



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2023

Thèse N° 193

# Les manifestations oculaires dans le syndrome de Gougerot–Sjögren

---

## THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/04/2023

PAR

**Mme. Najoua ZINE EL ABIDINE**

Née le 05 Octobre 1994 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

## MOTS-CLES

Syndrome de Gougerot–Sjögren - Œil - Traitement

---

## JURY

**Mme. L. ESSAADOUNI**

Professeur de Médecine interne

PRÉSIDENTE

**Mme. L. BENJILALI**

Professeur de Médecine interne

RAPPORTEUR

**Mr. H. QACIF**

Professeur de Médecine interne

**Mme. I. HAJJI**

Professeur d'Ophtalmologie

JUGES





بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك  
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ  
وأن أعمل صالحاً ترضاه  
وأصلح لي في ذريّتي  
إنّي تبّيت إليك و إنّي من المسلمين"  
صدق الله العظيم





# Serment d'Hippocrate



*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus. Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.*

*La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

Déclaration Genève, 1948





# **LISTE DES PROFESSEURS**



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR  
Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'Enseignement Supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ATMANE El Mehdi	Radiologie
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	BASRAOUI Dounia	Radiologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	BASSIR Ahlam	Gynécologie obstétrique

ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique
ABOUSSAIR Nistrine	Génétique	BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	BEN DRISS Laila	Cardiologie
ADMOU Brahim	Immunologie	BENALI Abdeslam	Psychiatrie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
AISSAOUI Younes	Anesthésie-réanimation	BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie biologique	BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	BENJILALI Laila	Médecine interne
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie obstétrique
AMAL Said	Dermatologie	BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie
AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	BOURROUS Monir	Pédiatrie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	BSISS Mohammed Aziz	Biophysique
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	CHAFIK Rachid	Traumatologie-orthopédie
CHAKOUR Mohammed	Hématologie biologique	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie cytogénétique
CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	JALAL Hicham	Radiologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	KADDOURI Said	Médecine interne
CHRAA Mohamed	Physiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
DAHAMI Zakaria	Urologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation

DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	KISSANI Najib	Neurologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métabolique	KRIET Mohamed	Ophthalmologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	LAOUAD Inass	Néphrologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie-générale
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	MARGAD Omar	Traumatologie- orthopédie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie mycologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie- réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	MOUFID Kamal	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie

FADILI Wafaa	Néphrologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
GHANNANE Houssine	Neurochirurgie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
GHOUNDALE Omar	Urologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie	QACIF Hassan	Médecine interne
HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie réanimation
RABBANI Khalid	Chirurgie générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
RADA Noureddine	Pédiatrie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
RAIS Hanane	Anatomie Pathologique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation	ZARROUKI Youssef	Anesthésie- réanimation
SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
SARF Ismail	Urologie	ZIADI Amra	Anesthésie- réanimation
SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
SORAA Nabila	Microbiologie-virologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique	ZYANI Mohammad	Médecine interne
TASSI Noura	Maladies infectieuses		

### Professeurs Habilités (PH)

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
FDIL Naima	Chimie de coordination bio- organique		
GEBRATI Lhoucine	Chimie		

LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale		
--------------	---	--	--

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAMMOUNE Nabil	Radiologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MESSAOUDI Redouane	Ophthalmologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie-orthopédie
BAKZAZA Oualid	Chirurgie Vasculaire périphérique	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
BELLASRI Salah	Radiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie-pathologique
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et

			de catastrophe
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
FENANE Hicham	Chirurgie thoracique		

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	DAMI Abdallah	Médecine Légale
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	DARFAOUI Mouna	Radiothérapie
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	DOUIREK Fouzia	Anesthésie-réanimation
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	DOULHOUSNE Hassan	Radiologie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	EL FAKIRI Karima	Pédiatrie
AIT LHAJ El Houssaine	Ophtalmologie	EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	EL HAJJAMI Ayoub	Radiologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	EL HAMDAOUI Omar	Toxicologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillofaciale	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
AZIZI Mounia	Néphrologie	EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique
BELARBI Marouane	Néphrologie	EL MOUHAFID Faisal	Chirurgie générale
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	ELJAMILI Mohammed	Cardiologie
BENCHAFAI Ilias	Oto-rhino-laryngologie	ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation
BENYASS Youssef	Traumato-orthopédie	EL-QADIRY Rabiy	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	ESSAFTI Meryem	Anesthésie-réanimation
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
BOUMEDIANE El Mehdi	Traumato-orthopédie	FIKRI Oussama	Pneumo-phtisiologie

BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
JEBRANE Ilham	Pharmacologie	RAMRAOUI Mohammed- Es-said	Chirurgie générale
KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
LACHHAB Zineb	Pharmacognosie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
LAHMINI Widad	Pédiatrie	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
LAKHDAR Youssef	Oto-rhino-laryngologie	SAYAGH Sanae	Hématologie
LALAOUI Abdessamad	Pédiatrie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie-virologie	SBAI Asma	Informatique
LGHABI Majida	Médecine du Travail	SLIOUI Badr	Radiologie
MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques	WARDA Karima	Microbiologie
MOUGUI Ahmed	Rhumatologie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
NASSIH Houda	Pédiatrie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
RACHIDI Hind	Anatomie pathologique	ZOUITA Btissam	Radiologie
RAFI Sana	Endocrinologie et maladies métaboliques		

LISTE ARRETEE LE 03/04/2023



# **DEDICACES**



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...  
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, L'amour, le  
respect, la reconnaissance...  
Aussi, c'est tout simplement que*



*Je dédie cette thèse à ...*

الله

### *À Allah*

*Le tout puissant, clément et miséricordieux qui a illuminé ma voie, qui m'a inspiré et guidé dans le bon chemin, qui a facilité mes épreuves, qui a apaisé mon âme aux moments les plus difficiles, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu, je te dois ce que je suis devenue. Je te remercie et je te prie de m'aider à accomplir mon métier de médecin avec conscience et dignité.*

أحمدك ربي حتى الرضا، أحمدك ربي بعد الرضا، أحمدك ربي دائما وأبدا.

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

*A mon très cher père,*

*A l'homme respectueux et dévoué qui m'a comblé de ses bienfaits et m'inculpe les principes moraux d'une vie équilibrée.*

*Autant de phrases et d'expressions ne sauraient exprimer mes sentiments, ma gratitude et ma reconnaissance. Ta présence m'a été d'une grande aide, tu as toujours été là pour moi et à mes côtés dans tout moment de ma vie, tu as toujours cru en moi.*

*Ce modeste travail qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands efforts et tes immenses sacrifices. Puisse Dieu tout puissant te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie inchallah. Je t'aime très fort.*

*J'espère ne jamais te décevoir.*

*A ma très chère mère,*

*Tu m'as toujours comblé avec ton amour inconditionnel. Je ne saurai jamais exprimer la profondeur de ma reconnaissance, parce que je te dois ce que je suis. Tes prières et tes sacrifices m'ont comblé tout au long de mon existence. Tu m'as toujours donné de ton temps, de ton énergie, et de ton amour, et c'est avec ta présence et ton soutien que j'ai dû surmonter des longues années d'étude.*

*Dans ce modeste travail que je te dédie, j'espère que tu trouveras le fruit de ton amour, de ta tendresse et de ta patience. En ce jour je réalise enfin l'un de tes rêves. Puisse Dieu tout puissant te protéger et t'accorder santé, bonheur et longue vie inchallah. Je t'aime très fort*

*A mon très cher époux Anouar,*

*A mon plus beau destin, rien que je puisse dire ne peut t exprimer l'immense amour que je te porte. Je te remercie du fond du cœur pour ton soutien, ta générosité, ta bienveillance et ta patience. Je te dédie ce travail, en implorant Dieu le tout puissant de nous accorder une longue vie de bonheur, de prospérité et de réussite inchallah. Je t'aime beaucoup.*

*A mon très cher frère Youssef,*

*Pour les meilleurs moments qu'on a vécus ensemble, pour le bonheur que je ressens quand on est réunis et pour l'amour que je porte pour toi petit frère.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de ce que je ressens pour toi. J'implore Dieu le tout puissant qu'il t apporte tout le bonheur et tout la réussite et t aide à réaliser tous tes rêves inchallah. Je t'aime.*

*A mon petit ange Jad,*

*C'est à toi ma joie, mon trésor, ma plus grande richesse, ma raison de vivre, ma fierté que maman dédie ce travail. Ton arrivée dans ma vie a fait de moi la maman la plus heureuse et la plus comblée du monde. Tu es le rayon de soleil qui illumine ma vie. Puisse Dieu le tout puissant te protéger, te procurer santé, longue et heureuse vie inchallah. Je serai toujours là pour te guider vers le bon chemin, te reconforter et te protéger. Je t'écris ces quelques lignes pour qu'un jour tu puisses les lire et savoir à quel point ta maman t'aime. Tu es le plus beau cadeau que Dieu m'a offert. Je t'aime.*

*A ma très chère tante,*

*A toi ma chère Adrae qui m'a toujours eu les bras ouverts et le cœur plein d'affection envers moi. Tu es une 2ème maman pour moi. Je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien et tes encouragements. Tu représentes pour moi une source de douceur, de tendresse et surtout beaucoup de patience et de sagesse.*

*Tu trouveras dans ce travail l'expression de mon estime et de mon grand amour. Que Dieu le tout puissant te protège te comble de bonheur, santé et prospérité. Tu m'es très chère et je t'aime beaucoup.*

*A ma très chère grand-mère,*

*Quoique je fasse ou que je dise, je ne saurai te remercier comme il se doit pour ta bienveillance, ton amour et tes sacrées prières qui m'accompagnent tous les jours. Puisse le seigneur tout puissant te procurer longue vie, bonheur et santé inshallah.*

*A ma belle-mère Khalti Houriya,*

*Tu m'as accueillie dans ta famille à bras ouverts, et tu m'as considéré comme ta propre fille. Je te remercie pour ton soutien et ton amour inconditionnel. Puisse Dieu te préserver du mal, te combler de sante et te procurer une longue vie.*

*A mes chers oncles : Anas et Youness*  
*et l'adorable Kenza,*

*Votre affection et votre soutien continus m'ont été d'un précieux secours. Veuillez trouver à l'expression de mes sentiments distingués avec mes souhaits de bonheur et de réussite.*

*A mes beaux frères et mes belles sœurs :*  
*Karim, Reda, Lina,*  
*Nahid, Basma, Yasmine et Fatmé*

*Merci de m'avoir accueilli à bras ouvert au sein de votre famille. Je vous rends hommage par ce modeste travail et je tiens à vous exprimer mon profond respect. J'implore Dieu tout puissant qu'il vous apporte bonheur, santé et prospérité inchallah. J'espère que vous êtes en ce jour fiers de moi.*

*A ma chère cousine Dr Imane El Wadeh*  
*et son époux Dr Maanani Mostapha,*

*Je ne pourrai jamais exprimer le respect que j'ai pour vous. Je vous remercie énormément pour votre soutien, il m'a été d'un grand secours. Je vous dédie ce travail en signe de reconnaissance et d'amour que je porte pour vous. Puisse Dieu le tout puissant vous combler de bonheur, santé et réussite inchallah.*

*A ma meilleure amie Dr Zahid Fatim-Zahra,*  
*notre future cardiologue,*

*En souvenir des moments magiques et merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. J'ai trouvé en toi le refuge de mes chagrins et mes secrets. Tu es plus qu'une sœur pour moi. Je remercie Dieu de t'avoir mis dans mon chemin, tu es ma plus belle rencontre. Je ne te remercierai jamais assez pour tes précieux conseils, pour ton affection et pour l'amour que tu témoignes envers moi. Je t'aime et je prie Dieu pour que notre amitié soit éternelle inshallah.*

*A la mémoire de mon cher oncle Dr Essaid Diouri,*

*J'aurais souhaité ta présence dans ce jour-là mais le destin ne nous a pas laissé le temps de jouir ce moment ensemble. Tu resteras à jamais vivant dans mon cœur et grave dans mon esprit. Puisse Dieu te bercer dans sa clémence, sa sainte miséricorde et t'accueillir dans son éternel paradis.*

*A ma grande famille, mes oncles et tantes,*  
*mes adorables cousins et cousines,*

*Vous avez toujours été avec moi, par votre esprit et votre cœur, et rien ne saurait traduire le fond de mes sentiments envers vous.*

*Que cette thèse soit pour le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus respectueux.*

A mes collègues et amis : Dr Laïla Bendaoud,  
Dr Jaouad El Youssfi  
Dr Meryem Atidi, Dr Dyaa Rkha,  
Dr Zineb El Asri, Dr Zidaoui Manar,  
Dr Sadak Zakaria, Dr Ilyass Zaridi, Dr Ouakrim  
Zakaria ...

*Merci pour tous les forts moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce modeste travail en vous souhaitant beaucoup de bonheur et une bonne continuation.*

Aux étudiants en médecine passés et à venir,

*A toute l'équipe du service de médecine interne, en particulier Dr. Jaouad El Youssfi, Mme. Nawal, à tous mes enseignants du primaire, secondaire et de la faculté de Médecine et de pharmacie de Fès et Marrakech.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous apporte de même que ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis, pour ma formation et mon instruction. Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé et longue vie.*

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis  
involontairement de les citer :

*Je vous dédie ce travail modeste.*



# **REMERCIEMENTS**



A notre cher maître et Présidente de thèse,

Professeuse Lamiae ESSAADOUNI,

Professeuse de Médecine Interne, chef de service de  
Médecine interne au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant aimablement la présidence de notre jury de thèse.

Femme de grandes valeurs, vous nous avez toujours marqué par vos qualités professionnelles et humaines, ainsi que votre grande bienveillance et humilité.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre haute considération et de notre profond respect.

A notre cher maître et Rapporteur de thèse,

Professeur Laïla BENJILALI,

Professeur de Médecine Interne au CHU Mohammed VI  
de Marrakech.

Vous nous avez fait un grand honneur en nous confiant ce travail. Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Vous nous avez accompagnées, lors de la réalisation de ce travail, avec grande rigueur scientifique, disponibilité et patience. Votre exigence et votre souci du détail m'ont incitée à approfondir ma réflexion. Ce fut pour moi un grand honneur et un immense plaisir de travailler sous votre guidance pendant cette période. Veillez croire à l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

*A notre cher maître et juge,*  
*Professeur. Ibtissam HAJJI,*  
*Professeure d'ophtalmologie au CHU Mohammed VI de*  
*Marrakech.*

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une grande amabilité de siéger parmi notre jury de thèse. Votre savoir et votre sagesse suscitent toute notre admiration. Nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à notre travail. Veuillez trouver ici, l'expression de notre profond respect et reconnaissance.*

*A notre cher maître et juge de thèse,*  
*Professeur. Hassan QACIF,*  
*Professeur de Médecine Interne à l'Hôpital Militaire*  
*Avicenne.*

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.*

*Veuillez trouver ici, l'expression de notre profond respect et reconnaissance.*



# **ABRÉVIATIONS**



## Liste des abréviations

<b>AAN</b>	:	Anticorps anti-nucléaires
<b>AC</b>	:	Anticorps
<b>ANTI-CCP</b>	:	Anti-peptides cycliques citrullinés
<b>ANTI-SSA</b>	:	Anti-Sicca Syndrome A
<b>ANTI-SSB</b>	:	Anti-Sicca Syndrome B
<b>ACL</b>	:	Anticardiolipine
<b>ACFA</b>	:	Arythmie complète par fibrillation auriculaire
<b>ACR</b>	:	Collège Américain de Rhumatologie
<b>ADO</b>	:	Antidiabétiques oraux
<b>ADP</b>	:	Adénopathie
<b>AECG</b>	:	Groupe consensus américano-européen
<b>AEG</b>	:	Altération de l'état général
<b>AINS</b>	:	Anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>APS</b>	:	Antipaludéens de synthèse
<b>ATCD</b>	:	Antécédant
<b>ATD</b>	:	Acidose tubulaire distale
<b>AV</b>	:	Acuite visuelle
<b>AVC</b>	:	Accident vasculaire cérébral
<b>B-2-M</b>	:	Béta-2-microglobuline
<b>BAFF</b>	:	B cell activating factor
<b>BAV</b>	:	Baisse de l'acuité visuelle
<b>BGSA</b>	:	Biopsie des glandes salivaires
<b>BU</b>	:	Bandelette urinaire
<b>BUT</b>	:	Break-up time
<b>CBP</b>	:	Cirrhose biliaire primitive
<b>CHU</b>	:	Centre hospitalier universitaire
<b>CMH</b>	:	Complexe majeur d'histocompatibilité
<b>CMV</b>	:	Cytomégalovirus
<b>CNOPS</b>	:	Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale
<b>CPK</b>	:	Créatine phosphokinase

<b>CRP</b>	:	Protéine C réactive
<b>CV</b>	:	Champ visuel/Cardio-vasculaire
<b>DDB</b>	:	Dilatation de bronches
<b>DMO</b>	:	Densité minérale osseuse
<b>EBV</b>	:	Epstein-Barr virus
<b>ECA</b>	:	Enzyme de conversion de l'angiotensine
<b>ECG</b>	:	Electrocardiogramme
<b>EFR</b>	:	Exploration fonctionnelle respiratoire
<b>EMG</b>	:	Electromyogramme
<b>ENA</b>	:	Antigènes nucléaires solubles
<b>EPP</b>	:	Electrophorèse des protéines
<b>ESSDAI</b>	:	Eular/Sjogren's Syndrome Disease Activity Index
<b>ETT</b>	:	Echographie trans-thoracique
<b>EULAR</b>	:	Ligue européenne contre le rhumatisme
<b>FR</b>	:	Facteur rhumatoïde
<b>FOGD</b>	:	Fibroscopie œso-gastro duodénale
<b>HAI</b>	:	Hépatite auto-immune
<b>HBV</b>	:	Virus de l'hépatite B
<b>HCQ</b>	:	Hydroxychloroquine
<b>HCV</b>	:	Virus de l'hépatite C
<b>HLA</b>	:	human leukocyte antigen
<b>HML</b>	:	Hauteur du menisque lacrymal
<b>HPM</b>	:	Hépatomégalie
<b>HTA</b>	:	Hypertension artérielle
<b>HTAP</b>	:	Hypertension artérielle pulmonaire
<b>HTLV-1</b>	:	Virus T-lymphotrope humain de type 1
<b>IFI</b>	:	Immunofluorescence indirecte
<b>IG</b>	:	Immunoglobuline
<b>IL</b>	:	Interleukines

<b>INF</b>	:	Interféron
<b>IPD</b>	:	Inter-phalangienne distale
<b>IPP</b>	:	Inter-phalangienne proximale
<b>IRM</b>	:	Imagerie par résonance magnétique
<b>KCS</b>	:	Kérato-conjonctivite sèche
<b>KPS</b>	:	Kératite ponctuée superficielle
<b>LES</b>	:	Lupus érythémateux systemique
<b>LIP</b>	:	Pneumopathie interstitielle lymphocytaire
<b>LMNH</b>	:	Lymphome malin non Hodgkinien
<b>MALT</b>	:	Tissu lymphoïde associé aux muqueuses
<b>MFIU</b>	:	Mort fœtale in utero
<b>MCP</b>	:	Métacarpo-phalangienne
<b>MI</b>	:	Myopathie inflammatoire/Membre inférieur
<b>MM</b>	:	Myélome multiple
<b>MS</b>	:	Membre supérieur
<b>MTP</b>	:	Métatarso-phalangienne
<b>MTX</b>	:	Méthotrexate
<b>NFS</b>	:	Numération formule sanguine
<b>NORB</b>	:	Nevrite optique retrobulbaire
<b>NTI</b>	:	Néphropathie tubule-interstitielle
<b>OCT</b>	:	Optical coherence tomography
<b>ODM</b>	:	Ostéodensitométrie
<b>OVCR</b>	:	Occlusion de la veine centrale de la retine
<b>PBR</b>	:	Ponction biopsie rénale
<b>PID</b>	:	Pneumopathie interstitielle diffuse
<b>PINS</b>	:	Pneumopathie interstitielle non spécifique
<b>PNB</b>	:	Polynucléaires basophiles
<b>PNE</b>	:	Polynucléaires éosinophiles
<b>PNN</b>	:	Polynucléaires neutrophiles
<b>PR</b>	:	Polyarthrite rhumatoïde

<b>TGF-B</b>	:	Transforming growth factor
<b>SB</b>	:	Substance blanche
<b>SEP</b>	:	Sclérose en plaque
<b>SCS</b>	:	Sclérodermie systémique
<b>SGS</b>	:	Syndrome de Gougerot-Sjögren
<b>SGSp</b>	:	Syndrome de Gougerot-Sjögren
<b>SGSs</b>	:	Syndrome de Gougerot-Sjögren
<b>SI</b>	:	Sacro-iliaque
<b>SICCA</b>	:	Sjögren's international collaborative clinical alliance
<b>SNC</b>	:	Système nerveux central
<b>SNP</b>	:	Système nerveux périphérique
<b>SPA</b>	:	Spondylarthrite ankylosante
<b>TAI</b>	:	Thyroidite auto-immune
<b>TDM</b>	:	Tomodensitométrie
<b>TNF</b>	:	Tumor necrosis factor
<b>VC</b>	:	Vision des couleurs
<b>VIH</b>	:	Virus d'immunodéficience acquise
<b>VS</b>	:	Vitesse de sédimentation
<b>VZV</b>	:	Virus varicelle zona



# **LISTE DES TABLEAUX**



## Liste des tableaux

- Tableau I** : Distribution de la population selon les catégories Professionnelles.
- Tableau II** : Les différentes pathologies auto-immunes associées au SGS Chez nos patients.
- Tableau III** : Répartition des patients selon les antécédents médicaux.
- Tableau IX** : Les circonstances de découverte de l'atteinte oculaire du SGS dans notre série.
- Tableau V** : Répartition des manifestations oculaires chez nos patients.
- Tableau VI** : Répartition des éléments retrouvés à l'examen à la lampe à fente du segment antérieur.
- Tableau VII** : Répartition des éléments retrouvés au FO à l'examen du segment postérieur.
- Tableau VIII** : L'acuité visuelle des différents cas de névrite optique.
- Tableau IX** : Tableau récapitulatif des différentes atteintes oculaires retrouvées dans notre série.
- Tableau X** : Répartition des manifestations buccales chez nos patients.
- Tableau XI** : Répartition des types d'articulations atteintes dans notre série.
- Tableau XII** : Répartition des cas selon les principales manifestations dermatologiques.
- Tableau XIII** : Répartition des signes neurologiques chez les patients de notre série.
- Tableau XIV** : Répartition des patients selon les signes pleuropulmonaires.
- Tableau XV** : Répartition des patients selon les signes cliniques rénaux.
- Tableau XVI** : Fréquence des autres manifestations cliniques selon les cas.
- Tableau XVII** : Résultats de l'EPP sérique chez nos patients.

- Tableau XVIII** : Répartition des patients selon les anomalies Immunologiques.
- Tableau XIX** : Répartition des cas selon les différentes atteintes hématologiques.
- Tableau XX** : Fréquence des différentes atteintes articulaires selon Les cas.
- Tableau XXI** : Répartition des atteintes neurologiques centrales à l'IRM selon les cas.
- Tableau XXII** : Répartition des types d'atteintes du SNP à L'EMG selon les cas.
- Tableau XXIII** : Répartition des patients selon les pathologies associées.
- Tableau XXIV** : Répartition des patients selon le score ESSDAI.
- Tableau XXV** : Tableau comparatif des différents paramètres cliniques et paracliniques chez les patients avec et sans atteinte oculaire.
- Tableau XXVI** : Incidence du SGS dans quelques pays.
- Tableau XXVII** : Tableau comparatif de la prévalence du SGSp dans différents pays.
- Tableau XXVIII** : Tableau comparatif de la prévalence du SGSs différents pays.
- Tableau XXIX** : Moyenne d'âge et sexe ratio chez des populations atteintes de SGS selon les séries.
- Tableau XXX** : Répartition des manifestations oculaires selon les différentes séries.
- Tableau XXXI** : Fréquence des symptômes fonctionnels oculaires dans la série de bloch et al.
- Tableau XXXII** : Répartition des tests ophtalmologiques réalisés selon les séries.
- Tableau XXXIII** : L'uvéite dans les séries.
- Tableau XXXIV** : Positivité du test de schirmer selon les séries.
- Tableau XXXV** : Résultats du test BUT dans les différentes séries.
- Tableau XXXVI** : La xérostomie selon les différentes séries.

- Tableau XXXVII** : Recapitulatif des fréquences du syndrome sec oculaire et buccal selon les séries.
- Tableau XXXVIII** : Prévalence de l'atteinte articulaire selon les séries.
- Tableau XXXIX** : Prévalence du phénomène de Raynaud selon les séries.
- Tableau XXXX** : Fréquence de l'atteinte neurologique selon les séries et la localisation de l'atteinte.
- Tableau XXXXI** : Cotation de l'infiltrat lymphoplasmocytaire focal des glandes salivaires accessoires selon Chisholm.
- Tableau XXXXII** : Positivité de la BGSA selon les séries.
- Tableau XXXXIII** : Les AAN selon les séries.
- Tableau XXXXIV** : Répartition des différents anticorps selon les séries.
- Tableau XXXXV** : Prévalence des autres anticorps retrouvés selon les séries.
- Tableau XXXXVI** : La fréquence de l'hyper beta-2-microglobuline selon les différentes séries.
- Tableau XXXXVII** : Critères diagnostiques du groupe du consensus americano européen (AECG).
- Tableau XXXXVIII** : Critères de l'ACR pour le diagnostic du SGS.
- Tableau XXXXIX** : Critères préliminaires ACR-EULAR pour le SGSp (2016).
- Tableau L** : Répartition de l'activité de la maladie basée sur l'ESSDAI selon les différentes cohortes.
- Tableau L I** : Description des différents moyens thérapeutiques utilisés selon les cohortes.
- Tableau L II** : Fréquence de la transformation lymphomateuse selon les séries.



## **LISTE DES FIGURES**



## Liste des figures

- Figure 1** : Répartition des patients selon le sexe.
- Figure 2** : Répartition des patients selon les tranches d'âge.
- Figure 3** : Répartition des patients selon la distribution géographique.
- Figure 4** : Répartition des patients selon le statut marital.
- Figure 5** : Répartition des patients selon la couverture médicale.
- Figure 6** : Répartition des cas selon le délai diagnostique
- Figure 7** : Répartition des cas selon les circonstances de découverte de l'atteinte oculaire au cours du SGS.
- Figure 8** : Répartition des patients en fonction de l'acuité visuelle avant le traitement.
- Figure 9** : Répartition des signes généraux dans notre série.
- Figure 10** : Répartition des différents types de neuropathie périphérique selon les cas.
- Figure 11** : Répartition des patients selon les différents types d'atteinte digestive.
- Figure 12.** : Répartition des différentes manifestations extra ophtalmologiques dans notre série.
- Figure 13** : Répartition des patients selon le résultat de la BGSA.
- Figure 14** : Répartition des anomalies de la TDM thoracique chez nos Patients.
- Figure 15** : Répartition des patients selon le score ESSDAI.
- Figure 16** : Répartition du recours aux immunosuppresseurs selon les indications.
- Figure 17** : Comparaison du taux de rechute et de contrôle de la maladie.

- Figure 18** : Répartition des rechutes selon les cas.
- Figure 19** : Schéma physiopathologique simplifié reconstituant la séquence des évènements susceptibles de se dérouler au cours du syndrome de Gougerot Sjogren
- Figure 20** : Image de kératite ponctuée superficielle et débris muqueux mis en évidence lors du test à la fluorescéine.
- Figure 21** : Technique de réalisation du test de Schirmer.
- Figure 22** : Image d'une rupture du film lacrymal permettant d'apprécier le BUT.
- Figure 23** : Exemple de l'exploration de la hauteur du ménisque lacrymal Avec une moyenne de 3 mesures : HML pathologique mesurée à 0,14 mm.
- Figure 24** : Coloration au vert de Lissamine de la conjonctive.
- Figure 25** : Langue sèche, partiellement dépapillée et fissurée.
- Figure 26** : Absence de lac salivaire sur le plancher buccal antérieur.



# PLAN



<b>INTRODUCTION</b>	<b>01</b>
	<b>03</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	
<b>I. Méthodologie</b>	<b>04</b>
1. Type d'étude	04
2. Lieu d'étude	04
3. Durée d'étude	04
4. Critères d'inclusion	04
5. Critères d'exclusion	04
<b>II. Paramètres étudiés</b>	<b>05</b>
1. Données sociodémographiques	05
2. Antécédents	06
3. Données cliniques	06
4. Données paracliniques	07
5. Modalités thérapeutiques	09
6. Evolution	10
<b>III. Analyse statistique</b>	<b>10</b>
<b>IV. Aspects éthiques</b>	<b>10</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>11</b>
<b>I. Profil démographique</b>	<b>12</b>
1. Sexe	12
2. Age	12
3. Origine géographique	13
4. Profession	14
5. Situation familial	14
6. Couverture sanitaire	15
<b>II. Données cliniques</b>	<b>16</b>
1. Antécédents	16
2. Manifestations cliniques	18
2.1.Délai de consultation	18
2.2.Circonstances de découverte de l'atteinte oculaire	19

2.3.Aspects cliniques de l'atteinte oculaire	20
2.4.Manifestations extra oculaires	25
<b>III. Données paracliniques</b>	<b>34</b>
1. Explorations ophtalmologiques	34
1.1 Angiographie à la fluoresceine	34
1.2 Tomographie	34
1.3 Champ visuel	34
1.4 Potentiel visuel	34
1.5 Vision des couleurs	34
1.6 IRM orbito- cérébrale	35
2. Bilan inflammatoire	35
3. Bilan immunologique	36
4. Biopsie des glandes salivaires accessoires	37
5. Hémogramme	37
6. Bilan rénal	38
7. Radiographies standards articulaires	39
8. Exploration pulmonaire	40
9. Exploration neurologique	41
10. Exploration digestive	42
11. Exploration cardiaque	42
12. Autres explorations	43
<b>IV. Diagnostic retenu</b>	<b>44</b>
1. SGS Primitif	44
2. SGS Secondaire	44
<b>V. Activité de maladie</b>	<b>45</b>
<b>VI. Traitement</b>	<b>45</b>
1. Traitement symptomatique	46
2. Traitement de fond	47
<b>VII. Suivi du patient et évolution</b>	<b>49</b>
1. L'évolution oculaire	49
2. Rémission	49
3. Contrôle de la maladie	49
4. Rechute	50
5. Complications oculaires	51

6. Complications liées au traitement	51
7. Survenu d'une néoplasie	51
8. Perdue de vue	51
9. Décès	51
<b>DISCUSSION</b>	<b>53</b>
<b>I. Introduction</b>	<b>54</b>
<b>II. Historique</b>	<b>54</b>
<b>III. Epidémiologie</b>	<b>56</b>
1. Incidence et prévalence	56
2. Distribution selon le sexe	58
3. Distribution selon l'âge	58
4. Antécédents familiaux	59
<b>IV. Physiopathologie</b>	<b>60</b>
1. Facteurs génétiques	61
2. Facteurs viraux	61
3. Cellules sanguines	62
4. Anomalies de l'apoptose	63
5. Voie des interférons	63
<b>V. Expression clinique</b>	<b>64</b>
1. Délai de diagnostique	64
2. Circonstances de découverte	65
3. Manifestations oculaires	66
4. Examen ophtalmologique	73
5. Manifestations extra-oculaires	78
5.1 Signes généraux	78
5.2 Manifestations buccales	79
5.3 Manifestations ostéo-articulaires	81
5.4 Manifestations dermatologiques	82
5.5 Manifestations neurologiques	83
5.6 Manifestations respiratoires	84
5.7 Manifestations digestives	85
5.8 Manifestations musculaires	86
5.9 Manifestations cardiaques	86
5.10 Manifestations psychiatriques	86

5.11 Manifestations rénales	87
5.12 Autres manifestations	87
<b>VI. Expression paraclinique</b>	<b>88</b>
1. Exploration du syndrome sec buccal	88
2. Bilan immunologique	89
3. Bilan inflammatoire	92
4. Electrophorèse des protéines plasmatiques	93
<b>VII. Critères diagnostiques</b>	<b>94</b>
<b>VIII. Pathologies associées au SGS</b>	<b>97</b>
1. Polyarthrite rhumatoïde	97
2. Lupus	97
3. Sclérodermie	97
4. Maladies hépatiques auto-immunes	98
5. Pathologies thyroïdiennes	98
6. Spondylarthrite ankylosante	98
7. Sarcoïdose	99
<b>IX. Activité de la maladie</b>	<b>99</b>
<b>X. Prise en charge thérapeutique</b>	<b>100</b>
1. Traitement symptomatique du syndrome sec	100
2. Traitement de fond	105
<b>XI. Evolution et complications</b>	<b>110</b>
1. Evolution/ complications générales	110
2. Evolution/ complications oculaires	111
3. Complications oculaires liées au traitement	113
4. Complications générales liées au traitement	113
5. Perdues de vue	114
6. Taux de survie	114
<b>CONCLUSION</b>	<b>115</b>
<b>RESUMES</b>	<b>117</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>124</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>140</b>



# INTRODUCTION



Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une exocrinopathie auto-immune inflammatoire chronique touchant préférentiellement les glandes salivaires et lacrymales. Il se présente classiquement comme un syndrome sec essentiellement oculaire et buccal associé à un terrain dysimmunitaire marqué par la présence des anticorps antinucléaires et par un envahissement lymphocytaire des glandes salivaires et des autres glandes muqueuses de l'organisme.

Le SGS est dit, par définition, primitif lorsque le syndrome sec n'est pas associé à une autre maladie systémique. Il est qualifié de secondaire, lorsqu'il est associé à d'autres maladies systémiques telles que le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde ou les thyroïdites auto-immunes ...

Depuis les dernières décennies, la prévalence du syndrome de Gougerot ne cesse d'augmenter, sans doute en rapport avec une meilleure connaissance de la maladie mais aussi avec la variabilité des critères diagnostiques.

L'origine du syndrome de Gougerot reste à ce jour un mystère. Cependant, il résulte de plusieurs facteurs : génétiques, viraux, hormonaux et environnementaux récemment élucidés.

La sécheresse buccale et oculaire sont les premiers symptômes à survenir dans le syndrome de Gougerot ce qui traduit sa forme bénigne. Néanmoins, il existe d'autres formes plus sévères se traduisant par l'atteinte systémique qui peut être révélatrice de la maladie.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments, cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques. Le but de notre travail est d'étudier principalement les manifestations oculaires du syndrome de Gougerot et secondairement le profil épidémiologique, biologique, thérapeutique et évolutif à travers une étude rétrospective sur une période de 16 ans chez une population adulte du CHU de Marrakech.



## **MATERIEL ET METHODES**



## **I. Méthodologie :**

### **1. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective, à visée descriptive réalisée à partir de dossiers des patients suivis pour le syndrome de Gougerot Sjogren, sur une période de 16 ans, allant de 2004 à 2020.

### **2. Lieu d'étude :**

L'étude s'est déroulée au sein du service de médecine interne du CHU Mohammed VI de Marrakech.

### **3. Durée d'étude :**

L'étude s'est étalée sur une période de 16 ans (de 2004 à 2020).

### **4. Critères d'inclusion :**

Nous avons exploité les dossiers médicaux des patients suivis au sein de notre service durant cette période. Nous avons colligé 177 dossiers dont 120 répondent aux critères d'inclusion.

Le diagnostic de SGS a été posé sur la présence d'au moins quatre des six critères avec au moins le critère 5 ou 6 du groupe de consensus américano-européen (AECG) 2002 (Annexe 1).

Les données cliniques, paracliniques et thérapeutiques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients, à l'aide d'une fiche d'exploitation (Annexe 1), tout en respectant la confidentialité des dossiers.

### **5. Critères d'exclusion :**

Les patients exclus de l'étude sont des patients :

- Ne répondant pas aux critères diagnostiques du SGS,

- Dont les dossiers cliniques sont inexploitablement,
- Agés ayant un syndrome sec sans critère de SGS,
- Ayant un syndrome sec d'origine iatrogène,
- Ayant comme antécédent :
  - o Irradiation cervico-faciale,
  - o Infection par le VHC ou le VIH,
  - o Lymphome préexistant,
  - o Réaction du greffon contre l'hôte,
  - o Traitements anticholinergiques ou une prise d'anorexigène.

## **II. Paramètres étudiés :**

Le recueil des données cliniques des patients a été fait à l'aide d'un questionnaire (annexe 1) comportant les données suivantes :

### **1. Données sociodémographiques :**

- Sexe
- Âge
- Origine géographique
- Profession
- Statut familial
- Couverture sociale

**2. Antécédents :**

- Antécédents personnels de maladie auto-immune
- Prise médicamenteuse
- Infection virale
- Antécédents gynéco-obstétricaux
- Antécédents chirurgicaux
- Antécédents toxico-allergiques
- Antécédents familiaux de maladie de système

**3. Données cliniques :**

- Circonstances de découverte
- Début des symptômes
- Signes fonctionnels :
  - Manifestations oculaires
  - Signes généraux
  - Manifestations buccales
  - Manifestations ostéoarticulaires
  - Manifestations respiratoires
  - Manifestations musculaires
  - Manifestations rénales
  - Manifestations neurologiques
  - Manifestations psychiatriques

- o Manifestations digestives
- o Manifestations cardiaques
- o Autres manifestations
- Examen clinique :
  - o Examen ophtalmologique :
    - Mesure de l'acuité visuelle
    - Test de schirmer
    - BUT
    - Examen de la surface oculaire
    - Examen de la chambre antérieure
    - Examen du segment postérieur
  - o Examen cutané muqueux
  - o Examen ostéoarticulaire
  - o Examen pleuro pulmonaire
  - o Examen neurologique
  - o Examen cardio vasculaire
  - o Autres appareils

#### **4. Données paracliniques :**

##### **4.1. Bilan inflammatoire :**

- Vitesse de sédimentation (VS)
- Protéine C réactive (CRP)
- Électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP)

**4.2. Bilan Immunologique :**

- Anticorps antinucléaires (AAN) :
- déterminés par immunofluorescence indirecte,
- Anticorps anti-ADN natifs : déterminés par dosage radio-immunologique ou par immunofluorescence indirecte,
- Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles : incluant Ro (SSA), La (SSB) et SM, sont détectés par l'immunoélectrophorèse,
- Anticorps anticardiolipines (ACL) sont mesurés par la méthode Elisa,
- Anticorps anti-B2-Glycoprotéines : déterminés par immunofluorescence,
- Recherche du FR est réalisée grâce à une technique d'agglutination (latex et Waaler Rose),
- Recherche d'autres auto-AC selon les manifestations cliniques des patients, moyennant des méthodes du laboratoire adaptées.

**4.3. Numération formule sanguine (NFS) + taux de plaquettes :**

**4.4. Bilan rénal :**

- Fonction rénale : créatinine, urée
- Protéinurie de 24h
- L'analyse de la ponction biopsie rénale (PBR) en cas de présence d'une atteinte rénale.

**4.5. Imagerie :**

- Radiographies standards : thorax, poignet, cheville, genou ...
- Echographies : cardiaque, abdominale ...
- Ostéodensitométrie
- Scanner, IRM en fonction des signes cliniques.

**4.6. Explorations ophtalmologiques :**

- Angiographie rétinienne
- OCT maculaire
- Potentiel évoqué visuel
- Vision des couleurs
- IRM orbito cérébrale

**4.7. Autres explorations :**

**5. Modalités thérapeutiques :**

Nous avons analysé les différentes thérapeutiques adoptées

**5.1 Traitement symptomatique :**

- Traitement de la xérophtalmie :
  - ◆ Larmes artificielles
  - ◆ Gels lacrymaux
  - ◆ Collyres sécrétagogues
- Traitement de la xérostomie :
  - ◆ Sécrétagogues salivaires

**5.2 Traitement de fond :**

- Antipaludéens de synthèse : Mode d'administration, posologie, durée
- Corticothérapie : Mode d'administration, posologie, durée
- Immunosuppresseurs :
  - o Cyclophosphamide : Mode d'administration, posologie, durée
  - o Azathioprine : Mode d'administration, posologie, durée
  - o Méthotrexate : Mode d'administration, posologie, durée

- Biothérapie :
  - o Anti-TNF alpha : Mode d'administration, posologie, durée
  - o Rituximab : Mode d'administration, posologie, durée
  - o Tocilizumab : Mode d'administration, posologie, durée
- Autres traitements.

## **6. Evolution :**

En termes d'évolution de la maladie nous avons défini :

- Une rémission complète par la disparition des signes cliniques et biologiques,
- Une rémission partielle par une régression incomplète des signes cliniques et/ou biologiques,
- Une rechute par une réapparition des signes cliniques après une rémission complète ou partielle.

## **III. Analyse statistique des données :**

Les données recueillies ont été saisies sur le logiciel Excel 2019.

Nous avons procédé à une analyse descriptive univariée des caractéristiques socio-démographiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des patients en utilisant des pourcentages et des moyennes : les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage, alors que les résultats des variables quantitatives sont exprimés en moyenne avec écart-type.

## **IV. Aspects éthiques :**

L'étude a été réalisée après l'obtention de l'autorisation du comité de thèse de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech. L'anonymat et la confidentialité des informations des patients ont été respectés lors du recueil des données.



## **RESULTATS**



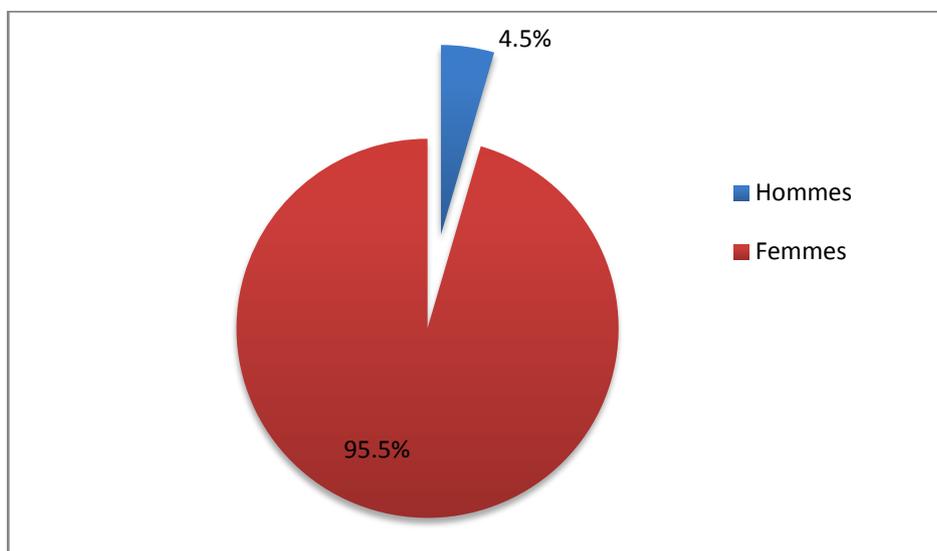
## **I. Profil démographique :**

Nous avons inclus dans notre étude 120 patients suivis pour le syndrome de Gougerot Sjögren au service de médecine interne de l'hôpital Mohammed VI de Marrakech.

Notre étude a recensé 109 patients présentant des manifestations oculaires parmi 120 cas de SGS.

### **1. Sexe :**

Dans notre série on note une prédominance féminine avec 104 cas de femmes (95,5%) et 5 de sexe masculin(4,5%), avec un sexe ratio F/H de 20.8 (Figure 1).



**Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe**

### **2. Âge :**

La moyenne d'âge de nos patients au moment du diagnostic était de  $48,74 \pm 12$  ans avec des extrêmes allant de 15 ans à 74 ans. Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 6 tranches d'âge. La catégorie la plus concernée était celle dont la tranche d'âge est comprise entre 45 ans et 54 ans et qui représente 36% des cas, par la tranche d'âge de 55 ans à 64 ans avec un pourcentage de 25,5%. (Figure 2).

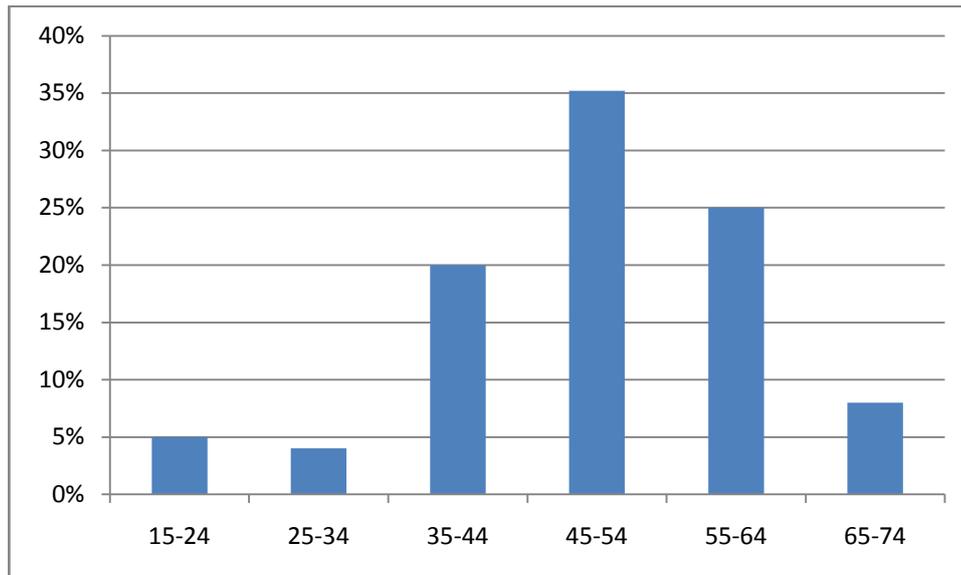


Figure 2 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge

### 3. Origine géographique :

La majorité des patients (78,1%) était originaire de la région de Marrakech-Safi, le reste des patients relevait des villes du centre et du sud du Maroc. (Figure 3).

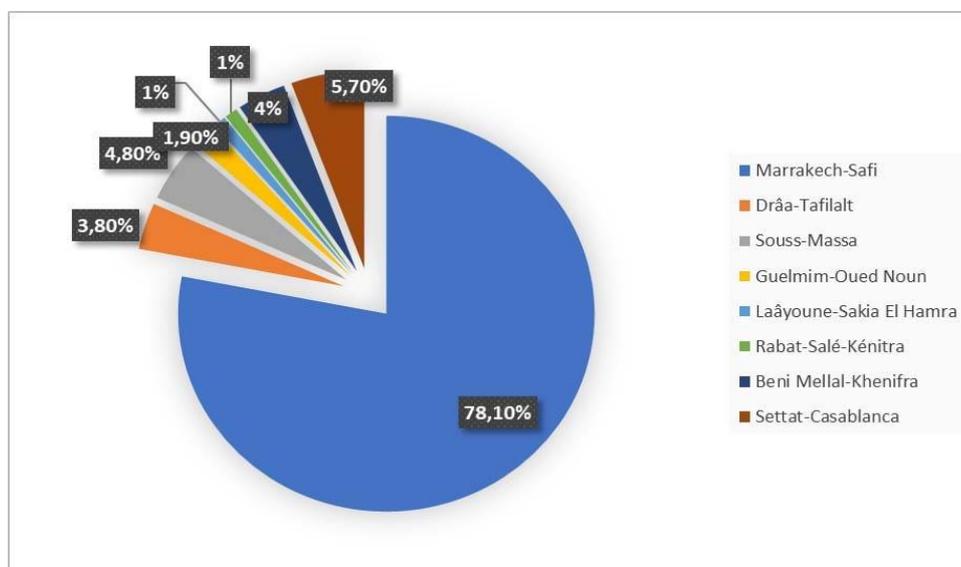


Figure 3 : Répartition des patients selon la distribution géographique.

#### **4. Profession :**

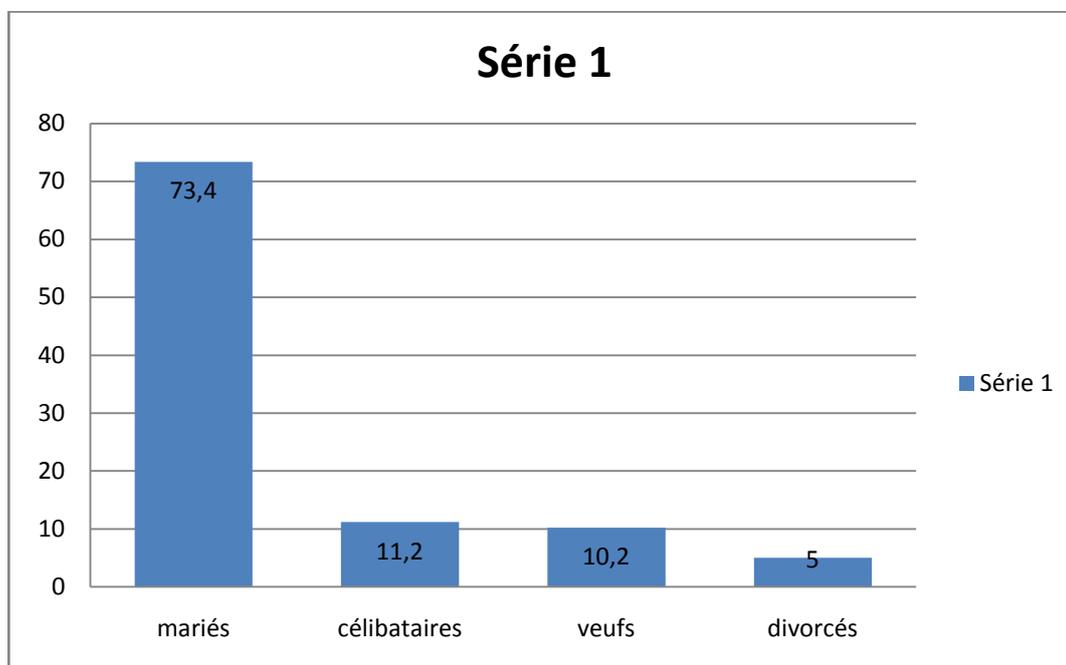
Parmi les 80 patients dont la profession a été documentée, 68 cas soit 85% des patients étaient sans activité professionnelle, tandis que 12 patients soit 15% de la population étaient en activité. (Tableau I)

**Tableau I : Distribution de la population selon les catégories professionnelles.**

Catégorie professionnelle	Nombre de cas	Pourcentage%
Sans activité professionnelle	68	85%
En activité professionnelle	12	15%

#### **5. Situation familiale :**

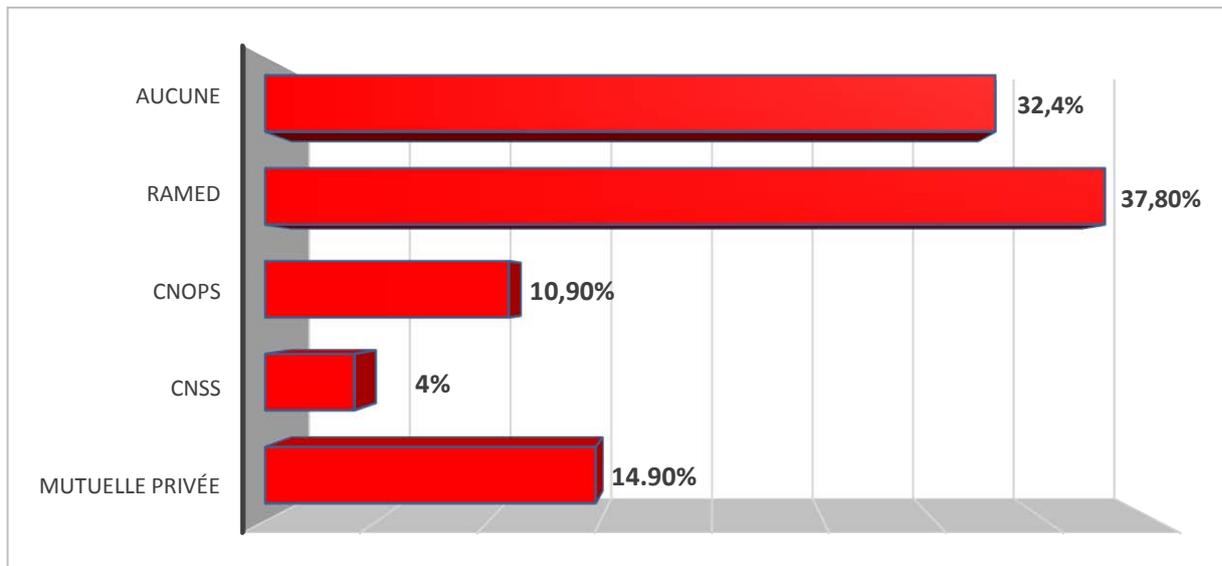
Chez les 98 cas (89,9%) dont la situation familiale a été précisée, 73,4% (n=72) étaient mariés, 11,2% (n=11) étaient célibataires, 10,2% (n=10) étaient veufs et 5% (n=5) étaient divorcés (Figure 4).



**Figure 4 : Répartition des patients selon le statut marital.**

## **6. Couverture sanitaire :**

Parmi les 99 patients dont la couverture sanitaire a été documentée, 67 cas (67,6%) avaient une couverture sociale dominée par le RAMED (37,8%), tandis que 32 patients soit 32,4% ne bénéficiaient d'aucune couverture médicale (Figure 5).



**Figure 5 : Répartition des patients selon la couverture médicale**

## II. Données cliniques :

### 1. Antécédents :

#### 1.1. Personnels :

- **Médicaux :**

L'association du SGS à d'autres affections auto-immunes était observée chez 40 cas (36,7%) (tableau II )

**Tableau II : Les différentes pathologies auto-immunes associés au SGS chez nos patients.**

Maladie auto-immune	Nombre de cas	Pourcentage%
PR	13	32,5%
LES	12	30%
SCS	4	10%
Syndrome de SHARP	2	5%
SPA	2	5%
Thyroïdite auto-immune	2	5%
Sarcoïdose	2	5%
CBP	1	2,5%
Dermatomyosite	1	2,5%
Hépatite auto-immune	1	2,5%

Infection virale :8 cas [2 cas de HVB, 2cas de VZV , 2cas de EBV et 2 cas de CMV]

Aucun patient n'a présenté d'infection à HVC ni au VIH].

Prise médicamenteuse : 59 cas (54,1%) : [26 cas sous corticothérapie, 17 cas sous immunosuppresseur, 9 cas sous inhibiteur calciques, 4 cas sous Levothyrox, 3 sous APS]

Les autres antécédents personnels relevés chez les patients sont répartis comme suit

(tableau III).

**Tableau III : Répartition des patients selon les antécédents médicaux.**

Types d'antécédents	Nombre de cas	Pourcentage%
HTA	14	12,8%
Diabète	9	8,2%
Goitre diffus	5	4,5%
Sinusite	5	4,5%
Asthme	4	3,6%
Cardiopathie ischémique	4	3,6%
Tuberculose pulmonaire	1	0,9%

- **Chirurgicaux :**

20 patients avaient des antécédents chirurgicaux soit (18,3%) : chirurgie viscérale (n=10), chirurgie ORL (n=5), chirurgie oculaire (n=2), chirurgie orthopédique (n=3).

- **Gynéco-obsétricaux :**

- o Ménopause précoce : 3 cas (2,7%)
- o Avortements : 17cas (15,6%).
- o Chirurgie gynécologique 14 cas (12,8%).

- **Toxico-allergiques :**

- o Deux patients souffraient de tabagisme passif soit 1,8%.
- o Sept patients sont allergiques au pollen.

**1.2. Familiaux :**

Sept patients ont rapporté des antécédents de maladies auto-immunes chez les apparentés de premier degré notamment :

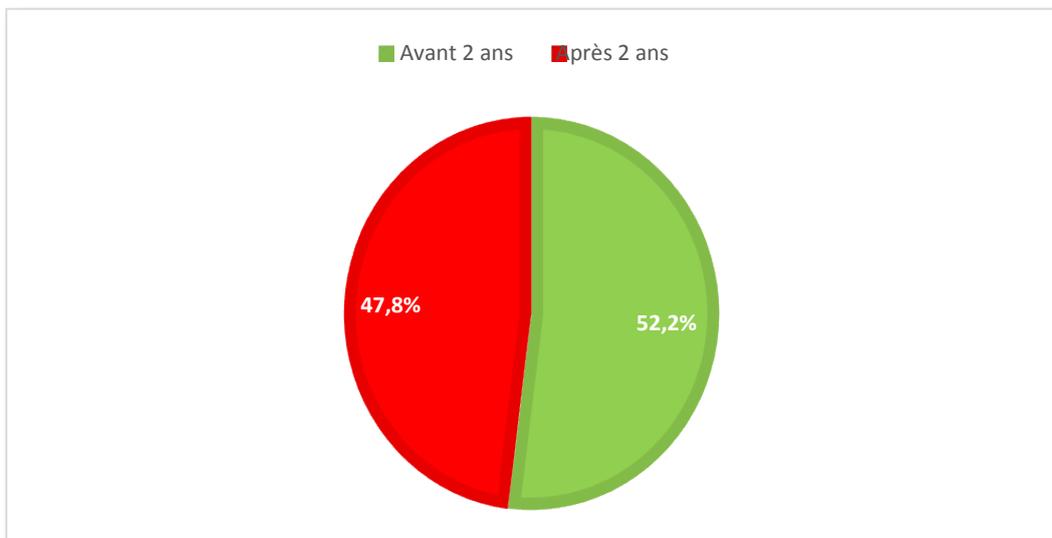
- Deux cas de LES.
- Deux cas de Neuro-Behçet avec décès.
- Un cas de rhumatisme inflammatoire chronique.
- Un cas de myasthénie auto-immune.
- Un cas de thyroïdite auto-immune.

## **2. Manifestations cliniques :**

### **2.1. Délai de consultation :**

La durée moyenne d'évolution avant la première consultation était de 32,45 mois avec des délais variant de 3 mois à 240 mois.

Plus de la moitié des cas soit 52,2% ont consulté au minimum 2 ans après l'apparition des signes cliniques(Figure 6).



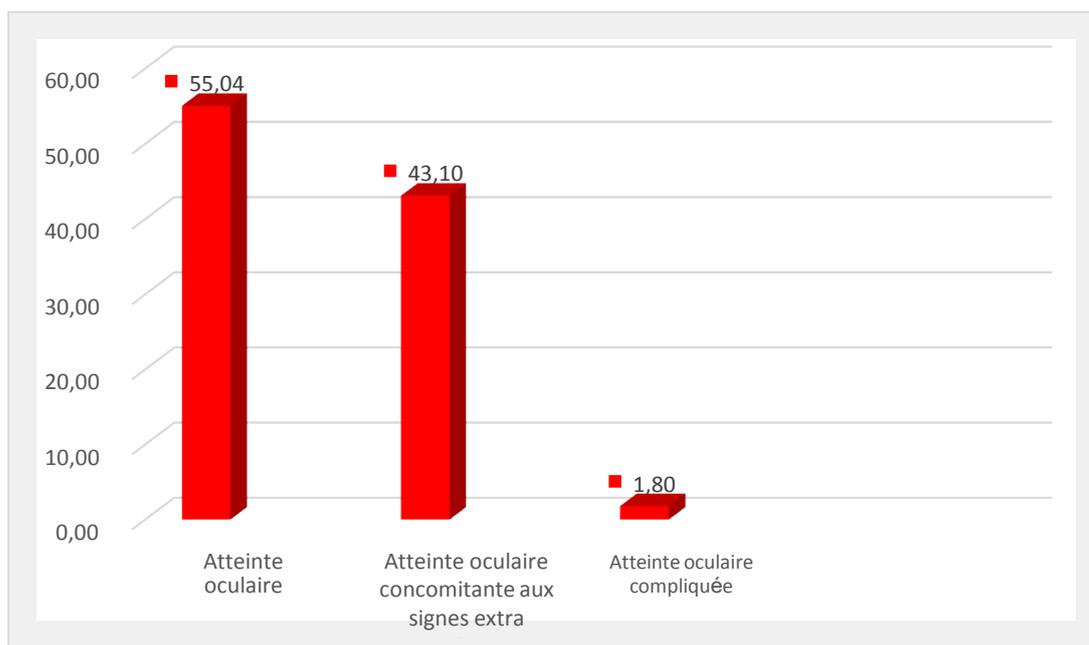
**Figure 6 : Répartition des cas selon le délai diagnostique.**

**2.2. Circonstances de découverte de l' atteinte oculaire:**

Les circonstances de découverte de l'atteinte oculaire au cours du syndrome de Gougerot varient en fonction du moment de l'apparition de la première manifestation ophtalmologique, chez certains patients l'atteinte oculaire est révélatrice de la maladie, chez d'autres, elle est concomitante aux signes extra oculaires. On retrouve également des atteintes oculaires compliquées chez certains patients. (Tableau IV) (Figure 7).

**Tableau IV : Les circonstances de découverte de l'atteinte oculaire au cours du SGS dans notre série**

Circonstance de découverte	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Atteinte oculaire révélatrice	60	55,04%
Atteinte oculaire concomitante aux signes extra oculaires	47	43,1%
Atteinte oculaire compliquée	2	1,8%



**Figure 7 : Répartition des cas selon les circonstances de découverte de l'atteinte oculaire au cours du SGS**

**2.3. Aspects cliniques de l'atteinte oculaire :**

**a. Symptômes oculaires :**

La sécheresse oculaire de plus de 3 mois est la manifestation dominante puisqu'elle est retrouvée chez 109 patients soit 100%, suivie d'une baisse de l'acuité visuelle chez 21 patients soit 19,2%, une sensation de sable dans les yeux chez 19 patients (17,4%), et une hyperhémie conjonctivale chez 12 patients (11%).

Les fréquences cumulées des signes oculaires retrouvés sont résumées dans le tableau V.

**Tableau V: Répartition des manifestations oculaires chez les patients**

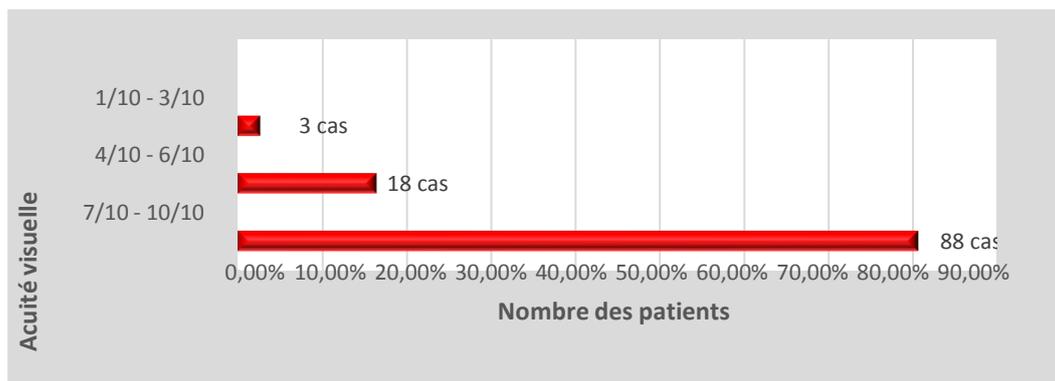
<b>Manifestation oculaire</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Sécheresse oculaire de plus de 3 mois</b>	109	100%
<b>Baisse de l'acuité visuelle</b>	21	19,2%
<b>Sensation de sable dans les yeux</b>	19	17,4%
<b>Hyperhémie conjonctival</b>	12	11%
<b>Sensation de voile dans les yeux</b>	5	4,5%
<b>Photophobie</b>	4	3,6%
<b>Prurit oculaire</b>	3	2,7%
<b>Douleur oculaire</b>	3	2,7%
<b>Sensation de brûlure ou de cuisson oculaire</b>	2	1,8%
<b>Larmoiement</b>	1	0,9%
<b>Sécrétions oculaires adhérentes</b>	1	0,9%
<b>Paupières collées le matin au réveil</b>	1	0,9%

***b. Examen ophtalmologique :***

***b.1. Acuité visuelle :***

La majorité des patients avaient une acuité visuelle conservée au moment du diagnostic.

- 88 cas soit (80,7%) présentaient une AV entre 7/10 -10/10
- 18 cas soit (16,5) présentaient une AV entre 4/10-6/10
- 3 cas soit (2,7) présentaient une AV entre 1/10-3/10



**Figure 8: Répartition des patients en fonction de l'AV initiale avant le traitement selon les cas.**

***b.2. Test de Schirmer :***

Le test de schirmer, témoin de l'hyposécrétion lacrymale, a été réalisé chez tous les patients, il était positif dans 100% (n=109) dont 77 (70,7%) avaient un SGSp et 32 (29,3%) avaient un SGSs avec des valeurs variables allant de 2 à 5 millimètres.

***b.3. Le BUT :***

Le Break up time, réalisé chez 58 patients, était anormal chez 34 patients (58,6%) avec des valeurs variables allant de 3 à 8 secondes (la valeur normale du BUT étant supérieure à 10 secondes).

***b.4. Examen de la surface oculaire :***

Un examen minutieux et complet de la surface oculaire a permis d'objectiver une prédominance de kératite ponctuée superficielle chez 41 cas soit (37,6%), 2 cas de kératite en bandelette soit (1,8%), 2 cas d'épisclérite dont l'une était unilatérale et l'autre bilatérale, un cas de sclérite antérieure nodulaire unilatérale, et 2 cas d'ulcération cornéenne unilatérale.

***b.5. Examen de la chambre antérieure:***

L'examen à la lampe à fente a montré au niveau du segment antérieur une prédominance de l'hyperhémie conjonctivale chez 12 cas soit (11%), un Tyndall bilatéral chez 1 cas soit (0,9%) et aucun cas d'hypopion ou d'hyphéma dans notre série. (Tableau VI)

**Tableau VI : Répartition des éléments retrouvés à l'examen à lampe à fente du segment antérieur**

Segment antérieur	OD	OG
Hyperhémie conjonctivale	4	8
Tyndall CA	1	1
Hypopion CA	0	0
Fibrine	0	0
Hyphéma	0	0

***b.6. Examen du segment postérieur :***

L'examen du segment postérieur par l'examen à la lampe à fente et le fond d'œil a montré l'existence d'une uvéite dans 4 cas soit (3,6%), une névrite optique chez 3 cas soit (2,7%) et une occlusion de la veine centrale de la rétine chez une patiente. (Tableau VII)

**Tableau VI : Répartition des éléments retrouvés au FO à l'examen du segment postérieur**

Type de l'atteinte	Nombre de cas	Pourcentage (%)
<b>Uvéite :</b>		
- Antérieur	1	0,9%
- Postérieur	2	1,8%
- Intermédiaire	1	0,9%
Névrite optique	3	2,7%
Occlusion de la veine centrale de la rétine	1	0,9%

- **L'uvéite :**

L'uvéite était présente dans 4 cas (3,6%).

- La localisation uni / bilatérale de l'uvéite :

La localisation de l'uvéite était unilatérale chez les 4 patients.

- Le type anatomique de l'uvéite :

L'uvéite postérieure était la localisation la plus fréquente dans notre série, elle représente 1/2 (soit 50%) des uvéites rapportées, la localisation intermédiaire était présente dans un seul cas (soit 25%).

Un seul cas d'uvéite antérieur a été retrouvé chez nos patients.

- L'acuité visuelle des uvéites :

- ❖ Uvéite postérieure de l'OD :

Œil droit : AV 2,8 / 10

Œil gauche : AV 6 / 10

- ❖ Uvéite postérieure de l'OG :

Acuité visuelle non précisée

- ❖ Uvéite intermédiaire de l'OD :

Œil droit : 7 / 10

Œil gauche : 9 / 10

- ❖ Uvéite antérieure de l'œil gauche :

Œil droit : 7 / 10

Œil gauche : 6 / 10

- **Névrite optique :**

La névrite optique a été notée chez 3 cas soit (2,7%) des patients. Elle était dans les 3 cas bilatérale et démyélinisante prédominant à gauche.

L'acuité visuelle dans les névrites optiques est comme suit :

**Tableau VIII : L'acuité visuelle des différents cas de névrite optique**

Type	AV	
	OD	OG
Névrite optique (1)	8/10	(PL +)
Névrite optique (2)	10/10	10/10
Névrite optique (3)	7/10	(PL +)

A savoir que le deuxième cas de névrite optique a été découvert lors d'une IRM orbito-cérébrale faite à l'occasion de céphalées et douleurs oculaires.

- **Occlusion de la veine centrale de la rétine :**

Un seul cas soit (0.9%) présentait une occlusion de la veine centrale de la rétine avec une acuité visuelle de 8/10.

Tableau IX : Tableau récapitulatif des différentes atteintes oculaire retrouvées dans notre série

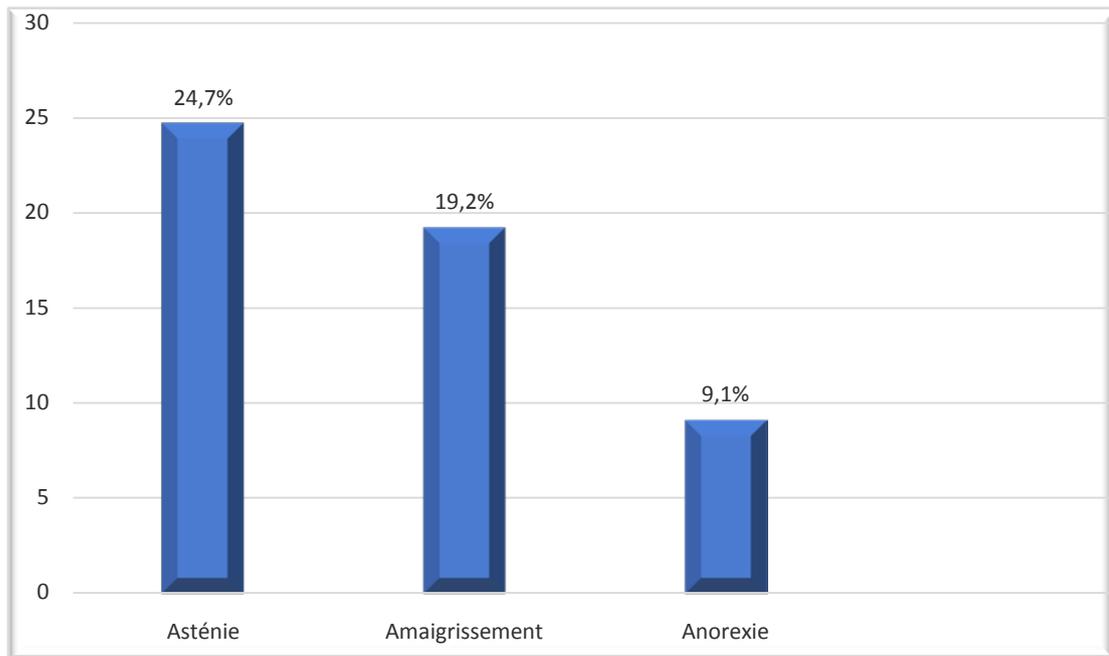
Atteinte oculaire	Nombre de cas	Pourcentage%
Hyposécrétion lacrymale	109	100%
Kératite sèche	43	39,4%
Hyperhémie conjonctivale	12	11%
Névrite optique	3	2,7%
Episclérite	2	1,8%
Uvéite postérieur	2	1,8%
Ulcération cornéenne	2	1,8%
Sclérite antérieur nodulaire	1	0,9%
Occlusion de la veine centrale de la rétine	1	0,9%
Uvéite intermédiaire	1	0,9%
Uvéite antérieur	1	0,9%

**2.4. Les manifestations extra oculaires:**

*a. Signes généraux :*

Les signes généraux étaient notés chez 35 patients, soit 32,1%. L'asthénie a été rapportée chez 27 patients (24,7%). L'amaigrissement était retrouvé chez 21 patients (19,2%) et l'anorexie chez 10 patients (9,1%),

Plusieurs signes peuvent être présents chez le même patient. (Figure 9)



**Figure 9 : Répartition des signes généraux dans notre série**

***b. Manifestations buccales :***

Les manifestations buccales étaient présentes chez 102 patients (soit 93,5%).

Elles étaient dominées par la sécheresse buccale de plus de 3 mois présente chez 100 patients soit 91,7%, suivis par la parotidomégalie chez 9 patients (8,2%) qui est bilatérale dans 77,8% (n=7) des cas et unilatérale dans 22,2% (n=2). Les autres manifestations étaient présentes à des proportions plus faibles. (Tableau X)

Le Tableau X montre les différents types d'atteintes buccales.

**Tableau X : Répartition des manifestations buccales chez les patients**

Manifestations buccales	Nombre de cas	Pourcentage%
Sécheresse buccale de plus de 3 mois	100	91,7%
Parotidomégalie	9	8,2%
Caries récidivantes	7	6,4%
Langue sèche	6	5,5%
Dysgueusie	3	2,7%
Trouble de l'élocution	2	1,8%
Infections buccales à répétition	2	1,8%
Déchaussement dentaire	1	0,9%
Mauvais ajustement des prothèses dentaires	1	0,9%

*c. Manifestations ostéoarticulaires :*

Les manifestations ostéoarticulaires étaient présentes chez 81 patients soit 74,3%.

Les polyarthralgies de type inflammatoire étaient les manifestations dominantes puisqu'elles étaient présentes chez 77 patients soit (70,6%) touchant les grosses et petites articulations (genou, coude, main, hanche...). Cependant, l'arthrite était présente chez 4 patients (3,6%) touchant essentiellement la cheville. La répartition des types d'articulations atteintes est rapportée dans (le tableau XI). À noter que certains patients présentaient des symptômes multiples.

Tableau XI : Répartition des types d'articulations atteintes dans notre série.

Manifestations articulaires	Arthralgies	Arthrites
Genou	46	1
Poignet	30	1
Cheville	32	2
Coude	34	0
IPP	26	0
Epaule	22	0
Hanche	27	0
Sacro-iliaque	14	0
IPD	14	0
MCP	13	0

*d. Manifestations dermatologiques :*

Sur 109 malades recensés, 40 (36,7%) avaient développé des manifestations dermatologiques. Les manifestations cutané-muqueuses étaient dominées par la photosensibilité (30%) suivie par la peau sèche (27,5%), la chute de cheveux (25%), l'alopecie (25%), le phénomène de Raynaud (17,5%) et le purpura (7,5%).

Les fréquences cumulées de la totalité des signes cliniques cutané-muqueux retrouvés sont résumées dans le tableau XII.

Tableau XII : Répartition des cas selon les principales manifestations dermatologiques.

Atteinte cutanéomuqueuse	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Photosensibilité	12	30%
Chute de cheveux	10	25%
Peau sèche	11	27,5%
Alopécie	10	25%
Sclérodactylie	6	15%
Phénomène de Raynaud	7	17,5%
Erythème malaire	7	17,5%
Aspect lifté du visage	3	7,5%
Purpura	3	7,5%
Lésion érosive des muqueuses	3	7,5%
Erythème noueux	2	5%
Nodules	2	5%
Livedo	1	2,5%

*e. Manifestations neurologiques :*

Elles sont retrouvées chez 38 malades soit (34,8%). La neuropathie périphérique était la manifestation la plus fréquente, retrouvée chez 22 patients (57,9%) (Figure 11), les autres types de manifestations neurologiques sont mentionnés dans le tableau XII I .

Tableau XIII : Répartition des signes neurologiques chez les patients de notre série.

Manifestations neurologiques	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Neuropathie périphérique	22	57,9%
Céphalées chroniques	8	21%
Syndrome tétrapyramidal	4	10,5%
Convulsions	2	5,2%
Vertige	1	2,6%
Névrалgie du nerf facial	1	2,6%

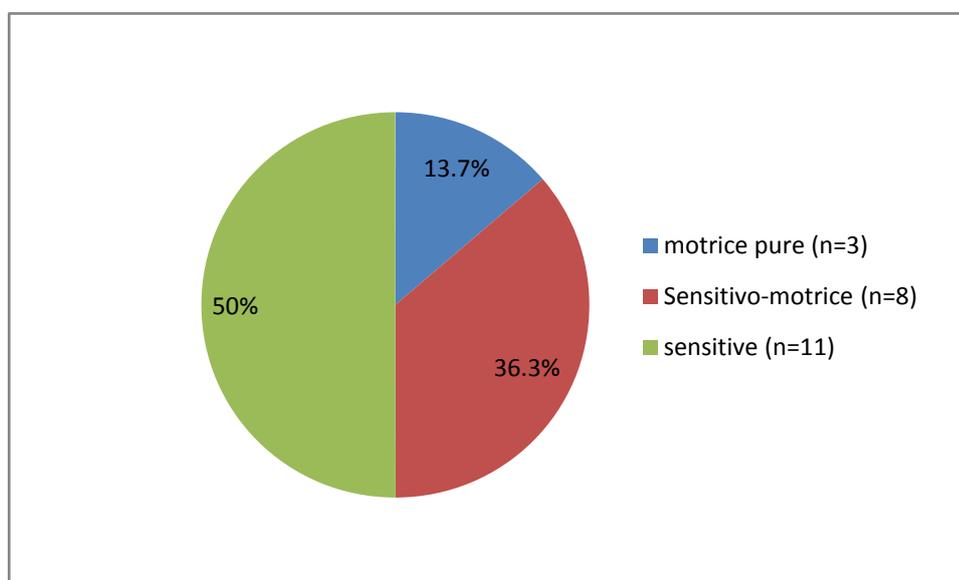


Figure 10 : Répartition des différents types de neuropathie périphérique selon les cas.

*f. Manifestations respiratoires :*

Elles étaient notées chez 32 cas, soit 29,3%, se manifestant cliniquement par une dyspnée dans 78,1% des cas, une toux dans 59,3% des cas, une douleur thoracique dans 12,5% des cas et des hémoptysies dans 3,1% des cas. Nous avons noté un syndrome d'épanchement pleural dans 6,2% des cas. (Tableau XIV).

Tableau XIV: Répartition des patients selon les signes pleuropulmonaires.(n=32)

Signes pleuro pulmonaires	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Dyspnée	25	78,1%
Toux	19	59,3%
Douleur thoracique	4	12,5%
Syndrome d'épanchement pleural	2	6,2%
Hémoptysie	1	3,1%

*g. Manifestations digestives :*

L'atteinte digestive a été notée dans 17,4% des cas (19 patients). Les différents types d'atteintes observées étaient :(Figure 12) :

- Douleurs abdominales diffuses (dans 12 cas, soit 63,1%)
- Constipation (dans 4 cas, soit 21,1%)
- Hépatomégalie (dans 2 cas, soit 10,5%)
- Dysphagie (dans un cas, soit 5,3%)

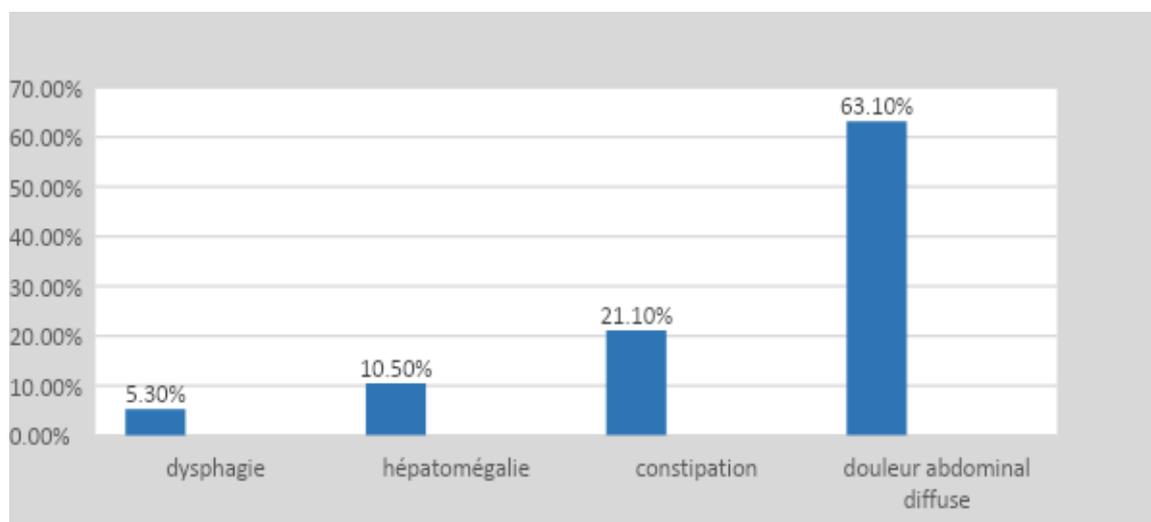


Figure 11 : Répartition des patients selon les différents types d'atteinte digestive (n=19).

***h. Manifestations musculaires :***

L'atteinte musculaire était présente chez 15 des patients soit 13,7%. Les fibromyalgies sont rapportées chez 13,7% des cas, et un déficit musculaire segmentaire est noté dans 1,3% des cas.

***i. Manifestations cardiaques :***

L'atteinte cardiaque est survenue chez 8 patients (7,3%). Les signes cliniques étaient dominés par des palpitations dans 3 cas (37,5%), un assourdissement des bruits cardiaques chez 2 patients (25%), un souffle diastolique chez 2 patients (25%) et des signes d'insuffisance cardiaque droite chez 1 patiente (12,5%).

***j. Manifestations psychiatriques :***

Les manifestations psychiatriques étaient présentes chez 8 patients (7,3%), dominées par la dépression dans 5 cas (62,5%) suivis par l'association de trouble dépressif et trouble anxieux chez 2 cas (25%). L'anxiété a été retrouvée chez 1 patiente (12,5%).

***k. Manifestations rénales :***

L'atteinte rénale concerne 6,4% de nos patientes (n=7). Le syndrome œdémateux est présent dans 42,8% des cas (n=3). La protéinurie à la BU est présente dans 85,7% des cas (n=6). L'HTA est présente dans 14,2% des cas (n=1).

Les fréquences cumulées des signes cliniques rénaux sont résumées dans le tableau XV

**Tableau XV : Répartition des patients selon les signes cliniques rénaux**

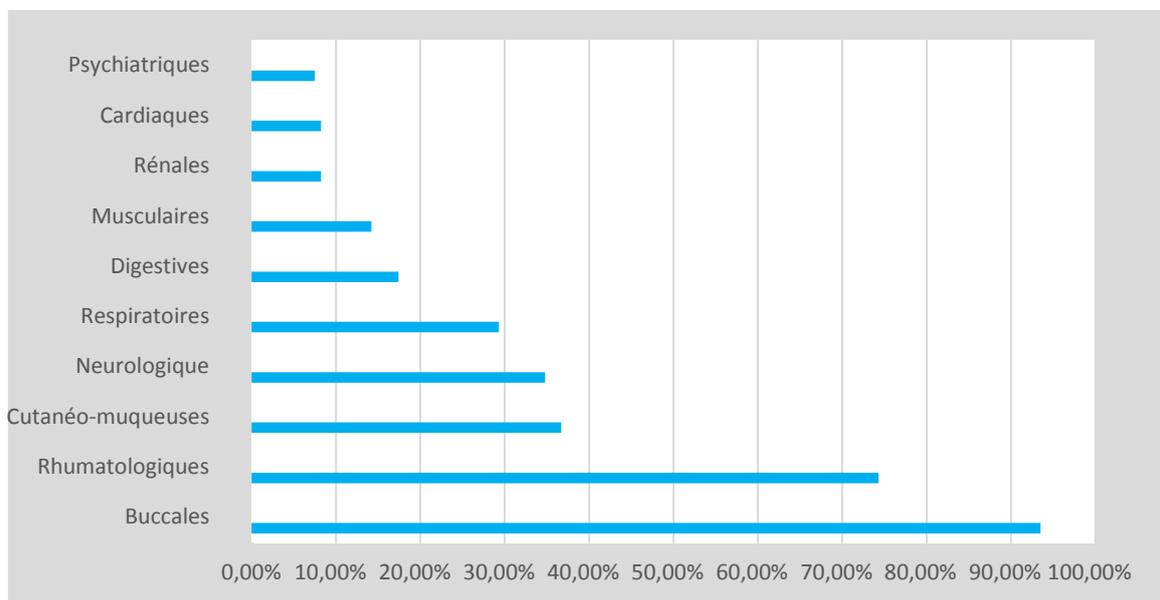
Atteinte rénale	Nombre de cas	Pourcentage(%)
Syndrome œdémateux	3	42,8%
Protéinurie à la BU	6	85,7%
HTA	1	14,2%

*1. Autres manifestations :*

Diverses autres manifestations cliniques ont été retrouvées chez 10 patients (9,1%).

**Tableau XVI: Fréquence des autres manifestations cliniques selon les cas.**

<b>Autres manifestations cliniques</b>	<b>Nombre de cas</b>
<b>Baisse de l'audition</b>	5
<b>Goitre</b>	4
<b>Xérorhinie</b>	1



**Figure 12 : Répartition des différentes manifestations extra ophtalmologiques dans notre série.**

### **III. Données paracliniques :**

#### **1. Explorations ophtalmologiques :**

##### **1.1. L'angiographie à la fluorescéine :**

L'examen a été réalisé chez 3 patients (2,7%), il a mis en évidence une occlusion de la veine centrale de la rétine dans 1 cas, un œdème maculaire dans 1 cas et une atrophie du nerf optique dans un cas.

##### **1.2. Tomographie par cohérence optique :**

La tomographie par cohérence optique a été réalisée chez 21 patients (19,2%) dans le cadre du bilan pré thérapeutique et du suivi du traitement, afin de détecter une maculopathie chez les patients à risque. Cet examen était normal chez la majorité des patients, cependant il a visualisé un œdème maculaire cystoïde chez 1 patient (4,7%).

##### **1.3. Champ visuel :**

Le champ visuel a été réalisé 232 fois chez nos patients au cours du suivi thérapeutique. Il était normal chez 58 cas (53%), il a montré un déficit unilatéral chez 21 cas (41.1%), un déficit bilatéral chez 26 cas (51%) et un scotome chez 4 cas (7,8%).

##### **1.4. Potentiels évoqués visuels :**

Ils ont été réalisés chez 2 patients soit (1,8%) montrant dans les 2 cas une neuropathie optique bilatérale démyélinisante prédominante à gauche. Le potentiel évoqué visuel n'a pas été réalisé pour le troisième cas de névrite optique.

##### **1.5. Vision des couleurs :**

L'examen a été réalisé 2 fois chez 2 patients devant des tableaux de baisse de l'acuité visuelle brutale. Il est revenu normal : pas de dyschromatopsie d'axe rouge-vert.

**1.6. IRM orbito-cérébrale :**

L'IRM orbito cérébrale a été réalisée chez 2 patients, était normal dans 1 cas et révélant une anomalie chez un patient : Produit de contraste en rail de la gaine du nerf optique gauche avec anomalie du signal du nerf dans sa portion apicale. Le 3ème cas de névrite optique n'a pas réalisé d'IRM orbito-cérébrale

**2. Bilan inflammatoire :**

Le syndrome inflammatoires était observé chez 91 patients (83,4%).

Le bilan inflammatoires avait montré une élévation de la vitesse de sédimentation dans 79,1% des cas : supérieure à 50 mm à la première heure dans 58,3% (n=42) et supérieure à 100 mm à la première heure dans 41,6% des cas (n= 30).

La protéine C réactive dosée chez 95 patients était positive dans 50 cas (52,6%).

L'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) a été pratiquée chez 71 patients. Elle était normale dans 35 cas. Cependant, elle a objectivé une hypergammaglobulinémie polyclonale isolée dans 23 cas (32,4%) et une hyperBéta2globulinémie isolée dans 8 cas (11,2%) (Tableau XVII). A noter que 5 patients présentaient des profils de l'EPP sérique associées (Hypergammaglobulinémie polyclonale et hyperBéta2globulinémie).

**Tableau XVII : Résultats de l'EPP sérique chez nos patients (n=71)**

Résultats	Nombre de cas	Pourcentage
Hypergammaglobulinémie polyclonale	23	32,4%
HyperBéta2globulinémie	8	11,2%
Normale	35	49,2%

### **3. Bilan immunologique :**

La recherche des AAN a été faite, chez 94 patients, elle était positive chez 56 d'entre eux (59,5%).

Les AC anti SSA, recherchés chez 81 patients, étaient positifs chez 37 d'entre eux (45,6%). Les AC anti SSB, recherchés chez 81 patients, étaient positifs dans 16 cas (19,7%).

Les anticorps anti-ADN natifs étaient positifs chez 10 patients (15,3%) et les anti-Sm chez 5 patients (8,6%)

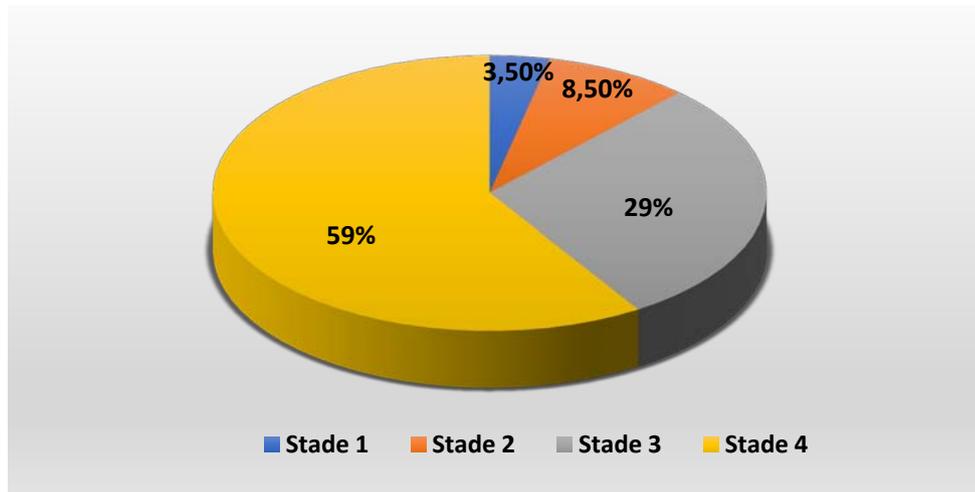
Les anticardiolipines étaient positive chez 1 patiente (6,2%), les anti-B2GP1 chez 2 patientes (13,3%). Les AC anti CCP, étaient positifs dans 8 cas (20,5%). Les facteurs rhumatoïdes (FR), recherchés chez 32 patients, étaient positifs chez 11 d'entre eux (34,3%) (Tableau XVIII).

**Tableau XVIII : Répartition des patientes selon les anomalies immunologiques.**

<b>Bilan immunologique</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Ac antinucléaires</b>	56	59,5%
<b>Ac anti-SSA</b>	37	45,6%
<b>Ac anti-SSB</b>	16	19,7%
<b>Ac anti-Sm</b>	5	8,6%
<b>Ac anti-ADN natifs</b>	10	15,3%
<b>Ac anti-cardiolipines</b>	1	6,2%
<b>Ac anti-B2GP1</b>	2	13,3%
<b>Ac anti-CCP</b>	8	20,5%
<b>FR</b>	11	34,3%

#### **4. La biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA)**

La BGSA a été réalisée chez 109 patients. Elle a objectivé chez 108 cas une sialadénite lymphocytaire, dont plus de la moitié avaient un stade 4 et plus du 1/4 avaient un stade 3 selon la classification de Chisholm et Mason (Figure 13).



**Figure 13 : Répartition des patients selon le résultat de la BGSA**

Le flux salivaire n'a été réalisé chez aucun patient de notre série.

#### **5. Hémogramme :**

La numération formule sanguine avait objectivé une anomalie dans 37 cas (34%) : Elle était dominée par l'anémie retrouvée chez 29 patients (26,6%), le taux moyen d'hémoglobine était de 9,6 g/dl avec des extrêmes de 5,2 à 12 g/dl.

Dans 62% des cas, il s'agissait d'une anémie microcytaire, dans 11 cas l'anémie était ferriprive soit (61,1%) et inflammatoires chez 7 cas soit (38,9%). Dans 37,9% (n=11) il s'agissait d'une anémie normochrome normocytaire ANN.

La lymphopénie retrouvée chez 12 patients (11%), la leucopénie chez 7 patients (6,4%), la neutropénie et la thrombopénie retrouvées respectivement chez 5 (4,5%) et 3 patients (2,7%) (Tableau XIX).

**Tableau XIX : Répartition des cas selon les différentes atteintes hématologiques (n=37).**

Atteinte hématologique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Anémie	29	26,6%
Lymphopénie	12	11%
Leucopénie	7	6,4%
Neutropénie	5	4,5%
Thrombopénie	3	2,7%

## **6. Bilan rénal :**

L'atteinte rénale était présente chez 7 patients (6,4%) au plan paraclinique : une élévation de la créatininémie était retrouvée chez 6 patientes soit 85,7% des cas, avec un maximum de 53,5 mg/l.

Concernant la protéinurie de 24h, elle est positive dans 6 cas soit 85,7%. L'association d'une protéinurie à une insuffisance rénale était retrouvée chez 5 patients (71,4%).

La ponction-biopsie rénale (PBR) a été réalisée chez 6 patients, objectivant une glomérulonéphrite lupique chez 3 patients, une néphropathie tubulo-interstitielle, une glomérulonéphrite membranoproliférative chez un patient et une lésion glomérulaire minime chez 1 patiente.

**7. Radiographies standards articulaires:**

Des radiographies standards des articulations douloureuses ont été réalisées chez 49 patients. Elles ont révélé les résultats suivants :

**Tableau XX: Fréquence des différentes atteintes articulaires selon les cas**

Atteinte articulaire	Nombre de cas	Pourcentage(%)
<b>Radiographie du poignet :</b>		
Normale	45	64,2%
Déminéralisation en bande des mains	15	21%
Pincement articulaire des mains	2	2,8%
Chondropathie radiocarpienne	1	1,3%
Erosion osseuse des mains	1	1,3%
<b>Radiographie des pieds :</b>		
Normal	49	70%
Déminéralisation des pieds	10	14,2%
Erosion osseuse des pieds	2	2,9%
Pincement articulaire	1	1,5%
<b>Autres radiographies :</b>		
Normales	24	53,3%
Déminéralisation diffuse	8	17,8%
Pincement coxofémoral	5	11,1%
Sacroiléite	4	8,9%
Arthrose lombaire	2	4,4%
SI larges	1	2,2%
Chondropathie fémorotibiale	1	2,2%

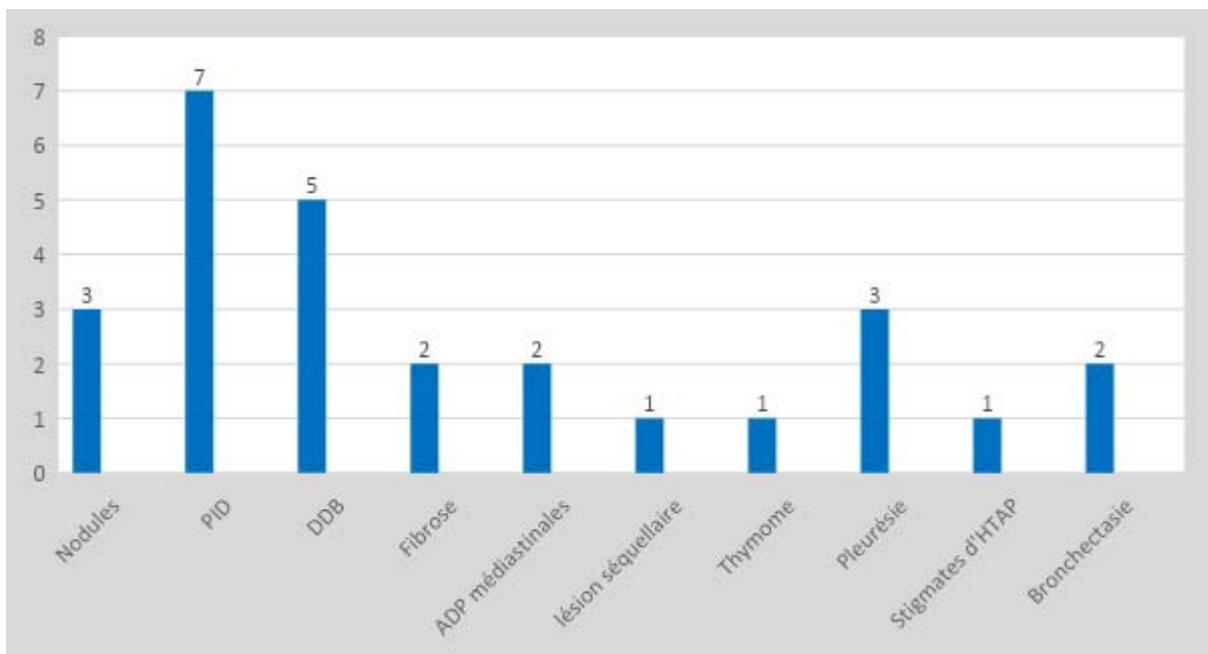
Une ostéodensitométrie a été demandée chez 28 patients, et avait retrouvé une ostéopénie et / ou ostéoporose chez environ 53,6% chez des patients (n=15).il s'agissait de femmes ménopausées et sous corticothérapie.

## **8. Exploration pulmonaire :**

L'atteinte respiratoire a été observée chez 32 patients (29,3%).

Au plan paraclinique, la radiographie thoracique a été systématiquement réalisée et complétée si besoin par une tomodensitométrie thoracique. La radiographie thoracique était anormale chez 29 patients (26,6%), objectivant une pleurésie dans 2 cas et un syndrome interstitiel dans 23 cas, une pneumonie dans 1 cas, des ADP médiastinales dans 2 cas et un syndrome bronchique chez 1 patient.

La TDM thoracique pratiquée chez 29 patients était anormale chez 27 patients (93,1%) (Figure 14).



**Figure 14 : Répartition des anomalies de la TDM thoracique chez les patients.**

L'exploration fonctionnelle respiratoire réalisée chez 24 patients, s' est révélée normale dans 7 cas et elle a objectivé un syndrome restrictif, un syndrome obstructif et une atteinte des petites voies aériennes dans 10, 4 et 3 cas respectivement. La biopsie pulmonaire réalisée dans 3 cas a objectivé 2 PINS (Pneumopathie interstitielle non ~~spéc~~) et 1 LIP (Pneumopathie interstitielle lymphocytaire).

## **9. Exploration neurologique :**

Les manifestations neurologiques étaient présentes chez 38 patients soit (34,8%) dominées par la neuropathie périphérique. L'électromyogramme était réalisé chez 38 patients, était pathologique dans 22 cas (57,8%) et normal dans 16cas (42,1%).

La TDM cérébrale, réalisée chez 8 patients (21%), était anormale chez 3 d'entre eux (37,5%) (2 AVC ischémiques et 1 atrophie cérébrale).

L'IRM cérébrale, réalisée chez 30 patients (78,9%), était anormale chez 23 d'entre eux (76,7%), montrant les résultats suivants (tableau XXI ).

**Tableau XXI : Répartition des atteintes neurologiques centrales à l'IRM selon les cas**

<b>IRM centrale</b>	<b>Nombres de cas</b>	<b>Pourcentage%</b>
<b>Anomalie du signal de la SB</b>	6	26,1%
<b>Atrophie diffuse</b>	5	21,8%
<b>Lésions démyélinisantes diffuses</b>	3	13%
<b>Thrombose</b>	2	8,7%
<b>Myélopathie non compressive</b>	2	8,7%
<b>Petites plaques de démyélinisation</b>	2	8,7%
<b>Arachnodocèle indosellaire</b>	1	4,3%
<b>Plasmocytome</b>	1	4,3%
<b>Cavite pro encéphalique</b>	1	4,3%

L'EMG, réalisé chez 38 patients, était pathologique dans 22 cas (57,8%) révélant les résultats suivants (Tableau XXI)

**Tableau XXII: Répartition des types d'atteintes du SNP à EMG selon les cas.**

Type d'atteinte à l'EMG	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Atteinte axonale neurogène des 4 membres	11	50%
Polyneuropathie multiple axonale des MI	2	9,1%
Polyneuropathie mixte des membres inférieurs	2	9,1%
Syndrome du canal carpien	1	4,5%
Polyneuropathie mixte des membres supérieurs	2	9,1%
Atteinte radiculaire aux MI	1	4,5%
Atteinte myogène	3	13,7%

#### 10. Exploration digestive :

L'atteinte digestive a été notée dans 17,4% des cas (19 patients). Le bilan hépatique a objectivé une cytolyse hépatique chez 7 patients, soit 36,8%.

L'échographie abdominale a retrouvé une stéatose hépatique chez 5 patients, une hépatomégalie et une splénomégalie chez 2 cas chacune, de multiples ganglions mésentériques calcifiés dans 2 autres cas et un angiome chez 1 patiente. La FOGD a été faite chez 15 patients dont 14 présentaient une gastrite à HP + et un cas d'œsophagite peptique. La TDM abdomino pelvienne a été réalisée chez 4 patients révélant 2 cas de colite, et un cas de cirrhose hépatique.

#### 11. Exploration cardiaque :

Au plan paraclinique, l'électrocardiogramme (ECG) était réalisé chez 68 patients. La majorité était en rythme sinusal régulier. Cependant, une ACFA était notée chez 1 patiente.

**12. Autres explorations :**

- L'ionogramme, réalisé chez la quasi-totalité des patients (104), est revenu avec des troubles dans 7 cas soit 6,7% réparties comme suit :
  - Hypercalcémie dans 3 cas
  - Hypocalcémie dans 2 cas
  - Hypokaliémie dans 1 cas
  - Hyponatrémie dans 1 cas
- Le bilan thyroïdien était réalisé chez 65 patients :
  - Hypothyroïdie dans 3 cas
  - Hyperthyroïdie dans 2 cas
  - Thyroïdite auto-immune dans 2 cas
- Le dosage des CPK réalisé chez 92 patients, s'est révélé anormal dans 3 cas (3,2%) avec des valeurs allant de 2 à 5 fois la normale.

#### IV. Diagnostic retenu :

##### 1. SGS primitif :

Parmi les 109 cas de SGS présentant des manifestations oculaires 77 patients classés SGSp, soit 70,7% des cas de SGS recensés.

Chez les patients atteints de SGSp, il y'avait 8 associations avec des maladies auto-immunes :

- SGSp et SPA chez 2 cas
- SGSp et thyroïdite d'Hashimoto chez 2 cas
- SGSp et sarcoïdose chez 2 cas
- SGSp et CBP chez 1 cas
- SGSp et hépatite auto-immune chez 1 cas

##### 2. SGS secondaire :

Par ailleurs, 32 patients ont été classés SGSs, soit 29,3% des cas.

Tableau XXIII : Répartition des patients selon les pathologies associées

Pathologies associées	Nombre de cas	Pourcentage (%)
PR	13	40,7%
LES	12	37,5%
ScS	4	12,5%
Syndrome de SHARP	2	6,2%
Dermatomyosite	1	3,1%

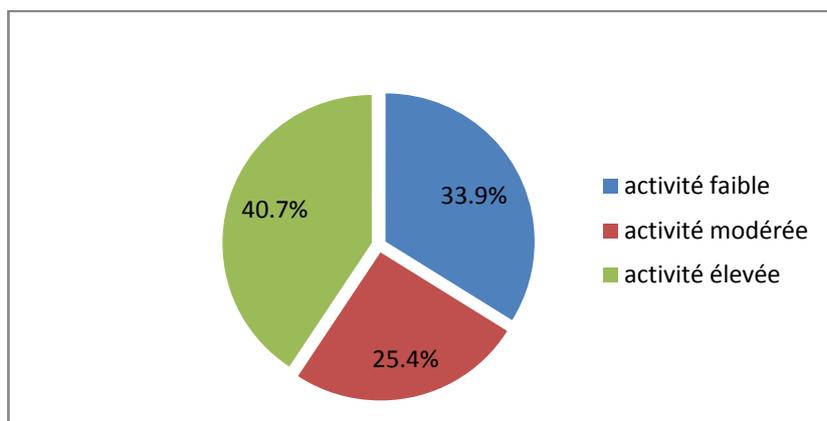
## V. Activité de la maladie : score (ESSDAI) Sjögren syndrome disease activity index :

Selon le score de l'activité ESSDAI (Annexe 3), nous avons pu calculer l'activité de la maladie chez 59 patients : 20 patients (33,9%) avaient une activité faible, 15 patients (25,4%) avaient une activité modérée et 24 patients (40,7%) avaient une activité élevée (Tableau XXIV).

**Tableau XXIV : Répartition des patients selon le score ESSDAI.**

Score ESSDAI	Nombre de cas	Pourcentage%
Activité faible	20	33,9%
Activité modérée	15	25,4%
Activité élevée	24	40,7%

## VI. Traitement :



**Figure 15 : Répartition des patients selon le score ESSDAI.**

Le traitement du SGS avait fait appel d'une part aux moyens non médicamenteux entre autres l'éducation thérapeutique et les mesures hygiéno-diététiques et d'autre part aux traitements pharmacologiques. Concernant les moyens non médicamenteux, l'adhésion des malades à ces moyens thérapeutiques n'était pas bien éclaircie sur les dossiers médicaux.

## **1. Traitement symptomatique :**

80 patients ont reçu un traitement symptomatique pharmacologique en plus des règles hygiéno-diététiques, conseillées à tous les patients.

Concernant la sécheresse vulvaire et cutanée, 4 patients avaient eu un traitement symptomatique sous forme de crème lubrifiante et crème hydratante (Dexeryl)

### **1.1. Traitement de la xérophtalmie :**

En plus des règles hygiéno diététiques tels que : éviter la climatisation et les polluants extérieurs comme la fumée de la cigarette, éviter les écrans et privilégier une alimentation riche en acides polyinsaturés, 74 patients avaient reçu le traitement symptomatique de la xérophtalmie sous forme de :

- Larmes artificielles et gels ophtalmiques (Larmabak, collyre à fréquence de 3 à 8 gouttes par jour) : 71 cas
- Chlorhydrate de Pilocarpine (isopto pilocarpine sous forme de collyre) : 3 cas

### **1.2. Traitement de la xérostomie :**

Reçu par 38 patients, le traitement symptomatique de la xérostomie était sous forme de :

- Substitut salivaire tels le spray d Artisial : 11 cas
- L'anétholtrithione (sulfarlem) : 10 cas
- Chlorhydrate de Pilocarpine (salagen) : 11 cas
- Bromhexine (bisolvon) : 6 cas

## **2. Traitement de fond :**

Dans notre série, le traitement de fond, reposait principalement sur la corticothérapie orale à la dose de 1 mg/kg/jour puis dégression progressive, les antipaludéens de synthèse à la dose de 400 mg/j en 2 prises, une série de 3 bolus de méthylprednisolone pendant 3 jours à la dose de 15 mg/kg/jour relayée par la voie orale, méthotrexate à raison de 25 mg/semaine et des bolus mensuels ou trimestriels de cyclophosphamide pendant 6 mois à 1 an, en raison essentiellement d'une atteinte pulmonaire évolutive et/ou atteinte neurologique associée ou non à une autre atteinte grave.

### **2.1. Antipaludéens de synthèse :**

Les APS étaient prescrits systématiquement comme traitement de fond chez tous les patients (n=109). Ils ont été administrés à dose de 400 mg/j. Ils ont été arrêtés chez 10 patients en raison d'une dégradation du champ visuel.

### **2.2. Corticothérapie :**

La corticothérapie systémique, a été administrée chez 66 patients (61,6%).

Les patients ayant reçus une corticothérapie orale seule étaient de l'ordre de 55 patients (83,3%) avec des doses allant de 0,5 à 1 mg/kg/j selon la sévérité et le type d'atteinte clinique puis dégression progressive après stabilisation jusqu'à l'obtention d'une dose minimale efficace.

4 patients avaient initié leur traitement par une série de 3 bolus de méthylprednisolone à dose de 15mg/kg/J en perfusion de 3h pendant 3j. Le relais par voie orale à raison de 1 mg/kg/j a été assuré chez ces patients.

La corticothérapie a été associée à un traitement adjuvant à base de vitamine D, calcium et un régime désodé ainsi que la prescription de bisphosphonate et une limitation des sucres rapides.

À noter que les modalités thérapeutiques n'étaient pas bien détaillées sur les dossiers médicaux de notre série.

**2.3. Immunosuppresseurs :**

29 patients soit (26,6%) ont été sujet d'utilisation des immunosuppresseurs.

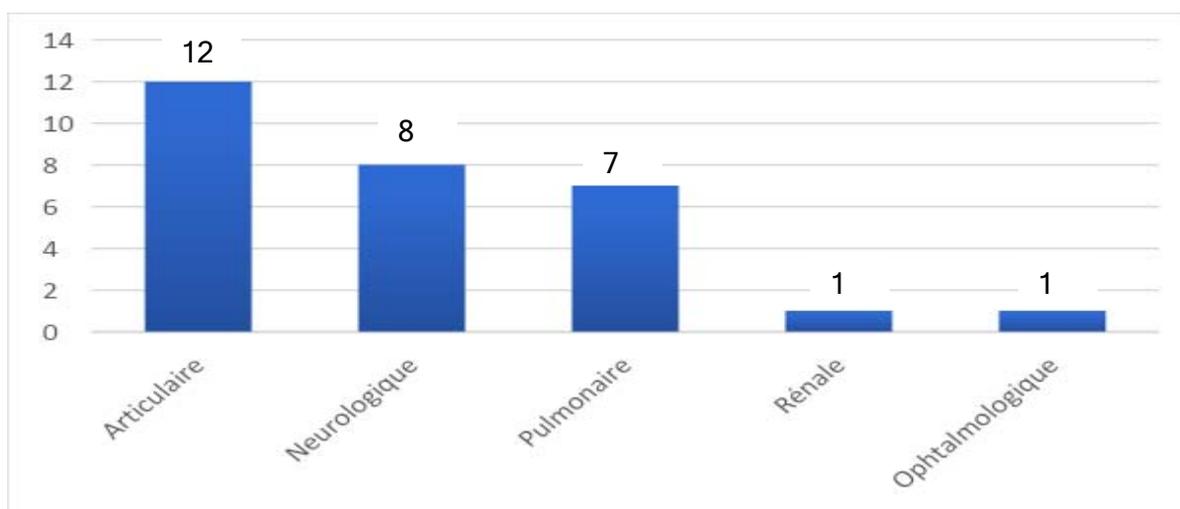
4 molécules ont été prescrites :

- Le cyclophosphamide a été administré chez 12 patients (41,3%) en bolus mensuel intraveineux de 750 mg/m<sup>2</sup> pendant 6 mois puis 6 bolus trimestriels. Il a été indiqué en cas d'atteinte pulmonaire, rénale et neurologique.
- Le méthotrexate a été prescrit chez 15 patients (51,7%) à une posologie variant de 15 à 25 mg par semaine.

Il est utilisé dans les atteintes articulaires et oculaires.

- L'azathioprine a été prescrite chez une patiente (3,4%) à la dose de 100 mg/j sans dépasser 3 mg/kg/j. Les principales indications de cette molécule ont été : l'atteinte oculaire et rénale.
- La sulfasalazine a été prescrite également chez une patiente (3,4%) à la dose de 1,5 g à 3g, indiquée dans les atteintes articulaires.

Les indications étaient réparties comme suit :



**Figure 16 : Répartition du recours aux immunosuppresseurs selon les indications**

**2.4. Biothérapies :**

Une prescription de biothérapie a été faite chez 3 patients (2,7%). L'Etanercept (anti- TNF alpha) a été administré chez 1 patient (atteinte pulmonaire et atteinte rénale) à dose de 50mg/semaine, le mabthéra (Rituximab) a été prescrit chez 1 patient (atteinte neurologique) à dose de 375mg/m<sup>2</sup> soit 690mg/j (2 cycles : 2016 et 2020) et le tocilizumab (atteinte articulaire avec PR associée) a été prescrit chez 1 patiente à dose de 560 mg/semaine pendant 4 semaines.

**VII. Suivi du patient/ Évolution:**

**1. L'évolution oculaire :**

La sécheresse oculaire a été améliorée chez la majorité des patients selon les données de l'interrogatoire.

Cependant aucun bilan objectif n'a été réalisé pour confirmer cette amélioration (le test de Schirmer).

**2. Rémission :**

Nous avons obtenu une rémission complète chez 49 patients (44,9%) et une rémission partielle chez 47 patients (43,1%). En revanche, nous n'avons pas pu recenser la rémission (donnée non retrouvée) chez 13 patients(12%).

**3. Contrôle de la maladie :**

Après une évolution de 12 mois, 100 patients étaient toujours suivis : un contrôle de la maladie a été obtenu chez 56 patients (56%), et une rechute a été observée chez 44 patients (44%) (Figure 17).

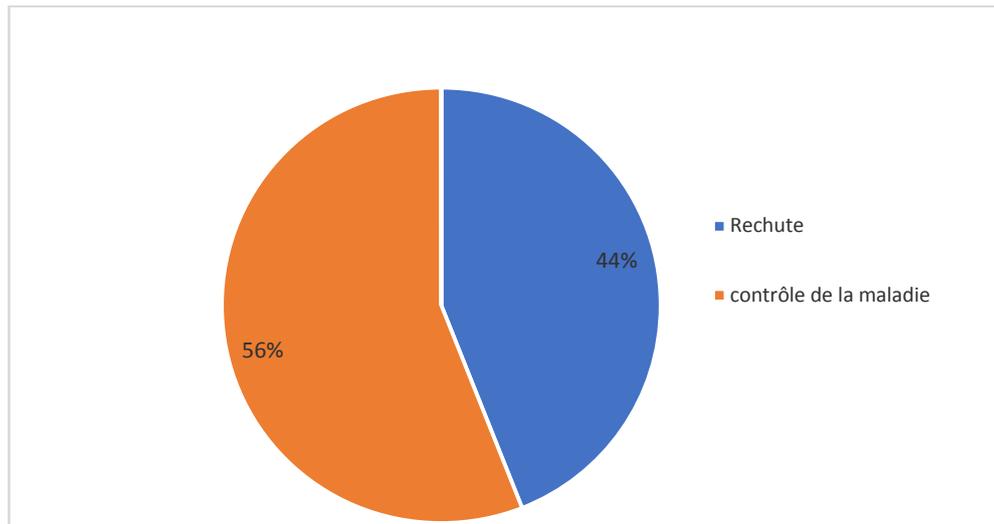


Figure 17 : Comparaison du taux de rechute et du contrôle de la maladie

#### 4. Rechute :

Les rechutes étaient présentes chez 52%, notant le même tropisme, tandis que 48% des malades présentaient des nouvelles atteintes à prédominance biologique avec un pourcentage de 30%.

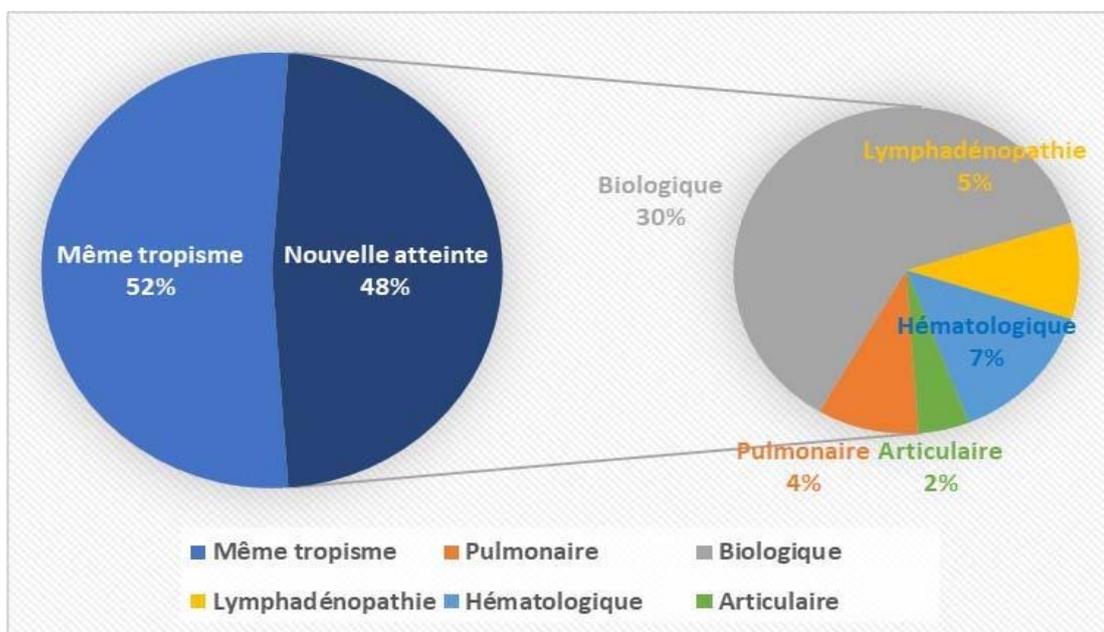


Figure 18 : Répartition des rechutes selon les cas

## **5. Complications oculaires :**

Les complications oculaires retrouvées chez nos malades d'emblé ou au cours de l'hospitalisation ont été : 41 cas de kératites ponctuées superficielles, 2 cas de kératites en bandelette, et 2 cas d'ulcérations cornéennes unilatérales.

10 cas d'altérations du champ visuel liés aux antipaludéens de synthèse au soit 9,1%. Aucun cas de rétinopathie toxique aux antipaludéens de synthèse n'a été objectivé.

## **6. Complications liées au traitement :**

Des complications thérapeutiques ont été observées chez 14 patients, soit 12,8%, réparti comme suit :

- 11 cas liés à la corticothérapie dont 4 cas de diabète, 6 cas d'ostéoporose et 1 cas d'insuffisance surrénalienne à l'arrêt brusque du traitement
- 2 cas d'anaphylaxie liés aux antipaludéens de synthèse.
- 1 cas de cytolyse hépatique et des douleurs musculaires liés au méthotrexate.

## **7. Survenue d'une néoplasie :**

Une transformation lymphomateuse était observé dans 5 cas soit 5,1%. Il s'agissait toute de femmes. Il s'agissait d'un LMNH parotidien dans 2 cas, d'un lymphome T cutané dans un cas, d'un plasmocytome orbitaire dans un cas et d'un myélome multiple dans un cas.

## **8. Perdu de vue :**

Pour une durée de suivi de 16 ans (période recensée de 2004 à 2020), 36 patients ont été perdus de vue soit 33%.

## **9. Décès :**

Nous n'avons relevé aucun cas de décès, le taux de survie était de 100%.

**Tableau XXV : Comparatif des différents paramètres cliniques et paracliniques chez les patients avec et sans atteinte oculaire**

Paramètres		SGS avec atteinte oculaire [109](n,%)	SGS sans atteinte oculaire [11](n,%)	P-value	
Sexe	Femme	104	9%	0,246	
	Homme	5	2%		
Manifestation extra oculaire	Primitif	70,7%	27,2%	0,01	
	Secondaire	29,3%	72,8%		
	Buccale	93,5%	100%	0,902	
	Osteo articulaire	74,3%	36,3%		
	Neurologique	34,8%	18,1%		
	Cutanée	36,7%	45,4%		
	Rénale	6,4%	9%		
	Respiratoire	29,3%	18%		
	AAN	59,5%	90,9%		
	Ac Anti SSA	45,6%	63,6%		0,055
	Ac Anti SSB	19,7%	36,3%		
	BGSA	Stade 4	59%		36,3%
Stade 3		29%	27,2%		

**Interprétation :**

Il existe une différence statistiquement significative entre le SGS primaire et le SGS secondaire ( $p= 0,01$ ), nous constatons que les personnes atteintes de SGS primitif ont une atteinte oculaire plus fréquente que les patients atteints de SGS secondaire.



## **DISCUSSION**



## **I. Introduction :**

Le SGS est une épithélite auto-immune systémique caractérisée par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines et de la production de différents auto-anticorps. Les atteintes exocrines de prédilection sont celles des glandes lacrymales, salivaires et des glandes sudoripares. Ainsi s'installe de façon systématique, une sécheresse oculaire (xérophtalmie), une sécheresse buccale (xérostomie) et une sécheresse cutanée (xérose) chez les patients.

Le syndrome de Gougerot peut être également responsable d'autres atteintes systémiques dont les principales sont les manifestations articulaires, neurologiques ou hématologiques. Le syndrome de Gougerot est ainsi un point de convergence des différentes affections dysimmunitaires.

Le SGS est défini comme primitif lorsqu'il évolue de manière isolée, et il est qualifié de secondaire lorsqu'il est associé à d'autres maladies systémiques (comme le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie ou d'autres...) [1].

## **II. Historique :**

La première description médicale du syndrome de Gougerot Sjogren remonte à 1882 lorsque T. Leber, un ophtalmologiste allemand décrit dans sa présentation sur le décollement de la rétine une inflammation sèche de la cornée sous le nom de keratitis filamentosa « kératite filamenteuse ».

Quelques années plus tard, au début de 1888, un chirurgien polonais Dr Johann Mikulicz a rapporté à la Société pour la Médecine scientifique de Königsberg le cas d'un fermier de 42 ans ayant une hypertrophie douloureuse bilatérale des glandes lacrymales, parotidiennes et sous maxillaires. Les glandes ont été excisées chirurgicalement et l'analyse histologique a montré dans les trois glandes un infiltrat à petites cellules rondes faisant suspecter un lymphome [2].

En 1925, le dermatologue français Gougerot avait décrit trois cas de sécheresse buccale

s'intégrant dans un syndrome sec étendu, touchant les conjonctives, la bouche, le larynx, la muqueuse nasale et vaginale [3][4].

En 1927, Houwers, ophtalmologiste hollandais signale l'association d'une sécheresse oculaire à des polyarthrites.

En 1933, Henrik Samuel Conrad Sjogren, un ophtalmologiste suédois, publia une monographie des patients souffrant de sécheresse oculaire. Cette étude fut réalisée avec l'aide précieuse de son épouse, Maria Hellegen, fille d'un oculiste bien connu. Pour diagnostiquer l'ampleur de l'atteinte cornéenne, Sjogren se servit de rose bengale (Tétrapode -tétrachlorure-fluorescéine) qui fut longtemps utilisé comme test diagnostique.

En 1954, Morgan et Castleman avaient démontré qu'un sous-groupe de patients avec syndrome de Mikulicz avait une maladie auto-immune avec un infiltrat histologique identique aux patients atteints d'un syndrome de Sjögren. Ils en avaient conclu que la maladie de Mikulicz et le syndrome de Sjögren représentaient une variante d'un ensemble plus vaste de symptômes que l'on connaît maintenant sous le nom de syndrome de Gougerot Sjogren [5].

En 1964, Talal attirait l'attention sur l'association possible d'un syndrome de Gougerot Sjögren avec un lymphomemalin. Progressivement, grâce à ses travaux et ceux de Moutsopoulos se dégagait la notion d'une forme primitive, indépendante de toute autre connectivité, et constituant par ses manifestations systémiques une maladie autonome systémique au profil immunologique propre et au terrain génétique particulier [6].

### III. Epidémiologie :

#### 1. Incidence et prévalence :

D'après l'OMS, la prévalence du SGS est inconnue [7]. Pour certains auteurs, il est considéré comme l'une des maladies auto-immunes les plus répandues. Il viendrait au deuxième rang des maladies auto-immunes, derrière la polyarthrite rhumatoïde (PR) ; mais devant le lupus érythémateux systémique (LES) [8][9]. Il reste cependant une pathologie peu connue et moins étudiée que le LES par exemple.

Selon les critères utilisés, la prévalence varie entre 0,6% et 4%. En effet, cette prévalence varie entre les différents pays (tableau XVI).

Cette variabilité de la fréquence est en partie due aux différences entre les critères de classification utilisés, mais aussi à la différence entre l'âge des groupes étudiés et aux différentes méthodes employées pour apprécier l'hypofonctionnement salivaire et lacrymal [4].

L'incidence annuelle du SGS selon une étude rétrospective américaine réalisée entre 1976 et 1992 était estimée à 3,9 par 100.000 cas [10]. Une autre étude grecque réalisée entre 1982 et 2003 avait rapporté une incidence de 5,3 par 100.000 cas[11]. L'incidence actuelle du SGS est de 4 cas pour 100.000 habitants dont 70% avaient un SGS primitif [12].

**Tableau XXVI : Incidence du SGS dans quelques pays [13].**

Auteur	Année	Pays	Période	Age	F/H	Incidence (Par 100,000)
Pillerner et al [10].	2001	USA	1976-1992	59±15,8	51/2	6,90
Plesivnik Novljan et al [14].	2004	Slovénie	2000-2002	51,3±14,5	65/6	7,22
Alamanos et al [11].	2006	Grèce	1982-2003	55,4±12,5	402/20	10,10
Weng et al [15].	2011	Chine	2005-2007	53,5±14,2	3040/312	11,00
Yu et al [16].	2013	Chine	2000-2008	NS	736/119	18,50
See et al [17].	2013	Chine	2005-2009	NS	501/83	20,05

**Tableau XXVII Tableau comparatif de la prévalence du SGSp dans différents pays**

Auteur	Pays	Critères utilisés	Prévalence
Ildiko Fanny et al [18]	Hongrie	AECG	0,2-1,4%
Kvarnstrom et al [19]	Suède	AECG	0,01-0,6%
Birlik et al [20]	Turquie	AECG	0,1-0,45%
Sven Johnsen et al [21]	Norvège	AECG	0,02-4%
Carla Maldini et al [22]	France	AECG	0,01-0,09%
Isabel Moreira et al [23]	Portugal	AECG	0,1-0,6%
Zhao et al [24]	Chine	AECG	0,33-0,77%
Ming chi lu et al [25]	Taiwan	AECG	0,05-4,8%
Ibn Yacoub et al [26]	Maroc	AECG	0,09%
Zhang et al [27]	Chine	Copenhagen	0,77%
Bjerrum et al [28]	Danemark	Copenhagen	0,2%-0,8%

**Tableau XXVIII : Tableau comparatif de la prévalence du SGSs dans différents pays**

<b>Auteur</b>	<b>Pays</b>	<b>Prévalence</b>
Manoussakis et al [29]	Grèce	9,2%
Pan et al [30]	Chine	6,5%
Carmona et al [31]	Espagne	17%
Avouac et al [32]	France	14%
Cimmino et al [33]	Italie	17,5%

## **2. Distribution selon le sexe :**

Le SGS affecte les deux sexes, mais avec une forte prédominance féminine. Des études récentes font état d'une implication de plus en plus fréquente chez les femmes. Cette prédominance féminine a été retrouvée également dans les autres séries de la littérature : 89,3% des femmes dans la série marocaine (Casablanca) ; 95,3% des femmes dans la série Grèce de Alamanos ; 95,3% des femmes dans la série suédoise de Theander ; 87,6% des femmes dans la série suisse de Opliger ; 96% des femmes dans la série tunisienne [34].

Dans notre série, on note une prédominance féminine (95,5%) avec un sexe ratio de 20,8 ; ceci rejoint donc les résultats de la littérature.

## **3. Distribution selon l'âge :**

Le syndrome de Gougerot peut être observé à tout âge, mais il apparaît surtout entre la 4ème et 5ème décennie de la vie. Dans l'étude de Bloch et coll [35], l'âge moyen lors de l'apparition du premier élément du syndrome sec était de 43,8 ans. Dans 50% des cas, la maladie a commencé avant la ménopause.

Dans notre série, nous avons observé un âge moyen de survenue du SGS de 48,74 ans avec des extrêmes allant de 15 ans à 74 ans.

**Tableau XXIX: Moyenne d'âge et sexe ratio chez des populations atteintes du SGS selon les séries.**

Auteur	Pays	Nombre	Moyenne d'âge au moment du diagnostic	F	Sexe H	Ratio
Ildiko et al [18]	Hongrie	547	49	487	60	8/1
Zhao et al [24]	Chine	483	49	456	27	17/1
Ming chi lu et al [25]	Taiwan	389	54	350	39	9/1
Pilar brito et al [36]	Espagne	300	57,1	278	22	12/1
Fauchais et al [37]	France	445	53,6	400	45	9/1
Moreira et al [23]	Portugal	93	47,2	90	3	30/1
Ibn Yacoub et al [26]	Maroc (Rabat)	57	53,73	51	6	8/1
Notre série	Maroc (Marrakech)	109	48,7	1104	5	21/1

#### **4. Les antécédents familiaux:**

Il existe des formes familiales du SGS [38]. En 1937, Lish faisait état de 12 cas sur trois générations. Une trentaine de cas environ ont été rapportés. Il s'agit surtout de couples mère, fille ou sœurs. Une famille comporte deux sœurs et deux frères, une autre deux sœurs et une tante. On trouve également chez les mères ou sœurs de patientes atteintes de syndrome de Gougerot, des maladies ou des symptômes appartenant à la même constellation pathologique : lupus érythémateux systémique [39], polyarthrite rhumatoïde [35], connectivites diverses, affections thyroïdiennes ou anomalies biologiques : hypergammaglobulinémie, présence d'anticorps anti-Ro (SSA) ou anti-La (SSB)[40].

Une étude réalisée au Taiwan a constaté que les personnes dont un parent au 1<sup>er</sup> degré est atteint du SGS présentent une prévalence plus élevée d'autres maladies auto-immunes telles que : LED, PR, connectivites diverses [35].

Dans notre série, aucun cas de SGS n'a été rencontré dans les familles de nos patients, cependant nous avons trouvé des antécédents familiaux d'autres maladies auto-immunes.

#### IV. Physiopathologie :

Le syndrome de Gougerot Sjögren constitue un excellent modèle d'étude des maladies auto-immunes car les organes intéressés par le processus (glandes salivaires accessoires) et les cellules impliquées sont aisément accessibles et se prêtent assez facilement à l'analyse.

L'origine de cette affection, comme la plupart des maladies auto-immunes, est inconnue [39].

Pour mieux comprendre la physiopathologie du SGS dans son ensemble, il est d'abord nécessaire de s'intéresser à chacun des multiples intervenants impliqués, environnementaux ou personnels, qu'il s'agisse de cellules, de virus, de messagers chimiques ou encore de récepteurs [41].

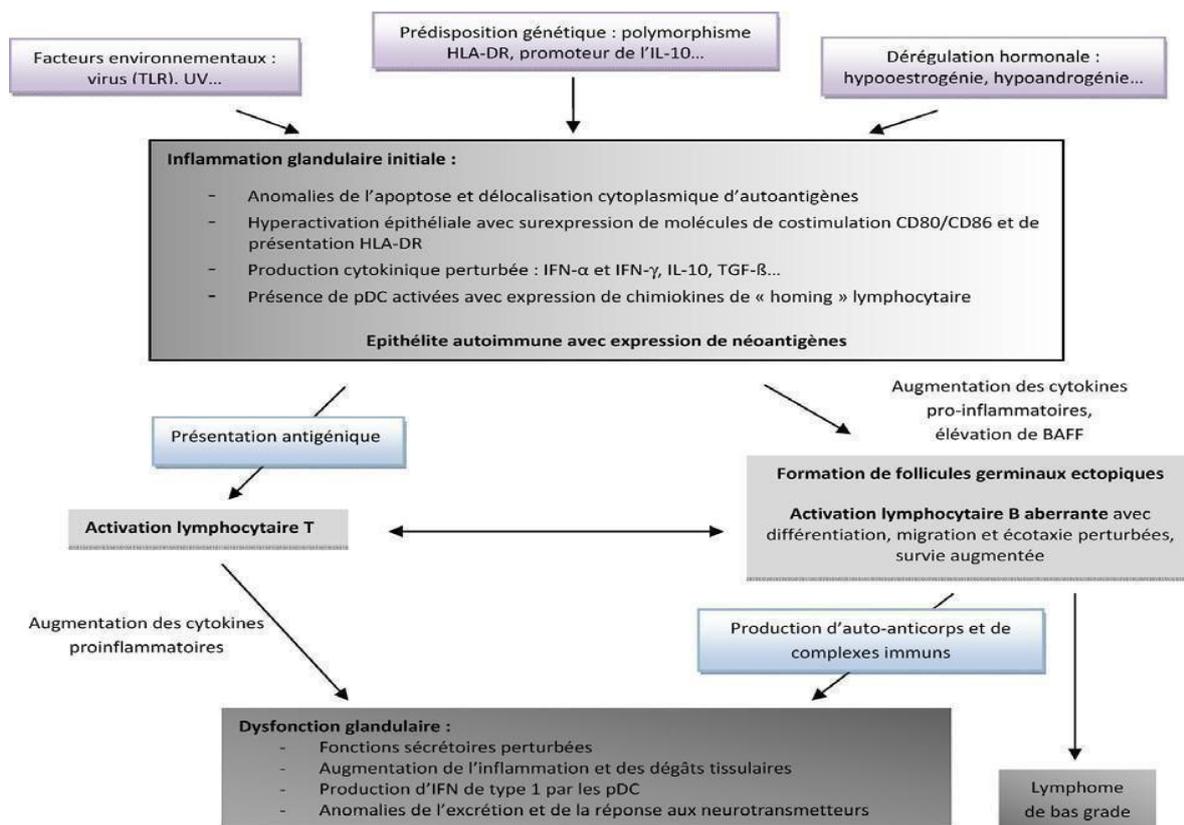


Figure 19 : Schéma physiopathologique simplifié reconstituant la séquence des événements susceptibles de se dérouler au cours du syndrome de Gougerot Sjögren [41].

## **1. Facteurs génétiques :**

L'existence de plusieurs patients atteints de SGS au sein d'une même famille est exceptionnelle. En revanche, près d'un tiers des apparentés au premier degré de sujets ayant un SGS sont atteints d'une autre maladie auto-immune (PR, LES, thyroïdite auto-immune ...) [42]. Il existe un lien entre l'haplotype A1 B8 DR3 DQ2 et le SGS dans la population caucasioïde. Ces antigènes d'histo-compatibilité ne représentent que l'un des éléments de la prédisposition des porteurs du SGS aux autres maladies auto-immunes [43].

Il a été montré que cet haplotype était en fait lié à la présence d'anticorps anti-SSB et non à la maladie [44].

D'autres équipes ont démontré une association entre le SGS et l'antigène HLA DR15 ou la présence d'une hétérozygotie DR3 DR15 [45], par ailleurs, le DR3 est associé à l'existence d'une diversification épitopique et présence conjointe d'anticorps anti-SSA et anti-SSB [44].

L'activité des cellules infiltrant les glandes est attestée par la présence de marqueurs de surface, notamment HLA-DR et récepteurs de l'IL-2 (CD25) [39].

## **2. Facteurs viraux :**

Les virus sont les facteurs environnementaux qui ont été les plus impliqués dans la genèse du SGS, les glandes salivaires étant un site d'infection latente pour de nombreux virus et notamment pour l'Epstein-Barr virus (EBV) et le Cytomégalovirus (CMV). Ces derniers ont d'ailleurs fait l'objet de très nombreuses études contradictoires visant à prouver leur imputabilité dans le SGS. Plusieurs auteurs ont rapporté que le génome et les protéines de l'EBV étaient plus fréquemment retrouvées dans les glandes salivaires des patients souffrant d'un SGS que dans celles des témoins. Ce génome est, par exemple, détecté par hybridation in situ dans les cellules épithéliales salivaires de 50% des malades et de seulement 8% des témoins [46].

D'autre part, il a été démontré que, chez des patients atteints de SGS primitif en zone d'endémie pour HTLV-I, la fréquence d'une sérologie positive pour HTLV-I était de l'ordre de 25%, alors qu'elle n'était que de 5 à 6% dans la population générale [47].

En dehors des zones d'endémie, chez des patients séro-négatifs pour HTLV-I, le gène tax de ce virus est faiblement représenté (1 cellule sur 100 000) dans les glandes salivaires de 30% des patients atteints et de 4% des témoins [48].

Par ailleurs, le tropisme salivaire de l'HCV est maintenant bien démontré : le virus de l'hépatite c (HCV) est présent dans la salive d'environ la moitié des malades ayant une virémie plasmatique positive, et un infiltrat lymphoïde salivaire, identique à celui observé dans le SGS a été décrit chez la moitié des porteurs d'une hépatite C chronique, mais jamais associé à la présence d'auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB [49].

### **3. Cellules sanguines :**

#### **3.1. Cellules épithéliales :**

Dans les glandes exocrines, on distingue des cellules épithéliales canaliculaires et des cellules épithéliales glandulaires ou acini responsables des fonctions exocrines. Dans le SGS c'est essentiellement une altération morphologique et fonctionnelle des acini qui est observée. Dans les cellules épithéliales des acini des patients atteints de SGS, il y aurait une délocalisation de l'antigène SSB (La) du noyau vers le cytoplasme voire même la membrane, ce qui le rendrait potentiellement antigénique [39]. Ces modifications spécifiques de la cellule épithéliale ont valu le terme d'épithélite auto-immune utilisée pour définir la maladie [50].

#### **3.2. Lymphocytes :**

Le rôle de ces lymphocytes TCD4 « helper » est de favoriser la réaction immunitaire après avoir reconnu différents antigènes glandulaires plus ou moins spécifiques, dont les antigènes SSA/Ro, SSB/La et la fodrine [51]. Les lymphocytes T CD8, moins abondants, contiennent de la granzyme et peuvent donc avoir une action cytotoxique [52].

Les lymphocytes B sécrètent des anticorps anti-SSA, anti-SSB et du facteur rhumatoïde. L'infiltration salivaire des lymphocytes B peut se faire sur des modes oligoclonales [39]. Cette restriction oligoclonale pourrait être un facteur prédisposant à l'apparition d'un lymphome [53].

**3.3. Cytokines :**

L'interleukine 2 et l'interféron  $\gamma$  sont sécrétés par les lymphocytes T salivaires, les cytokines de types TH2 (l'interleukine 6 et l'interleukine 10) sont également sécrétées par les lymphocytes T salivaires favorisant probablement l'activité des lymphocytes B glandulaires sécréteurs d'autoanticorps. Par ailleurs, il existe une augmentation des monokines : interleukine 1, interleukine 6 et TNF- $\alpha$  [39].

**4. Anomalies de l'apoptose :**

Une augmentation de l'apoptose par la voie Fas-Fas ligand a été récemment observée dans les cellules épithéliales salivaires et pourrait être responsable de la destruction de ces cellules [54,55].

En revanche, l'apoptose est diminuée au sein des nodules lymphofolliculaires dans les glandes salivaires car les lymphocytes des nodules expriment fortement l'antigène bcl2, ce qui les protégerait de l'apoptose. De plus, Sumida et al.[55] ont démontré que les cellules T expriment Fas ligand, et elles sont donc potentiellement impliquées dans l'apoptose des cellules épithéliales.

Ces anomalies de l'apoptose seraient des anomalies intrinsèques des cellules épithéliales et non induites par l'infiltrat lymphocytaire. En effet, elles sont présentes dans un modèle murin de SGS : les souris NOD. Scid dépourvues d'infiltration lymphoïde [56], ce qui justifie d'autant plus le terme d'épithélite auto-immune pour définir la maladie [50]. Cependant, l'augmentation de l'apoptose par la voie Fas-Fas ligand reste controversée. Récemment, le groupe de Johnson n'a pas retrouvé d'augmentation de l'apoptose induite par Fas dans les glandes salivaires des patients atteints de SGS [57].

**5. Voie des interférons :**

Au cours du SGS, l'analyse du transcriptome (deux études ont concerné les glandes salivaires [58,59], une troisième les cellules mononucléées du sang périphérique) [60], a démontré, comme dans le lupus, l'augmentation d'expression des gènes induits par les interférons.

Certains facteurs de susceptibilité génétique peuvent également favoriser l'activation de la voie des interférons, en modulant la réponse interféron, comme le polymorphisme du gène IRF-5, également associé, et de manière répliquée dans différentes études, au Lupus Érythémateux Systémique [61]

D'autres polymorphismes génétiques, comme ceux du système HLA, du TNF- $\alpha$  et du TGF- $\beta$ , contribuent également à la pérennisation de la réponse IFN [62].

## **V. Expression clinique :**

### **1. Délai diagnostic :**

Le début du SGS est le plus souvent très insidieux, monosymptomatique avec une évolution généralement bénigne, le diagnostic est posé 6 à 8 ans après les premières manifestations [37]. Dans une étude réalisée au Sénégal (Dakar), le délai du diagnostic était de 7 ans en moyenne [63].

Le diagnostic du SGS peut s'avérer difficile, car de nombreux patients peuvent ne pas être diagnostiqués en raison de leurs plaintes qui sont souvent subjectives et non spécifique, ce qui retarde de plus en plus le diagnostic de la maladie. Selon une étude taïwanaise, le délai médian entre l'apparition du syndrome sec et le diagnostic du syndrome de Gougerot Sjögren était de 115 semaines équivalentes à 27 mois [64]. Une étude réalisée en Tunisie a objectivé un délai moyen de diagnostic de 38,6 mois [65].

Dans notre série, le délai moyen de diagnostic était de 32,45 mois avec des délais variant de 3 mois à 240 mois.

## **2. Circonstances de découverte :**

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, l'atteinte lacrymale et salivaire n'est pas toujours évidente, et bien souvent, c'est en présence de signes viscéraux ou biologiques que la recherche d'une xérostomie ou d'une xérophtalmie, ou mieux encore, une biopsie des glandes salivaires accessoires amène au diagnostic de S.G.S [4]. C'est très habituellement le cas lorsqu'il existe une connectivité associée : les signes fonctionnels de l'atteinte exocrine sont occultés par les manifestations articulaires d'une polyarthrite rhumatoïde, viscérales d'un lupus érythémateux systémique, cutanées ou respiratoires d'une sclérodermie [4].

On peut également dépister un S.G.S en présence d'une affection auto-immune : hépatopathie, LES, PR ou thyroïdite auto-immune. Parfois le S.G.S est décelé lors du bilan étiologique d'une fibrose pulmonaire, d'un purpura vasculaire, d'une vascularite avec ou sans manifestations neurologiques. Le SGS a été dépisté chez des patients atteints de syndrome lymphoprolifératif [4].

Une étude réalisée au CHU de Sousse en Tunisie a démontré que les manifestations glandulaires étaient inaugurales dans 64% des cas {une xérophtalmie (81% cas), une xérostomie (89% cas)}, une hypertrophie des parotides (8,3% cas), une sécheresse cutanée (15,5% cas) et une dyspareunie (2,4% cas) [66]. Les principales circonstances de découverte selon Bennacer et al [67] étaient le syndrome sec dans 86,3%, des manifestations cutanées dans 55,8%, des manifestations pulmonaires dans 31,5% et des manifestations rénales dans 38,9%.

Il n'est pas rare non plus que le diagnostic de S.G.S soit suspecté en présence d'anomalies biologiques :

Hypergammaglobulinémie polyclonale, une vitesse de sédimentation élevée, anémie ou leucopénie chroniques, manifestations cliniques et biologiques en rapport avec une cryoglobulinémie, anomalies immunologiques diverses : facteur rhumatoïde, auto-anticorps variés, notamment anticorps antinucléaires.

La découverte d'anticorps anti-Ro (SSA) ou anti-La (SSB) amène souvent à évoquer ce syndrome chez des patients pour lesquels le diagnostic n'avait pas été envisagé [68]. La discrétion des signes fonctionnels de syndrome sec au début, l'ubiquité des atteintes viscérales, la multiplicité des anomalies biologiques expliquent les circonstances parfois aberrantes dans lesquelles il convient d'évoquer un syndrome de Gougerot Sjögren.

Dans notre série, l'atteinte oculaire était présente de la maladie chez 109 cas soit 100% des patients, suivis par l'atteinte buccale présente chez 102 patients soit 93,5%. Le syndrome sec était donc en tête de file des différentes atteintes observées dans notre étude.

### **3. Les manifestations oculaires :**

L'atteinte oculaire du SGS est constituée par le tarissement de la sécrétion lacrymale secondaire à l'infiltration lymphoplasmocytaire des glandes excrétrices.

Les atteintes ophtalmologiques concernent essentiellement les tuniques externes, en particulier la conjonctive et la cornée, le nerf optique et les glandes lacrymales. Il existe très peu de manifestations intraoculaires (uvéites / vascularites rétinienne).

#### **3.1 La xérophtalmie :**

La xérophtalmie correspond à une sécheresse oculaire traduisant une atteinte des glandes lacrymales. Elle est présentée chez 70% à 95% des patients ayant un SGS [69].

Les signes fonctionnels provoqués par la xérophtalmie sont souvent discrets, il est donc nécessaire de les chercher de façon systématique par un interrogatoire bien orienté.

Les signes orientant vers une xérophtalmie sont : la sensation de corps étranger, symptôme le plus fréquent et le plus pénible mais non spécifique, la sensation de brûlure ou de sable dans les yeux, des démangeaisons et une vision floue [70].

Ces signes constituent des motifs de consultation très fréquents en ophtalmologie.

L'absence de larmes après irritation (oignons par exemple) ou une forte émotion est très suggestive d'un syndrome sec oculaire.

## **Les manifestations oculaires dans le syndrome de Gougerot-Sjögren**

---

Des sécrétions épaisses collent parfois les paupières le matin. L'impression de voile devant les yeux, disparaissant au clignement des paupières est due à la présence de débris muqueux devant la cornée.

Les autres symptômes comprennent la photophobie, douleurs oculaires, prurit et une gêne à la mobilisation des paupières. Ils peuvent être augmentés par le vent, les parfums ou autres facteurs environnementaux irritants [70].

La simple inspection de l'œil ne découvre en général que peu d'anomalies. La tuméfaction des glandes lacrymales est rare : 2 cas sur 62 pour Bloch et coll [35].

Dans notre série, la xérophtalmie est observée chez la totalité de nos patients (n=109) soit 100% des cas.

**Tableau XXX : Répartition des manifestations oculaires selon les différentes séries.**

<b>Manifestations oculaires</b>	<b>Université de Waterloo[71]</b>	<b>Toronto [71]</b>	<b>Collège d'Illinois [71]</b>	<b>Mexique [72]</b>	<b>Notre série</b>
<b>Sécheresse oculaire</b>	100%	100%	94,7%	48,6%	100%
<b>Baisse de l'acuité visuelle</b>	26,1%	52,8%	57,9%	7,6%	19,2%
<b>Photophobie</b>	17,4%	55,5%	10,5%	0,4%	3,6%
<b>Sensation de brûlure oculaire</b>	30,4%	52,8%	15,8%	8%	1,8%

Tableau XXXI : Fréquence des symptômes fonctionnels oculaires dans la série de Bloch et Coll

[35]

Symptôme	Fréquences (en p.100)
Sensation de corps étrangers	74
Brulures	66
Excès de sécrétion	63
Absence de larmes après irritation ou émotion	63
Fatigue, sensibilité, douleurs	57
Rougeur	53
Photosensibilité	53
Sensation de voile	52
Prurit oculaire	49
Modifications de l'acuité visuelle	32
Difficulté à mouvoir les paupières	23

### 3.2 La kérato-conjonctivite sèche :

La kérato-conjonctivite sèche est un dessèchement chronique de la conjonctive et de la cornée due à une altération qualitative ou quantitative du film lacrymal. Elle s'accompagne de sensation de brûlure, de tiraillement, d'une photosensibilité ou d'une impression de tension dans l'œil. Sa présence témoin de l'existence d'une atteinte cornéenne, et elle est très évocatrice du syndrome de Gougerot.

Le diagnostic de kérato-conjonctivite sèche sera affirmé par l'examen ophtalmologique en particulier l'examen à la lampe à fente avec le test à la fluorescéine ou le test au rose bengale ou au vert de lissamine.

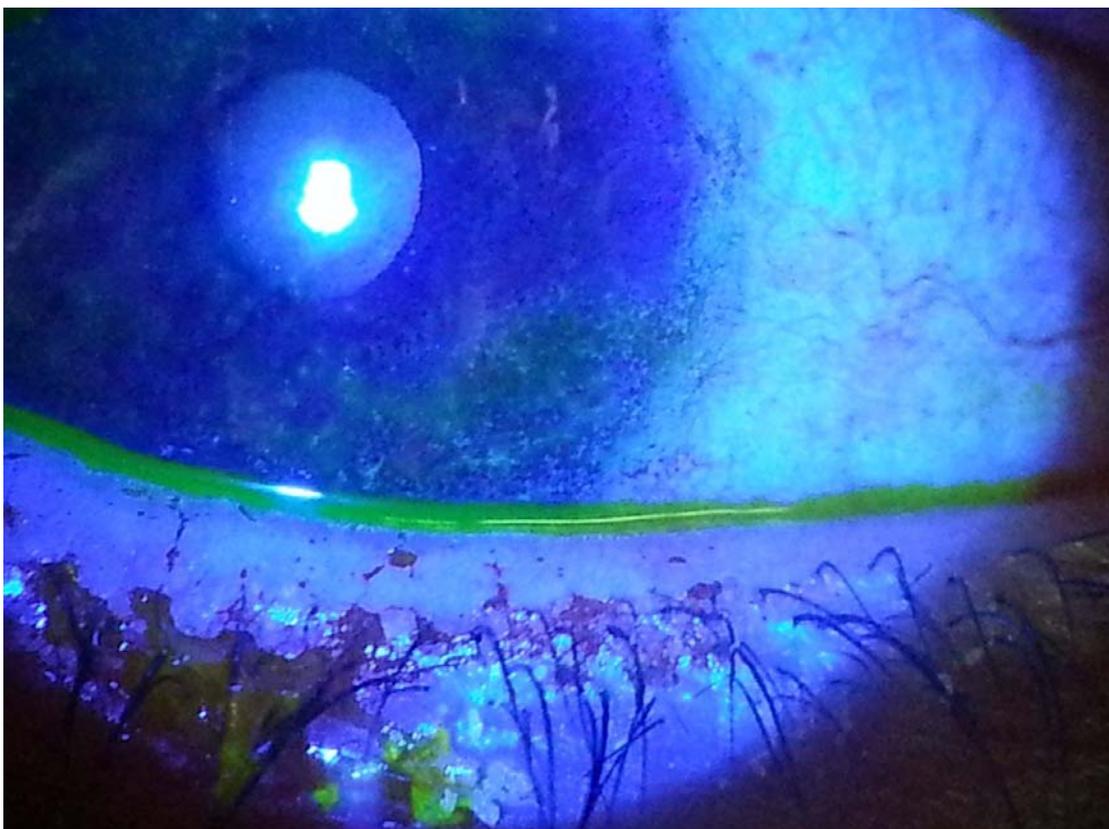
Le test à la fluorescéine permet de détecter les dommages mécaniques de la cornée et met en évidence la forme et l'étendue des lésions de l'épithélium cornéen.

Au cours du SGS, la kérato-conjonctivite sèche se manifeste fréquemment sous la forme d'une kératite ponctuée superficielle (KPS).

L'importance de la kératite est un excellent reflet de la sévérité du syndrome sec [73].

**Tableau XXXII : Répartition des tests ophtalmologiques réalisés selon les séries.**

	El Fouar et al [74]	Caffery et al [75]	Villarreal- Gonzalez et al [72]	Chebby et al [65 ]	Notre série
Test à la fluorescéine (KPS)	75%	78%	49%	66,6%	39,4%



**Figure 20 : Image de Kératite ponctuée superficielle et débris muqueux mis en évidence lors du test à la fluorescéine [74].**

### **3.3 La sclérite et l'épisclérite :**

La sclérite correspond à l'inflammation de la tunique externe de l'œil, sur laquelle s'insèrent les muscles oculomoteurs. Elle peut survenir dans le SGS mais rarement.

On distingue deux types de sclérites, antérieure et postérieure.

Les sclérites antérieures peuvent être diffuses, nodulaires ou nécrosantes avec ou sans inflammation.

La sclérite antérieure nodulaire représente 15 à 20% des cas de sclérites, l'inflammation est plus circonscrite et siège d'un nodule inflammatoire. Le pronostic de ces formes est généralement favorable.

Selon Elea Blanchoir et al [76], à propos d'une série de 14 cas de sclérites associées à de différentes maladies de système, le SGS a été retrouvé chez un seul cas. Dans notre série on note la présence d'un seul cas de sclérite antérieure nodulaire unilatérale.

L'épisclérite résulte de l'inflammation diffuse ou sectorielle du plexus épiscléral superficiel, ce dernier présente une disposition radiaire par rapport au limbe scléro-cornéen à l'origine de l'aspect « peigne » du réseau vasculaire. Elle est susceptible d'apparaître dans le SGS mais avec des symptômes plus légers que la sclérite à type de picotements, brûlure et rougeur oculaire le plus souvent en secteur.

Dans la série d'Elea Blanchoir et al [76], parmi les 7 patients présentant une épisclérite, un seul cas avait un SGS associé, et dans la série d'Ahmed -Simab et al [77], un seul cas d'épisclérite a été retrouvé, soit 2% des patients atteints de SGS.

Dans notre série, 2 cas d'épisclérites ont été rapportés, ce type d'atteinte oculaire est de faible incidence comme ce qui a été décrit dans la littérature.

### **3.4 L'uvéite :**

L'uvéite correspond à l'inflammation de l'uvée, qui est la membrane intermédiaire (entre la rétine et la sclérotique) vasculaire et nourricière de l'œil. En ophtalmologie, ce terme englobe toutes les inflammations endo-oculaires pouvant affecter l'iris, le corps ciliaire, la rétine, la choroïde et les vaisseaux rétiens.

L'uvéite est la forme la plus fréquente des inflammations de l'œil, sa prévalence varie, selon les pays, de 38 à 714 personnes pour 100.000 habitants [78].

Les uvéites sont classées anatomiquement en : uvéites antérieures, intermédiaires, et postérieures ou totales, en fonction de la zone anatomique de l'œil touché initialement par l'inflammation.

- L'uvéite antérieure : est définie, selon la classification de l'International Uveitis Study Group (IUSG), par la présence de cellules ou de protéines inflammatoires au niveau de la chambre antérieure, associées ou non à des précipités retro-cornéens et des lésions iriennes sous la forme de granulomes, synéchies ou encore d'atrophies plus ou moins étendues [79]. Un seul cas d'uvéite antérieure a été retrouvé dans notre série.
- L'uvéite intermédiaire : se définit selon l'UISG par une inflammation qui concerne les procès ciliaires et la rétine antérieure [79]. Elles sont marquées par une inflammation du corps ciliaire et de la rétine périphérique. Un seul cas d'uvéite intermédiaire a été noté dans notre étude.
- L'uvéite postérieure : Il s'agit d'une inflammation de la rétine ou de la choroïde ou les deux donnant une chorioretinite, l'atteinte peut être focalisée ou diffuse, et selon l'étiologie, l'uvéite postérieure peut s'associer à une vascularite ou à une névrite. Dans notre série, on note la présence de 2 cas d'uvéites postérieures.

Au total, l'uvéite a été retrouvée chez 4 cas dans notre série soit 3,6%.

Pour Akpek et al [80], l'uvéite a été notée dans 2% des cas (n=163).

**Tableau XXXIII : L'uvéite dans les séries**

	Rosenbaume et al[81]	Bridges et al[82]	Notre série
Uvéite	8 cas	1 cas	4 cas

### **3.5 Névrite optique rétrobulbaire :**

Les atteintes du système nerveux central sont rapportées chez 1 à 10% des patients ayant un syndrome de Gougerot [83]. Elles peuvent exceptionnellement concerner le nerf optique sous la forme d'une névrite optique rétrobulbaire symptomatique ou non [83].

Les névrites optiques sont des affections des fibres du nerf optique survenant suite à une altération du flux axoplasmique. Les épisodes de névrite optique sont rarement révélateurs du syndrome de Gougerot. Sur le plan clinique aucun signe fonctionnel n'est spécifique de l'atteinte du nerf optique. La baisse de l'acuité visuelle et les douleurs oculaires sont les signes les plus fréquemment décrits par les patients. La baisse de l'acuité visuelle est évocatrice lorsque l'examen ophtalmologique ne trouve pas de lésions pouvant l'expliquer. Les douleurs oculaires et / ou périoculaires accompagnant la mobilisation du globe représentent le second signe rapportés par les malades.

Le diagnostic est confirmé par des potentiels évoqués visuels anormaux et par l'IRM orbitaire avec des coupes centrées sur le nerf optique, qui met en évidence un hypersignal hétérogène du nerf optique avec ou sans prise de contraste par le gadolinium [83]. Des cas de névrites optiques, parfois révélateurs, ont été décrits au cours du SGS posant le diagnostic différentiel avec la sclérose en plaques [84].

Les premières « grandes » séries ont été rapportées par Alexander et al, 7 patients présentaient une NORB symptomatique avec une baisse de l'acuité visuelle parfois bilatérale, 4 autres patients ayant une atteinte infraclinique révélée par des potentiels évoqués visuels anormaux. Dans cette étude, des anomalies des potentiels évoqués visuels étaient présentées chez 50% des patients ayant des manifestations neurologiques centrales [85].

Une étude finlandaise rapporte une prévalence de 12% de potentiels évoqués visuels anormaux dans une série de 48 patients ayant un SGS [86]. Une équipe française rapporte 13 cas de névrites optiques, deux réalisant un tableau de neuromyéélite optique et 12 autres patients ayant une atteinte infraclinique uniquement révélée par des anomalies de potentiels évoqués visuels [83].

Dans une étude réalisée par Pr Essaadouni et al au CHU de Marrakech, on note le cas d'une névrite optique rétrobulbaire bilatérale révélant un SGS diagnostiquée à l'occasion d'une baisse de l'acuité visuelle [87].

Dans l'étude de Boulaouane et al [88], la neuropathie optique a été retrouvée dans 4,5% des cas (n=22) et dans la série de Akpek et al [80], elle a été retrouvée dans 2% des patients (n=163).

Dans notre série, on note 3 cas de névrites optiques soit 2,7% des patients.

### **3.6 Occlusion de la veine centrale de la rétine :**

Les occlusions veineuses rétinienne sont rares au cours du SGS, elles peuvent être inaugurales, et surviennent fréquemment sur un lit vasculaire fragilisé par l'inflammation.

La prévalence de l'OVCR est de 0,1 à 0,5% au sein d'une population âgée [89]. La plupart des cas concernent des sujets de plus de 50 ans sans prédominance de sexe [90]

L'occlusion peut se situer au niveau de la veine centrale de la rétine ou l'une de ses branches. Le mode d'installation des troubles visuels est variable, le plus souvent le patient se plaint d'un flou visuel apparaissant le matin au réveil, avec œil blanc et calme.

Dans la série d'Akpek et al [80], la vascularite rétinienne était présente dans 0,7% des cas (n=163). Dans notre série, un seul cas a présenté une occlusion de la veine centrale de la rétine .

## **4. Examen ophtalmologique:**

### **4.1 Mesure de l'acuité visuelle :**

Les altérations de la surface oculaire liées à la sécheresse oculaire dans le syndrome de Gougerot Sjogren peuvent avoir un impact important sur l'acuité visuelle.

En effet, le syndrome de Gougerot peut entraîner des perforations de cornée, des uvéites, sclérites, vascularites rétinienne et des névrites optiques. Ces complications oculaires doivent faire rechercher systématiquement une baisse de l'acuité visuelle [80].

Dans l'étude d'Alexander et al [85], 7 patients ont présenté une baisse de l'acuité visuelle,

en rapport avec une névrite optique limitée à 1/20 en bilatéral. Ceux-ci rejoint les résultats d'une observation d'une patiente âgée de 50 ans, admise au service de neurologie du CHU de Marrakech en avril 2004 pour le bilan étiologique d'une NORB bilatérale diagnostiquée à l'occasion d'une baisse de l'acuité visuelle. L'examen ophtalmologique avait retrouvé une acuité visuelle limitée à 2 /10 aux deux yeux [87].

Selon l'étude de Rosenbaume et al [81] la plupart des patients atteints du syndrome de Gougerot présentent une bonne acuité visuelle mesurée selon l'échelle de SNELLEN.

Dans notre série, l'acuité visuelle a été conservée chez la majorité des patients, soit 80,7% des cas avaient une acuité visuelle comprise entre 7/10 et 10/10.

#### **4.2 Test de Schirmer:**

Le test de schirmer est le test le plus utilisé pour quantifier la diminution voire la disparition de la sécrétion lacrymale. Le principe de ce test est de positionner une bandelette de papier buvard (5mm x 35 mm) graduée dans le cul de sac lacrymal inférieur, près de l'angle externe. La longueur de papier imprégnée par les larmes est mesurée au bout de 5 minutes.

Le test est positif si le mouillage est inférieur à 5 mm en 5 min à au moins l'un des deux yeux, et fait partie des critères diagnostiques du syndrome de Gougerot [91]. Il est nécessaire que le test soit pratiqué dans des conditions optimales d'humidification de l'air et de température ambiante.

Il existe deux variantes du test de Schirmer, le test de Schirmer 1 que nous avons décrit ci-dessus et le Schirmer 2 utilisant une stimulation nasale, ce dernier a été abandonné par absence de standardisation et pour son caractère trop invasif.

Dans une étude réalisée au Taiwan, le test de schirmer a été fait chez 421 patients atteints de syndrome de Gougerot, 256 patients étaient désormais positifs soit 60,8% des cas [92].

Chebby et al [65] a mené une étude statistique au CHU de Tunisie sur 60 patients atteints

de SGS, a noté que le test de schirmer était positif chez tous les patients.



**Figure 21 : Technique de réalisation du test de schirmer [93].**

**Tableau XXXIV : Positivité de test de schirmer selon les séries.**

Les séries	Nombre de cas	Test de Schirmer positif
Botsios et al [94]	21	17 (80%)
Zhao et al [24]	483	381 / 419 (90,9%)
Ramos et al [69]	1010	898 / 956 (94%)
Caffery et al [75]	123	23%
Notre série	109	109 (100%)

#### **4.3 Le break up time:**

Le Break up time ou le BUT est une mesure permettant de juger la stabilité lacrymale, c'est -à- dire sa capacité à adhérer sur la surface oculaire et y former une couche homogène et adhérente [95, 95]. Le BUT consiste à mesurer le temps en secondes entre l'ouverture des paupières et la visualisation de la première rupture d'film lacrymal. Il est le reflet de l'évaporation lacrymale.

Pour déterminer le BUT, on instille une goutte de fluorescéine et on demande au patient de cligner des yeux, puis de maintenir les paupières ouvertes le maximum possible.

Plusieurs appareils peuvent évaluer cette mesure, comme les topographes cornéens, les

aberrromètres ou encore par le biais de l'interférométrie. L'œil est examiné en s'aidant de la lumière bleue. On recherche la survenue d'une rupture **film** lacrymal qui apparaît sous la forme d'une zone sombre sur la cornée. La valeur normale du BUT est supérieure à 10 secondes, un raccourcissement du BUT est le témoin d'une instabilité **film** lacrymal. Ce test n'est pas spécifique du SGS, mais fait partie du bilan de toute sécheresse oculaire. Il semblerait que ce test ait une valeur discriminative supérieure à celle de test de schirmer [73].

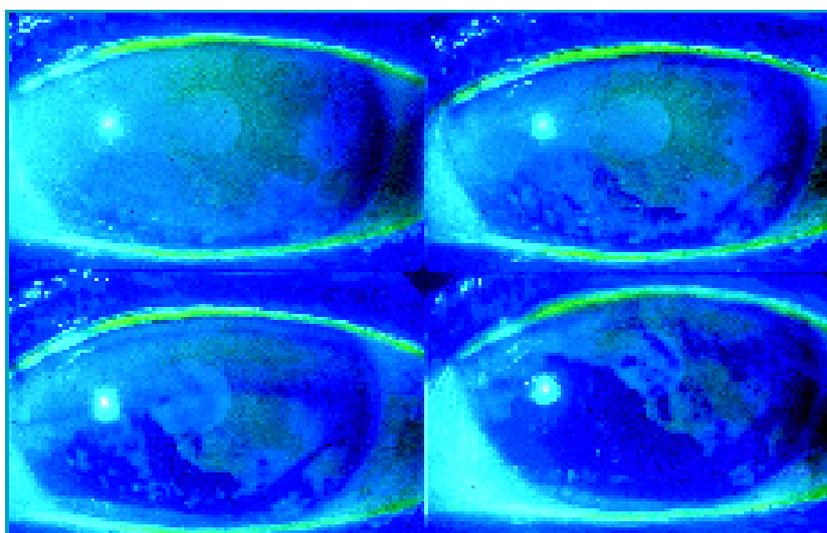
Dans une étude réalisée au CHU d'Abidjan, le syndrome sec fonctionnel a été **filmé** par un BUT inférieur à 10 secondes chez 149 personnes [97].

Dans la série de S. Ferman et al [98] la moyenne du BUT était de 7,59 secondes pour les femmes (n=366) et 7,63 secondes pour les hommes (n=381).

Dans notre série, le BUT était anormal chez 34 patients avec des valeurs de 3 à 8 secondes.

**Tableau XXXV : Résultats du test du But dans les différentes séries**

	El Fouar et al [74]	Caffery et al [75]	Villarreal-Gonzalez et al [72]	Notre série
<b>But</b>	75%	43%	44%	58,6%



**Figure 22 : Image de rupture du film lacrymal permettant d'apprécier le BUT [73].**

#### **4.4 Inspection du ménisque lacrymale:**

Le ménisque lacrymal correspond au réservoir concave des larmes situé au niveau des marges palpébrales inférieures et supérieures. Celui-ci permet d'évaluer la couche aqueuse du film lacrymal en étant un indicateur du volume lacrymal total.

Dans l'état normal, un ménisque lacrymal mesure environ 0,5mm entre le bord de la paupière inférieure et la conjonctive bulbaire. Chez les sujets présentant un déficit de sécrétion lacrymale, ce ménisque est souvent réduit [73].



**Figure 23 : Exemple de l'exploration de la hauteur du ménisque lacrymal avec une moyenne de 3 mesures HML pathologique mesurée à 0.14mm [99].**

#### 4.5 Coloration au rose bengale et au vert lissamine :

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

Il se forme 2 triangles rouges brillants à base limbique, visibles à la simple inspection. L'aspect le plus caractéristique se voit lorsque la cornée se colore également sur les deux tiers inférieurs. Une coloration étendue est spécifique du SGS [100]. Selon l'intensité de la coloration de la cornée, des parties médiales et latérales de la conjonctive bulbaire, un score entre 0 et 3 est attribué à chaque partie (figure 24). Le score de van Bijsterveld s'obtient en additionnant le score de sévérité obtenu sur chacune des 3 parties (conjonctive nasale, conjonctive temporale et cornée) [101]. On parle de kératoconjonctivite sèche quand ce score est supérieur à 3-5. Ces tests ne sont pas disponibles au service d'ophtalmologie.



**Figure 24 : Coloration au vert de Lissamine de la conjonctive [101].**

## **5. Les manifestations extra oculaires:**

### **5.1 Les signes généraux:**

L'asthénie est sans aucun doute un des symptômes les plus fréquents et les plus invalidants chez les personnes atteintes du syndrome de Sjögren. En effet, la majorité des patients souffrant de SGS sont des mauvais dormeurs et cela peut contribuer à l'apparition de la fatigue. Cette asthénie peut être due également à la dépression qui complique toutes les maladies chroniques y compris le SGS ou encore à l'hypothyroïdie fréquente chez les patients atteints du SGS. Il existe aussi d'autres symptômes généraux qui peuvent être associés à l'asthénie tels que l'amaigrissement, les sueurs nocturnes et l'anorexie [102].

Il a été montré également que la fatigue est un bon indicateur de l'activité du SGS [103].

Dans la série de Ibn Yaacoub et al [26], la prévalence de l'asthénie dans le SGS était de 87,5%, de 68% dans la série de Giles et al [104] et de 30,2% selon la série de Botsios et al [94].

Dans notre série, l'asthénie était présente dans 24,7% des cas suivie de 19,2% des cas présentant un amaigrissement.

### **5.2 Les manifestations buccales :**

L'infiltration lymphoplasmocytaire des glandes salivaires, en particulier des glandes sous-maxillaires et salivaires accessoires, provoque le tarissement de la sécrétion de la salive et l'apparition d'une xérostomie. La xérostomie se manifeste par une sensation de bouche sèche, gênant l'élocution ou la déglutition. Elle peut obliger le patient à la prise répétée de gorgées de liquide en parlant ou en mangeant, conduisant parfois à un véritable syndrome polyuro-polydipsique [105].

A la phase ultérieure, le patient se plaint aussi de la survenue d'infections mycosiques, de parodontopathies avec déchaussements dentaires. Les prothèses fixes sont très mal supportées et les appareils complets n'adhèrent pas [106]. La xérostomie devient donc un symptôme très pénible, avec des sensations de brûlures buccales exacerbées par les aliments épicés ou acides, et l'apparition de fissurations douloureuses des commissures labiales et de la langue [107].

Environ un tiers des patients développe, au cours de la maladie, une tuméfaction des glandes salivaires, le risque augmente avec la sévérité de la dysfonction glandulaire et l'inflammation. Les glandes salivaires peuvent présenter une tuméfaction le plus souvent bilatérale, symétrique, diffuse, ferme et non douloureuse ou parfois légèrement sensible [108]. Des épisodes de parotidomégalie touchent 30% des patients [69].



**Figure 25 : Langue sèche, partiellement dépapillée et fissurée [108].**



**Figure. 26 : Absence de lac salivaire sur le plancher buccal antérieur [108].**

**Tableau XXXVI : La xérostomie selon les séries**

Les séries	Nombre de cas	Xérostomie
Botsios et al [94]	21	15 (71,4%)
Zhao et al [24]	483	373 (77,4%)
Ramos et al [69]	1010	975 (96,5%)
Notre série	109	100 (91,7%)

**Tableau XXXVII: recapitulatif des Fréquences du syndrome sec oculaire et buccal selon les séries.**

	AmériqueLatine [109]	Asie [109]	Europe [109]	Amérique du nord [109]	Afrique (Sénégal) [110]	Notre série
<b>Xérophtalmie</b>	90,94%	69,92%	93,98%	98,36%	84%	100%
<b>Xérostomie</b>	89,76%	80,46%	93,69%	99,08%	87%	91,7%

**5.3 Les manifestations ostéoarticulaires :**

Les manifestations ostéo articulaires sont fréquentes au cours du Syndrome de Gougerot puisqu'elles sont présentes chez près des trois quarts des patients [111]. L'atteinte articulaire touche 50 à 75% des patients [69]. Il s'agit souvent de polyarthralgies à caractère inflammatoire.

On retrouve le plus souvent une polyarthrite distale, bilatérale et symétrique touchant notamment les interphalangiennes proximales, les métacarpo-phalangiennes, les poignets, parfois les grosses articulations, de rythme inflammatoires avec notamment un dérouillage matinal. Sur les radiographies on trouve une ostéoporose juxta articulaire [112], parfois un discret pincement de l'interligne, mais habituellement pas d'érosions ni de destruction, ce qui permet d'établir la différence entre les manifestations articulaires du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif et celles d'une polyarthrite rhumatoïde associée à un syndrome de Gougerot-Sjögren [111].

Dans une étude de Ildiko et al [18], l'atteinte articulaire était retrouvée dans 48,1% des cas de SGS (n=260/547). Dans une autre étude de Botsios et al [94], cette atteinte était retrouvée dans 71,5% des cas de SGS (n=15/21). Dans l'étude de Bennacer et al [67] l'atteinte articulaire est observée dans 55,8% des cas (n=53/95).

Dans notre série, les polyarthralgies inflammatoires étaient présentes dans 70,6% des cas de SGS. L'arthrite était présente dans 3,6% des cas. Les grosses articulations à savoir les chevilles, genoux et coudes étaient les plus touchées.

**Tableau XXXVIII : Prévalence de l'atteinte articulaire selon les séries.**

	<b>Italie [113]</b>	<b>Pays Bas [114]</b>	<b>France [115]</b>	<b>Notre Série</b>
<b>Atteinte articulaire</b>	86%	16,4%	45%	74,3%

**5.4 Les manifestations dermatologiques:**

Le syndrome sec ne se limite pas aux glandes salivaires et lacrymales, mais peut également toucher la peau entraînant ainsi une sécheresse cutanée nommée la xérose.

La xérose cutanée est une plainte fréquente des patients atteints du SGS, elle varie entre 23 à 67% [116]. La xérose cutanée sévère est souvent accompagnée d'un prurit. Le mécanisme responsable de cette sécheresse cutanée est inconnu [117].

Le phénomène de Raynaud est souvent associé à d'autres manifestations extra glandulaires et sa présence lors du diagnostic constitue un facteur prédictif d'activité du SGS et de risque de diffusion plurisystémique de la maladie [118]. Dans la série de Chebbi et al [65], le phénomène de Raynaud a été retrouvé chez une seule patiente. Il a été retrouvé dans 30,9% des cas selon l'étude de Yang et al (n=17/55) [119]. Dans notre série, il était présent dans 17,5% des cas.

**Tableau XXXIX : Prévalence du phénomène de Raynaud selon les séries**

	Tunisie [120]	France [121]	Japon [122]	Notre série
<b>Phénomène de Raynaud</b>	6%	22%	15,3%	17,5%

Pour ce qui est du purpura, les lésions purpuriques des membres inférieurs sont indistinguables des lésions du purpura hypergammaglobulinémique bénin de la maladie de Waldenström qui est associé avec le SGS dans environ 25-30% des cas [123]. Dans une étude de Botsios et al [94], le purpura était retrouvé dans 14,2% des cas de SGS (n=3/21). Dans la série de Katayama et al, le purpura était retrouvé dans 2,94% des cas de SGS [122].

Dans une autre étude, celle de Zhao et al [24], le purpura était retrouvé dans 7,7% des cas de SGS (n=37/483). Cette atteinte cutanée a été retrouvée chez 3 cas de SGS dans notre série.

D'autres manifestations cutanées ont été rapportées : érythème des paupières, vitiligo, alopecie, l'urticaire chronique et lymphome cutané [124]. Récemment des cas d'amyloses cutanées nodulaires localisées ont été récemment rapportés avec présence de substance amyloïde et d'Ig de chaînes légères [125].

**5.5 Les manifestations neurologiques:**

Comme pour les autres atteintes extra-glandulaires de la maladie, la fréquence des manifestations neurologiques est variable selon les études (10–70%), mais se situe en moyenne entre 15 et 25% [126,127]. Les manifestations neurologiques rencontrées peuvent toucher le système nerveux périphérique et/ou le système nerveux central. La fréquence de l'atteinte du système nerveux périphérique (SNP) varie de 10 à 50% des patients [128]. La polyneuropathie sensitivomotrice, et la manifestation la plus fréquente retrouvée dans 60% des atteintes nerveuses périphériques [129]. Il s'agit d'une polyneuropathie axonale distale symétrique sensitivo motrice ou sensitive pure, se limitant à une hypoesthésie ou à des paresthésies des extrémités en chaussette ou en gants, avec aréflexie et diminution des différentes sensibilités objectives. un déficit moteur discret est parfois associé.

La neuronopathie sensitive, décrite comme la deuxième atteinte périphérique au cours du SGS primitif, est la plus caractéristique [130]. Ces atteintes correspondent à une atteinte des ganglions rachidiens postérieurs et sont aussi appelés ganglionopathies. Elles sont très évocatrices du SGS.

**Tableau XXXX : Fréquence de l'atteinte neurologique selon les séries et la localisation de l'atteinte**

Auteur	Pays	Atteinte neurologique	Atteinte du SNP	Atteinte du SNC
Moreira et al [131]	Portugal	28%	13,9%	15%
Chebbi et al [65]	Tunisie	38,8%	33,3%	27.7%
Bel Feki et al [132]	France	15,5%	7,57%	7,57%
Pars et al [133]	Allemagne	74,4%	57%	17%
Geyl et al [134]	France	36%	27%	9%
Restrepo- Jiménez et al [109]	Colombie	8,99%	7,91%	1.07%
Gui hua et al [135]	China	19,51%	13,7%	9,76%
Notre série	Maroc	34,8%	21,7%	13,8%

**5.6 Les manifestations respiratoires :**

L'atteinte pulmonaire est retrouvée dans 10 à 20% des cas de syndrome de Gougerot, en fonction des méthodes de détection utilisées [136]. L'atteinte respiratoire est parfois révélatrice du syndrome de Gougerot. On peut parfois observer une toux qui est une manifestation fréquente au cours du SGS, pouvant affecter 10 à 50% des patients. Il s'agit d'une toux sèche, qui peut précéder le diagnostic de SGS de plusieurs années. Habituellement attribuée à la sécheresse de la muqueuse bronchique, les mécanismes en sont à la fois multiples et mal compris [137,138]. La dyspnée a une prévalence estimée à 42% [139].

L'atteinte pulmonaire a été estimée à 30% par Bloch et coll [35], à 57% par Whaley et coll [93], 19% par Bel Fekki et al [132] et elle n'était en revanche que de 9% dans la série de Strimlan et coll [140].

Dans une étude d'Ildiko et al [18], l'atteinte pulmonaire à type de fibrose était présente dans 6,2% des cas de SGS. En effet, la fibrose pulmonaire survient plus fréquemment au cours des formes primitives du syndrome de Gougerot, sa fréquence est diversement estimée à 4% des malades de Strilman et coll [140] et à 25% des patients de Constantinopoulos et coll [141]. Dans l'étude de Kvanstrom et al [19], l'atteinte respiratoire était retrouvée dans 1% des cas de SGS à type d'atteinte interstitielle. Par contre, Fauchais et al [37] avait objectivé une atteinte pulmonaire dans 12% des cas de SGS. Dans une étude de M. Kechida et al, l'atteinte respiratoire est rapportée chez 23,3% des cas de SGS, dont 20% des patients avaient présenté une toux chronique ; 33,3% une dyspnée d'effort et 1,7% une bronchite à répétition [142]. Dans une étude de Tliba et al, l'atteinte respiratoire était présente dans 52% des cas de SGS, dont 23% présentaient une dyspnée ; 30,7% présentaient une toux chronique productive [143].

Dans notre série, l'atteinte respiratoire était présente dans 32 cas soit (29,3%), dont 78,1% avaient une dyspnée, 59,3% avaient une toux et 12,5% avaient une douleur thoracique.

**5.7 les manifestations digestives :**

Le SGS peut affecter l'ensemble du tractus gastro-intestinal, de la bouche, l'œsophage et l'intestin au foie et pancréas.

L'atteinte de l'œsophage au cours du SGS est très diversement appréciée. Une œsophagite atrophique est parfois responsable d'une dysphagie [144]. Ce symptôme fréquent est causé souvent par la xérostomie [145]. Selon Constantopoulos et coll, la dysphagie dont se plaignent si souvent les malades du syndrome de Gougerot serait soit à l'atteinte des glandes exocrines de l'œsophage, soit à une myosite a minima [146]. Les nausées, les douleurs épigastriques et la dyspepsie sont des plaintes fréquentes des patients avec SGS. A l'endoscopie, la muqueuse gastrique est atrophique et peut avoir une apparence pavée [145]. Une pancréatite aiguë peut se retrouver chez environ 1% des patients. Les atteintes pancréatiques sont essentiellement latentes avec une fréquence estimée de 33 à 50% des patients. Les études ont montré surtout une insuffisance pancréatique infra-clinique [147]. Selon une étude de Dreiling et al, portant sur 23 patients atteints de syndrome de Gougerot isolé, 11 cas avaient présenté une insuffisance pancréatique externe nette, et 6 cas d'atteintes mineurs [148].

Une hépatomégalie est découverte dans 18 à 23% des cas au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren [36], mais les autres stigmates cliniques sont rares. Prurit, érythème palmaire, ictère ne sont présents que chez 2% des cas selon Skopouli et coll [149]. Selon une étude de Melchor et al [150], l'atteinte digestive était retrouvée dans 16,2% des cas de SGS et selon Mathews et al [151], dans 6,3% des cas. Selon la série de Nesrine et al, l'atteinte digestive est observée dans 34,5% des patients qui se manifeste par une dysphagie dans 10,3% des cas, une douleur abdominale dans 62% des cas et une hépato-splénomégalie dans 13,8% des cas de SGS [66].

Dans notre série, l'atteinte digestive a été retrouvée chez 17,4% des patients dominée par les douleurs abdominales diffuses dans 63,1%, suivie de la constipation dans 21,1%, hépatomégalie dans 10,5% et dysphagie dans 5,3% des cas.

**5.8 Les manifestations musculaires:**

L'atteinte musculaire est plus rare, touchant environ 10% des patients et se limite en règle à des myalgies avec une sensation de faiblesse musculaire et d'asthénie, sans déficit musculaire, ni myolyse biologique [152,105]. En effet les myalgies sont observées dans un tiers des cas [153]. Serratrice et coll [154] avait objectivé une atteinte musculaire chez 16 patients porteurs de SGS, 12 malades se plaignaient de myalgies et 7 avaient un déficit objectif, scapulaire ou pelvien.

Martel et al [155] avait objectivé une atteinte musculaire dans 17% des cas de SGS, 18% des cas pour Iannucelli et al [156] par contre, elle était de 13,7% dans notre série.

**5.9 Les manifestations cardiaques :**

L'atteinte cardiaque est rare dans le syndrome de Gougerot, cependant, des manifestations spécifiques, telles qu'un bloc cardiaque à médiation des auto-anticorps, une péricardite, une hypertension artérielle pulmonaire et une dysautonomie, ont été décrites [157]. Chez 64 patients étudiés cliniquement et par échocardiographie, Gyöngyös et al [158] trouvent une seule péricardite exsudative aiguë.

Le syndrome de Gougerot maternel intervient dans la pathogénie du bloc cardiaque congénital [159] par l'intermédiaire de l'anticorps anti -Ro (SSA)[160] présent dans 30 à 60% des cas de SGS. Dans la série de Bartoloni et al, l'atteinte cardiaque était présente dans 5,5% des cas [161].

Dans notre série, l'atteinte cardiaque était présente chez 7,3% des patients.

**5.10 Les manifestations psychiatriques :**

Les manifestations psychiatriques sont fréquentes mais rarement graves. Une étude rigoureuse menée par Malinow et l'équipe d'Alexander [162,163] trouve des anomalies psychiatriques chez 25 patients sur 40 porteurs d'un SGS, soit 62,5%. Il s'agit surtout de syndrome dépressif atypique ou de névrose à tendance dépressive. Des anomalies de la série cognitive sont également notées : difficultés de concentration, altération de la mémoire, baisse des performances intellectuelles réalisant un tableau proche d'une démence, voire d'un syndrome d'Alzheimer chez le sujet âgé [163].

Dans la série de Nesrine et al, l'atteinte psychiatrique était présente dans 3,57% des patients dont 2 cas de dépression et un seul cas de trouble psychotique [66]. Dans la série de Shen et al, l'atteinte psychiatrique était observée dans 8%, dont 3,2% présentaient un syndrome dépressif et 2,5% présentaient un trouble anxieux [130].

Dans notre série, l'atteinte psychiatrique était présente dans 7,3% des cas, dominée par le syndrome dépressif dans 62,5% et l'anxiété dans 12,5% des cas.

### **5.11 Les manifestations rénales :**

L'atteinte rénale est retrouvée dans 20 à 60% des patients selon les séries [164]. Il s'agit typiquement de la néphrite tubulo interstitielle et la glomérulonéphrite [165,166].

La néphrite tubulo interstitielle affecte un tiers des patients avec un SGS [167,168]. La glomérulonéphrite se manifeste par plusieurs signes cliniques et biologiques notamment une HTA, sédiment urinaire actif, une protéinurie et une insuffisance rénale [164, 169].

Dans une étude de Yang et al [119], l'atteinte rénale était observée chez 18,2% des cas (n=10/55). Dans la série de Fauchais et al [118], l'atteinte rénale a été objectivée chez 8% des cas.

L'atteinte rénale était présente dans 6,4% de nos patients, révélée par des œdèmes chez 42,8% des cas, une protéinurie chez 65,7%, et une HTA dans 14,2%.

### **5.12 Les autres manifestations :**

Selon une étude transversale cas – contrôle récente de Ramos et al [69], une pathologie thyroïdienne se voit dans environ 12% des patients avec le SGS. Deux études confirment la forte prévalence des thyreopathies au cours du syndrome Gougerot Sjögren.

Punzi et coll, chez 121 patients atteints de syndrome de Gougerot Sjögren avaient trouvé 28,9% d'anomalies thyroïdiennes soit 18,2% d'anticorps antithyroïdiens, 10% d'hyperthyroïdie, 13,2% d'hypothyroïdie et 7,4% de thyroïdite franche [170]. Dans notre série, 4 patients ont présenté un goitre.

## VI. Expression paraclinique :

### 1. Exploration du syndrome sec buccal:

#### 1.1 Biopsie des glandes salivaires accessoires :

L'étude histologique des glandes salivaires prélevées par biopsie est l'examen qui possède la valeur diagnostique la plus importante [171]. Le prélèvement est effectué sur la face vestibulaire de la lèvre inférieure, en regard d'une muqueuse saine, sous anesthésie locale. Il doit enlever au moins quatre îlots glandulaires.

Les lésions anatomopathologiques sont constituées par un infiltrat lymphocytaire réalisant la sialadénite lymphocytaire focale [172].

Des classifications ont été proposées pour apprécier l'importance de l'infiltrat inflammatoire. L'une des plus utilisées est celle de Chishom et Mason [272], elle fait intervenir la notion de <<focus>>, défini par le groupement d'au moins 50 cellules rondes sur un champ de 4mm<sup>2</sup>. Il faut un stade 3 de Chisholm pour poser avec certitude le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren. Une autre classification est proposée : le focus score. C'est le nombre de foyers présents dans un champ de 4mm<sup>2</sup>. Un focus score de 1 correspond à un stade 3 de Chisholm.

**Tableau XXXI : Cotation de l'infiltrat lymphoplasmocytaire focal des glandes salivaires accessoires selon Chisholm**

Stade	Infiltrats (un foyer est un agglomérat de plus de 50 cellules mononucléées)
0	Absence d'infiltrat
1	Infiltrat léger sans foyer
2	Infiltrat moyen sans foyer ou moins d'un foyer par 4mm <sup>2</sup>
3	Un foyer par 4mm <sup>2</sup>
4	Plus d'un foyer par 4mm <sup>2</sup>

Tableau XXXXII : Positivité de la BGSA selon les séries

	Botsios et al [94]	Zhao et al [24]	Driad et al [173]	Gottenberg et al[174]	Notre série
BGSA	52,3%	85,8%	86%	91%	99,08%

**1.2 Imagerie des glandes salivaires :**

L'échographie est d'accès plus rapide et moins coûteux. Plusieurs publications récentes suggèrent que l'échographie peut être un outil d'aide au diagnostic du SGS. Wernicke et coll ont examiné les glandes salivaires principales de 316 patients souffrants de maladies rhumatismales dont 57 d'entre eux avaient un SGS primitif, 33 un SGS secondaire. Une sensibilité de 63,1% et une spécificité de 98,7% ont été rapportées [175].

Wertheimer et al [171] a montré à son tour que l'IRM se révèle performante pour le diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren et peut être proposée comme alternative aux autres tests du consensus de 2002, avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 98%.

L'échographie et l'IRM sont donc des outils de sensibilité égale pour le diagnostic de l'atteinte salivaire chez les patients atteints du SGS. L'évaluation quantitative des images échographiques et celles obtenues avec l'IRM semblent représenter un progrès pour le diagnostic du SGS car elles fournissent une bonne prédiction du score anatomopathologique des glandes salivaires.

**2. Bilan immunologique :**

Il existe au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren une multitude d'anomalies immunologiques, ce qui contribue à placer ce syndrome a l'épicentre des affections auto-immunes.

**2.1 Les anticorps antinucléaires :**

Ils sont très souvent présents au cours du SGS et sont recherchés par immunofluorescence indirecte. Ils sont observés dans 50 à 90% des cas selon certaines études. Ces anticorps sont dirigés contre les constituants normaux du noyau cellulaire.

**Tableau XXXIII : les AAN selon les séries**

	<b>Chebbi et al [65]</b>	<b>Tishler et al [176]</b>	<b>Garcia Carrasco et al [177]</b>	<b>Botsios [94]</b>	<b>Notre série</b>
<b>AAN</b>	44,4%	36%	64%	85,7%	59,5%

**2.2 Les anticorps anti-SSA et anti-SSB :**

Alspaugh, Talal et Tan décrivent dans le sérum des patients atteints de syndrome de Gougerot-Sjögren deux systèmes d'anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires solubles, qu'ils désignent sous le nom d'anti-SSA et anti-SSB [178].

Il s'agit de polypeptides fixés sur de petits acides ribonucléoprotéiques (ARN) appelés YRNA. Deux types de protéines SSA ont été identifiés : une protéine de 52 kD (Ro 52kD) et une autre de 60 kD (Ro 60kD), et un seul type de la protéine SSB de 48 kD. Le rôle physiologique de ces protéines n'est pas clairement déterminé mais elles participent probablement à la régulation de l'activité de l'ARN polymérase III et au transit des YRNA du noyau vers le cytoplasme [179].

La fréquence avec laquelle ces anticorps sont mis en évidence dépend de la technique utilisée pour la recherche: en moyenne 60 à 95% des SGS primitifs et 40% des SGS secondaires pour les anti-SSA, et 40% pour les anti-SSB [180]. Les deux anticorps coexistent chez environ 50% des patients présentant un SGS [181], leurs présences à des taux significatifs, caractérise des formes plus complètes et plus graves de syndrome de Gougerot-Sjögren : atteinte systémique plus diffuse, fréquence plus grande des vascularites cutanées et viscérales, de l'hypertrophie des glandes salivaires, des adénopathies, du purpura, de la leucopénie [182, 183].

**2.3 Le facteur rhumatoïde :**

Le facteur rhumatoïde est retrouvé dans 75 à 95% des cas, même en l'absence de polyarthrite rhumatoïde. La fréquence varie suivant les auteurs et la technique utilisée pour le détecter. Le test au latex est positif dans 55 à 98% des cas [35, 184].

Dans la série de Martel et al [155], la fréquence du facteur rhumatoïde était de 41%, 29.9% dans la série de Idilko et al [18], 65% dans la série de Zhao et al [24] et de 34,3% dans notre série.

**Tableau XXXIV : Répartition des différents anticorps les plus dosés selon les séries.**

	Garcia Carrasco et al [126]	Botsios et al[94]	Driad et al [173]	Chebbi et al[65]	Luo et al [185]	Notre série
Anti -SSA	40%	66,7%	27%	33,3%	63,01%	45,6%
Anti- SSB	26%	52,3%	15%	16,6%	44%	19,7%
FR	38%	-	-	-	65%	34,3%

**2.4 Anticorps anti -alpha-fodrine :**

Une dégradation anormale d'un auto-antigène du cytosquelette, l'alpha fodrine, a été mise en évidence dans les glandes salivaires des souris thymectomisées à l'âge de 3 jours. Une souris chez laquelle un SGS a été induit expose cet anticorps à la surface des cellules épithéliales de ses glandes salivaires et fabrique des anticorps à l'encontre de la chaîne  $\alpha$ .

La quasi-totalité des sérums de SGS humains [186,187] contiennent des anticorps anti alpha- fodrine alors que ces anticorps ne sont jamais retrouvés dans le sérum de sujets normaux ou de malades avec d'autres maladies auto-immunes [188].

La spécificité des anticorps anti alpha fodrine a été confirmée par une équipe allemande avec une sensibilité de 52 à 63% [189].

Ce test n'est pas utilisé à visée diagnostique et ne fait pas partie des critères diagnostiques du SGS.

**2.5 Anticorps anti-appareil de Golgi :**

Les anticorps anti-appareil de Golgi sont mis en évidence par la technique IFI sur des cellules HEP-2. On les trouve dans 10 à 40% des cas de SGS primaire, 5 à 10% des cas de LED et 10 à 20% des cas de PR [180].

Dans notre étude, ces anticorps n'ont pas été recherchés.

**2.6 Les autres anticorps :**

D'autres anticorps peuvent être détectés au cours du SGS tels que :

- Les anticorps anti-DNA natifs peuvent être présents (20% des cas) mais toujours à des taux faibles.
- Dans notre série, leur fréquence était de 15,3%.
- Les anticorps contre les antigènes thyroïdiens qui sont présents lorsque le SGS primaire s'accompagne d'une atteinte auto-immune de la thyroïde.
- Les anticorps anti mitochondries témoignent de la survenue d'une cirrhose biliaire primitive ou d'une hépatite auto-immune.

**Tableau XXXXV : Prévalence des autres anticorps retrouvés selon les séries**

<b>Bilan immunologique</b>	<b>Casals et al [1]</b>	<b>Notre série</b>
<b>Ac anti-Sm</b>	2%	8,6%
<b>Ac anti-ADN natifs</b>	5%	15,3%
<b>Ac anti-CCP</b>	7%	20,5%

**3. Bilan Inflammatoire :**

Le signe biologique le plus habituel au cours du Syndrome de Gougerot -Sjogren est la présence d'une élévation de la vitesse de sédimentation, en rapport avec une hypergammaglobulinémie polyclonale présente chez près de 60% des patients et elle dépasse 50mm à la première heure dans 64% des cas [190].

Les protéines de l'inflammation et particulièrement la protéine C réactive sont parfois élevées dans certaines formes sévères de polyarthrite ou de vascularite [144].

Dans notre série, la vitesse de sédimentation était élevée dans 79.1% et la CRP était positive dans 52.6%.

#### **4. Electrophorèse des protéines plasmatiques :**

Le syndrome de Gougerot est une cause très fréquente d'hypergammaglobulinémie polyclonale ; à l'inverse, celle -ci peut conduire à la découverte d'un syndrome de Gougerot Sjogren ignoré.

Il existe une augmentation des  $\alpha_2$ - globulines et des  $\gamma$ -globulines dans 65% des cas. Les  $\alpha_2$ - globulines sont légèrement supérieures à la normale dans 20% des cas environ.

L'augmentation des gammaglobulines qui se présente sous l'aspect d'un large dôme polyclonal à l'électrophorèse, s'observe dans 56 à 69% des cas [35,109].

Dans la série de Chebbi et al, l'hypergammaglobulinémie était notée chez 88,8% des cas de SGS [65], 54,3% des cas dans la série de Luo et al [185] et 36,8% des cas dans la série de Abrol et al [191]. Dans notre série l'hypergammaglobulinémie était présente chez 32,4% des cas.

La bêta-2-microglobuline est augmentée de façon significative dans le sérum de tous les malades atteints de syndrome de de Gougerot-Sjögren. Les taux les plus élevés, supérieurs à 4 mg/ml, s'observent avec prédilection chez les sujets qui ont soit une atteinte rénale, soit un lymphome malin ou <<pseudo lymphome>> [192]. En effet, la bêta-2-microglobuline est un nouveau marqueur essentiel de l'activité inflammatoire de la maladie de Gougerot, d'où l'importance et la nécessité de son dosage sérique afin d'évoluer avec d'éventuels traitements efficaces [193]. Il existe une corrélation entre le taux de B2-microglobuline et les signes systémiques de la maladie [194]. La B2-microglobuline signe la réplication cellulaire lymphocytaire.

Tableau XXXXVI: La fréquence de l'hyper beta-2-microglobuline selon les différentes séries.

	Sanosyan et al [195]	Driad et al [173]	Gottenberg et al [174]	Notre série
β2-microglobuline	28,7%	56%	36,4%	11,2%

## VII. Critères diagnostiques :

Le SGS est un processus auto-immun nécessitant une démarche diagnostique minutieuse. Le diagnostic repose essentiellement sur les éléments cliniques, biologiques, histologiques et radiologiques, après l'exclusion des autres causes.

Afin de standardiser le diagnostic, une classification a été rédigée par le groupe du consensus Américano-européen (AECG) en 2002 (Annexe 2) et a été largement utilisée à des fins de recherches cliniques [196]. Un deuxième ensemble, plus récent, a été publié par la Sjögren International Collaborative Clinical Alliance (SICCA), financé par les National Institutes of Health et provisoirement approuvé par le Collège Américain de Rhumatologie (ACR), dans le but de classer les patients pour l'inscription à des essais cliniques [197]. Une comparaison entre les critères AECG et ACR, réalisée en 2014, retrouvait un excellent taux de concordance de 0,81, mais montrait aussi clairement que certains items, notamment pour l'atteinte oculaire, nécessitent une révision complémentaire [198]. Les deux classifications semblent être équivalentes pour diagnostiquer un collectif de patients souffrant du syndrome sec. Sous l'égide de la Ligue européenne contre les rhumatismes (EULAR) et de l'ACR, des chercheurs du groupe AECG et du groupe SICCA ont collaboré pour développer les critères de classification L'ACR/EULAR 2016 [199,200].

**Tableau XXXXVII: Critères diagnostiques du groupe du consensus américano européen (AECG), [201].**

<p><b>1) <u>Signes oculaires :</u></b> Une réponse positive à au moins une des questions :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Avez-vous une sensation d'oeil sec de façon gênante, persistante et quotidienne depuis trois mois ?</li><li>• Avez-vous fréquemment la sensation d'avoir du sable ou du gravier dans les yeux ?</li><li>• Utilisez-vous des larmes artificielles plus de trois fois par jour ?</li></ul> <p><b>2) <u>Signes buccaux :</u></b> Une réponse positive à au moins une des questions :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Avez-vous quotidiennement et depuis plus de trois mois la sensation d'avoir la bouche sèche ?</li><li>• Avez-vous eu de façon récidivante ou permanente un gonflement des parotides à l'âge adulte ?</li><li>• Buvez-vous souvent pour aider à avaler les aliments ?</li></ul> <p><b>3) <u>Signes oculaires objectifs : L'un des tests au moins doit être positif :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Le dosage des CPK réalisé chez 92 patients, s'est révélé anormal dans 3 cas (3,2%) avec des valeurs allant de 2 à 5 fois la normale.</li></ul>	<p><b>4) <u>Signes histologiques :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Focus score <math>\geq 1</math> sur la biopsie de glande salivaire accessoire (focus score = nombre de foyers par surface glandulaire examinée de 4 mm<sup>2</sup>).</li><li>• On définit un foyer comme une accumulation focale de plus de 50 cellules mononucléées.</li></ul> <p><b>5) <u>Signe d'atteinte salivaire :Positivité de l'un des trois tests su:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Scintigraphie salivaire.</li><li>• Sialographie parotidienne.</li><li>• Flux salivaire non stimulé (&lt; 1,5 ml en 15 min).</li></ul> <p><b>6) <u>Autoanticorps :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Présence dans le sérum de l'un ou l'autre ou les deux parmi : anticorps anti-SSA et anti-SSB (La).</li><li>• Critères d'exclusion : un diagnostic de lymphome préexistant, de sida, de sarcoïdose, de maladie du greffon contre l'hôte, un antécédent de radiothérapie cervico-faciale, une infection par le virus de l'hépatite C et l'usage de médicaments anticholinergiques (antihypertenseurs, antidépresseurs, neuroleptiques...).</li></ul>
---	--

Le diagnostic de SGS selon l'AECG est retenu devant :

- La présence de quatre des six critères à condition d'avoir soit le critère 4 (histologie) soit le critère 6 (sérologie) présent.

## Les manifestations oculaires dans le syndrome de Gougerot-Sjögren

- Trois critères objectifs sur quatre (items 3, 4, 5, 6) sans signe subjectif.

### Tableau XXXXVIII : Critères de l'ACR pour le diagnostic du SGS [197].

1- AC anti-SSA ou anti-SSB positifs ou FR et AAN positifs (> 1/320). 2- BGSA :  
sialadénite focale avec un score > ou = 1.  
3- Kératoconjonctivite sèche avec un score oculaire > ou =3.

Le diagnostic de SGS selon l'ACR est retenu devant 2 des 3 critères.

### Tableau XXXXIX: Critères préliminaires ACR-EULAR pour le SGSp (2016) [199].

Item	Score
Focus score $\geq 1$	3
Anti-SSA/Ro +	3
Ocular staining score $\geq 5$	1
Test de schirmer $\leq 5$ mm/5min	1
Débit salivaire $\leq 0,1$ mL/min	1

Un score de 4 sur 9 points du score ACR-EULAR permet de retenir le diagnostic de SGS.

## VIII. Les pathologies associées au SGS :

Le SGS peut être primitif ou secondaire à une pathologie systémique ou auto-immune.

### 1. Polyarthrite rhumatoïde :

La polyarthrite rhumatoïde est la plus souvent rencontrée en association avec le SGS. Au cours de celui-ci, la fréquence de la PR est de 30% pour Shearn [202], 52% pour Bloch et coll [35] et 54% pour Whaley et coll [93]. Le SGS secondaire à la polyarthrite rhumatoïde est découvert au cours d'une polyarthrite ancienne, sévère, érosive et séropositive souvent avec des anti-nucléaires dont la cible n'est pas identifiée [203]. Dans la série de Hernandez et al [204], la polyarthrite rhumatoïde était retrouvée dans 34,2% des cas (n=25/73), 17,4% des cas dans la série de Restrepo-Jimenez et al [109] et dans 38,7% des cas dans la série de Tsuboi et al [205] et 40,7% des cas dans notre série.

### 2. Lupus :

La recherche systématique du lupus érythémateux systémique chez les patients atteints de syndrome de Gougerot-Sjögren permet d'en retrouver 4 à 8% [206]. La fréquence de l'atteinte lacrymale et salivaire au cours du lupus est de 43% selon Alarcon-Segovia et al [172].

L'anticorps anti-Ro (SSA) est présent dans 30% des lupus tout venant et 92% des lupus des sujets âgés ne s'accompagnent pas pour autant d'un syndrome de Gougerot-Sjögren [183]. Dans la série de Restrepo-Jimenez et al [109], le lupus a été retrouvé dans 17,06% des patients, 22,2% dans la série de Tsuboi et al [205] et 37,5% dans notre série.

### 3. Sclérodémie :

La fréquence de la Sclérodémie chez les malades atteints de SGS varie de 4 à 6% [172,206]. La recherche systématique de signes de SGS au cours de sclérodémie donne des résultats très divergents, allant de 1 à 20%.

Les sclérodermies avec SGS ont des anticorps anti-nucléaires de type moucheté dans 53% des cas ce sont des anticorps anti-Ro (SSA) ou anti-La (SSB) qui sont de bons marqueurs de l'association [4]

Dans une étude de Hernandez et al [204], la sclérodermie était retrouvée dans 39,7% des cas (n=29/73). Par contre, elle était retrouvée dans 12,5% des cas de SGS secondaire de notre série.

#### **4. Maladies hépatiques auto-immunes :**

Une atteinte lacrymale et/ou salivaire peut être retrouvée dans 72% de cirrhose biliaire primitive, 42% d'hépatite chronique active, 38% de cirrhose cryptogénétique [4].

L'hépatite auto-immune est la deuxième maladie hépatique auto-immune la plus fréquemment associée au SGS, et près de 10% de ces patients présentent un chevauchement HAI-CBP [207].

Dans notre série, on note un seul cas de CBP et de HAI.

#### **5. Pathologies thyroïdiennes :**

Une pathologie thyroïdienne qu'elle soit auto-immune ou non se voit dans environ 36% des patients avec SGS primitif selon une étude transversale cas-contrôle récente [208]. Des études plus anciennes faisaient état d'une prévalence entre 10% et 70% [209].

Dans la série de Zhao et al [24], 7,7% des cas de thyroïdites auto-immune associées au SGS ont été retrouvés, et tandis que 2 cas dans notre série.

#### **6. Spondylarthrite ankylosante :**

La recherche d'un syndrome de Gougerot-Sjögren chez les malades atteints de spondylarthrite ankylosante est toujours restée négative sauf en cas de coïncidence.

Pour évaluer la prévalence des manifestations articulaires axiales dans le SGS primaire et pour rechercher si ces symptômes révèlent une SPA associée, Jarrot et al [210] ont réalisé une étude qui a montré une prévalence de 26%. Dans notre série, elle a été retrouvée dans 2 cas.

## 7. Sarcoïdose :

Les nouveaux critères diagnostiques excluent les patients atteints de sarcoïdose [196]. Cependant, des associations SGS-sarcoïdose sont décrites et bien reconnues cliniquement [211]. Une revue récente a réuni 59 observations de la littérature rapportant la coexistence de ces deux maladies chez un même patient [212]. La fréquence de la sarcoïdose au cours du SGS primitif a été estimée à 1% [212]. Dans notre série, cette pathologie était retrouvée dans 2 cas des patients.

## IX. Activité de la maladie :

Un nouveau set de critères d'activité, l'ESSDAI (EULAR/ Sjogren syndrome disease activity index), a été récemment développé par un consortium européen. Il permet de prendre en compte non seulement le syndrome sec mais aussi les atteintes viscérales fréquentes et les anomalies biologiques [213].

ESSDAI inclut 12 domaines, qui reflètent l'activité systémique dans différents organes et tests de laboratoire : signes généraux, lymphadénopathie, glandulaire, articulaire, cutané, pulmonaire, rénale, musculaire, hématologique, biologique, système nerveux central et périphérique [214].

L'activité de la maladie a été calculé chez 59 patients : 20 patients (33,9%) avaient une activité faible, 15 patients (25,4%) avaient une activité modérée et 24 patients (40,7%) avaient une activité élevée.

**Tableau L : Répartition de l'activité de la maladie basée sur l'ESSDAI selon les différentes cohortes.**

ESSDAI	Angleterre [215]	Espagne [216]	Turquie [217]	Japon [218]	Notre série
Activité faible	58,2%	49%	46,9%	22,6%	33,9%
Activité modérée	36,4%	15%	38,3%	48,4%	25,4%
Activité élevée	5,4%	5%	14,8%	29%	40,7%

## **X. Prise en charge thérapeutique :**

### **1. Traitement du syndrome sec :**

#### **1.1 Traitement de la xérophtalmie :**

Tout patient atteint de SGS doit bénéficier d'une évaluation ophtalmique même en absence de plainte majeure. L'évaluation doit inclure les symptômes d'inconfort ainsi que la détermination de la contribution relative du déficit de production aqueuse et de la perte par évaporation du volume des larmes.

La prise en charge du syndrome sec a trois grands objectifs :

- Prendre en charge l'hyposécrétion lacrymale.
- Traiter l'inflammation de la surface oculaire.
- Prendre en charge une éventuelle dysfonction meibomienne associée.

Le traitement de l'hyposécrétion lacrymale s'appuie en premier lieu sur la prescription de substituts lacrymaux et de collyres lubrifiants.

#### **a. Larmes artificielles et gels lacrymaux :**

Le traitement de la xérophtalmie consiste avant tout en une suppléance de l'hypolacrymie. Il repose sur l'utilisation de larmes artificielles, à utiliser sans restriction en fonction des besoins et en privilégiant les larmes et les collyres sans conservateurs car ces derniers sont irritants pour la surface oculaire.

Les gels lacrymaux : Ont une action plus prolongée, ils peuvent être à base de carbomère (non commercialisés au Maroc). Les carbomères sont des macromolécules hydrophiles capables d'emmagasiner d'importantes quantités d'eau entre leurs mailles. En termes d'efficacité, les gels de carbomère sont supérieurs aux larmes artificielles. Cependant en raison de la gêne visuelle à l'instillation, ils sont actuellement utilisés en seconde intention.

Les gels peuvent être à base d'acide hyaluronique (Hyalocomod, Vismed) leur utilisation repose sur la capacité de l'acide hyaluronique à assurer une viscosité et une élasticité optimales du film lacrymal et à retenir l'eau, afin d'augmenter le volume lacrymal et diminuer l'évaporation des larmes. Cela permet une meilleure répartition du produit sur la cornée, assurant ainsi sa protection.

On associe généralement plusieurs types de substituts lacrymaux de viscosité et de rémanence différents. Les substituts les plus visqueux ont la meilleure rémanence mais occasionnent parfois un flou visuel lors de l'instillation.

Tous les substituts lacrymaux peuvent être appliqués autant de fois que nécessaire pour soulager les symptômes.

***b. Obturation des canaux lacrymaux :***

L'occlusion des points lacrymaux inférieurs a pour but de préserver ce qui reste du film lacrymal. Elle est réalisée simplement par cautérisation sous anesthésie locale, ou en utilisant des bouchons en plastique ou collagène [219]. L'obturation des canaux lacrymaux inférieurs est indiquée dans les cas de kératites sèches sévères.

***c. Traitement sécrétagogue lacrymal :***

Les traitements sécrétagogues visent à augmenter la sécrétion lacrymale par les glandes lacrymales encore fonctionnelles, le plus souvent par une action sur les récepteurs cholinergiques. Les principaux agonistes cholinergiques sont le chlorhydrate de pilocarpine et la cevimeline.

***c.1. Chlorhydrate de pilocarpine :***

La pilocarpine est essentiellement efficace sur la sécrétion salivaire et à une action limitée sur la sécrétion lacrymale. Son utilisation est limitée par les effets secondaires cholinergiques à type d'hypersudation ou de palpitations parfois de troubles de l'accommodation ou de constipation. La dose conseillée est une gélule de 5mg quatre fois par jour.

Soixante pour cent des patients observent une amélioration du syndrome sec buccal et 40% une amélioration du syndrome sec oculaire [220].

*c.2. Cevimeline :*

La cevimeline est un agoniste cholinergique qui possède une demi vie plus longue. Elle a été évaluée dans 3 études randomisées contre placebo avec la démonstration d'une amélioration de la sécheresse buccale chez 66% des patients traités contre 37% des patients sous placebo avec une amélioration du flux salivaire. Une amélioration des symptômes oculaires et du flux lacrymal était objectivée chez 39% des patients sous cevimeline 30mg/j contre 24% sous placebo [221]. Elle n'est pas commercialisée en Europe ni en Maghreb, et est commercialisée aux Etats-Unis à la posologie de 30mg 3 fois par jour.

*c.3. Bromhexine :*

La bromhexine administrée à la dose de 48mg, soit 6 comprimés par jour, a donné des résultats favorables dans les 2/3 des cas [222]. Elle est utilisée comme agent fluidifiant en favorisant la sécrétion lacrymale et salivaire. La bromhexine semble avoir une action subjective plus nette sur la xérophtalmie que sur la xérostomie [222].

*d. Autres traitements :*

Des traitements à visée anti-inflammatoire ou immunosuppressive ont été utilisés dans le traitement de la xérophtalmie associée au SGS.

*d.1. Collyres anti-inflammatoires et corticoïdes :*

Une étude contrôlée a noté que le diclofénac collyre (0,1%) était supérieur en termes d'efficacité à l'indométacine collyre (0,1%) [223]. Une étude prospective a évalué différents corticoïdes en collyre pour le traitement de la xérophtalmie, elle a montré une amélioration significative dans les scores de tests oculaires avec la méthylprednisolone (1%) par rapport au score de base mais 21% des patients rechutaient à l'arrêt [224]. En raison des effets secondaires, ces traitements anti-inflammatoires doivent être réservés aux patients présentant un syndrome sec sévère et réfractaire et prescrits par des ophtalmologistes experts.

*d.2. La ciclosporine A en collyre :*

La ciclosporine A, du fait de son effet immunosuppresseur, possède un effet anti-inflammatoire et anti-apoptotique au niveau des cellules des glandes lacrymales et de l'épithélium conjonctival tout en ayant un effet pro-apoptotique sur les lymphocytes infiltrants des glandes lacrymales, favorisant ainsi leur élimination et réduisant par conséquent la réaction inflammatoire.

La ciclosporine a pu par des essais cliniques, améliorer de façon significative les fonctions sécrétoires des glandes lacrymales principales et accessoires avec une amélioration subjective et objective du test de Shirmer et des scores cornéens en particulier et une diminution de l'utilisation des collyres lubrifiants [225].

La ciclosporine A est approuvée aux Etats-Unis depuis 2002 pour le traitement de la xérophtalmie sous la forme de collyre 0,05% (Restasis). Elle n'est pas disponible en Europe ni en Maghreb.

Des mesures adjuvantes sont nécessaires pour améliorer le quotidien des patients, tels que le port des lunettes obturantes « à chambre humide », la limitation des heures de travail sur les écrans qui aggrave la sécheresse oculaire en diminuant la fréquence du clignement, ainsi que la limitation à l'exposition à l'air conditionné ou au chauffage trop intense.

**1.2 Traitement local de la xérostomie :**

La sécheresse buccale est le symptôme le plus pénible du syndrome de Gougerot-Sjögren, responsable, lorsqu'elle est intense d'une gêne fonctionnelle majeure, encore aggravée par la détérioration de l'état dentaire, ou les surinfections mycosiques.

A son tour le traitement de xérostomie dans le SGS se base sur deux approches : le remplacement salivaire et la stimulation du flux salivaire avec des sécrétagogues.

Le traitement substitut de l'asialie fait appel à des substituts salivaires : solution minéralisée, ou spray, à base de méthylcellulose ou de polymères [226] en pulvérisations buccales pluriquotidiennes. D'autres techniques ont été proposées comme la réalisation de dispositifs endobuccaux : voute palatine prothétique contenant un réservoir qui laisse sourdre spontanément ou à la demande du liquide [227].

Un traitement systémique avec des sécrétagogues sur ordonnance (pilocarpine, cevimeline) doit être envisagé chez tout patient présentant des symptômes importants, des antécédents de complications buccales ou à risque de complications buccales en raison d'un débit salivaire anormalement bas.

La stimulation de la sécrétion salivaire résiduelle peut être obtenue en suçant en permanence quelque chose : bonbon acidule ou chewing-gum sans sucre, noyau de fruit, etc. Une stimulation électrique a été proposée sous forme d'une «dragée» à sucer contenant une pile.

En parallèle, une démarche de prévention est à mettre en place avec un enseignement des bonnes techniques d'hygiène orale, des apports raisonnés de fluor topique, des conseils alimentaires (éviter les alimentations acides et les sodas, manger les produits laitiers après les aliments acides tels que les fruits...). Dans les formes les plus graves, on utilise l'application de gels fluores sur les gencives avec des gouttières. L'utilisation régulière d'une brosse à dents électrique, le fil dentaire et le rinçage de la bouche avec de l'eau après les repas doivent être encouragés. Tous les patients atteints du SGS devraient consulter un dentiste chaque 3 à 6 mois [227].

Les principaux moyens sont :

- L'ané tholtrithione (Sulfarlem) : est un cholérétique qui stimule la sécrétion salivaire en augmentant la disponibilité des récepteurs muscarinique de la membrane post synaptique [228,229]. Il s'agit d'un traitement des hyposialies ainsi que des insuffisances de sécrétion lacrymale. La posologie est de 25 mg 3 fois par jour. Plusieurs essais cliniques ont été menés pour tester l'efficacité de cette molécule chez les personnes présentant une xérostomie [230,231].

Les résultats de ces études révèlent que les patients ressentent une amélioration induite par le médicament mais l'évaluation objective de la fonction salivaire par mesure n'a pas été effectuée [229].

- Le chlorhydrate de pilocarpine (Salagen®) : il est essentiellement efficace sur la sécrétion salivaire et a une action limitée sur la sécrétion lacrymale. La dose adéquate est de 5mg trois fois par jour sous forme de chlorhydrate.
- La Cevimeline (Evoxac®).

## **2. Traitement de fond :**

### **2.1 Les antipaludéens de synthèse:**

Souvent utilisé dans l'indication du traitement du SGS, il a montré une efficacité dans une étude ouverte rétrospective chez 50 malades avec une amélioration des symptômes locaux (douleurs et sécheresse oculaires et buccales) et des manifestations systémiques (arthralgies et myalgies) à la posologie de 6- 7 mg/kg par jour [232].

Dans une autre étude ouverte, chez 14 patients traités par hydroxychloroquine 200 mg/j pendant 12 mois, on a observé une réduction significative des marqueurs inflammatoires dans la salive et dans le sérum ainsi que de la VS et du taux de gammaglobulines, cependant la réponse clinique n'était que très partielle [232].

L'hydroxychloroquine entraîne une amélioration des signes subjectifs oculaires et buccaux, une diminution des arthralgies et des myalgies, ainsi qu'une baisse de la vitesse de sédimentation et du taux d'IgG sérique. En revanche Kruize et coll [233]. Dans un traitement contrôlé en double aveugle aux mêmes doses et même durée constatent certes une légère amélioration des paramètres biologiques mais ne signalent pas d'action clinique. Dans l'ensemble les auteurs conseillent ce traitement dans les formes avec hypergammaglobulinémie élevée : il limiterait la prolifération lymphocytaire et éviterait peut-être la constitution de lésions extra glandulaires [234].

Dans notre série, L'antipaludéen de synthèse a été administré chez tous les patients (n=109), à la dose de 400mg/j.

## **2.2 Les glucocorticoïdes:**

Le plus souvent, ils sont utilisés à petites doses à visée symptomatique des douleurs arthromyalgiques.

Miyawaki et al [235], dans une étude ouverte ont traité 20 patients ayant un SGS avec en moyenne 15 mg/j de prednisolone en traitement d'attaque puis en moyenne 7,5 mg/j et un suivi moyen de 26 mois.

Une augmentation du flux salivaire est observée à un mois, se maintenant à 48 mois. Il existait aussi une diminution du taux des IgG, des AC anti-SSA/SSB et facteurs rhumatoïdes IgM.

Zandbelt et al [236] ont décrit, chez un patient traité par de fortes doses de prednisolone pour une vascularite dans le cadre d'un SGS, une disparition des signes neurologiques, du syndrome sec et aussi une normalisation histologique et immunohistologique de la biopsie des glandes salivaires accessoires.

Soixante-six de nos patients avaient bénéficié d'un traitement de première intention à base de corticoïde (prednisolone), avec des doses allant de 0,5 à 1 mg /kg/j, selon la sévérité de la maladie, puis dégression progressive.

## **2.3 Les immunosuppresseurs:**

### **a. Le méthotrexate:**

Le méthotrexate à la dose de 7,5 à 15mg par semaine est actif sur les arthralgies, et sur les éléments subjectifs du syndrome sec, mais sa tolérance est médiocre [237]. Une étude ouverte chez 17 patients, à la posologie de 0,2 mg/kg par semaine a montré une amélioration uniquement subjective du syndrome sec [237].

Dans notre série, 15 patients étaient mis sous MTX à une dose variant de 15 à 25mg par semaine avec surveillance hépatique.

*b. Les autres immunosuppresseurs :*

Ils peuvent être prescrits en fonction des atteintes viscérales, articulaires, neurologiques, pulmonaires ou rénales du SGS. Leur usage dans les atteintes ophtalmologiques n'est pas indiqué sauf en cas d'atteinte menaçant le pronostic oculaire (uvéite postérieure NORB), leur usage dans ces cas se fait par analogie au traitement des atteintes oculaires d'origine inflammatoires.

**2.4 Agent anti- TNF alpha:**

Le TNF alpha pourrait jouer un rôle dans la pathogénie du SGS. En effet, il existe une augmentation du TNF alpha dans les lésions glandulaires observées dans la maladie. Une première étude ouverte chez 16 patients avec un SGS primaire a utilisé de l'infliximab (Rémicade®) à la posologie de 3 mg/kg selon le schéma utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde avec une amélioration clinique et fonctionnelle de la sécheresse buccale, de l'asthénie et des douleurs qui se maintenaient à un an de suivi avec une bonne tolérance [238].

Une étude multicentrique, randomisée contre placebo a été réalisée pour évaluer l'effet de l'infliximab dans le SGS. Cent trois patients ont été randomisés pour recevoir l'infliximab (5 mg/kg) ou le placebo aux semaines 0, 2 et 6 avec un suivi de 22 semaines. Cette étude n'a pas montré d'efficacité de l'infliximab dans le SGS primaire à 10 et 22 semaines avec des résultats comparables au placebo en termes de sécheresse oculaire ou buccale, d'asthénie ou de douleurs articulaires, il n'y avait pas non plus d'amélioration de la qualité de vie évaluée par le questionnaire SF 36 [239].

Deux autres études, dont une randomisée contrôlée contre placebo mais avec un petit nombre de patients, n'ont pas non plus montré l'efficacité de l'Etanercept (recombinant soluble du TNF) à la posologie de 25 mg deux fois par semaine pendant 12 semaines dans le SGS primaire ou secondaire, que ce soit sur les symptômes subjectifs de la sécheresse oculaire ou buccale.

Dans notre étude, l'Etanercept (anti-TNF alpha) a été administré chez un seul patient à dose de 50mg par semaine.

### **2.5 Rituximab (anticorps anti CD-20) :**

Le lymphocyte B (LB) a un rôle important dans la pathogénie de nombreuses maladies auto-immunes.

Seror et al [240] ont suggéré l'efficacité du rituximab chez 16 patients, avec un syndrome de Sjögren et des complications systémiques, analysés rétrospectivement. Il s'agissait de cinq lymphomes, cinq cryoglobulinémie mixtes, deux polyarthrites sévères, deux atteintes pulmonaires réfractaires, une thrombocytopénie et une multinévrite multiple.

Le rituximab a été jugé comme efficace chez 9 des 11 patients avec manifestations systémiques et une rémission complète est obtenue chez quatre lymphomes sur cinq. La corticothérapie a pu être diminuée chez 11 patients. Les taux de facteurs rhumatoïdes, gammaglobulines et bêta-2-microglobuline ont diminué après traitement, alors que le taux de BAFF augmentait avec la déplétion B. Cinq patients ont été retraités (8 à 22 mois après le premier traitement) avec succès et bonne tolérance hormis une réaction de type 6 maladie sérique.

Le rituximab n'a pas été évalué dans les manifestations oculaires du SGS. Il a été prescrit chez un seul patient dans notre série, pour une indication extra ophtalmologique à dose de 375mg/m<sup>2</sup> en 2 cycles.

### **2.6 Tocilizumab :**

Une étude récente a été menée pour tester si le tocilizumab pouvait être une option thérapeutique hors AMM pour les patients présentant une atteinte systémique sévère ou réfractaire et chez les personnes atteintes d'un lymphome à cellules B. Cette même étude avait conclu que chez les patients atteints du SGS son utilisation n'a pas amélioré l'atteinte systémique et les symptômes sur 24 semaines de traitement par rapport au placebo [241].

Dans notre série, le tocilizumab a été prescrit chez une seule patiente à dose de 560mg/semaine pendant 4 semaines pour une indication neurologique associée à une polyarthrite rhumatoïde.

Il n'a pas été évalué dans les manifestations oculaires du SGS.

**Tableau L I : Description des différents moyens thérapeutiques utilisés selon les cohortes.**

	ASSESS Cohorte [242]	EULAR Cohorte [242]	SJÖGRENSER Cohorte [216]	Notre série
<b>Corticothérapie</b>	23,7%	24,3%	20%	61,6%
<b>Hydroxychloroquine</b>	23,7%	29,1%	28%	100%
<b>Immunosuppresseurs :</b>	—	—	18,5%	27,6%
MTX	5,1%	4,1%	7%	13,7%
Cyclophosphamide	—	—	1%	11%
Azathioprine	1,5%	3,3%	6%	0,9%
MMF	—	—	2,5%	—
<b>Biothérapie :</b>	—	—	5,6%	2,7%
Anti-TNF	—	—	0,9%	0,9%
Rituximab	1%	3%	4%	0,9%
Tocilizumab	—	—	0,2%	0,9%

## **XI. Evolution et complications :**

### **1. Evolution/complication générale :**

L'évolution générale du syndrome de Gougerot-Sjögren est stable dans l'ensemble bénigne. Le pronostic vital du patient n'est menacé que de manière très exceptionnelle et la survie moyenne de ces patients ne diffère pas sensiblement par rapport à la population générale. La douleur et la fatigue évoluent de façon fluctuante, avec des phases de remissions entrecoupées par des phases de poussées.

Deux formes du SGS semblent se dessiner : une forme chronique et une forme évolutive. Le tableau de la forme chronique se limite au syndrome sec accompagné de fatigue et parfois de douleurs diffuses. Lorsque la forme est évolutive ou systémique, des manifestations extra-glandulaires pouvant être graves surviennent au fil des années. Cette forme touche environ 15% des patients atteints de SGS. L'Européen League against rheumatism Sjögren Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) est un score permettant de mesurer l'activité systémique spécifique de la pathologie.

Le risque d'apparition d'un lymphome non hodgkinien (LNH) chez les patients souffrant de SGS primaire est connu depuis les travaux de Talal et al [243]. Le développement d'un lymphome non hodgkinien B est possible avec un risque 44 fois supérieur à la population générale. Selon les séries, cette hémopathie toucherait 2 à 9% des patients [244].

L'étude récente du suédois Theander et al retrouve une incidence de LNH près de 16 fois supérieure à celle de la population générale dans une cohorte de 507 patients suivis pendant la même durée moyenne de huit ans (écart : un mois à 19 ans) [245].

Pour Moutsopoulos, certains signes tels une anémie, une lymphopénie, une cryoglobulinémie et une baisse des fractions C3 et C4 sont annonciateurs de l'apparition de la prolifération [246]. Pour Theander et al., une baisse du rapport des lymphocytes circulants T CD4+/T CD8+ inférieur ou égal à 0,8 est le meilleur paramètre prédictif de l'apparition d'un

lymphome. Dans ce même travail, une fraction C3 et/ou C4 basse au moment du diagnostic de SGS serait aussi prédictive d'une évolution vers un LNH [245].

La présence d'une gammopathie monoclonale au cours d'un SGSp peut prédire la survenue d'un lymphome, mais aussi celle d'un myélome multiple (MM) [247]. Un travail récent constate une prévalence de 7,4% de gammopathie monoclonale (n = 26) dans une série de 352 SGSp. Au cours de l'évolution (médiane de suivi de 6,3 ans), dix patients avec MGUS (monoclonal gammopathy of unknown significance) ont développé une maladie hématologique, quatre LNH et surtout six MM. Une transformation lymphomatose était observée dans 5 cas dans notre série soit 4,5%. Il s'agissait d'un LMNH parotidien dans 2 cas, d'un lymphome T cutané dans un cas, d'un plasmocytome orbitaire dans un cas et d'un myélome multiple dans un cas. Toutes avaient des facteurs prédictifs de cette transformation.

**Tableau L II : Fréquence de la transformation lymphomatose selon les séries.**

	<b>Mathews et al [151]</b>	<b>Bel Feki et al [132]</b>	<b>Tomi et al [247]</b>	<b>Abrol et al [191]</b>	<b>Notre série</b>
<b>Transformation Lymphomatose</b>	4,8%	7,5%	3,9%	11,12%	4,5%
<b>LMNH</b>	4,8%	6%	2,2%	10,52%	1,8%
<b>MM</b>	0%	—	1,7%	0,6%	0,9%

## **2. Evolution / complication oculaire :**

La sécheresse oculaire est améliorée chez la majorité des patients de SGS sous traitement. Cependant, en l'absence de tout traitement, la xérophtalmie peut être responsable de séquelles graves irréversibles pouvant conduire à la cécité. La sanction thérapeutique doit être rapide et adaptée car l'intégrité du globe et la fonction visuelle sont le plus souvent menacées.

La sévérité de la xérophtalmie est due au développement des complications, notamment au niveau de la cornée. Ainsi, en cas de déficience de la sécrétion lacrymale, une kératite peut apparaître, voire une kérato-conjonctivite sèche. L'évolution de la kérato-conjonctivite reste variable [35].

Parmi les complications éventuelles, qui reste dans l'ensemble peu fréquentes, on trouve les ulcérations cornéennes, des amincissements de la cornée pouvant aboutir à la perforation de cornée, d'exceptionnelles infections, iridocyclites ou cicatrices cornéennes. Une greffe de cornée est parfois nécessaire [93]. Un pannus ou une néovascularisation cornéenne sont également rapportés [35,93]. L'existence d'un SGS expose, par ailleurs, à la survenue de kératite microbienne. Les ulcères aseptiques ou abcès peuvent dans certains cas recéder et progresser vers la cécité [73].

Dans la série de Shearn et al [202], les ulcérations cornéennes ont été observés dans 6 cas sur 80 malades atteints de SGS soit 7,5% des cas. Dans notre série, 2 cas d'ulcération de cornée unilatérale ont été retrouvées soit 1,8%.

Parmi les éventuelles complications qu'on peut rarement rencontrer dans le SGS, on trouve le lymphome non hodgkinien a localisation oculaire. Il est observé au cours du SGS de façon exceptionnelle. Il doit être évoqué devant toute hyperplasie uni ou bilatérale des glandes lacrymales et tout syndrome tumoral orbitaire, périorbitaire, lacrymal ou conjonctival. La TDM et surtout l'IRM orbitaire sont d'une aide précieuse pour apprécier sa localisation, guider la biopsie et assurer le suivi.

Voulgarelis et al rapportent 5 cas (16%) de LNH oculaire dans une série de 31 cas de MALT associé au SGS [248], Tonami et al, 2 cas parmi 27 LNH (7%) associé au SGS [249], Zyfferey et al [250] 1 cas parmi 5 LMH associés au SGS, Chazerin et al, rapportent 4 cas : conjonctive (2 cas), glande lacrymale (1 cas) et paupière (1 cas) [251] et dans la série de Sene et al, de 120 patients ayant un SGS, 11 malades avaient un LNH incluant 1 cas de LNH lacrymal [252].

Dans notre série, aucun cas de LNH a localisation oculaire n'a été retrouvé, cependant un cas de plasmocytome orbitaire a été décelé.

### **3. Les complications oculaires liées aux traitements :**

Il faut rappeler aussi la toxicité rétinienne des APS qui peut aboutir en l'absence d'arrêt de traitement à une maculopathie irréversible. Cette rétinopathie potentielle justifie une surveillance ophtalmologique annuelle systémique chez les patients traités par les APS. Dans notre série, on note la présence de 10 cas d'altération du champ visuel liées aux APS soit 9,1% des cas et aucun cas de rétinopathie toxique aux antipaludéens de synthèse n'a été objectivé.

### **4. Les complications générales liées aux traitements :**

Les corticoïdes sont le traitement le plus courant au cours des pathologies auto-immunes et le SGS n'en fait pas l'exception [253]. La prescription, ainsi que les recommandations diététiques associées doivent être rigoureusement suivies. Par ailleurs, la prise prolongée des corticoïdes peut engendrer de nombreux effets secondaires tels que : l'ostéoporose, la prise de poids, l'hypertension artérielle, le diabète cortico-induit, des perturbations hormonales, la cataracte, l'augmentation du risque infectieux, notamment urinaire ou dentaire, des troubles musculaires, du sommeil, de l'humeur et le risque d'insuffisance surrénalienne à l'arrêt brusque du traitement [254].

Cependant, même si ce type de traitement fait l'objet d'une surveillance particulière, nous avons retrouvé des complications thérapeutiques liées à l'utilisation de corticoïdes dans 11 cas, 2 cas s'anaphylaxie liées aux APS et un cas de cytolyse hépatique et douleurs musculaires liées au méthotrexate.

**5. Perdu de vue :**

Le taux de patients perdus de vue a atteint les 33% dans notre étude. Ceci peut être expliqué par l'ancienneté des dossiers et la coïncidence de notre travail avec la période de l'épidémie COVID qui a incité un réaménagement du CHU et une délégation des priorités de soins aux urgences. De plus, les patients atteints de pathologies chroniques dont les manifestations sont peu ou pas urgentes, refusaient de consulter par peur du virus.

**6. Taux de survie :**

Selon une étude de Weng et al [15], la mortalité chez les patients ayant un SGS primitif n'est pas élevée par rapport à la population générale, elle était de 1,3%. Dans la même étude, elle était trois fois supérieure chez l'homme traité pour SGS que chez la femme. Contrairement à l'étude d'Horvath et al [255], la mortalité était de 9%. Dans notre série, aucun cas de décès n'a été détecté, le taux de survie était de 100%, ce qui confirme les données de la littérature concernant le SGS étant une maladie auto-immune chronique bénigne affichant une progression lente et de faibles taux de mortalité [256].



## **CONCLUSION**



Les manifestations oculaires du SGS sont dominées par les signes de sècheresse oculaires.

La xérophtalmie est d'évolution généralement bénigne si elle est bien prise en charge, mais peut parfois se compliquer, en l'absence de traitement, d'ulcération ou de perforation cornéenne rares mais menaçant le pronostic visuel.

Notre étude a permis de mettre en évidence certaines manifestations oculaires rares dont le SGS comme les NORB et les uvéites qui peuvent conditionnées le pronostic visuel de ces patients et dont la prise en charge se fait par analogie au traitement des atteintes oculaires survenant dans le cadre des maladies inflammatoires et systémiques.



## RÉSUMÉS



## Résumé

### **Introduction :**

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une exocrinopathie auto-immune chronique, caractérisée par une infiltration lymphoplasmocytaire des glandes exocrines, mais aussi de nombreux autres organes, déterminant son caractère systémique potentiel et expliquant le polymorphisme de sa présentation. Son pronostic dépend essentiellement de la nature des lésions systémiques et la survenue de complications.

### **Objectif de l'étude :**

Décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de l'atteinte oculaire au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren.

### **Patients et méthodes :**

Notre travail est une étude rétrospective descriptive qui porte sur 120 cas de syndrome de Gougerot-Sjögren, dont 109 cas ayant une atteinte ophtalmologique. Cette étude a été réalisée au service de médecine interne du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 16 ans [2004 - 2020].

Tous les patients répondant aux critères diagnostiques AECC ont été inclus.

### **Résultats :**

L'âge moyen de nos patients est de 48,74 ans au moment du diagnostic avec une prédominance féminine (104 femmes et 5 hommes) soit un sexe ratio F/H de 20,8.

L'atteinte oculaire est révélatrice du SGS dans 58,04%, dominée principalement par la xérophtalmie dans 100% des cas.

L'examen ophtalmologique a objectivé une atteinte uvéale dans 3,6%, une névrite optique dans 2,7%, une épisclérite dans 1,8%, une sclérite antérieure nodulaire dans 0,9% et une occlusion de la veine centrale de la rétine chez une patiente.

1,8% avaient une ulcération cornéenne tandis que 39,4% présentaient une kératite sèche.

Le test de Schirmer était positif chez tous les patients soit 100% des cas.

La BGSA a objectivé une sialadénite grade 4 dans 59% et grade 3 dans 29%.

Le profil immunologique était variable avec des AAN positifs dans 59,5% des cas, des AC anti SSA dans 45,6% des AC anti SSB dans 19,7% et des FR dans 34,3%.

Au plan thérapeutique, la majorité des patients ont été mis sous traitement symptomatique du syndrome sec.

Le traitement de fond reposait sur les antipaludéens de synthèse administrés chez 100% des cas ainsi que sur la corticothérapie systémique prise chez 61,6% des patients.

26,6% des patients ont été mis sous immunosuppresseurs et 2,7% des cas sous biothérapie.

L'évolution est généralement favorable sous traitement, avec 44% cas de rechute.

Les complications ophtalmologiques étaient : 2 cas d'ulcérations cornéennes (1,8%), 41 cas de kératites ponctuées superficielles, 2 cas de kératites en bandelette et 10 cas d'altérations du champ visuel liées aux les antipaludéens de synthèse (9,1%).

**Conclusion :**

L'atteinte ophtalmologique au cours de SGS et polymorphe nécessitant une prise en charge multidisciplinaire vue son éventuel retentissement fonctionnel.

## Abstract

### **Introduction:**

SS is a chronic auto-immune exocrinopathie characterized by lymphoplasmacytic infiltration of the exocrine glands, but also of many other organs determining its potential systemic character and explaining the polymorphism of its presentation.

Its prognosis depends essentially on the nature of the systemic lesions and the occurrence of complications.

### **Objective of the study:**

Describe the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary profile of ocular involvement in Gougerot's syndrome.

### **Patients and methods:**

Our study is retrospective description of 120 patients with Gougerot's syndrome, which involves 109 patients with ocular damage treated in the Internal Medicine department of the Mohammed VI University Hospital of Marrakech over a period of 16 years extending between 2004 and 2020. We selected all patients who met the 2002 classification criteria.

### **Results:**

The average age of our patients is 48,74 years at the time of diagnosis with a female predominance (104 females and 5 males). The sex ratio is 20,8.

Ocular involvement is indicative of SS in 55,04% dominated by xerophthalmia 100%.

The ophthalmological examination showed uveal damage, optic neuritis in 3,6%, episclerites in 1.8%, nodular anterior scleritis in 0.9% and retinal vein occlusion in 0,9%.

1,8% had a corneal ulceration while 39,4% has dry keratitis.

The Schirmer test was positive in all patients (100%).

BGSA showed a grade 4 sialadenitis in 59% and grade 3 sialadenitis in 29%.

The immunological profile was variable with positive AAN in 59,5% of cases, anti-SSA AC in 45,6% of cases, anti-SSB AC in 19,7% of cases and RF in 34,3%.

Therapeutically, the majority of patients were put on symptomatic treatment for sicca syndrome.

The treatment was based on synthetic antimalarials in 100% of cases and systemic corticosteroid therapy in 61,6% of cases.

26,6% of patients were put on immunosuppressive treatment and 2,7% on biotherapy.

The evolution of the SS was generally favorable under treatment, with 44% of cases of recurrence.

The ocular complications were: 2 cases of corneal ulceration, 41 cases of punctate keratitis, 2 cases of strip keratitis and 10 cases of visual field alteration due to synthetic antimalarials (9,1%).

**Conclusion:**

The ocular damage during the SS is polymorphic requiring a multidisciplinary management because of its functional impact.

## ملخص

### مقدمة:

متلازمة شوغرين "روماتيزم الغدد اللعابية" هو مرض مناعي ذاتي مزمن، يتميز بتسلل لمفاوي تدريجي داخل الغدد الإفرازية و كذا بعض الأعضاء الأخرى، مما يجعله ذو خصائص جهازية متعددة. و يمكن التكهن بنتائج هذا المرض من خلال طبيعة الإصابات الجهازية و توقع حدوث مضاعفات.

### الهدف من الدراسة:

وصف الجوانب الوبائية، السريرية، العلاجية والتطورية للإصابات البصرية في متلازمة شوغرين.

### المرضى و الأساليب:

أجرينا دراسة رجعية وصفية حول 120 مريض بمتلازمة "شوغرين" من بينها 109 حالة إصابة بالعين. حيث أجريت هذه الدراسة بقسم الطب الباطني بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش على مدى 16 سنة (2004-2020). هذه الدراسة أجريت على المرضى الذين يستوفون معايير التشخيص 2002

### النتائج:

معدل الأعمار للمرضى عند التشخيص هو 48,74 سنة مع هيمنة العنصر النسوي (104 امرأة و 5 رجال).

كانت الإصابة بالعين كاشفة للمرض بنسبة %55,04 من عدد الحالات على رأسها جفاف العين بنسبة %100. كشف الاستكشاف العيني عن إصابة عنبية بنسبة %3,6 و تلف في العصب البصري بنسبة %2,7.

لوحظ التهاب ظاهر الصلبة بنسبة % 1,8, التهاب الصلبة الأمامي بنسبة % 0,9 و انسداد فرع الشرايين لدى مريضة واحدة. تم العثور على % 1,8 من حالات التقرحات القرنية و % 39,4 من حالات التهاب القرنية.

نتائج اختبار " شيرمر " كانت إيجابية بالنسبة لجميع المرضى أي بنسبة % 100. أوضح اختبار الغدد اللعابية التهاب في هذه الأخيرة من الدرجة 4 بنسبة % 59 و % 29 بالنسبة للدرجة 3. لوحظ تغيير في المظهر المناعي مع إيجابية الأجسام المضادة النووية AAN في % 59,5 من الحالات, الأجسام المضادة لمتلازمات الأجسام المضادة للجراثيم "أ" "SSA" في % 45,6, الأجسام المضادة لمتلازمات الأجسام المضادة للجراثيم "ب" "SSB" في % 19,7 وعامل الروماتويد "FR" في % 34,3

فيما يخص العلاج، تم إخضاع جميع المرضى لعلاج أعراض متلازمة "شوغرين". يستند العلاج الأساسي على "الكورتيكو ستيرويد" في % 61,6 من الحالات ، على مضادات الملاريا في % 100 من الحالات و % 2,7 على العلاج الحيوي.

لقد كان تطور الحالات المرضية جيدا على العموم، مع وجود بعض حالات الإنتكاسة بنسبة % 44. بالنسبة للمضاعفات البصرية فقد تمثلت في ما يلي: حالتان لتقرح القرنية بنسبة % 1,8, التهابات القرنية بنسبة % 31,6 و تضرر المجال البصري عند % 9,1 من الحالات ناتج عن الأعراض الجانبية لمضادات الملاريا.

### الخلاصة:

إصابات العين في متلازمة "شوغرين" متعددة الأعراض لذا يستوجب التشخيص المبكر للمرض و متابعة علاجية تشمل عدة تخصصات نظرا لأهمية تأثيرها الوظيفي على البصر خاصة و باقي الأعضاء الجهازية عامة.



## **ANNEXES**



## FICHE D'EXPLOITATION :

### I - IDENTITE :

- Numéro :
- Sexe :
- Origine :
- Age :
- Race :
- Profession :
- Statut matrimonial :  Célibataire  Marié(e)  divorcé(e)  Veuf
- Nb d'enfants :
- Niveau socio économique :  bas  moyen  haut
  - Niveau intellectuel :  primaire  secondaire  universitaire  analph

### II. Antécédent

#### 1) Personnels :

##### ▪ Médicaux :

- Autre maladie auto-immune :  Non  Oui, préciser :
- Prise médicamenteuse :  Non  Oui, préciser :
- Infection virale  Non  Oui, préciser et dater :
- Néoplasie  Non  Oui, préciser
- Déficit immunitaire primitif :  Non  Oui

##### ○ Autres :

##### ▪ Gynécologiques :

- Gestes :  non  oui, préciser :  parité :
- Avortement :  non  oui, préciser :
- prématurité :  non  oui, préciser
- chirurgicaux :  non  oui, préciser :

#### 2) familiaux

- ATCD de syndrome de Gougerot :  Non  Oui , préciser la personne :
- Autres maladies auto-immunes :  Non  Oui , préciser :
- Déficit immunitaire primitif :  Non,  Oui préciser :

### III. Motif de consultation

- Délai de consultation :
- Mode d'admission : urgence  consultation  le service :
- Manifestation révélatrice :

### IV. Manifestations cliniques

- TA = T° = FR = FC =

#### 1) Signes généraux Oui Non

- Asthénie  amaigrissement  Fièvre  autres

#### 2) Manifestations

##### oculaires :

- Sécheresse oculaire  Oui  Non
- Sensation de sable dans les yeux :  Oui  Non
- Sensation de voile dans les yeux :  Oui  Non
- Blépharite :  Oui  Non

- Brûlures ophtalmiques :  Oui  Non
- Kérato-conjonctive :  Oui  Non
- Neuropathie optique bilatérale :  Oui  Non
- Photosensibilité :  Oui  Non
- Larmoiement :  Oui  Non
- Rougeur oculaire :  Oui  Non
- Perforation de la cornée :  Oui  Non
- Ulcère cornéen :  Oui  Non

**3) Autres manifestations :**

**a) Manifestations buccales :**

- Sécheresse buccale  Oui  Non
- Parotidomégalie  Oui  Non
- Consommation importante de liquides  Oui  Non

**b) Manifestations cutanées:  Oui  Non**

- Érythème malaire  photosensibilité  lésions érosives des muqueuses
- purpura  érythème noueux  livedo  Raynaud  nodules
- Autres :

**c) Manifestations rhumatologiques :  Oui  Non**

- Polyarthralgie :  
 Oui  Non  inflammatoire  mécanique
- Arthrite :  Oui  Non  
 Aigue  subaigüe  chronique
- Localisation :  MCP  IPP  Poignet  genou  
 cheville
- Myalgies :  Oui  Non
- Autres :

**d) Manifestations rénales :  Oui  Non**

- Œdèmes  hématurie  Protéinurie  leucocytaire

**e) Manifestations neurologiques  Oui  Non**

- Convulsions  sd méningé  méningoencéphalite
- AVC
- Déficit focalisé
- Myélite transverse / myélopathie
- Neuropathie périphérique  Oui  Non, préciser :
  - Sensitivo motrice :
  - Sensitive pure :
  - Motrice pure :
- atteinte des nerfs crâniens :
  - syndrome du canal carpien :  Oui  Non
  - Autres :.....

**f) Manifestations respiratoires :  Oui  Non**

- Toux  Hémoptysie  Dyspnée  Sd d'épanchement Liquidier
- Autre

**g) Manifestation cardiaque :**

- Signes d'insuffisance cardiaque droite :  Oui  Non , préciser :
- Lipotymie / syncope :  Oui  Non
- Autre :

**H) Manifestations digestives:**

- Douleur abdominale :  Oui  Non caractéristique :
- Dysphagie :
- Constipation :
- Hépatomégalie :

**I) Manifestations hématologiques :**

- Syndrome anémique :  Oui  Non caractéristique :
- Adénopathies :
- Splénomégalie :

**J) Manifestations gynécologiques :**

- Démangeaisons :  Oui  Non
- Dyspareunie :  Oui  Non
- Infections génitales a répétition :  Oui  Non
- Sécheresse vulvaire :  Oui  Non

**K) Manifestations psychiatriques :**

- Syndrome dépressif :  Oui  Non
- Anxiété :  Oui  Non
- Anomalies cognitives :  Oui  Non

Autre :

**V. Examen clinique :**

**1-Examen ophtalmologique**

AV pour l'œil atteint :

Normal

Diminué

PL+

MDD

CLD

1/10

2/10

3/10

4/10

5/10

6/10

7/10

8/10

9/10

10/10

AV pour l'œil adelphe :

Normal

Diminué

PL+

MDD

CLD1

1/10

2/10

3/10

4/10

5/10

6/10

7/10

8/10

9/10

10/10

Hypertrophie des glandes lacrymales :  Oui  Non

- Conjonctive :

-Hyperhémie conjonctivale :

OD  Oui  Non

OG  Oui  Non

-Cercle périkératique :

Oui  Non

Oui  Non

- Cornée:

- Précipités rétrodescémétique :

OD  Oui  Non

OG  Oui  Non

-Kératite :

Oui  Non

Oui  Non

- Chambre ant :

-tyndall

OD  Oui  Non

OG  Oui  Non

-hypopion

Oui  Non

Oui  Non

-fibrine

Oui  Non

Oui  Non

-hyphéma

Oui  Non

Oui  Non

## Les manifestations oculaires dans le syndrome de Gougerot-Sjögren

- |                                    |                          |           |                          |           |
|------------------------------------|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
| - Iris:                            |                          | <u>OD</u> |                          | <u>OG</u> |
| -Synéchies iridocristalinienne :   | <input type="checkbox"/> | Oui       | <input type="checkbox"/> | Non       |
| -Nodules :                         | <input type="checkbox"/> | Oui       | <input type="checkbox"/> | Non       |
| - Hétérochromie :                  | <input type="checkbox"/> | Oui       | <input type="checkbox"/> | Non       |
| - Atrophie:                        | <input type="checkbox"/> | Oui       | <input type="checkbox"/> | Non       |
| - Cristallin:                      |                          | <u>OD</u> |                          | <u>OG</u> |
| - Transparent :                    | <input type="checkbox"/> | Oui       | <input type="checkbox"/> | Non       |
| - Cataracte :                      | <input type="checkbox"/> | Oui       | <input type="checkbox"/> | Non       |
| - Tonus oculaire :                 |                          | <u>OD</u> |                          | <u>OG</u> |
| -normo :                           | <input type="checkbox"/> | Oui       | <input type="checkbox"/> | Non       |
| -hypo :                            | <input type="checkbox"/> | Oui       | <input type="checkbox"/> | Non       |
| -hyper :                           | <input type="checkbox"/> | Oui       | <input type="checkbox"/> | Non       |
| - Synéchie :                       | <input type="checkbox"/> | Oui       | <input type="checkbox"/> | Non       |
| Reste de l'examen clinique : ..... |                          |           |                          |           |

### V. Examen para clinique :

- 1) **Sd inflammatoire :**  Oui  Non
- VS :  Normale  augmentée, taux :
  - EPP :  Normale  Hyper gammaglobulinémie :  polyclonale  monoclonale ;  
taux :
  - CRP :  normale  augmentée, taux :
  - Complément :  ↓ de C3, taux : .....  ↓ de C4, taux : .....  ↓ de C1 q, taux : .....
- o  Normal  Non fait
- 2) **L'exploration de la fonction lacrymale :**
- Test de schirmer:  négatifs  positifs  Non fait
  - Vert de lissamine :  négatifs  positif
  - Test a la fluorescéine :  négatifs  positif
  - Break up time :  négatifs  positif
- 3) **L'exploration de la xérostomie :**
- Flux salivaire:  négatifs  positifs  Non fait
  - Echographie des glandes parotides :  normale  pathologique  non fait
  - Biopsie des glandes salivaires accessoires :  normale  pathologique : stade (I , II , III , IV)  
 focus score
- 4) **Bilan immunologique**
- o Auto anticorps
- AAN :  non précisé  négatifs  positifs, titre :  
IF indirect :  homogène  périphérique  moucheté
  - Anti DNA natifs :  non
  - précisé  négatifs  positifs, titre
  - Anti-Sm :  non précisé  négatifs  Positifs, titre :
  - Anti-SSa :  non précisé  négatifs  Positifs, titre :  
 R060  R052
  - Anti SSb :  non précisé  négatifs  Positifs, titre :
  - AC anti phospholipides :  non
  - précisé  négatif  Positif, titre : .....
  - Isotype.....
  - + Anti-cardiolipines :  négatifs  Positifs, titre : .....
  - + 1Anti-Beta 2 glycoprotéines :  négatifs  Positifs, titre : .....

- Facteur Rhumatoïde :  non précisé  négatif  Positif, titre :  latex  WR

- AC antiCCP :  non préc  négatif  Positif, titre

- Autres :

5) Atteinte hématologique :

Non

Oui

Oui :

- Anémie :  Non Hb = , VGM = , TCMH =

Anémie Hémolytique : Bilirubine :....., LDH :.....

Carencielle: Ferritinémie : Fer sérique, transferrine

- Leucopénie :  Non  Oui, à .....

Neutropénie à .....

Lymphopénie à .....

Thrombopénie à .....

6) Atteinte rénale :  Non  Oui

- Protéinurie de 24h :  négative  positive à

- Compte d'addis :  Hématurie :  leucocytes :

Cylindres :  non fait

- Fonction rénale :  conservée  pathologique : urée à , créât à

- Echo rénale :  normale  pathologique

- PBR :  non faite  faite, type de Néphropathie : .....

- Autres :

7) Atteinte rhumatologique :  Non  Oui

- Rx des mains :  normale  anormale :

- Rx des pieds :  normale  anormale avec

- Autres Rx :

- Autres :

8) Atteinte pulmonaire :  Oui  Non

- Rx thorax :  normale  Pleurésie  Pneumonie  sd  
interstitiel

Autre :

- EFR :  non fait  fait :  Normale  Pathologique :

- TDM thoracique :  Normale  Pathologique,  
objectivant :

- Ponction pleurale : si faite, nature du LP :

- Autres :

9) Atteinte neurologique :  Oui  Non

Ponction lombaire : .....

TDM cérébrale : .....

Angio IRM

EMG : .....

Autres : .....

10) Bilan infectieux

Sérologie hépatitique  Négatif  Positif  Non  
faite

HIV :  Négatif  Positif  Non  
faite

Sérologie syphilitique  Négatif  Positif  Non  
faite

Autres : .....

11)Autres :

**VI.: DIAGNOSTIC RETENU: Gougerot primitif ou secondaire**

- Primitif :  Oui  Non
  
- Secondaire :  Oui  Non :
  - Lupus érythémateux disséminé
  - Polyarthrite rhumatoïde
  - Spondylarthrite ankylosante
  - Arthrite juvénile idiopathique
  - Thyroïdite

**VII. Critères de classification :**

**1) Critère de classification de l' AECG 2002 :**

<b>1. Symptômes oculaires</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Sensation quotidienne, persistante et gênante d'yeux secs depuis plus de 3 mois.</li><li>● Sensation fréquente de "sable dans les yeux".</li><li>● Utilisation de larmes artificielles plus de 3 fois par jour.</li></ul>
<b>2. Symptômes buccaux</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Sensation quotidienne de bouche sèche depuis plus de 3 mois à l'âge adulte, glandes salivaires enflées de manière répétée ou persistante.</li><li>● Consommation fréquente de liquide pour avaler les aliments secs.</li></ul>
<b>3. Signes cliniques ophtalmologiques</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Test de Shimer <math>\leq 5</math> mm/5 min.</li><li>● Score de Bijsterveld <math>\geq 4</math>.</li></ul>
<b>4. Histologie</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Infiltrat lymphocytaire (focus score <math>\geq 1</math>, Chisholm <math>\geq 3</math>).</li></ul>
<b>5. Atteinte des glandes salivaires</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Scintigraphie salivaire.</li><li>● Scintigraphie parotidienne.</li><li>● Flux salivaire sans stimulation <math>&lt; 1,5</math> ml/15min.</li></ul>
<b>6. Autoanticorps</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Anti-Ro (SS-A) ou anti-La (SS-B).</li></ul>
<b>Critères d'exclusion</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Lymphome préexistant, SIDA, sarcoïdose, GVH.</li></ul>

Critères de classification de l'AECG ( 4/6 dont les critères 4 et 6 ou ¾ des quartes derniers critères)

**2) Critères de classification du Gougerot-Sjogren ACR/EULAR 2016 :**

## Les manifestations oculaires dans le syndrome de Gougerot-Sjögren

- Sialadénite lymphocytaire avec focus score  $\geq 1$  sur la biopsie de glandes salivaires accessoires et focus score  $\geq 1$  foci/4mm<sup>2</sup>  
3 points
  - Anticorps anti-SSA/Ro positif  
3 points
  - Ocular Staining Score  $\geq 5$  (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
- Critères d'exclusion :
    - Antécédent d'irradiation cervicale
    - Infection par le VHC
    - Infection par le VIH
    - Sarcoïdose
    - Amylose
    - Réaction du greffon contre l'hôte
    - Maladie associée aux IgG4

### VIII. score d'activités de syndrome de Gougerot Sjörgen :

#### ESSDAI (Eular Sjögren Syndrome Disease)

<b>SIGNES GÉNÉRAUX 3</b>		
<b>Attention :</b> coter « absence d'activité » les signes généraux non liés à la maladie (fièvre d'origine infectieuse, perte de poids volontaire).		
Absence d'activité [0]	ce de signes généraux	
Activité faible [1]	(37.5° à 38.5°C) / sueurs nocturnes modérées ou intermittentes Amaigrissement involontaire (5 à 10%)	
Activité modérée [2]	importante (>38.5°C) / sueurs nocturnes abondantes Amaigrissement involontaire (>10%)	
<b>LYMPHADENOPATHIES 4</b>		
Absence d'activité [0]	Absence d'adénopathie ou de splénomégalie	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	- Adénopathies $\geq 1$ cm (ou $\geq 2$ cm dans la région inguinale)	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	-Adénopathies $\geq 2$ cm (ou $\geq 3$ cm dans la région inguinale) - Splénomégalie (cliniquement palpable ou à l'imagerie)	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	- Prolifération B maligne actuelle (lymphome, myélome, Waldenström.)	<input type="checkbox"/>

<b>ATTEINTE GLANDULAIRE 2</b>		
<b>Attention :</b> ne pas coter les manifestations glandulaires non liées à la maladie (ex : lithiase, infection...)		
Absence d'activité [0]	Absence d'hypertrophie glandulaire	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	Hypertrophie glandulaire modérée, avec: - Parotidomégalie ( $\leq 3$ cm), - Ou hypertrophie modérée des glandes sous-mandibulaire et lacrymales	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	Hypertrophie glandulaire majeure, avec: - Parotidomégalie (>3cm) - ou importante hypertrophie des glandes sous-mandibulaire et lacrymales	<input type="checkbox"/>

<b>ATTEINTE ARTICULAIRE 2</b>		
<b>Attention</b> : ne pas coter les manifestations articulaires non liées à la maladie (ex : arthrose...)		
Absence d'activité [0]	Absence d'atteinte articulaire active	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	Arthralgies des mains poignets chevilles ou pieds avec dérouillage matinal (>30 min)	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	De 1 à 5 synovites sur 28	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	≥ 6 synovites sur 28	<input type="checkbox"/>

<b>ATTEINTE CUTANÉE 3</b>		
<b>on</b> : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires plutôt qu'à une activité de la maladie, ainsi que, les manifestations cutanées non liées à la maladie		
Absence d'activité [0]	Absence de manifestation cutanée active	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	Erythème polymorphe	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	Vascularite cutanée limitée (y compris les vascularites urticariennes) ou purpura limité aux pieds et chevilles ou lupus cutané sub-aigu.	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	Vascularite cutanée diffuse (y compris vascularites urticariennes) ou purpura diffus ou ulcère lié à une vascularite	<input type="checkbox"/>

<b>ATTEINTE PULMONAIRE 5</b>		
<b>on</b> : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires plutôt qu'à une activité de la maladie, ainsi que les manifestations pulmonaires non liées à la maladie (ex : tabac...)		
Absence d'activité [0]	Absence de manifestation pulmonaire active	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	Toux persistante ou, atteinte bronchique sans anomalie à la radiographie standard. Ou atteinte interstitielle confirmée par l'imagerie : - Sans dyspnée, - Avec EFR normales	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	Atteinte pulmonaire modérément active: atteinte interstitielle confirmée au TDM (coupes fines) avec • Dyspnée d'effort (NHYA I, II) • Ou anomalies EFR limitées à : - 70% > DLCO ≥ 40% - ou 80% > CVF ≥ 60%	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	Atteinte pulmonaire très active: atteinte interstitielle confirmée au TDM (coupes fines) avec : • Dyspnée de repos (NHYA III, IV) • Ou anomalies EFR avec: - DLCO < 40% - Ou CVF < 60%	<input type="checkbox"/>

<b>ATTEINTE RENALE 5</b>		
<b>ion</b> : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires plutôt qu'à une activité de la maladie, ainsi que les manifestations néphrologiques non liées à la maladie (Si une biopsie rénale a été réalisée, ce sont les données histologiques qui doivent être prises en compte pour la cotation de l'activité)		
Absence d'activité [0]	Absence d'atteinte rénale active: - Protéinurie < 0.5g/j, pas d'hématurie, pas de leucocyturie, pas d'acidose. - Ou protéinurie ou insuffisance rénale ancienne stable	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	Atteinte rénale spécifique limitée à : • Acidose tubulaire sans insuffisance rénale • Atteinte glomérulaire : - avec protéinurie (entre 0.5 et 1 g/d) - sans hématurie et sans insuffisance rénale (DFG ≥ 60ml/min)	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	Atteinte rénale modérément active : • Acidose tubulaire avec insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min)	<input type="checkbox"/>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte glomérulaire :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- avec protéinurie (entre 0.5 et 1 g/d)</li> <li>- sans hématurie et sans insuffisance rénale (DFG<math>\geq</math> 60ml/min)</li> </ul> </li> <li>• Ou signes histologiques :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- glomérulonéphrite extra membraneuse</li> <li>- infiltrat interstitiel important</li> </ul> </li> </ul>	
Activité élevée [3]	<p>Atteinte rénale très active :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte glomérulaire               <ul style="list-style-type: none"> <li>- avec protéinurie &gt; 1.5 g/j</li> <li>- ou hématurie ou insuffisance rénale (GFR &lt; 60 ml/min)</li> </ul> </li> <li>• Ou signes histologiques de :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- glomérulonéphrite proliférative</li> <li>- atteinte liée à une cryoglobulinémie</li> </ul> </li> </ul>	<input type="checkbox"/>
<b>ATTEINTE MUSCULAIRE 6</b>		
<b>Attention</b> : ne pas coter les manifestations musculaires non liées à la maladie (ex : myopathie cortisonique...)		
Absence d'activité [0]	Absence d'atteinte musculaire active	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	<p>Myosite active avec preuve EMG ou histologique, et :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- absence de faiblesse musculaire</li> <li>- ou élévation des CPK (N)</li> </ul>	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	<p>Myosite modérément active avec preuve EMG ou histologique, et :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- faiblesse (déficit maximal : 4/5),</li> <li>- ou élévation des CPK (2N &lt; CK <math>\leq</math> 4N),</li> </ul>	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	<p>Myosite très active avec preuve EMG ou histologique, et :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- faiblesse (déficit <math>\leq</math> 3/5)</li> <li>- ou élévation des CPK (&gt;4N)</li> </ul>	<input type="checkbox"/>
<b>ATTEINTE NEUROLOGIQUE PERIPHERIQUE 5</b>		
<b>Attention</b> : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires plutôt qu'à une activité de la maladie, ainsi que les manifestations neurologiques périphériques non liées à la maladie		
Absence d'activité [0]	Absence d'atteinte neurologique périphérique active	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	<p>Atteinte neurologique périphérique faiblement active:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuropathie axonale sensitive pure (prouvée par l'ENMG)</li> <li>- Névralgie du Trijumeau (V)</li> </ul>	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	<p>Atteinte neurologique périphérique modérément active prouvée par l'ENMG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuropathie axonale sensitivo-motrice pure sans déficit moteur</li> <li>- Neuropathie axonale sensitive pure associée à une cryoglobulinémie</li> <li>- Ganglionopathie avec ataxie modérée</li> <li>- Polyradiculonévrite (PIDC) avec retentissement fonctionnel modéré (déficit moteur maximal 4/5 ou ataxie modérée) Atteinte des nerfs crâniens d'origine périphérique (sauf trijumeau (V))</li> </ul>	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	<p>Atteinte neurologique périphérique très active prouvée par l'ENMG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuropathie axonale sensitivo-motrice pure avec déficit moteur <math>\leq</math> 3/5</li> <li>- Atteinte neurologique périphérique liée à une vascularite (ex : mononévrite multiple...)</li> <li>- Ganglionopathie avec ataxie sévère</li> <li>- Polyradiculonévrite (PIDC) avec retentissement fonctionnel sévère (déficit moteur <math>\leq</math> 3/5, ou ataxie sévère)</li> </ul>	<input type="checkbox"/>
<b>ATTEINTE NEUROLOGIQUE CENTRALE 5</b>		
<b>Attention</b> : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquellaires plutôt qu'à une activité de la maladie, ainsi que les		

manifestations neurologiques centrales non liées à la maladie.		
Absence d'activité [0]	Absence d'atteinte neurologique centrale active	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	Atteinte neurologique centrale modérément active - atteinte des nerfs crâniens d'origine centrale - névrite optique - lésions de la substance blanche mimant une SEP entraînant des troubles sensitifs ou troubles cognitifs avérés.	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	Atteinte neurologique centrale très active - Vascularite cérébrale (par exemple AVC ou AIT) - convulsions - myélite transverse. - méningite lymphocytaire - lésions de la substance blanche mimant une SEP avec déficit moteur	<input type="checkbox"/>
<b>ATTEINTE HEMATOLOGIQUE 2</b>		
<b>Attention</b> : - pour les anémies, les neutropénies et les thrombopénies, seules les cytopénies auto-immunes sont à prendre à compte. Ne pas coter les cytopénies non liées à la maladie (ex : carencielles, ou cytopénies liées aux traitements comme par exemple les lymphopénies induites par le cyclophosphamide)		
Absence d'activité [0]	Absence de cytopénie auto-immune	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	Cytopénie auto-immune avec: - neutropénie (1000 < neutrophiles < 1500/mm <sup>3</sup> ) - ou anémie (10 < Hémoglobine < 12g/dl) - ou thrombocytopénie (100.000 < Plaquettes < 150.000/mm <sup>3</sup> ) Ou lymphopénie (500 < lymphocytes < 1000/mm <sup>3</sup> )	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	Cytopénie auto-immune avec: - neutropénie (500 ≤ neutrophiles ≤ 1000/mm <sup>3</sup> ), - ou anémie (8 ≤ Hémoglobine ≤ 10g/dl) - ou thrombocytopénie (50.000 ≤ Plaquettes ≤ 100.000/mm <sup>3</sup> ) Ou lymphopénie (≤ 500/mm <sup>3</sup> )	<input type="checkbox"/>
Activité élevée [3]	Cytopénie auto-immune avec: - neutropénie (neutrophiles < 500/mm <sup>3</sup> ), - ou anémie (Hémoglobine < 8 g/dl) - ou thrombocytopénie (Plaquettes < 50.000/mm <sup>3</sup> ),	<input type="checkbox"/>
<b>DOMAINE BIOLOGIQUE 1</b>		
Absence d'activité [0]	Absence des signes biologiques (se trouvant aux niveaux d'activité faible et modérée)	<input type="checkbox"/>
Activité faible [1]	- composant monoclonal - ou hypocomplémentémie (C4 ou C3 ou CH50 bas) - ou hypergammaglobulinémie ou taux d'IgG compris entre 16 et 20 g/L	<input type="checkbox"/>
Activité modérée [2]	- présence d'une cryoglobulinémie - ou hypergammaglobulinémie ou taux d'IgG > 20 g/L - ou apparition d'une hypogammaglobulinémie (< 5g/L)	<input type="checkbox"/>

**IX. Traitement :**

**1) Traitement symptomatique :**

⇒ Traitement de la xérophtalmie :

- Règle hygiéno-diététique  Oui  Non
- Larmes artificielles  Oui  Non
- Gels  Oui  Non
- Ciclosporine topique  Oui  Non
- Disquifasol  Oui  Non
- Pilocarpine  Oui  Non
- Cevimeline ( evoxac)  Oui
- Non

⇒ Traitement de la Xérostomie :

- Mesures hygiéno-diététiques  Oui  Non
- Hygiène bucco-dentaire  Oui  Non
- Substitut salivaire ( hyposalix)  Oui  Non
- La bromhexine ( biosolovon)  Oui  Non
- L'aneholtrithione (Sulfarlem)  Oui  Non
- Pilocarpine ( salagen )  Oui  Non
- Cevimeline (evoxac)  Oui  Non

**2) Traitement de fond :**

- Corticothérapie  Oui  Non  
Dose : ..... Mode d'administration : ..... Durée : ..... Indication : .....
- Antipaludéens de synthèse  Oui  Non  
Dose : ..... Mode d'administration : ..... Durée : ..... Indication : .....
- Immunosuppresseurs  Oui  Non  
Dose : ..... Mode d'administration : ..... Durée : ..... Indication : .....
- Biothérapie  Oui  Non  
Dose : ..... Mode d'administration : ..... Durée : ..... Indication : .....

---

**X. Evolution :**

- Rémission complète :  disparition totale des symptômes  normalisation du bilan para clinique
- Rémission partielle :  amélioration supérieure à 50%
- Stabilisation :
- Aggravation :

---

**XI. Suivi du patient**

- Contrôle de la maladie :  favorable  partiellement favorable  défavorable
- Rechute :  même tropisme  nouvelles atteintes  
préciser : .....
- TTT mis en route.....
- Survenue du LMNH  Oui  Non  
autre néoplasie :
- Nb de poussées / an :
- Complications liées au  
TTT =  Oui  Non , type : .....

- Perdue de vue                     Oui    Non
- Décès :                             Oui    Non, causes :.....

## Annexe 2 :

### Les critères diagnostics du groupe de consensus américano-européen (AECG) 2002 [2011] :

<p>1) Signes oculaires : Une réponse positive à au moins une des questions :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Avez-vous une sensation d'oeil sec de façon gênante, persistante et quotidienne depuis trois mois ?</li><li>- Avez-vous fréquemment la sensation d'avoir du sable ou du gravier dans les yeux ?</li><li>- Utilisez-vous des larmes artificielles plus de trois fois par jour ?</li></ul> <p>2) Signes buccaux : Une réponse positive à au moins une des questions :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Avez-vous quotidiennement et depuis plus de trois mois la sensation d'avoir la bouche sèche ?</li><li>- Avez-vous eu de façon récidivante ou permanente un gonflement des parotides à l'âge adulte ?</li><li>- Buvez-vous souvent pour aider à avaler les aliments ?</li></ul> <p>3) Signes oculaires objectifs : L'un des tests au moins doit être positif :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Test de Schirmer <math>\leq</math> 5 mm en 5 minutes.</li><li>- Test au rose Bengale <math>\geq</math> 4 selon le score de Van Bijsterveld</li></ul>	<p>4) Signes histologiques : - Focus score <math>\geq</math> 1 sur la biopsie de glande salivaire accessoire (focus score = nombre de foyers par surface glandulaire examinée de 4 mm<sup>2</sup>). On définit un foyer comme une accumulation focale de plus de 50 cellules mononucléées.</p> <p>5) Signe d'atteinte salivaire : Positivité de l'un des trois tests suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Scintigraphie salivaire.</li><li>- Sialographie parotidienne.</li><li>- Flux salivaire non stimulé (<math>&lt;</math> 1,5 ml en 15 min).</li></ul> <p>6) Autoanticorps : - Présence dans le sérum de l'un ou l'autre ou les deux parmi : anticorps anti-SSA et anti-SSB (La). Critères d'exclusion : un diagnostic de lymphome préexistant, de sida, de sarcoïdose, de maladie du greffon contre l'hôte, un antécédent de radiothérapie cervico-faciale, une infection par le virus de l'hépatite C et l'usage de médicaments anticholinergiques (antihypertenseurs, antidépresseurs, neuroleptiques...).</p>
---	---

Ces critères possèdent une sensibilité de 93,5% et une spécificité de 94% [206]. Le

diagnostic de SGS selon l'AECG est retenu devant :

- La présence de quatre des six critères à condition d'avoir soit le critère 4 (histologie) soit le critère 6 (sérologie) présent.
- Trois critères objectifs sur quatre (items 3, 4, 5, 6) sans signe subjectif.

## Annexe 3

Indice d'activité de la maladie du syndrome de Sjögren EULAR (ESSDAI) :

domaines, poids et niveau d'activité [213].

Domaine (Poids)	Pas d'activité (0)	Activité faible (1)	Activité modérée (2)	Activité élevée (3)
Signes généraux (3)				
Lymphadénopathies (4)				
Glandulaire (2)				
Articulaire (2)				
Cutanée (3)				
Pulmonaire (5)				
Rénale (5)				
Musculaire (6)				
SNP (6)				
SNC (5)				
Hématologique (2)				
Biologique (1)				

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



## **BIBLIOGRAPHIE**



1. **M. Ramos-Casals, P. Brito-Zerón, et J. Font,**  
« The Overlap of Sjögren's Syndrome with Other *Systemic Autoimmune Diseases* », *Sem Arthritis Rheum* 2007; 36 (4): 246-255.
2. **Mikulicz JH,**  
Ueber eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen- und *Mundspeicheldrüsen*, *Beitr Chir Fortschr* 1892.
3. **Delcambre B, Tonnel F,**  
Syndrome de Gougerot Sjögren,  
*Encycl. Med, chir, Appareil locomoteur, 14-223-A-4, 1989, 5p.*
4. **Kaplan G, Mariette X,**  
Syndrome de Gougerot sjogren,  
*In : MF Kahn, Peltier AP, Meyer, Piette. Maladies et syndromes systémiques. Paris, Flammarion, Médecine-Science, 2000 : 533-573.*
5. **Morgan WS,**  
The probable systemic nature of Mikulicz's disease and its relation to *Sjögren's syndrome*, *N Engl J Med* 1954 ; 251: 5 - 10.
6. **Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan S,**  
Sjögren's Syndrome. Clinical and Immunological Aspects, Heidelberg, *Springer Verlag, 1987.*
7. **Lhang N.L, SHI C.S, YAO A.P., PAN G.X, et al,**  
Prevalence of primary Sjögren's syndrome in China, *J. Rheumatol.*, 1995; 22: 659-661.
8. **Thomas E., Hay M., Hajeer A & Silman Aj.,**  
Sjögren's Syndrome: a community-based study of *prevalence and impact*, *Br. J. Rheumatol.*, 1998 ; 37: 1069-1076.
9. **Sany J.**  
Syndrome de Gougerot-Sjogren, *Immunorhumatologie. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1989, 189-199.*

10. **Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, et al,**  
Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of *Olmsted County, Minnesota, Mayo Clin Proc. vol. 76, no 6, p.593-599.juin 2001.*
11. **Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulos et al, Siozos C, Drosos AA,**  
Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003, *Rheumatol. Oxf. Engl. févr 2006;45(2):187-191.*
12. **Pieusha Malhotra M.D, M.P.H,**  
Ferri's Clinical Advisor 2019 : Sjogren's syndrome,Paris. *Elsevier; 23 Jul, 2018.*
13. **B. Qin,**  
« Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review *and meta-analysis* », *Ann Rheum Dis, 2015,74(11): 1983-1989.*
14. **N. Plesivcnik, B. Rozman, A. Hocevar, M. Grmek, T. Kveder, et M. Tomsic,**  
« Incidence of primary Sjögren's syndrome in Slovenia », *Ann Rheum Dis, 2004; 63 (7) :874-876.*
15. **M. Weng,**  
« *Incidence and Mortality of Treated Primary Sjögren's Syndrome in Taiwan: A Population Based Study* ».
16. **K.-H. Yu, L.-C. See, C.-F. Kuo, I.-J. Chou, et M.-J. Chou,**  
«Prevalence and incidence in patients with autoimmune rheumatic diseases: A nation wide population-based study in Taiwan », *Arthritis Care & Research,2013; 65 (2): 244-250.*
17. **L.-C. See, C.-F. Kuo, I.-J. Chou, M.-J. Chiou, et K.-H. Yu,**  
« Sex- and age-specific incidence of autoimmune rheumatic diseases in the Chinese population: a Taiwan population-based study », *Semin Arthritis Rheum, 2013; 43( 3) :381-386.*
18. **Ildiko Fanny Horvath, Antonia Szanto, Gabor Papp, and Margit Zeher,** Clinical Course, Prognosis, and Cause of Death in Primary Sjögren's Syndrome, *Journal of Immunology Research.Volume 2014, Article ID 647507.*

19. **M Kvarnström, V Ottosson, B Nordmark, M Wahren-Herlenius,**  
Incident cases of primary Sjögren's syndrome during a 5-year period in Stockholm County: a descriptive study of the patients and their characteristics,  
*Scand J Rheumatol 2015;44:135-142.*
20. **M. Birlik, S. Akar, O. Gurler, I. Sari, B. Birlik, S. Sarioglu, M. A. Oktem, F. Saglam, G. Can,**  
Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. *Int J Clin Pract, June 2009, 63(3): 954-961.*
21. **Svein J. Johnsen, Johan G. Brun, Lasse G. Goransson, Milada C. Småstuen, Tom,**  
Risk of Non-Hodgkin's Lymphoma in Primary Sjogren's Syndrome: A *Population-Based Study, Arthritis Care & Research 2013; 65(5) : 816-821.*
22. **Carla Maldini, Raphaelae Seror, Olivier Fain, Robin Dhote, Zahir Amoura,**  
Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area. *Arthritis Care & Research 2014 ; 66(3) : 454-463.*
23. **Isabel Moreira ; Filipa Teixeira ; Ana Martins Silva ; Carlos Vasconcelos ; Fatima Farinha,**  
Frequent involvement of central nervous system in primary *Sjögren syndrome, Rheumatol Int 2014.*
24. **Yun Zhao, PhD, Ya Li, PhD, Li Wang, PhD, Xiao-Feng Li, MD, Ci-Bo Huang, MD, Guo-Chun Wang,**  
Primary Sjogren Syndrome in Han Chinese.  
*Medicine Volume 94, Number 16, April 2015.*
25. **Ming-Chi Lu, Chao-Hong Jheng; Tzung-Yi Tsai ; Malcolm Koo; Ning-Sheng Lai,**  
Clinical and Immunological Characteristics of 483 Patients Increased dental visits in patients prior to diagnosis of primary Sjögren's syndrome: a population-based study in Taiwan,  
*Rheumatol Int 2014.*
26. **Yousra Ibn Yacoub, Samira Rostom ; Assia Laatiris ; Najia Hajjaj-Hassouni,**  
Primary Sjögren's syndrome in Moroccan patients: characteristics, fatigue and *quality of life, Rheumatol Int (2012), 32 :2637-2643.*

27. **Zhang NZ, Shi CS, Yao QP, et al,**  
Prevalence of primary Sjögren's syndrome in China, *J Rheumatol.* 1995;22:659-661.
28. **Bjerrum KB,**  
Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjögren's syndrome in a Danish population aged 30-60 years, *Acta Ophthalmol Scand.* 1997;75:281-286.
29. **Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, et al,**  
Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjögren's syndrome.  
*Arthritis Rheum.* 2004;50:882-891.
30. **Pan HF, Ye DQ, Wang Q, et al,**  
Clinical and laboratory profiles of systemic lupus erythematosus associated with Sjögren syndrome in China: a study of 542 patients,  
*Clin Rheumatol.* 2008;27:339-343.
31. **Carmona L, González-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmartí R,**  
Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity.  
*Ann Rheum Dis.* 2003;62:897-900.
32. **Avouac J, Sordet C, Depinay C, et al,**  
Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients.  
*Arthritis Rheum.* 2006;54:2243-2249.
33. **Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, et al,**  
Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2000;19:213-217.
34. **S. El Kettani,**  
Profil épidémiologique du SGS dans un cabinet libéral de médecine interne, octobre 2015, DOI: 10.13140/RG.2.2.21927.65446

35. **Bloch KJ, Buchanan Ww, Wohl Mj, et coll,**  
Sjogren's syndrome A clinical, pathological and serological study of *sixty two cases*,  
*Medicine (Baltimore)*, 1965, 44:187-231.
36. **Pilar Brito-Zerón, MD, PhD, Natalia Soria, MD, Sandra Muñoz, MD,Albert Bové,** Prevalence and  
Clinical Relevance of Autoimmune Neutropenia in Patients *with Primary Sjögren's  
Syndrome*.
38. **A.L. Fauchais, C. Martel, G. Gondran, M. Lambert,**  
Immunological profile in primary Sjögren syndrome Clinical significance, prognosis and  
long-term evolution to other auto-immune disease,  
*Autoimmunity Reviews* 9 (2010); 595-599.
39. **Boling Ep, Wen J Reveille Jd et Coll,**  
Primary sjogren s syndrome and auto-immune hemolytic *anemia in sisters*, *Am J Med*,  
1983, 74:1066-1071.
40. **Reveille JD, Boling E, Wilson RL et coll,**  
Familial occurrence of primitive Sjogren's syndrome, other immune disease and auto-  
antibodies in four kindreds:an HLA analysis,  
*Arthritis Rheum*, 1982,25.
41. **Martel C, Jauberteau M O, Vidal E, Fauchais A L,**  
Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif,  
*Rev Med Interne*. 2014 ; 35(8) : 524-530.
42. **Reveille JD, Arnett FC,**  
The immunogenetics of Sjogren's syndrome,  
*Rheum Dis Clin North Am* 1992 ; 18 : 539-50.
43. **Kang H.I, Fei H.M., Saito I., et al,**  
Comparison of HLA class II genes in caucasoid, Chinese and Japanese patients with  
primary Sjögren's syndrome,  
*J Immunol*. 1993- 150 : 3615-3623.

44. **Gottenberg JE, Busson M, Loiseau P, Cohen-Solal J, Lepage V, Charron D, Sibilis J, Mariette X,**  
In primary Sjögren's syndrome, HLA class II is exclusively associated with autoantibody production and spreading of the autoimmune response,  
*Arthritis Rheum 2003; 48 : 2240-5.*
  
45. **Guggenbuhl P, Jean S., Jeco P., et al,**  
Primary Sjögren's syndrome : Role of the HLADRB1\*0301- \*1501 heterozygotes, *J Rheumatol 1998. 25 : 900- 905.*
  
46. **Mariette X, Gozlan J., Clerc D., Bisson M., Morinet F,**  
Detection of Epstein-Barr virus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction in salivary gland biopsy specimens from patients with Sjögren's syndrome,  
*Am J Med 1991. 90 : 286-294.*
  
47. **Terada K, Katamine S., Eguchi K., et al,**  
Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjögren's syndrome,  
*Lancet 1994.344 : 1116- 1119.*
  
48. **Mariette X,Agbalika F., Zuker Franklin D., et al,**  
Detection of the tax gene of HTLV-1 in labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome and other diseases of the oral cavity,  
*Clin Exp Rheumatol 2000.18 : 341- 739.*
  
49. **Haddad J, Deny P., Muntz-Gotheil C., et al,**  
Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease, *Lancet 1992. 339 : 321-323.*
  
50. **Moutsopoulos H.M, Kordosis T,**  
Sjögren's syndrome revisited : autoimmune epithelitis, *Brit J Rheumatol 1996. 33 : 204-206.*
  
51. **Matsumoto I, Tsubota K., Satake Y., et al,**  
Common T cell receptor clonotype in lacrimal glands and labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome.  
*J Clin Invest 1996 ;97 : 1969-1977.*

52. **Alpert S, Kang H.I., Weissman I., Fox R.I.**  
Expression of granzyme A in salivary gland biopsies from patients with primary *Sjögren's syndrome*, *Arthritis Rheum* 1994. 37 : 1046-1054.
53. **Pablos J.L,Carreira P.E., Morillas L., et al**  
Clonally expanded lymphocytes in the minor salivary glands of Sjögren's syndrome patients without lymphoproliferative disease,  
*Arthritis Rheum* 1994 ;37 : 1441-1444.
54. **Kong L,Ogawa N., Nakabayashi T. et al**  
Fas and Fas ligand expression in the salivary glands of patients with primary *Sjögren's syndrome*, *Arthritis Rheum* 1997. 40: 87-97.
55. **Sumida T, Matsumoto I., Murata H., et al**  
TCR in Fas-sensitive T cells from labial salivary glands of patients with *Sjögren's syndrome*, *J Immunol* 1997; 158 : 1020-1025.
56. **Masago R,Aiba-Masago S., Talal N. et al**  
Elevated proapoptotic bax and caspase 3 activation in the NOD.scid model of *Sjögren's syndrome*, *Arthritis Rheum*. 2001 ; 44 : 693-702.
57. **Ohlsson M,Skarstein K., Bolstad A.I., Johannessen A.C., Jonsson R**  
Fas-induced apoptosis is a rare event in *Sjögren's syndrome*, *Lab Invest* 2001. 81 : 95-105.
58. **Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, Letourneur F, Mistou S, Lazure T, et al**  
Activation of interferon pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs from patients with primary Sjögren's syndrome,  
*Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 108:2770-5.
59. **Hjelmervik To, Petersen K, Jonassen I, Jonsson R, Bolstad Ai**  
Gene expression profiling of minor salivary glands clearly distinguishes primary Sjögren's syndrome patients from healthy control subjects,  
*Arthritis Rheum* 2005 ; 52:1534-44.

60. **Emamian Es, Leon J, Baechler Ec,**  
Comparison of gene expression profiles between patients with Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus,  
*Arthritis Rheum 2006 ; 54 :S313.*
61. **Sigurdsson S, Nordmark G, Goring Hh, Lindroos K, Wiman Ac, Sturfelt G, Et Al,**  
Polymorphisms In The Tyrosine Kinase 2 And Interferon Regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematosus,  
*Am J Hum Genet 2005 ; 76:528-37.*
62. **Gottenberg Je, Busson M, Loiseau P, Dourche M, Cohen-Solal J, Lepage V, Et Al,**  
Association of TGF-beta1 and TNF-alpha polymorphisms with anti-SSB/La antibody secretion in patients with Sjögren's syndrome,  
*Arthritis Rheum 2004 ; 50:570-80.*
63. **Sjögren's Syndrome,**  
Epidemiological, Diagnostic, Therapeutic and Evolutionary Aspects in the Aristide-Le-Dantec Teaching Hospital of Dakar, Senegal (2012-2016).
64. **Y.-T. Huang, T.-H. Lu, P.-L. Chou, Et M.-Y. Weng,**  
« Diagnostic Delay in Patients with Primary Sjögren's Syndrome: A Population-Based Cohort Study in Taiwan »,  
*Healthcare, 2021; 9(3): 363.*
65. **Chebbi, W., Salem, W. B., Klii, R., Kessomtini, W., Jerbi,**  
Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif du sujet âgé: caractéristiques cliniques et immunologiques, Pan African Medical Journal, 20,  
*doi:10.11604/pamj.2015.20.8.5042*
66. **Nesrine, G., Guiga, A., Dhouha, K., Bouker, A., Atig, A., Ghannouchi,**  
Manifestations extra glandulaires du syndrome de Gougerot-Sjögren. La Revue de Médecine Interne, 2019, 40, A128-A129.

67. **Benasr, M., Jaziri, F., Rouached, L., Sami, T., Abdelghani, K. B,**  
Manifestations extra glandulaires du syndrome de Gougerot-Sjögren. À propos de 95 patients, *La Revue de Médecine Interne*, 37, A100,  
*doi:10.1016/j.revmed.2016.04.034*
68. **Martinez-Lavin M, Vaughan Jh, Tan Em,**  
Auto-antibodies and the spectrum of Sjogren's syndrome, *Ann Intern Med*, 1979,91:185-190.
69. **Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps Mt, Gil A, Del Pino-Montes J, Et Al,** Primary Sjögren Syndrome In Spain: Clinical And immunologic expression in 1010 patients, *Medicine (Baltimore)*. juill 2008;87(4):210-219.
70. **Roszkowska, A. M., Oliverio, G. W., Aragona, E., Inferrera, L., Severo, A. A.,**  
Ophthalmologic Manifestations of Primary *Sjögren's Syndrome*, *Genes*, 2021,12(3), 365.
71. **M. Acs,**  
« Customary practices in the monitoring of dry eye disease in *Sjogren's syndrome* », *Journal of Optometry*, 2018, 11(4) :232-241.
72. **A. J. Villarreal-Gonzalez, I. Jocelyn Rivera-Alvarado, L. A. Rodriguez-Gutierrez, Et A. Rodriguez-Garcia,**  
«Analysis of ocular surface damage and visual impact in patients with primary and secondary Sjögren syndrome », *Rheumatol Int*, 2020,40 (8) :1249-1257.
73. **Fajnkuchen F,**  
Les manifestations oculaires du syndrome de *Gougerot Sjögren*, *Médecine thérapeutique* 2002,8(5) : 257-65.
74. **H. El Fouar,**  
« Syndrome de gougerot-sjögren : Expérience de l'Hôpital Militaire Moulay-Ismaïl de Meknès (À propos de 14 cas) », *Thèse, Faculté de médecine et de Pharmacie de FES, Meknes, 2019.*

75. **B. Caffery,**  
« Sjogren's syndrome in optometric practices in North America »,  
*Contact Lens and Anterior Eye*, 2018 41(6): 518-526,
76. **Héron, E., Bourcier, T,**  
Sclérites et épisclérites,  
*Journal Français d'Ophthalmologie*, 2017, 40(8): 681-695.
77. **Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Nölle B, Ai M, Gross WI,**  
Successful treatment of refractory anterior scleritis in primary Sjögren syndrome with rituximab, *Annals of Rheumatic Diseases*. 2005;64:1087-1088.
78. **Abad S., P. Sève, R. Dhote, A.-P. Brézin,**  
Uvéites et médecine interne : stratégies diagnostique et thérapeutique, *La Revue de Médecine Interne*, 2009,30(6) :492-500.
79. **Deschenes J, Murray Pi, Rao Na, Nussenblatt Rb,**  
Inter- national Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. International Uveitis Study Group,  
*Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16:1-2.
80. **Akpek, E. K., Bunya, V. Y., Saldanha,**  
*Sjögren's Syndrome. Cornea*, 2019, 38(5),658-661.
81. **Rosenbaum Jt, Bennet Rm,**  
Chronic anterior and posterior uveitis and primary Sjogren's syndrome.  
*Am J Ophthalmol*, 1987, 104:346-352.
82. **Bridges Aj, Burns Rp,**  
Acute iritis associated with primary Sjögren's syndrome and high-titer anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La antibodies, Treatment with combination immunosuppressive therapy,  
*Arthritis Rheum*. 1992;35:560-563.

83. **Delalande S, Seze J, Fauchais AI, Et AI,**  
Neurologic manifestations in primary sjogren s syndrome : a study of 82 *patients*,  
*Medicine Baltimore*, 2004,83:280-91.
84. **Lafitte C,**  
Manifestations neurologiques du syndrome de Sjogren primitif,  
*Rev Neurol*. 2002;158:959-65.
85. **Alexander EI,**  
Central nervous system (CNS) manifestations of primary Sjogren's syndrome: an *overview*,  
*Scand J Rheumatol Suppl*. 1986;61:161-5.
86. **Hietaharju A, Yli-Kerttula U, Hakkinen V, Frey H,**  
Nervous system manifestations in Sjogren's syndrome,  
*Acta Neurol Scand*.1990, 81:144-52.
87. **Essaadouni, L., Louhab, N., Belaabidia B, Kissani, N,**  
Une névrite optique bilatérale : manifestation inaugurale d'un syndrome de Gougerot-  
Sjögren primitif,  
*Revedu Rhumatisme*, 2006, 73(7), 757-759.
88. **Boulaouane M,**  
« Les manifestations neurologiques du syndrome de Gougerot Sjogren primitif»  
*Thèse, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat*, 2019.
89. **Mcinstosh RI, Rogers SI, Lim L, Et AI,**  
Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based *systematic review*,  
*Ophthalmology*.2010;117:1094-123.
90. **Yan Jw, Lee P, Wong Ty Et AI,**  
Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management,  
*Intern Med J*.2008;38:904-10.

91. **C. Varoquier, J.-H. Salmon, J. Sibilia, Et J.-E. Gottenberg,**  
«Critères diagnostiques du syndrome de Gougerot-Sjögren »,  
Revue du Rhumatisme Monographies, 2013, *80(1)* : 20-25.
92. **Chiu, Y.-H., Szu-Hsien Lee, T., Chao, E., Chen, I.-F., Liu,**  
Application of classification criteria of Sjogren syndrome in patients with sicca symptoms: Real-world experience at a medical center,  
Journal of the Formosan Medical Association, *doi:10.1016/j.jfma.2019.06.012*
93. **Whaley K, Williamson J, Chisholm Dm, Webb J, Mason Dk, Buchanan,**  
Sjogren's syndrome Sicca components,  
Q J Med. 1973; 42: 279 – 304.
94. **C Botsios, A Furlan, P Ostuni, P Sfriso, M Andretta, F, Ometto Et Al,**  
Elderly onset of primary Sjögren's syndrome: Clinical manifestations, serological features and oral/ocular diagnostic tests. Comparison with adult and young onset of the disease in *a cohort of 336 Italian patients,*  
*Joint Bone Spine. 2011; 78 : 171-174.*
95. **Markusse Hm, Honeweg M, Swaak Ajg Et Coll,**  
Ophthalmological examination of patients with primary Sjogren's syndrome selected from a rheumatological practice,  
*Br J Rheumatol, 1993, 31:473-476.*
96. **Norn Ms,**  
Desiccation of the precorneal tear film. I. Corneal wetting time,  
*Acta Ophthalmol, 1969, 47:865-880.*
97. **Contribution of break up time in the diagnosis and the treatment of dry eye syndrome in tropic area: about 234 patients in Abidjan,**  
DOI: 10.1016/j.jfo.2018.08.017
98. **Schirmer,**  
I Test and Break-Up Time Test Standardization in Mexican Population Without *Dry Eye S.*  
*Fermona, S., Balla, JM. Paulina, R. Davilaa, S. Guttmanb.*

99. **H. Benmoussa,**  
«Sécheresse oculaire dans la Polyarthrite Rhumatoïde : Corrélation entre score de sévérité clinique et paraclinique »,  
*These, Faculté de médecine et de pharmacie de FES, 2022.*
100. **Kruize A.A., Van Bijsterveld O.P., Hene R.J., Et Al,**  
Long-term course of tear gland function in patients with keratoconjunctivitis sicca and Sjögren's syndrome,  
*Br J Ophthalmol 1997.81 :435-438.*
101. **Liotet S, Van Bijsterveld O.P, Bletry O, Chomette G, Moulias R, Arrata M,**  
Rapport de la Société française d'ophtalmologie : l'œil sec, Paris: Elsevier Masson; 1987.
102. **Rischmueller M, Tieu J, Lester S,**  
Primary Sjogren's syndrome,  
*Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016;30(1):189-220.*
103. **Barendregt PJ, Visser M R M,**  
Fatigue in primary Sjögren's syndrome, *Ann Rheum Dis 1998 ; 57:291-29*
104. **Giles I, Isenberg D,**  
Fatigue in primary Sjögren's syndrome: is there a link with fibromyalgia syndrome, *Ann Rheum Dis (2000) 59(11):875-878.*
105. **Hatron P.-Y,**  
Syndrome de Gougerot-Sjögren,  
*EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos. 2010 : 5-0280.*
106. **Bertam U,**  
Xerostomia. Clinical aspects, pathology and pathogenesis,  
*Acta Odontol Scand, 1967,25 (suppl.49):1-126.*
107. **Henkin Ri, Talal N, Larson Al Et Coll,**  
Abnormalities of taste and smell in Sjogren's syndrome,  
*Ann Intern Med, 1972,76:375-383.*

108. **Hakkou F, Chbicheb S, El Wahdy W,**  
Syndrome de Gougerot-Sjogren: manifestations buccales et prise en charge,  
*Med Buccale. Chir Buccale. 2011 ; 17 : 323-330.*
109. **P. Restrepo-Jiménez, N. Molano-González, Et J.-M. Anaya,**  
« Geoepidemiology of Sjögren's syndrome in Latin America »,  
*Joint Bone Spine, 2019, 86(5): 620-626*
110. **G. Mahaman Salissou,**  
« Le syndrome de Sjögren : aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs au CHU Aristide-Le-Dantec de Dakar, Sénégal (2012-2016) »,  
*Bull Soc Pathol Exot, 2020, 113(3):136-142, juin 2020*
111. **Tsampoulas Cg, Skopouli Fn, Sartoris Dj Et Coll,**  
Hand radiological changes in patients with primary and secondary Sjogren's syndrome,  
*Scand J Rheumatol, 1986, 15:333-339.*
112. **Castro-Poltronieri A, Alarcon-Segovia D,**  
Articular Manifestations Of Primary Sjogren's syndrome,  
*J Rheumatol, 1983, 10:485-488.*
113. **F. Carubbi,**  
« Characterisation of articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: clinical and imaging features »,  
*Clin Exp Rheumatol, 2020, 38(126): 166-173*
114. **Ter Borg, E. J., & Kelder, J. C,**  
Polyarthritis in primary Sjögren's syndrome represents a distinct subset with less pronounced B cell proliferation a Dutch cohort with long-term,  
*Clinical Rheumatology, 2016, 35(3), 649-655.*
115. **Fauchais A-L, Quattara B, Gondran G, Lalloue F, Petit D, Lambert M Et Al,**  
Articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients,  
*Rheumatology, 2010, 49:1164-1172*

116. **Bernachi E, Amonto L, Parodi A Et Al,**  
Sjogren's syndrome : A retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian Group of Immunopathology,  
*Clin Exp Rheumatol, 2004 ; 22 : 55-62.*
117. **L. Orgeolet,**  
« Can artificial intelligence replace manual search for systematic literature? Review on cutaneous manifestations in primary Sjögren's syndrome »,  
*Rheumatology, 2020, 59(4): 811-819*
118. **Lambert M, Fauchais AI, Harton Py Et Al.**  
Phénomène de Raynaud, facteur pronostique du syndrome de Sjogren primitif : à propos de 162 patients,  
*Rev Med Interne 2000 ; 21 (suppl 2) : 154s*
119. **Yunjiao Yang,Zhengfu Li, Li Wan,Gand Fengchun Zhang,**  
The clinical and laboratory characteristics of Sjogren's syndrome that progresses to systemic lupus erythematosus: a retrospective case-control study,  
*International Journal of Rheumatic Diseases 2013; 16: 173-177.*
120. **Hamdi, M. S., Boukhris, I., Azzabi, S., Kechaou, I., Hariz, A., Cherif, E.,**  
Le purpura vasculaire au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren : une nouvelle série,  
*Rev Méd Interne,2015, 36, A154.*
121. **Meckenstock, R., Sakarovitch, B., Monnier, S., Devred, I.,**  
*Syndrome de Gougerot-Sjögren et comorbidités dans une série de 41 patients, Rev Méd Interne, 40, A128,*  
*doi:10.1016/j.revmed.2019.03.1*
122. **Katayama, H. Yokozeki, Et H. Murota,**  
« Aberrant Sudomotor Functions in Sjögren's Syndrome: Comparable Study with Atopic Dermatitis on Dry Skin Manifestation »,  
*In Current Problems in Dermatology,2016, 51.: 62-74Doi: 10.1159/000446780*

123. **Kyle Ra, Gleich Gj, Bayrid Ed, Vaughan Jh,**  
Benign hypergammaglobulinemic purpura of Waldenström,  
*Medicine (Baltimore), 1971; 50: 113 – 23.*
124. **Bessis D, Francés C, Guillot B, Guilhou Jj Et Al,**  
Le syndrome de Gougerot Sjogrén. Manifestations dermatologiques des connectivites,  
vasculites et affections systémiques apparentées,  
*Springer-Verlag France 2007; 1 :8- 1\_8-9.*
125. **Yoneyama K, Tochigi N, Oikawa A Et Al,**  
Primary localized cutaneous nodular amyloidosis in a patient with sjogren's syndrome :  
review of literature,  
*J Dermatol 2005 ; 32 : 120-23.*
126. **Garcia-Carrasco M, Ramos Casals M, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, Et Al,**  
Primary Sjögren Syndrome. Clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400  
patients,  
*Medicine 2002;81:270-89.*
127. **Drosos Aa, Andonopoulos Ap, Lagos G, Angelopoulos Nv, Moutsopoulos Hm,**  
Neuropsychiatric abnormalities in primary Sjogren's syndrome,  
*Clin Exp Rheumatol, 1989;7:207-9.*
128. **Y. Cui,**  
« Depression in primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis »,  
*Psychology, Health & Medicine, 2018, 23(2): 198-209*
129. **M.-C. Hsieh, C.-W. Hsu, M.-C. Lu, Et M. Koo,**  
« Increased risks of psychiatric disorders in patients with primary Sjögren's syndrome—a  
secondary cohort analysis of nationwide, population-based health claim data »,  
*Clin Rheumatol, 2019, 38(11): 3195-3203*
130. **C.-C. Shen, A. C. Yang, B. Kuo, Et S.-J. Tsai,**  
« Risk of Psychiatric Disorders Following Primary Sjogren Syndrome: A Nationwide  
Population-based Retrospective Cohort Study »,  
*The Journal of rheumatology, vol. 42, mai 2015, Doi: 10.3899/jrheum.141361.*

131. **I. Moreira, F. Teixeira, A. Martins Silva, C. Vasconcelos, F. Farinha, Et E. Santos,**  
« Frequent involvement of central nervous system in primary Sjögren syndrome », *Rheumatol Int*, 2015, 35(2): 289-294
132. **Bel Feki, N., Fkihi, A., & Velmans,**  
*Le syndrome de Gougerot Sjögren. Une étude monocentrique à propos de 66 cas, Rev Méd Interne*, 37, A159-A160  
.doi:10.1016/j.revmed.2016.10.
133. **Pars, K., Pul, R., Schwenkenbecher, P., Sühs, K.-W., Wurster, U., Witte, T,**  
Cerebrospinal Fluid Findings in Neurological Diseases Associated with Sjögren's Syndrome, *European Neurology*, 77(1-2), 91-102
134. **S. Geyl,**  
« La gastroparésie peut être à l'origine de symptômes digestifs hauts inexplicables chez les patients souffrant d'un syndrome de Gougerot-Sjögren », *Rev Méd Interne*, 2018, 39(6): 427-430
135. **Fan, G., Dai, F., Chen, S., Sun, Y., Qian, H., Yang, G.,**  
Neurological Involvement In Patients With Primary Sjögren's Syndrome. *Jcr: Journal Of Clinical Rheumatology*, 2019, 27(2), 50-55.
136. **Saroux A, Pers Jo, Devauchelle-Pensec V,**  
Treatment of primary Sjogren syndrome, *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(8):456-71.
137. **Tpapis Sa, Maniati M, Constantopoulos Sh, Roussos C, Moutsopoulos Hm, Skopouli F,**  
.Lung involvement in the primary Sjogren's syndrome is mainly related to the small airway disease, *Ann Rheum Dis* 1999 ; 58 : 61-4.
138. **Mialon P, Barthelemy L, Sebert P, Le Henaff C, Sarni D, Pennec YI, Le Goff P, Youinou P,**  
A longitudinal study of lung impairment in patients with primary Sjogren's syndrome, *Clin Exp Rheumatol* 1997 ; 15 : 349-54.

139. **J. G. Natalini, C. Johr, Et M. Kreider,**  
« Pulmonary Involvement in Sjögren Syndrome »,  
*Clinics in Chest Medicine, 2019, 40(3) : 531–544*
140. **Strimlan Cv, Rosenow Ec, Divertie Mb Et Coll,**  
Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome,  
*Chest, 1976, 70:354–361.*
141. **Constantopoulos Sh, Padamitriou Cs, Moutsopoulos Hs,**  
Respiratory manifestations in primary Sjogren's syndrome. A clinical, functional and histological study,  
*Chest, 1985, 88:226–229.*
142. **Yahia, W. B., Atig, A., Guiga, A., Bouker, A., Ghannouchi, N.,**  
*Manifestations respiratoires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif : à propos de 22 cas,*  
*Rev Med Interne, 37, A98-A99,*  
*doi:10.1016/j.revmed.2016.04.031*
143. **Tliba A, Gharssallah I, Boussetta N, Metoui L, Ajili F, Laanani A, Louzir B, Othmani S,**  
L'atteinte respiratoire Au cours du syndrome de Gougerot- sjogren  
*Service de Médecine Interne – hôpital militaire de tunis. La Tunisie Médicale – 2014 ; Vol 92 ( n°01) : 79.*
144. **Harton Py, Fauchais Al,**  
Le syndrome de Gougerot Sjögren primitif,  
*Rev Prat. 2001 ; 51 : 159–69.*
145. **Fain O, Volter F, Mathieu E, Thomas M,**  
L'atteinte oesophagienne au cours du syndrome de Gougerot Sjögren,  
*Rev Med Interne, 1998; 19 (1):72.*
146. **Constantopoulos Sh, Tsianos Ev, Moutsopoulos Hm,**  
Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjogren's syndrome,  
*Rheum Dis Clin North Am, 1992, 18:617–635.*

147. Fenster Lf, Buchanan,  
Studies of pancreatic function in Sjögren's syndrome,  
*Ann Intern Med.* 1964; 61: 498 - 508.
148. Dreiling Da, Soto Jm,  
.The pancreatic involvement in disseminated collagen disorders,  
Studies of pancreatic secretion in patients with scleroderma and Sjogren's <<disease>>,  
*Am J Gastroenterol*, 1976, 66: 546-553.
149. Skopouli Fn, Barbatis C, Moutopoulos Hm,  
Liver Involvement In primary Sjogren's syndrome,  
*Br J Rheumatol*, 1994, 33: 745-748.
150. S. Melchor,  
« Digestive involvement in primary Sjögren's syndrome: analysis from the Sjögrenser registry », *Clin Exp Rheumatol*.
151. P. M. Mathews, S. A. Robinson, A. Gire, A. N. Baer, Et E. K. Akpek,  
« Extraglandular ocular involvement and morbidity and mortality in primary Sjögren's Syndrome »,  
*PLOS ONE*, 2020, 15 (9) : e0239769,  
Doi: 10.1371/journal.pone.0239769.
152. Godeau P, Herson S, Piette Jc,  
Traité de médecine. Paris,  
*Médecine Science. Flammarion*, 4e édition 2004 ; 160-70.
153. Tishler M, Barak Y, Paran D, Yaron M,  
Sleep disturbances, fibromyalgia and primary Sjogren's syndrome, *Clin Exp Rheumatol*, 1997, 15: 71-74.
154. Serratrice G, Pellissier Jf, Roux H, Et Coll,  
Les atteintes musculaires du syndrome de Gougerot-Sjogren, *Rev Rhum*, 1977, 44 : 479-488.

155. Clothilde Martel,Guillaume Gondran, David Launay, Fabrice Lalloué, Sylvain Palat,  
Active Immunological Profile Is Associated with Systemic Sjögren's *Syndrome*, *J Clin Immunol* (2011) 31:840-847.
156. C. Iannuccelli,  
« Fatigue and widespread pain in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: symptoms of the inflammatory disease or associated fibromyalgia? », *Clinical and experimental rheumatology*,,30 vol. 30, p. 117-21, déc. 2012.
157. K. Melissaropoulos, D. Bogdanos, T. Dimitroulas, L. I. Sakkas, G. D. Kitas, Et D. Daoussis,  
« Primary Sjögren's Syndrome and Cardiovascular Disease », *Current Vascular Pharmacology*, 2020, 18( 5) : 447-454,
158. Gyongyosi M, Pokorny G, Jambrik Z Et Coll,  
Cardiac Manifestations In primary Sjogren's *syndrome*, *Ann Rheum Dis*,1996,55 :450-454.
159. Herreman G,Betous F,Batise P Et Coll,  
Blocs auriculo ventriculaires détectés in utero chez 2 enfants dont la mère a un syndrome de Sjogren,  
*Nouv Presse Med*,1982,9 :657-660.
160. Scott Js,Maddison Pj,Taylor Pvet Coll,  
Connective-tissue disease,antibodies to ribonucleoprotein and congenital *heart block*,  
*N Engl J Med*,1983,309:209-212.
161. E. Bartoloni,  
« Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study », *Journal of Internal Medicine*,2015, 278(2): 185-192, 2015,
162. Alexander El,  
Central nervous system disease in Sjogren's *syndrome*, *Rheum Dis Clin North Am*,1992,18:637-672.

163. **Malinow KI, Molina R, Gordon B Et Coll,**  
Neuropsychiatric dysfunctions in primary Sjogren's *syndrome*, *Ann Intern Med*, 1985, 103:433-350.
164. **Goules A, Masouridi S, Tzioufas Ag, Ioannidis Jp, Skopouli Fn, Moutsopoulos Hm,**  
Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren *syndrome*, *Medicine (Baltimore)*, 2000;79(4):241-249.
165. **Skopouli Fn, Dafni U, Ioannidis Jp, Moutsopoulos Hm,**  
Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's *syndrome*, *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:296-304.
166. **Talal N, Zisman E, Schur Ph,**  
Renal tubular acidosis, glomerulonephritis and immunologic factors in Sjögren's *syndrome*, *Arthritis Rheum* 1968;11:774-86.
167. **Siamopoulos Kc, Mavridis Ak, Elisaf M, Drosos Aa, Moutsopoulos Hm,**  
Kidney involvement in primary Sjögren's *syndrome*, *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:156-60.
168. **Eriksson P, Denneberg T, Enestrom S, Johansson B, Lindstrom F, Skogh T,**  
.Urolithiasis and distal renal tubular acidosis preceding primary Sjögren's syndrome: a retrospective study 5- 53 years after the presentation of urolithiasis, *J Intern Med* 1996;239:483-8.
169. **Moutsopoulos Hm, Balow Je, Lawley Tj, Stahl Ni, Antonovychtt, Chused ™,** Immune Complex Glomerulonephritis In sicca syndrome, *Am J Med* 1978;64:955-60.
170. **Punzi L, Ostuni Pa, Betterle C Et Coll,**  
Les affections thyroïdiennes dans le syndrome de Gougerot-Sjogren *primitif*, *Rev Rhum (Ed Fr)*, 1996, 63 :943-948.

171. **W. Julien,**  
« Performances diagnostiques de l'échographie et de l'IRM salivaires dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. Etude prospective dans un groupe de 72 patients *présentant un syndrome sec* », 2011.
172. **Hachulla E, Harton Py, Labalette P,**  
Le syndrome de Gougerot Sjögren. Détecter les maladies systémiques auto-*immunes* ;  
*Masson, Ed 2, 2006 : 72-83.*
173. **Amine Driad,**  
Etude prospective du dosage des chaînes légères libres sériques chez des patients présentant un syndrome sec oculo-salivaire. Intérêt dans le syndrome de Gougerot-Sjögren.  
*Sciences du Vivant, 2010, -01733637*
174. **J.-E. Gottenberg,**  
« Serum Levels of Beta2-Microglobulin and Free Light Chains of Immunoglobulins Are Associated with Systemic Disease Activity in Primary Sjögren's Syndrome. Data at Enrollment in the Prospective ASSESS Cohort »,  
*PLoS One, 2013, 8(5): e59868*
175. **Wernicke D Et Al,**  
Ultrasonography of salivary glands –A highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjögren's syndrome,  
*J Rheumatol 2008;35:285-93.*
176. **Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M,**  
Clinical and immunological characteristics of elderly onset Sjögren's syndrome: a comparison with younger onset disease,  
*J Rheumatol. 2001;28(4):795-7.*
177. **García-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Ramos-Casals M, Et Al,**  
Primary Sjögren's syndrome in the elderly: clinical and immunological *characteristics.*  
*Lupus. 1999;8(1):20-3.*

178. **Alspaugh Ma, Talal N, Tan Em,**  
Differentiation and characterization of autoantibodies and their antigens in Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum*, 1976, 19:216-222.
179. **Meyer O,**  
Anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La. Quoi de neuf?, *Annales de médecine interne (Paris)*, 2002, 153(8): 520-529.
180. **Youinou P, Renaudineau Y,**  
Les nouveaux anticorps du SGS,  
*Immunoanal Biol Spéc*. 2006 ; 21 : 158-64.
181. **Meyer O., Chabrand-Ahond L., Kahn M.F., Et Al,**  
Anticorps anti- antigènes nucléaires solubles SS-A, SS-B et RNP dans 66 cas de syndrome de GougerotSjögren primitif ou secondaire,  
*Rev Rhum et des Maladies Ostéoarticulaires*.1982 ; 49 (6) : 421-425.
182. **Harley Jb, Alexander El, Bias Wb Et Coll,**  
Aanti-Ro(SSA) and anti- La(SSB) in patients with Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum*, 1986, 29 :196-206.
183. **Meyer O,**  
La proteine Ro (SSA) et son anticorps,  
*Presse Med*, 1989, 18 :960-962.
184. **Fox Ri, Howell Fv, Bone Rc Et Coll,**  
Primary Sjogren syndrome: clinical and immunopathologic features,  
*Semin Arthritis Rheum*, 1984, 14: 77-175.
185. **J. Luo,**  
« Clinical features and potential relevant factors of renal involvement in primary Sjögren's syndrome »,  
*International Journal of Rheumatic Diseases*, 2019, 22(2):182-190, 2019

186. **Mariette X., Sibilia J., Roux S., Meignen V., Janin A,**  
A new mechanism to avoid apoptosis in salivary ductal cells from patients with Sjogren's syndrome : overexpression of p53 and p21,  
*Rheumatology 2002. 41 : 96-99.*
187. **Waterman S.A., Gordon T.P., Rischmueller M,**  
Inhibitory effects of muscarinic receptor autoantibodies on parasympathetic neurotransmission in Sjögren's syndrome,  
*Arthritis Rheum 2000. 43 : 1647-1654.*
188. **Haneji N., Nakamura T., Takio K., Et Al,**  
Identification of alpha fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjögren's syndrome.  
*Science 1997.276 : 604-607.*
189. **Witte T., Matthias T., Arnett F.C., Et Al,**  
IgA and IgG autoantibodies against alpha-fodrin as markers for Sjögren's syndrome. *J Rheumatol 2000. 27 : 2617-2620*
190. **Shearn Ma,**  
Sjogren's syndrome,. *Philadelphia,WB Saunders,1971.*
191. **E. Abrol, C. González-Pulido, J. M. Praena-Fernández, Et D. A. Isenberg,**  
« A retrospective study of long-term outcomes in 152 patients with primary Sjögren's syndrome:25-year experience »,  
*Clinical Medicine,2014, 14(2): 157-164.*
192. **Michalski Jp, Daniels Te, Talan N Et Coll,**  
Beta-2microglobulin and lymphocytic infiltration in Sjogren's syndrome,  
*.N Engl J Med,1 975, 293:1228.*
193. **M. Pertovaara Et M. Korpela,**  
« Serum 2 microglobulin correlates with the new ESSDAI in patients with Sjogren's syndrome »,*Annals of the Rheumatic Diseases,2011, 70(12): 2236-2237*

194. **Mariette X,**  
Syndrome de Gougerot-Sjögren,  
*Traité des maladies et syndromes systémiques, Flammarion ed. 2008;495-6.*
195. **A. Sanosyan,**  
« Discrepancy of Serological and Molecular Patterns of Circulating Epstein-Barr Virus Reactivation in Primary Sjögren's Syndrome »,  
*Frontiers in Immunology*, vol. 10, 2019, *Doi : 10.3389/fimmu.2019.01153*
196. **C. Vitali,**  
« Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group »,  
*Annals of the Rheumatic Diseases*, 2002, 61(6): 554-558
197. **S. C. Shiboski,**  
«American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort »,  
*Arthritis Care & Research*, 2012, 64(4): 475-487
198. **A. Rasmussen,**  
«Comparison of the American-European Consensus Group Sjögren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort »,  
*Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(1): 31-38
199. **C. H. Shiboski,**  
«2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts »,  
*Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017, 76(1): 9-16
200. **F. Franceschini, I. Cavazzana, L. Andreoli, Et A. Tincani,**  
« The 2016 classification criteria for primary Sjogren's syndrome: what's *new?* », *BMC Medicine*, 2017, 15(1): 69

201. **B. Saint-Marcoux Et M. De Bandt,**  
« Syndrome de Gougerot-Sjögren: critères de classification, lymphomes, *traitements* », *Rev Rum*, 2017, 74(8): 737-744.
202. **Shearn Ma,**  
Sjogren's syndrome,  
*Semin Arthritis Rheum.* 1972;2:165-198.
203. **Andonopoulos Ap, Drosos Aa, Skoupoli Fn, Acritidis Nc, Moutsopoulos Hm,**  
Secondary Sjogren's syndrome in rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 1987 ;14 : 1098-103.
204. **Gabriela Hernandez-Molina, Carmen Avila-Casado And Jorge Sanchez-Guerrero,**  
Reflections in the assessment of secondary Sjogren's syndrome, *Rheumatology* 2011;50:1519\_1521.
205. **P. Afzelius, E. M. Fallentin, S. Larsen, S. Møller, Et M. Schiødt,**  
« Pancreatic function and morphology in Sjögren's syndrome », *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2010, 45(6): 752-758
206. **Rojouan J, Barrier J, Hervouet D Et Coll,**  
Association d'un syndrome de Gougerot Sjögren avec une adénopathie dysimmunitaire et une cryoglobulinémie mixte,  
*Nouv Press Med.* 1978 ; 7 : 1300.
207. **P. B. Zeron, S. Retamozo, A. Bové, B. A. Kostov, A. Sisó, Et M. Ramos-Casals,**  
« Diagnosis of Liver Involvement in Primary Sjögren Syndrome », *J Clin Transl Hepatol*, 2013, 1(2): 94-102
208. **Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, Gaya J, Halperin I, Ubieta I, Aymami A, Morla Rm, Font J, Ingelmo M,**  
Thyroid disease in primary Sjogren syndrome. Study in a series of 160 *patients*, *Medicine* 2000; 79: 103 -8
209. **Perez B, Kraus A, Lopez G, Cifuentes M, Alarcon-Segovia D,** Autoimmune Thyroid Disease In primary Sjogren's syndrome, *Am J Med.* 1995;99: 480 - 4.

210. **P.-A. Jarrot,**  
«Axial Articular Manifestations in Primary Sjögren Syndrome: Association With Spondyloarthritis»,  
*J Rheumatol*, 2021, 48(7): 1037-1046
211. **Gal I;Kovacs J, Zeher M;**  
Case series:coexistence of sjogren's syndrome and *sarcoidosis*, *J rheumatol* 2000;27:2507-10.
212. **Ramos -Casals M,Brito -Zeron P;Garcia Carrasco M;Font J,**  
sarcoidosis or sjogren syndrome? Clues to defining mimicry or coexistence in 59 cases,  
*Medicine ( Baltimore)* 2004;83:85-95.
213. **Lioté F,**  
Nocturne G. L'actualité rhumatologique 2016 : Actualités du syndrome de *Gougerot-Sjogren*, 53 ème édition. Paris : Elsevier Masson ; 2016.
214. **R. Seror,**  
« EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome »,  
*Ann Rheum Dis*, 2010, 69(6): 1103-1112
215. **A. Dumusc,**  
« Comparison of ESSDAI and ClinESSDAI in potential optimisation of trial outcomes in primary Sjögren's syndrome: examination of data from the UK Primary Sjögren's Syndrome Registry », *Swiss Medical Weekly*, no 5, févr. 2018,  
*Doi: 10.4414/smw.2018.14588.*
216. **Sjögreanser Group,**  
part of the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER), « ESSDAI activity index of the SJÖGRENSER cohort: analysis and comparison with other European cohorts»,  
*Rheumatol Int*,2019, 39(6): 991-999

217. **D. Tecer, D. Büyükşireci, Z. Günendi, Et F. Göğüş,**  
« The association of serum beta-2-microglobulin with autoantibody production and disease activity in patients with primary Sjögren's syndrome », *GMJ,2020, 62(4): 272-277*
218. **N. Iwata,**  
« Utility of the EULAR Sjögren syndrome disease activity index in Japanese children: a retrospective multicenter cohort study », *Pediatric Rheumatology,2020, 18(1):73*
219. **Fisher D,Labayle D, Chousterman M,**  
Syndrome de Gougerot-Sjogren associe a une *yersiniose,Presse Med,1985,14:50-51*
220. **X. Mariette,**  
« Traitements actuels et potentiels du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif », *Revue du Rhumatisme,2002, 69(7): 697-701*
221. **Petrone D, Condemi Jj, Fife R Et Al,**  
A double-blind, randomized,placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and kerato conjunctivitis sicca, *Arthritis Rheum.2002,46:748-54.*
222. **Frost-Lasen K,Isager H, Manthorpe,**  
Sjogren's syndrome treated with bromhexine: a randomised *clinical study, Br J Med,1978,70(21):1579-1581.*
223. **Aragona P, Stilo A,Ferreri F,Mobrici M,**  
Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjogren's syndrome patients, *Eye(lond).2005;19:535-9*
224. **Hong S, Kim T, Chung Sh, Et Al,**  
Recurrence after topical non preserved methylprednisolone therapy of keratoconjunctivitis sicca in Sjogren's syndrome, *J Ocul Pharmacol Ther.2007;23:78-82.*

225. **Toker E,Asfuroglu E,**  
Corneal and conjunctival sensitivity in patients with dry eye:the effect of topical ciclosporine therapy,  
*Cornea.2010;29:133-40*
226. **Van Der Reijden Wa, Van Der Kwaak H, Vissink A Et Coll,**  
Treatment of xerostomia with polymer-based saliva substitutes in patients with Sjogren's syndrome,  
*Arthritis Rheum, 1996,39:57-63.*
227. **Vissink A, Panders Ak,Gravenmade Ej Et Coll,** Treatment Of Oral symptoms in Sjogren's syndrome,*Scand J Rheumatol, 1986,61:270-273.*
228. **Porter Sr Scullyc, Hegarty Am,**  
An cudate of the etiology and management of xerostomia,  
*Oral sury Med oral pathol oral radiol endodontology. Jan 2004 ;97(1): 28-46*
229. **Grisuis Mm,**  
Salivary gland dysfunction : A review of systemic therapies,*Oral surg oral Med Aout 2001; 92(2): 156-62*
230. **.Epstein Jb, Decoteau We, Wilkinson A,**  
effect of sailor on treatment of xerostomia in Sjorgen s *Sd, Oral sup oral Med oral pathol. Nov 1983; 56(5): 495-9*
231. **Schid M Ocholm P, Jcobson A,**  
treatment of xerostomia in patient with primary Sjorgen s with *sulfalon, Scand J rheum suppl 1986;61:250-2*
232. **Bernabette Sm,**  
Bandt m.SD de GS: criteres de classification lymphomes, traitements,*Reurhum 74. 2007 :737-744*

233. **Kruize Aa, Hene Rj, Kallenberg Cg, Van Bijsterveld Op, Van Der Heide A, Kater L, Et Al,**  
Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: a two-year double blind crossover trial,  
*Ann Rheum Dis.1993; 52:360-4.*
234. **Fox Ri,Chan E,Benton L Et Coll,**  
Treatment of primary Sjogren's syndrome with hydroxychloroquine,  
*Am J Med,1988.85:62.*
235. **Miyawaki S, Nishiyama S, Matoba K,**  
Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjogren's syndrome,  
*Inter med. 1999; 38:938-43.*
236. **Zandbelt Mm, Van Den Hoogen Fh, De Wilde Pc, Van Den Berg Pj, Schneider Hg, Van De Putte Lb,**  
Reversibility of histological and immunohistological abnormalities in sublabial salivary gland biopsy specimens following treatment with corticosteroids in Sjogren's syndrome,  
*Ann Rheum Dis. 2001;60:511-3.*
237. **Soogard E,Manthorpe R,**  
Partial lipodystrophy in a patient with primary Sjogren's syndrome, *Scand J Rheumatol,1989,18:433-435.*
238. **Steinfeld Sd, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom,**  
Infliximab in patients with primary Sjogren's Syndrome: a pilot study, *Arthritis Rheum.2001; 44:2371-7.*
239. **Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baro G, Goetz J, Hachulla E, Et Al,**  
Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's Syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren' Syndrome (TRIPSS),  
*Arthritis Rheum 2004;50:1270-6.*

240. **Seror R, Sordet C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, Et Al.,**  
Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjogren's syndrome,  
*Ann Rheum Dis.2007; 66:351-7.*
241. **R. Felten,**  
« Interleukin 6 receptor inhibition in primary Sjögren syndrome: a multicentre double blind randomized placebo-controlled trial »,  
*Ann Rheum Dis, p. annrheumdis-2020-218467, nov. 2020, Doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218467.*
242. **R. Seror,**  
« Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI) »,  
*Ann Rheum Dis, 2016,75(2): 382-389.*
243. **Talal N, Sokoloff L, Barth Wf,**  
Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjogren's syndrome (reticulum cell sarcoma "pseudolymphoma," macroglobulinemia),  
*Am J Med 1967 ;43:50-65.*
244. **Baimpa E, Dahabreh Ij, Voulgarelis M, Moutsopoulos Hm,**  
Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary *Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects,*  
*Medicine (Baltimore). Sept 2009;88(5):284-293.*
245. **Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson L,**  
Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors,  
*Ann Rheum Dis 2006;65:796-803.*
246. **Tzioufas Ag, Boumba Ds, Skopouli Fn, Moutsopoulos Hm,**  
Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjogren's syndrome,  
*Arthritis Rheum. 1996; 39:767-72.*

247. **A.-L. Tomi,**  
« Brief Report: Monoclonal Gammopathy and Risk of Lymphoma and Multiple Myeloma in Patients With Primary Sjögren's Syndrome »,  
*Arthritis & Rheumatology*, 2016, 68(5): 1245-1250
248. **Voulgarelis M, Ziakas Pd, Papagerorgiou A, Et Al,**  
Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjogren syndrome,  
*Medicine(Baltimore)*.2012;91:1-9
249. **Tonami H, Matoba M, Kuginuki Y Et Al,**  
Clinical and imaging finding lymphoma in patients with Sjogren syndrome, J comput assist Tomogr.2003,27:517-24.
250. **Zufferey P, Meyer Oc, Grossin M, Kahn Mf,**  
.Primary Sjogren's syndrome(SS) and malignant lymphoma.A retrospective cohort study of 55 patients with SS,  
*Scand J Rheumatol*. 1995;24:342-5.
251. **Chazerain P, Meyer O, Kaplan G Et Al,**  
[Lymphomas of the ocular adnexa in Gougerot Sjogren syndrome. Apropos of 4 cases],  
*Ann Med Interne (Paris)*. 1995;146:223-5.
252. **Sene D, Jallouli M, Lefaucheur Jp Et Al,**  
Peripheral neuropathies associated with primary Sjogren syndrome: immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensorimotor neuropathy,  
*Medicine(Baltimore)*2011;90:133-8.
253. **H. Fan Et E. F. Morand,**  
« Targeting the side effects of steroid therapy in autoimmune diseases: the role of *GILZ* »,  
*Discov Med*, 2012, 13(69): 123-133
254. **M. Yasir, A. Goyal, P. Bansal, Et S. Sonthalia,**  
«Corticosteroid Adverse Effects »,  
*In StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.*

255. **I. F. Horvath, A. Szanto, G. Papp, Et M. Zeher,**  
« Clinical Course, Prognosis, and Cause of Death in Primary Sjögren's Syndrome »,  
Journal of Immunology Research, vol. 2014, p. e647507, mai 2014,  
*Doi: 10.1155/2014/647507.*
256. **M. Voulgarelis, A. Tzioufas, Et H. Moutsopoulos,**  
« Mortality in Sjögren's syndrome »,  
*Clinical and experimental rheumatology, vol. 26, p. 566-71, nov. 2007.*



# قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب

والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



# إصابات العين في متلازمة "كوجروشوغرن"

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2023/04/19  
من طرف

السيدة نجوى زين العابدين

المزادة 05 أكتوبر 1994 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

## الكلمات الأساسية:

متلازمة كوجروشوغرن - عين - علاج

## اللجنة

الرئيسة

ل. السعدوني

السيدة

المشرف

أستاذة في الطب الباطني

ل. بنجيلالي

السيدة

أستاذة في الطب الباطني

ح. قاصف

السيد

الحكام

أستاذ في الطب الباطني

ا. حجي

السيدة

أستاذة في طب العيون