant les formules de compléments alimentaires disponibles en officine, le magnésium est fréquemment associé à la vitamine B6, à la taurine et/ou au silicium. De plus, en fonction du sel auquel le magnésium est lié, sa biodisponibilité pourra être améliorée et le risque d'effets indésirables, notamment des troubles digestifs et des diarrhées, se verra diminué. L'oxyde de magnésium que l'on retrouve majoritairement dans le magnésium marin et le carbonate de magnésium sont des sels inorganiques, difficiles à absorber pour l'organisme. [120]

Ainsi lors du conseil au comptoir, il convient de privilégier la forme bisglycinate (Magnésium Amino-chélaté des laboratoires NhCO®, Magnesium SiMa du laboratoire Dissolvurol®, Magnefor® des laboratoires Ineldea...), le glycérophosphate (ActiMag+ du laboratoire Lescuyer® ...) et l'hydrolysate de protéine de riz (Formag® du laboratoire

Pileje...). Certaines références associent plusieurs sels, tel Ergymag® du laboratoire Nutergia comprenant citrate, bisglycinate, oxyde et carbonate.

L'organisme ne peut pas produire de magnésium bien qu'il ne puisse pas s'en passer. Le pharmacien peut donc conseiller aux patients d'adapter leur alimentation pour obtenir une source fiable de ce minéral. Le chocolat noir figure parmi les aliments les plus riches en magnésium. Les céréales complètes (maïs, blé, boulgour), les bananes, certains fruits et légumes (choux, épinards, avocats), les oléagineux (noix, amandes, noisettes), les mollusques et crustacés contiennent également du magnésium. [121] Certaines eaux minérales sont aussi réputées pour leur forte teneur en magnésium : Rozana, Hépar, Badoit, Contrex par exemple. [122]

### **C. 2) Les acides aminés essentiels**

Les acides aminés, en entrant dans la composition des protéines du corps humain, sont indispensables au bon fonctionnement de nos organes. Mais le rôle des acides aminés va au-delà de la synthèse protéique. En effet, ils sont au cœur du métabolisme et sont également précurseurs de composés biologiquement actifs dont l'ATP. Les acides aminés sont donc des antiasthéniques à visée énergétique.

Contrairement aux glucides et aux lipides, les acides aminés ne sont pas stockés par l'organisme qui conserve la quantité nécessaire pour assurer les fonctions vitales.

Parmi les 20 acides aminés, 9 sont dits essentiels : histidine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, thréonine, tryptophane, valine. Cela signifie que l'organisme ne sait pas les fabriquer, ils doivent donc obligatoirement être apportés par l'alimentation. Lorsque celle-ci n'est pas adaptée ou dans des situations particulières, il est alors judicieux de compléter les apports par une supplémentation en acides aminés. Dans ce cas, le pharmacien pourra proposer divers compléments alimentaires : Orthosamine® (NhCO), Revitalose® (Pierre Fabre), DYNActifs® (Aragan) ou encore Asthé1000® (Les 3 Chênes).

### **C. 3) Les vitamines**

Une relation entre une augmentation des symptômes de fatigue et un apport insuffisant en micronutriments, principalement des vitamines du groupe B a été mis en évidence. En effet, toutes les vitamines B, à l'exception du folate, sont impliquées dans au moins une et souvent plusieurs étapes du système de production d'énergie au sein de la cellule. Ainsi, un apport adéquat de chaque vitamine du groupe B (B2, B3, B5, B6, B9, B12) est nécessaire au bon fonctionnement du système de production d'énergie. La vitamine C (ou acide ascorbique) est également impliquée dans le métabolisme énergétique. Des cures régulières en vitamines du groupe B et vitamine C contribuent donc à réduire la fatigue. [119]

### **D. Les plantes adaptogènes**

De nombreuses plantes dites adaptogènes, peuvent être conseillées par le pharmacien et son équipe officinale aux patients souffrant de fatigue au cours du SGS. Cette famille de plantes regroupe notamment le guarana, le ginseng d'Asie, la rhodiola, l'éleuthérocoque, le schisandra et l'ashwagandha.

Leurs propriétés sont nombreuses. En effet, elles sont capable :

- d'augmenter la résistance de l'organisme face aux divers facteurs de stress
- de réduire la fatigue mentale liée au stress
- de soutenir les capacités physiques et intellectuelles
- de tonifier l'organisme lors d'une période de fatigue, fragilité, convalescence ou lorsque la capacité de travail et de concentration diminue
- de retrouver la vitalité de l'organisme par une action anti-asthénique.

Ces plantes sont disponibles en officine, seules ou bien en association dans les compléments alimentaires comme Natura Mix Advanced Énergie®, un produit 100 % naturel du laboratoire Aboca. [123] [124]

## **VIII. Accompagnement du patient par le pharmacien et son équipe**

### **A. Éducation Thérapeutique du Patient**

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) constitue un pilier de la prise en charge globale du patient. Il s'agit d'une démarche qui se doit d'être participative et centrée sur le patient, et non sur la simple transmission de savoirs ou de compétences. Cet accompagnement personnalisé vise à aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur quotidien avec la maladie chronique et donc à améliorer la qualité de vie. [28]

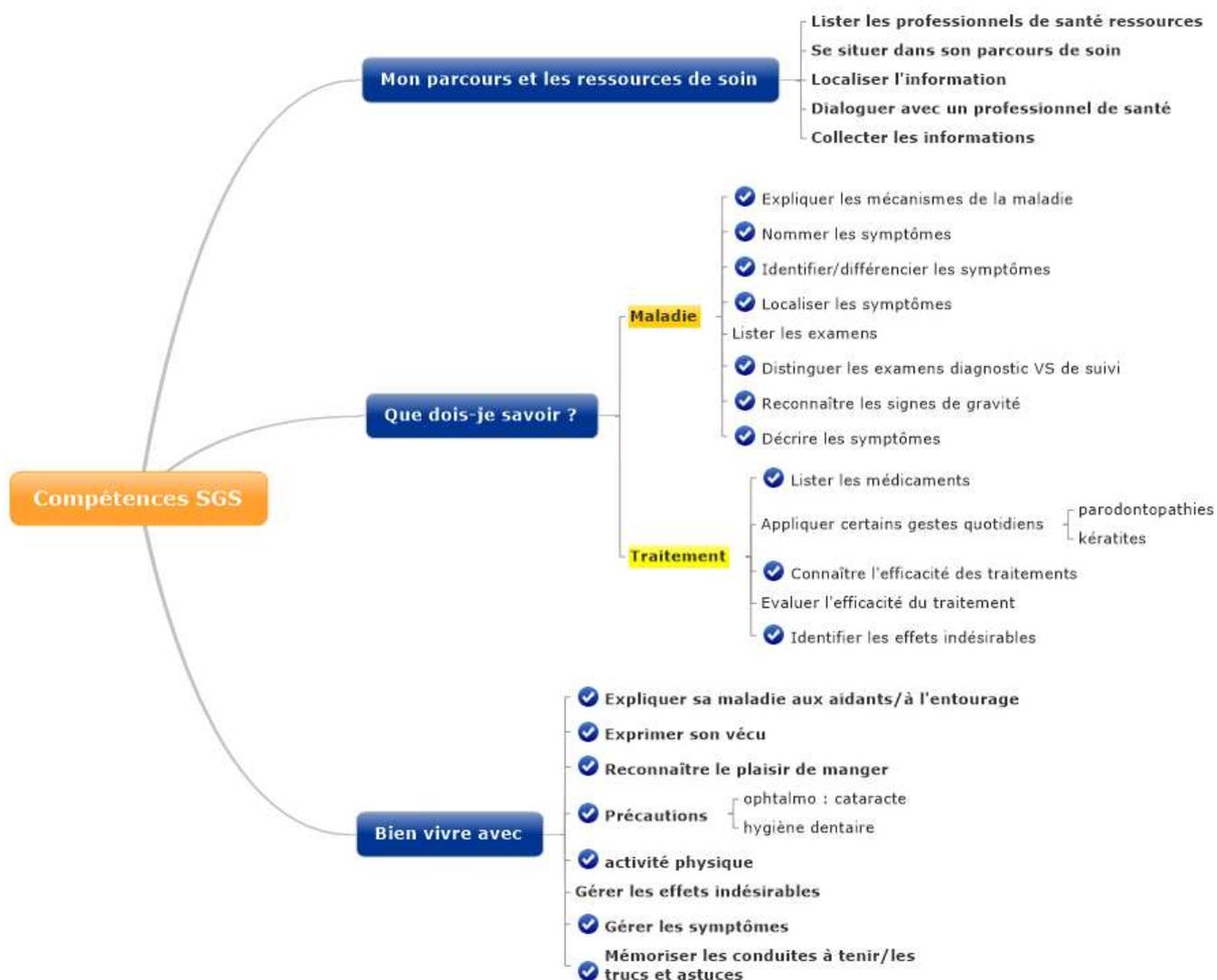
Ce programme éducatif repose sur une collaboration pluridisciplinaire : médecins, infirmiers, pharmaciens, diététiciens, masseur-kinésithérapeutes, etc. Le pharmacien d'officine occupe une place intéressante dans l'éducation thérapeutique. En effet, il peut être considéré comme un maillon privilégié, se situant au carrefour de la chaîne des soins. Régulièrement confronté aux patients nécessitant un suivi à long terme, le pharmacien contribue par ses compétences à aider le patient et à le motiver dans la prise de son traitement. [125]

Dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren, l'ETP est très utile pour aider les patients à identifier les symptômes en lien avec la maladie. En effet, le syndrome de Gougerot-Sjögren est une pathologie chronique auto-immune rare, dotée d'un grand polymorphisme clinique avec un retentissement important sur la qualité de vie. Sa prise en charge est donc complexe et exige des compétences médicales multiples, ce qui en fait une maladie difficile à appréhender, à la fois pour les professionnels de santé et les patients. Dans ce contexte, l'ETP est donc indispensable pour rendre les patients « acteurs » du parcours de soin. [126]

L'ETP comprend ainsi un programme avec plusieurs ateliers définis par l'équipe soignante. « SGS et sécheresse », « SGS et fatigue », « Connaissance de la maladie, signes d'alerte de gravité », « Mieux connaître mon traitement médicamenteux », « Mieux vivre avec un syndrome de Gougerot-Sjögren » sont des exemples d'ateliers pour cette pathologie. [127]

La Haute Autorité de Santé (HAS) a émis des guides de recommandations pour aider à la mise en œuvre de programmes ou démarches éducatives. À ce jour, seules quelques équipes ont développé des programmes d'éducation thérapeutique dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. Le programme le plus détaillé et validé par l'ARS est le programme SESAME, co-construit avec l'Association française des patients atteints de Gougerot-Sjögren (AFGS) et développé par le centre de référence maladies rares des hôpitaux universitaires Paris-Saclay. [128]

Au cours du développement de ce programme, les objectifs pédagogiques et les compétences à acquérir par les patients ciblés par l'ETP dans le domaine du SGS ont été définis, et sont synthétisés dans le tableau ci-dessous.



*Figure 18. Référentiel des compétences du programme d'ETP du syndrome de Gougerot-Sjögren [28]*

## **B. Recours aux associations de patients**

Les Associations de Patients contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les professionnels de santé. Il est donc indispensable que le pharmacien et son équipe officinale connaissent l'existence de ces associations afin de pouvoir en informer les patients.

L'Association Française du Gougerot Sjögren et des Syndromes Secs (AFGS) est une association loi de 1901 à but non lucratif, créée en 1990, et agréée par le Ministère de la Santé pour représenter les usagers dans les instances hospitalières ou de santé publique.

L'AFGS a pour mission de :

- Donner des informations sur le syndrome de Sjögren et les syndromes secs ;
- Aider financièrement la recherche médicale ;
- Apporter un soutien moral aux malades et à leur famille ;
- Permettre aux malades de se rencontrer.

Divers services sont offerts par l'AFGS à toute personne atteinte du syndrome de Sjögren et/ou de syndromes secs : écoute téléphonique, bulletin trimestriel, documentation, réunions régionales, permanences, conférences médicales, forums thématiques... [129]

# CONCLUSION

Le syndrome sec, les douleurs articulo-musculaires et la fatigue, caractéristiques de la triade symptomatique du syndrome de Gougerot-Sjögren, sont des symptômes fréquemment rencontrés au sein de la population. Ces manifestations affectent tout particulièrement les personnes âgées et les personnes polymédicamentées qui constituent une part principale de la clientèle des pharmacies d'officine. De plus, l'impact du syndrome de Gougerot-Sjögren et de ses symptômes sur la qualité de vie des patients ne doit pas être négligé. En effet, le tableau clinique précédemment cité entraîne très souvent un inconfort. Il est donc important que l'équipe officinale soit sensibilisée à ces symptômes.

L'efficacité de la plupart des thérapeutiques actuellement disponibles en officine est contestable et souvent insuffisante. En effet, la durée d'action limitée des substituts salivaires et lacrymaux oblige une administration répétée, créant des problèmes d'observance et de coût. À l'heure actuelle, les traitements permettent uniquement de soulager les manifestations symptomatiques et d'améliorer le confort des patients, mais pas de guérir cette maladie. Il est rare que le pronostic vital soit engagé car souvent, le syndrome de Gougerot-Sjögren reste bénin. Bien que la prévalence soit faible, les recherches pour améliorer les thérapeutiques ont un réel intérêt.

De nos jours, le pharmacien d'officine fait partie des professionnels de santé les plus accessibles pour les patients. C'est donc vers lui que les patients se tournent en premier, notamment au comptoir lors de la dispensation d'ordonnances. Par conséquent, le pharmacien et son équipe se doivent d'être compétents afin d'apporter des alternatives thérapeutiques adaptées pour améliorer la qualité et le confort de vie des patients. Cela passe également par des conseils avisés aux patients, dont les règles hygiéno-diététiques qui ont aussi leur place dans la prise en charge du patient. Considéré comme acteur de santé publique, le pharmacien a un rôle à jouer dans l'accompagnement des patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren grâce à l'éducation thérapeutique du patient.

# RÉFÉRENCES

- [1] Adoue D. Chapitre 41 - Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. In: Mazières B, Laroche M, Constantin A, Cantagrel A, editors. *Rhumatologie pour le Praticien*, Paris: Elsevier; 2018, p. 535–46. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74832-5.00041-5>.
- [2] Vivino FB. Sjogren's syndrome: Clinical aspects. *Clinical Immunology* 2017;182:48–54. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.04.005>.
- [3] Roszkowska AM, Oliverio GW, Aragona E, Inferrera L, Severo AA, Alessandrello F, et al. Ophthalmologic Manifestations of Primary Sjögren's Syndrome. *Genes (Basel)* 2021;12:365. <https://doi.org/10.3390/genes12030365>.
- [4] L'histoire d'Henrick Sjögren – Association du syndrome de Sjögren n.d. <https://sjogrens.ca/histoire-de-henrick-sjogren/>.
- [5] RESERVES IU-TD. Orphanet: Syndrome de Gougerot Sjögren primitif n.d. [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=20721&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=gougerot-sjogren&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Gougerot-Sjogren-primitif&title=Syndrome%20de%20Gougerot-Sj%F6gren%20primitif&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=20721&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=gougerot-sjogren&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Gougerot-Sjogren-primitif&title=Syndrome%20de%20Gougerot-Sj%F6gren%20primitif&search=Disease_Search_Simple).
- [6] Généralités du Gougerot-Sjögren 2017. <https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/gougerot-sjogren/generalites/>.
- [7] Psianou K, Panagoulas I, Papanastasiou AD, de Lastic A-L, Rodi M, Spantidea PI, et al. Clinical and immunological parameters of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2018;17:1053–64. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.05.005>.
- [8] Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med* 2022;22:9–25. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00728-6>.
- [9] Chevet B, Chiche LY, Devauchelle-Pensec V, Cornec DYK. Maladie de Sjögren : rare ou fréquent ? *Revue du Rhumatisme Monographies* 2022;89:152–5. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2022.02.005>.
- [10] Riega-Torres JCL, Villarreal-Gonzalez AJ, Ceceñas-Falcon LÁ, Salas-Alanis JC. [Sjögren's syndrome (SS), a review of the subject and saliva as a diagnostic method]. *Gac Med Mex* 2016;152:371–80.
- [11] Felten R, Meyer A, Gottenberg J-E. Sjögren primitif et Sjögren associé. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2022;89:147–51. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2022.03.005>.
- [12] Martel C, Jauberteau M-O, Vidal E, Fauchais A-L. Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *La Revue de Médecine Interne* 2014;35:524–30. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.12.011>.

- [13] Desvaux E, Pers J-O. Physiopathologie du Sjögren primitif : une épithélite auto-immune. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2022;89:156–61. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2022.02.004>.
- [14] Dumusc A, Rao V, Bowman SJ. Sjögren’s syndrome. *Medicine* 2022;50:55–9. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2021.10.009>.
- [15] Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, Doria A, Favero M, Fenini M-G, et al. Novel aspects of Sjögren’s syndrome in 2012. *BMC Med* 2013;11:93. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-93>.
- [16] Brandt JE, Priori R, Valesini G, Fairweather D. Sex differences in Sjögren’s syndrome: a comprehensive review of immune mechanisms. *Biol Sex Differ* 2015;6:19. <https://doi.org/10.1186/s13293-015-0037-7>.
- [17] Imgenberg-Kreuz J, Sandling JK, Nordmark G. Epigenetic alterations in primary Sjögren’s syndrome – an overview. *Clinical Immunology* 2018;196:12–20. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.04.004>.
- [18] Mangin O, Lekens B, Mouly S, Bergmann JF, Sene D. Analyse des stratégies de diagnostic du syndrome de Gougerot Sjögren en France en médecine de ville à partir d’une base de données de santé électronique. *La Revue de Médecine Interne* 2017;38:A91–2. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.10.390>.
- [19] Varoquier C, Sibilia J, Gottenberg J-E. [Diagnostic criteria for Sjögren’s syndrome]. *Rev Prat* 2012;62:225–8.
- [20] Chen X, Wu H, Wei W. Advances in the diagnosis and treatment of Sjogren’s syndrome. *Clin Rheumatol* 2018;37:1743–9. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4153-8>.
- [21] Hachulla E, Launay D, Sobanski V, Sanges S, Ledoult E. Quand penser à un syndrome de Sjögren primitif ? *Revue du Rhumatisme Monographies* 2022;89:162–6. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2022.03.001>.
- [22] Nocturne G. Actualités dans le syndrome de Sjögren primitif : aspects cliniques et thérapeutiques. *La Revue de Médecine Interne* 2019;40:433–9. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.03.329>.
- [23] Wicheta S, Van der Groen T, Faquin WC, August M. Discrepancies in Interpretation of the Minor Salivary Gland Biopsy in the Diagnosis of Sjögren Syndrome. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2019;77:1628–35. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.01.052>.
- [24] Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV, Delaleu N, Skarstein K. Current concepts on Sjögren’s syndrome - classification criteria and biomarkers. *Eur J Oral Sci* 2018;126 Suppl 1:37–48. <https://doi.org/10.1111/eos.12536>.
- [25] Bjordal O, Norheim KB, Rødahl E, Jonsson R, Omdal R. Primary Sjögren’s syndrome and the eye. *Surv Ophthalmol* 2020;65:119–32. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.10.004>.
- [26] Ocular Surface Staining. Johns Hopkins Sjögren’s Center n.d. <https://www.hopkinssjogrens.org/disease-information/diagnosis-sjogrens-syndrome/ocular-surface-staining/>.

- [27] Rasmussen A, Stone DU, Kaufman CE, Hefner KS, Fram NR, Siatkowski RL, et al. Reproducibility of Ocular Surface Staining in the Assessment of Sjögren Syndrome–Related Keratoconjunctivitis Sicca: Implications on Disease Classification. *ACR Open Rheumatol* 2019;1:292–302. <https://doi.org/10.1002/acr2.1033>.
- [28] Devauchelle-Pensec V, Mariette X. *pnds\_sjogren\_mars\_2022.pdf* 2022.
- [29] Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Jousse-Joulin S. Apport de l'échographie des glandes salivaires dans la prise en charge du syndrome de Sjögren : où en sommes-nous ? *La Revue de Médecine Interne* 2016;37:186–94. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.10.341>.
- [30] Martel A, Coiffier G, Bleuzen A, Goasguen J, de Bandt M, Deligny C, et al. Quel est le score échographique des glandes salivaires le plus efficace pour diagnostiquer un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif ou secondaire ? *Revue du Rhumatisme* 2020;87:35–42. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2019.09.016>.
- [31] Nocturne G, Gosset M, Rousseau A. Prise en charge de la sécheresse buccale et oculaire. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2022;89:173–80. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2022.03.004>.
- [32] Tison A, Carvajal Alegria G, Devauchelle-Pensec V, Cornec D. Diagnostic différentiel des syndromes secs et parotidomégalies. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2018;85:253–8. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2018.07.003>.
- [33] Weglinski L, Manceau P, Thomas-Pohl M, Le Breton F, Amarenco G. [Prospective evaluation of mouth and eye dryness induced by antimuscarinic drugs used for neurogenic overactive bladder in 35 patients with multiple sclerosis]. *Prog Urol* 2017;27:253–60. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2016.10.005>.
- [34] Javelot H, Meyer G, Becker G, Post G, Runge V, Pospieszynski P, et al. [Anticholinergic scales: Use in psychiatry and update of the anticholinergic impregnation scale]. *Encephale* 2022;48:313–24. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2021.09.004>.
- [35] Mebarki S, Trivalle C. Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* 2012;12:131–8. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2012.03.002>.
- [36] Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr* 2015;15:31. <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0029-9>.
- [37] Séguier S, Bodineau A, Folliguet M. Vieillesse des muqueuses buccales : aspects fondamentaux et cliniques. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* 2010;10:237–42. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2010.10.003>.
- [38] Agbo-Godeau S, Guedj A, Marès S, Goudot P. Sécheresse buccale (xérostomie). *La Presse Médicale* 2017;46:296–302. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.02.004>.
- [39] Audelan T, Legrand M, M'Garrech M, Best A-L, Barreau E, Labetoulle M, et al. Vieillesse de la surface oculaire : physiopathologie et conséquences pratiques pour la prise en charge. *Journal Français d'Ophtalmologie* 2018;41:262–70. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2017.12.004>.

- [40] Rouers M, Dubourg S, Bornert F, Truntzer P, Antoni D, Couchot J, et al. État buccodentaire des patients avant radiothérapie des voies aérodigestives supérieures : analyse prospective de 48 patients. *Cancer/Radiothérapie* 2016;20:199–204. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2015.12.008>.
- [41] Giraud P, Servagi-Vernat S. RCMI et voies aérodigestives supérieures : le fractionnement différentiel a-t-il un intérêt ? *Cancer/Radiothérapie* 2013;17:502–7. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2013.05.009>.
- [42] Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:931–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1702514>.
- [43] Del Papa N, Minniti A, Maglione W, Pignataro F, Caporali R, Vitali C. Instruments for Outcome Evaluation of Specific Domains in Primary Sjögren's Syndrome. *Biomolecules* 2021;11:953. <https://doi.org/10.3390/biom11070953>.
- [44] Rivière É, Seror R. Syndrome de Gougerot-Sjögren n.d.:4.
- [45] Nocturne G, Gosset M, Rousseau A. Traitements présents et futurs du syndrome sec au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2021;88:279–86. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2021.04.002>.
- [46] Mestre-Torres J, Solans-Laqué R. Pulmonary involvement in Sjögren's syndrome. *Medicina Clínica (English Edition)* 2022;158:181–5. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2021.06.008>.
- [47] Villon C, Orgeolet L, Roguedas A-M, Misery L, Gottenberg J-E, Cornec D, et al. Épidémiologie de l'atteinte dermatologique dans le syndrome de Sjögren : données provenant de trois populations françaises de Syndrome de Sjogren primitif (TEARS, ASSESS, diapSS). *Revue du Rhumatisme* 2022;89:58–64. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2021.10.002>.
- [48] Tison A, Devauchelle-Pensec V. Les complications systémiques de la maladie de Sjögren (ou syndrome de Sjögren primitif). *Revue du Rhumatisme Monographies* 2022;89:185–90. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2022.04.001>.
- [49] Hatron P-Y. [Sjögren's syndrome: diagnosis and systemic manifestations]. *Rev Prat* 2012;62:221–4.
- [50] Luppi F, Sebastiani M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, Manfredi A. Lung complications of Sjogren syndrome. *Eur Respir Rev* 2020;29:200021. <https://doi.org/10.1183/16000617.0021-2020>.
- [51] François H, Mariette X. Atteinte rénale au cours du syndrome de Sjögren. *Néphrologie & Thérapeutique* 2020;16:440–52. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2020.10.002>.
- [52] Delalande S, De Seze J, Ferriby D, Vermersch P. Les manifestations neurologiques du syndrome de Gougerot-Sjögren. *La Revue de Médecine Interne* 2010;31:S8–15. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2010.03.006>.
- [53] Fauchais A-L, Ouattara B, Gondran G, Lalloué F, Petit D, Ly K, et al. Articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1164–72. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq047>.

- [54] Geyl S, Jacques J, Parreau S, Cypierre A, Tabouret T, Gondran G, et al. La gastroparésie peut être à l'origine de symptômes digestifs hauts inexpliqués chez les patients souffrant d'un syndrome de Gougerot-Sjögren. *La Revue de Médecine Interne* 2018;39:427–30. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.02.007>.
- [55] Okawa Y, Ihara K. Sensorineural Hearing Loss in Sjögren's Syndrome. *Int J Mol Sci* 2022;23:11181. <https://doi.org/10.3390/ijms231911181>.
- [56] Kamiński B. Laryngological manifestations of Sjögren's syndrome. *Reumatologia* 2019;57:37–44. <https://doi.org/10.5114/reum.2019.83237>.
- [57] Milin M, Cornec D, Chastaing M, Griner V, Berrouiguet S, Nowak E, et al. Le syndrome sec est associé à la fatigue, l'anxiété, la dépression et l'altération de la qualité de vie, de façon identique chez les patients atteints ou non de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *Revue du Rhumatisme* 2017;84:331–5. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2017.04.005>.
- [58] Ben Hassine I, Abiadh R, Anoun J, Rejeb N, Karmani M, Baya W, et al. Évaluation de la qualité de vie, de la fatigue et de l'état psychiatrique au cours du syndrome de Sjögren : expérience d'un service de médecine interne. *La Revue de Médecine Interne* 2022;43:A134. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2022.03.012>.
- [59] Fox RI, Fox CM, Gottenberg JE, Dörner T. Treatment of Sjögren's syndrome: current therapy and future directions. *Rheumatology* 2021;60:2066–74. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez142>.
- [60] Ritter J, Chen Y, Stefanski A-L, Dörner T. Traitements actuels et futurs du Syndrome de Sjögren primitif – un développement ambitieux. *Revue du Rhumatisme* 2022;89:465–73. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2022.07.003>.
- [61] Saraux A, Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V. Traitement du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *LA REVUE DU PRATICIEN* 2012.
- [62] Comment soulager la sécheresse oculaire ? VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/maladies/yeux/yeux-secs-secheresse-oculaire/traitements.html>.
- [63] OMÉDIT. Liste préférentielle de collyres et gels ophtalmiques 2006.
- [64] Rousseau A. Œil sec : quoi de neuf ? n.d. <https://www.larevuedupraticien.fr/article/oeil-sec-quoi-de-neuf>.
- [65] HABAY T, PISELLA P-J. Traitement de l'œil sec. *La Revue du praticien Médecine générale* 2013:236–8.
- [66] Saraux A. Approche thérapeutique du syndrome de Gougerot-Sjögren. *La Revue de Médecine Interne* 2010;31:S16–7. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2010.03.004>.
- [67] Vivino FB, Bunya VY, Massaro-Giordano G, Johr CR, Giattino SL, Schorpion A, et al. Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol* 2019;203:81–121. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.04.009>.
- [68] Sutcliffe N, Recchioni A, Hilmi S, Rauz S, Tappuni AR. What's new in ocular and oral aspects of Sjögren's syndrome and do new treatments work? *Rheumatology* 2021;60:1034–41. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa854>.

- [69] Choudhry HS, Hosseini S, Choudhry HS, Fatahzadeh M, Khianey R, Dastjerdi MH. Updates in diagnostics, treatments, and correlations between oral and ocular manifestations of Sjogren's syndrome. *The Ocular Surface* 2022;26:75–87. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2022.08.001>.
- [70] Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, Goldstein MH, Lemp MA, et al. Clinical Guidelines for Management of Dry Eye Associated with Sjögren Disease. *The Ocular Surface* 2015;13:118–32. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2014.12.001>.
- [71] Castrejón-Morales CY, Granados-Portillo O, Cruz-Bautista I, Ruiz-Quintero N, Manjarrez I, Lima G, et al. Omega-3 and omega-6 fatty acids in primary Sjögren's syndrome: clinical meaning and association with inflammation. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38 Suppl 126:34–9.
- [72] Creuzot-Garcher C, Baudouin C, Labetoulle M, Pisella P-J, Mouriaux F, Meddeb-Ouertani A, et al. Évaluation de l'efficacité du Nutrilarm®, complément nutritionnel à base d'acides gras essentiels polyinsaturés oméga 3 et oméga 6, versus placebo chez des patients atteints de sécheresse oculaire bilatérale modérée et traitée. *Journal Français d'Ophtalmologie* 2011;34:448–55. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2011.01.018>.
- [73] Les acides gras saturés, insaturés et trans. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/lipides-energie/acides-gras-satures-insatures-trans.html>.
- [74] Visiocre NHCO site officiel : fatigue visuelle et oculaire n.d. [https://nhco-nutrition.com/produit/visiocre/?gclid=Cj0KCQiA8aOeBhCWARIsANRFRQEWqt5NP-HIh8pihpoj3UNV37mInCdK3KVkD148gPXXWiGufK9iUKUaArq4EALw\\_wcB](https://nhco-nutrition.com/produit/visiocre/?gclid=Cj0KCQiA8aOeBhCWARIsANRFRQEWqt5NP-HIh8pihpoj3UNV37mInCdK3KVkD148gPXXWiGufK9iUKUaArq4EALw_wcB).
- [75] HYABAK\_CAPS.pdf n.d. [https://www.thea.be/assets/271/original/HYABAK\\_CAPS.pdf](https://www.thea.be/assets/271/original/HYABAK_CAPS.pdf).
- [76] Improving Diagnosis and Outcomes of Sjögren's Disease through Targeting Dry Eye Patients: A Continuing Medical Education Enduring Material. *The Ocular Surface* 2015;13:S1–33. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2015.08.004>.
- [77] Sécheresse oculaire et alimentation. HYLO© EYE CARE n.d. <https://hylo.ma/conseils-contre-les-yeux-secs/secheresse-oculaire-et-alimentation/?L=9>.
- [78] Quemoun A-C, Pensa S. *Ma bible de l'homéopathie*. Paris: Quotidien malin éd; 2013.
- [79] Homeoptic®. Boiron n.d. <https://www.boiron.be/fr/nos-produits/nos-medicaments-homeopathiques-specialites/homeoptic>.
- [80] Camomille noble - 150 ml | Pranarôm. PRANAROM n.d. <https://www.pranarom.fr/fr/hydrolats/43668-camomille-noble-5420008539800.html>.
- [81] OPTIGEM Spray paupières - 10 ml. HERBALGEM n.d. <https://www.herbalgem.fr/fr/autres/165-optigem-spray-paupieres-5425009103326.html>.
- [82] 6 remèdes naturels contre les yeux secs - Diagnostiquez et traitez votre sécheresse oculaire 2022. <https://masecheresseoculaire.fr/remedes-naturels-yeux-secs/>.

- [83] Rossier V, Bart P-A, Spertini F. Syndrome de Sjögren : enfin une nouvelle approche de traitement. *Revue Medicale Suisse* n.d. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-337/syndrome-de-sjogren-enfin-une-nouvelle-approche-de-traitement>.
- [84] Etienne AA, Magremanne M. Usage des sialomodulateurs. Elsevier Masson 2020;Volume 33.
- [85] XYLIMELTS past adhésive légèrement sucrée - Parapharmacie. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/xylimelts-past-adhesive-legerement-sucree-231732.html>.
- [86] La prise en charge de la sécheresse buccale. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/maladies/bouche-dents/bouche-seche/traitements.html>.
- [87] ARTISIAL sol p pulv endobucc. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/artisial-sol-p-pulv-endobucc-1476.html>.
- [88] AEQUASYAL spray buccal - Parapharmacie. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/aequasyal-spray-buccal-72496.html>.
- [89] Résumé des caractéristiques du produit - SALAGEN 5 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments n.d. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67995282&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>.
- [90] Mariette X. Traitement actuel de la xérostomie au cours du syndrome de Sjögren. *La Revue de Médecine Interne* 2004;25:287–93. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2003.09.017>.
- [91] Millsop JW, Wang EA, Fazel N. Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clinics in Dermatology* 2017;35:468–76. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.06.010>.
- [92] Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:28–46. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2003.07.010>.
- [93] Haute Autorité de santé (HAS). Réévaluation du Service Médical Rendu pour le Sulfarlem 2011. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-04/sulfarlem\\_-\\_ct-\\_9368.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-04/sulfarlem_-_ct-_9368.pdf).
- [94] Berthélémy S. Un patient se plaignant de sécheresse oculaire. *Actualités Pharmaceutiques* 2013;52:37–40. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.06.015>.
- [95] Résumé des caractéristiques du produit - SULFARLEM S 25 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments n.d. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69980699&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
- [96] Schiødt M, Oxholm P, Jacobsen A. Treatment of xerostomia in patients with primary Sjogren's syndrome with sulfarlem. *Scandinavian Journal of Rheumatology Supplement* 1986;61:250–2.

- [97] Davy C. Hyposialie et xérostomie : le point sur les étiologies, les conséquences bucco-dentaires et la prise en charge : rôle du pharmacien d'officine. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Nantes, 2016.
- [98] Vallois É. Les syndromes secs : cas particulier du syndrome de Gougerot-Sjögren, iatrogénie et conseil à l'officine. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Rouen Normandie, 2018.
- [99] Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un patient atteint d'un cancer et présentant une sécheresse buccale. *Actualités Pharmaceutiques* 2016;55:55–8. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2016.04.011>.
- [100] Que faire en cas de manque de salive et de bouche sèche ? n.d. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/secheresse-bouche/bons-reflexes-bouche-seche>.
- [101] Fresubin® Protein Powder n.d. <http://www.fresubin.be/fr-be/produits/fresubin-protein-powder>.
- [102] Clinutren® Instant Protein | Nestlé Health Science n.d. <https://www.nestlehealthscience.fr/nos-marques/clinutren/clinutren-instant-protein>.
- [103] Delical® Poudre de proteines n.d. <http://fr.bsnutrition.com/poudre-de-proteines.html>.
- [104] Garcia C. L'Homéopathie Bucco-Dentaire. Dossier d'Odonto-Stomatologie Homéopathique. n.d. <http://www.homeoint.org/seror/odonto/garciabucco12.htm#KM>.
- [105] Roland scherding. Les troubles stomatologiques. homeo-conseil n.d. <https://www.homeo-conseil.fr/index.php/8-oncologie/10-affections-buccales>.
- [106] Morales-Bozo I, Ortega-Pinto A, Rojas Alcayaga G, Aitken Saavedra JP, Salinas Flores O, Lefimil Puente C, et al. Evaluation of the effectiveness of a chamomile (*Matricaria chamomilla*) and linseed (*Linum usitatissimum*) saliva substitute in the relief of xerostomia in elders. *Gerodontology* 2017;34:42–8. <https://doi.org/10.1111/ger.12220>.
- [107] Aitken-Saavedra J, Chaves Tarquinio SB, De Oliveira da Rosa WL, Fernandes da Silva A, Almeida Machado BM, Santos Castro I, et al. Effect of a Homemade Salivary Substitute Prepared Using Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) Flower and Flax (*Linum usitatissimum* L.) Seed to Relieve Primary Burning Mouth Syndrome: A Preliminary Report. *J Altern Complement Med* 2020;26:799–806. <https://doi.org/10.1089/acm.2019.0478>.
- [108] Niklander SE, Martínez M, Miranda A, Rodriguez M. Treatment alternatives for dry mouth: A scoping review. *J Clin Exp Dent* 2022;14:e846–53. <https://doi.org/10.4317/jced.59912>.
- [109] De Rossi SS, Thoppay J, Dickinson DP, Looney S, Stuart M, Ogbureke KUE, et al. A phase II clinical trial of a natural formulation containing tea catechins for xerostomia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2014;118:447-454.e3. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2014.06.015>.
- [110] De la Charie T. Se soigner par les huiles essentielles - pourquoi et comment ça marche ? Édition du Rocher; 2019.

- [111] Le Guern V, Becel G. Traitement des atteintes systémiques de la maladie de Sjögren. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2022;89:204–10. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2022.04.004>.
- [112] Résumé des caractéristiques du produit - PLAQUENIL 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments n.d. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67767535&typedoc=R#RcpMisesEnGarde>.
- [113] Daïen CI, Morel J. Atteintes articulaires dans le syndrome de Sjögren primitif. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2022;89:167–72. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2022.03.002>.
- [114] Priori R. What about glucocorticoids in primary Sjögren’s syndrome? *Clin Exp Rheumatol* n.d. <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=15562>.
- [115] Sène D, Guillausseau P-J, Lefaucheur J-P. Efficacité du traitement par immunoglobulines polyvalentes sur la qualité de vie des patientes ayant une neuropathie des petites fibres associées au syndrome de Gougerot-Sjögren primaire. *La Revue de Médecine Interne* 2014;35:A49–50. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2014.03.047>.
- [116] Stefanski A-L, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The Diagnosis and Treatment of Sjögren’s Syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114:354–61. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0354>.
- [117] Mæland E, Miyamoto ST, Hammenfors D, Valim V, Jonsson MV. Understanding Fatigue in Sjögren’s Syndrome: Outcome Measures, Biomarkers and Possible Interventions. *Front Immunol* 2021;12:703079. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.703079>.
- [118] Miyamoto ST, Lendrem DW, Ng W-F, Hackett KL, Valim V. Managing fatigue in patients with primary Sjögren’s syndrome: challenges and solutions. *Open Access Rheumatol* 2019;11:77–88. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S167990>.
- [119] Tardy A-L, Pouteau E, Marquez D, Yilmaz C, Scholey A. Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence. *Nutrients* 2020;12:228. <https://doi.org/10.3390/nu12010228>.
- [120] Pardo MR, Garicano Vilar E, San Mauro Martín I, Camina Martín MA. Bioavailability of magnesium food supplements: A systematic review. *Nutrition* 2021;89:111294. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111294>.
- [121] Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’environnement et du travail 2021. <https://www.anses.fr/fr/content/les-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux>.
- [122] Fardellone P. Calcium, magnésium et eaux minérales naturelles. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 2015;50:S22–9. [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(15\)30005-5](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(15)30005-5).
- [123] Sicard J, Veron F. L’actualité de la cancérologie mondiale vue par les officinaux. *Actualités Pharmaceutiques* 2018;57:42–6. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.11.010>.

- [124] Burdin K. Plantes médicinales et chronobiologie. *Actualités Pharmaceutiques* 2020;59:16–8. [https://doi.org/10.1016/S0515-3700\(20\)30286-X](https://doi.org/10.1016/S0515-3700(20)30286-X).
- [125] Golay A, Rosset C. Le pharmacien d'officine et son rôle dans l'éducation thérapeutique du patient. *Revue Médicale Suisse* n.d. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2006/revue-medicale-suisse-76/le-pharmacien-d-officine-et-son-role-dans-l-education-therapeutique-du-patient>.
- [126] Rivière E, Belkhir R, Nocturne G, Mariette X, Seror R. Comment suivre un patient atteint du syndrome de Sjögren ? *Revue du Rhumatisme Monographies* 2022;89:196–203. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2022.04.003>.
- [127] Ben Hassine I, Anoun J, Abiadh R, Baya W, Karmani M, Ben Fredj F, et al. Élaboration d'un programme d'éducation thérapeutique pour les patients atteints d'un syndrome de Sjögren primaire : expérience d'un service de médecine interne. *La Revue de Médecine Interne* 2022;43:A133–4. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2022.03.011>.
- [128] Gougerot Sjogren: Offre d'Éducation Thérapeutique disponible 2017. <https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/gougerot-sjogren/etp/>.
- [129] AFGS n.d. <https://www.afgs-syndromes-secs.org/>.



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2022/2023

**Nom : LEROUX**  
**Prénom : PERRINE**

**Titre de la thèse :**  
**LE SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN : DE LA PHYSIOPATHOLOGIE AU  
COMPTOIR, CONSEILS ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE**

**Mots-clés :** syndrome de Gougerot-Sjögren – maladie auto-immune – syndrome sec – xérostomie – xérophtalmie – fatigue – douleurs – substituts salivaires et lacrymaux – micronutrition – aromathérapie – phytothérapie – éducation thérapeutique

---

**Résumé :** Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie auto-immune systémique rare. Cette pathologie, au diagnostic complexe et dont la pathogenèse est encore en partie méconnue, est caractérisée par une triade symptomatique typique : associant, un syndrome sec à une fatigue et à des douleurs articulo-musculaires.

Le traitement de cette pathologie reste particulièrement difficile car les médicaments ne servent uniquement à soulager les manifestations symptomatiques, mais aucun ne permet à l'heure actuelle de guérir définitivement cette maladie.

Le pharmacien et son équipe officinale peuvent alors intervenir auprès des patients pour améliorer leur qualité de vie et l'inconfort procuré par la xérostomie, la xérophtalmie mais aussi par les autres manifestations extra-glandulaires. Diverses thérapeutiques complémentaires (micronutrition, homéopathie, phytothérapie, ...) sont ainsi à la portée du pharmacien qui se doit de les maîtriser au mieux. Le rôle du pharmacien passe également par des conseils avisés relatifs à l'environnement, au mode de vie ainsi que des règles hygiéno-diététiques dans une démarche préventive.

Considéré comme acteur de santé publique, le pharmacien occupe une place importante dans l'accompagnement des patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren en les orientant vers des programmes d'éducation thérapeutique du patient.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur GRESSIER Bernard, Professeur des Universités (pharmacologie) – Praticien hospitalier, Faculté de pharmacie, Université de Lille

**Assesseur :** Monsieur le Professeur DINE Thierry, Professeur des Universités (pharmacologie) – Praticien hospitalier, Faculté de pharmacie, Université de Lille

**Membres extérieurs :**

Madame DEBARGE Claire, pharmacien titulaire, Pharmacie Debarge à Annezin  
Madame LOUCHARTE Léa, pharmacien adjointe, Pharmacie Dumont à Sailly-Labourse