

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 15 Octobre 2024

Du syndrome sec à la maladie de Sjögren

Dr Geoffrey Urbanski, Immunologie et Allergologie

La présentation du jour vient compléter celle donnée par le Prof. Seebach il y a deux ans: [Colloque du 18.10.22](#). Celle-ci donne une vision globale de la maladie et de ses traitements.

Nouveau paradigme

Depuis 3 ans, le syndrome de Sjögren est devenu maladie. Lorsque Venus Williams, une joueuse de tennis de renom, annonce son atteinte par la maladie, elle donne plus de force aux voix des associations de malades, qui demandent à en changer le nom.

Syndrome: collusion de symptômes sans rationnel objectif

Sjögren: présentation clinique assez homogène, biomarqueurs, présentation ± standardisée

Syndrome sec

5 à 35% de la population adulte est atteinte d'un syndrome sec oculaire, pouvant même aller à 50% dans les pays asiatiques.

Pourquoi rechercher un Sjögren si l'on pourrait juste traiter le syndrome sec?

- **Sévérité du syndrome sec:**

La sévérité est plus élevée, et associée à une inflammation qui provoque des lésions visibles → ulcère cornéen, édentation catastrophique...

- **Fréquence de la maladie:**

les études de prévalence montre qu'elle est moins rare que pensé initialement. La fréquence élevée chez les femmes l'exclut de la définition de maladie rare par l'OMS → 10F/10 000 habitants, contre 0,5H/10 000 habitants → 10-20x plus fréquent
En Suisse: 7000 F, 350 H touchés. Mais chiffre à tripler car sous-estimé.

- **Atteintes systémiques:**

Concerne 30-50% des patients, qui en font la morbidité et la mortalité.

Démarche diagnostique - De la plainte de syndrome sec à l'objectivation de sa cause immune.

En moyenne, un syndrome sec évolue 5 à 7 ans avant que le diagnostic ne soit posé.

Triade de symptômes typiques: Fatigue, sécheresse, douleur musculaire ou articulaire.

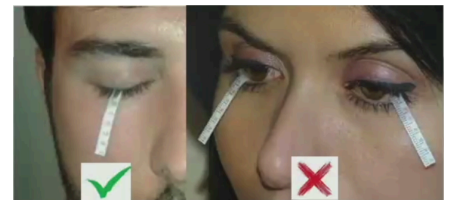
La probabilité d'une maladie de Sjögren augmente avec la présence d'une plainte douloureuse, et avec l'étendue de la sécheresse.

La maladie provoque une exocrinopathie, soit une atteinte des glandes produisant des liquides allant vers l'extérieur. Cela touche donc la peau, la muqueuse vaginale, nasale, digestive et le tractus respiratoire.

La plainte d'un syndrome sec est peu fiable comme prédicteur d'un Sjögren et disparaît des derniers critères diagnostic ACR/EULAR de 2016. Tout l'enjeu repose donc sur l'objectivation du syndrome sec oculaire et buccal.

Objectiver le syndrome sec oculaire

- **Test de Schirmer type 1:** bandelettes → Sp/Sn intéressantes, mais peut facilement être mal fait et ne propose qu'une approche quantitative.
- **Ocular staining score:** se base sur le marquage de la surface oculaire par fluorescéine (cornée) et vert de lissamine (conjonctives), et permet une approche qualitative et quantitative, avec une meilleure performance diagnostic mais demande une expertise ophtalmologique et du temps.



L'ocular staining score est récemment entré dans les critères de classification. Il permet de faire un diagnostic différentiel entre les causes de sécheresse liées aux glandes lacrymales (défaut aqueux) et celles liées aux glandes de Meibomius (↑ évaporation).

Le syndrome de Sjögren appartient à la première catégorie, comme le syndrome de Steven-Johnson, la réaction du greffon contre l'hôte, le diabète (atteinte neurogénique)... Les traitements avec un effet anticholinergique restent la cause principale: psychotropes, analgésiques, bêta-bloquant, anti-inflammatoires....la liste est interminable.

La sécheresse évaporative est liée à un défaut de formation du film lipidique autour des larmes, les laissant s'évaporer rapidement. Elle ne peut être diagnostiquée par un test de Schirmer puisque la production est normale.

Il s'avère que les patients au stade précoce de la maladie de Sjögren montrent une dysfonction des glandes de Meibomius. La recherche récente démontre une atteinte lipidique des larmes, avec une perte de l'équilibre en faveur de lipides inflammatoires.

Objectiver le syndrome sec buccal

- **Débit salivaire non stimulé:** faire cracher le patient dans un petit pot.. historiquement pendant 15 min, mais peut être fait en 10 ou 5. Le seuil de spécificité pour la maladie de Sjögren est établi il y a plus de 22 ans et est de 0,1mL/min. Test controversé car la production varie avec l'âge, et le sexe. Reste le meilleur prédicteur pour les troubles dentaires.
- **Débits salivaires stimulés / sélectif:** avec un coton, un chewing-gum... cette production varie moins avec l'âge (10-15%). Ici, c'est la parotide qui couvre la majorité de la production (50%, contre 25% dans le débit non stimulé) qui est normalement liée à l'alimentation et non à l'humidification correcte de la cavité buccale,

Causes du syndrome sec buccal

- Organiques: multiples et peu fréquentes, à savoir rechercher de par leur gravité → Radiation locale, maladie du greffon contre l'hôte (GVH), IgG4, sarcoïdose, VIH, HCV, amyloïdose...
- Fonctionnelles: Dégénératif/post-ménopause, Tabagisme actif ou séquellaire, Médicaments: anticholinergiques +++

L'échographie et la Sialo-IRM sont des tests intermédiaires qui sont diagnostiques mais aussi pronostiques, puisque la morphologie permet d'anticiper les complications.

Cependant, l'échographie nécessite un opérateur et l'IRM est coûteuse et peu accessible.

A Genève, la sialendoscopie est plus accessible et a un intérêt diagnostique et thérapeutique.

Objectiver la nature immune de la maladie

Biopsie des glandes salivaires accessoires: A faire même si IRM négative!

- bon reflet de l'activité des glandes principales. Recherche d'un infiltrat de lymphocytes et d'histiocytes groupés en foci. Un focus score ≥ 1 confirme le diagnostic.
- Cette biopsie permet aussi de faire le diagnostic différentiel: sarcoïdose, IgG4, amyloïdose, hémochromatose...
- Elle a aussi une valeur pronostique: un focus score élevé au diagnostic, ou une présence de centre germinatifs dans la glande salivaire augmentent le risque d'atteinte extra-glandulaire et de lymphome.

Anticorps anti-SSA

Il s'agit bien ici des anti-SSA faisant 60 kDa et non pas des SSA a 52 kDa, à présent nommé anti-TRIM21, qui ne sont pas associés à la maladie de Sjögren.

Les patients avec des anticorps anti-SSA ont beaucoup plus de risque de développer une atteinte systémique et ont plus d'activité lymphocytaire B.

Deux formes de Sjögren: anti-SSA - et anti-SSA +

- Anti-SSA négatifs: exocrinopathie, plutôt locale, touche plutôt des femmes de 55-65ans.
- Anti-SSA positifs: atteinte locale, et systémique chez 30-50% des SSA+. Touche des femmes plus jeunes (45-55ans). La présence d'anti-SSA augmente le risque d'atteinte systémique par 2,7.

Diagnostic

Les critères de classification (normalement réservés à la recherche) sont utilisés comme critères diagnostiques. Les derniers en date sont fournis par l'ACR/EULAR en 2016, établis par la cohorte [SICCA](#).

Item	Weight/score
Labial salivary gland with focal lymphocytic sialadenitis and focus score of ≥ 1 foci/4 mm ² ‡	3
Anti-SSA/Ro positive	3
Ocular Staining Score ≥ 5 (or van Bijsterveld score ≥ 4) in at least 1 eye§¶	1
Schirmer's test ≤ 5 mm/5 minutes in at least 1 eye§	1
Unstimulated whole saliva flow rate ≤ 0.1 ml/minute§#	1

Il faut un des deux marqueurs immuns positifs: soit la biopsie soit les anticorps, plus les trois tests de sécheresse ou alors les deux marqueurs immuns positifs.

Le diagnostic est donc confirmé si le score est ≥ 4 .

En pratique, quelles sont les chances d'avoir un Sjögren lors de syndrome sec?

Si l'on retire les causes locales, évidentes et temporaires (pas d'investigation à 3 semaines), comme le GVH, conjonctivites saisonnières....

Après le retrait de ces causes, 44% des syndromes secs sont une maladie de Sjögren.

Il s'agit ici d'un chiffre issu le de la même cohorte SICCA.

Prise en charge - Évaluer - Prévenir - Traiter

Evaluer: scores auto-Q, hétéro-Q, scores fonctionnels par l'ophtalmo et le dentiste
→ dans la maladie de Sjögren, les victoires sont petites et se font pas à pas. Pour bien objectiver la progression, les scores sont essentiels.

Prévenir: retirer tout agent précipitant le syndrome sec (alcool, tabac, anticholinergiques), prévenir les complications, envisager l'arrêt de benzodiazépines si possible, collaboration avec l'ophtalmologue et le dentiste → vernis au fluorures prévient bien les caries.

Traitements locaux:

- yeux: soins, larmes artificielles, pommades, collyre immunosuppresseur, sérum autologue, clous-bouchons, clous-bouchons, lunettes à chambre humide
→ bien définir le type d'atteinte des larmes pour choisir les larmes artificielles
- Bouche: hydratation, massage des glandes salivaires, salive artificielle à composante aqueuse ou lipidique, chewing-gum sans sucre, stimulant (xylitol).
- Autres: Sécheresse vaginale → éviter les crèmes à base d'hormones car fonctionnent trop bien et une utilisation au long court met à risque de cancer hormono-dépendant.

Traitements globaux:

- Agonistes cholinergiques: pilocarpine, Céviméline
- Sialogogues: anétholtrithione

Ceux-ci sont peu utilisés par l'orateur car la tolérance est mauvaise: cholinergiques provoquent sudations, labilité tensionnelle et du rythme. La pleine dose de sialogogues provoque une intolérance digestive.

Corticothérapie en cure courte (quelques jours) en cas de parotidite ou de sous-maxillite.

Perspectives

- Études de phase 1 et 2 en cours avec injection de cellules mésenchymateuses pour restaurer la glande exocrine.
- Hydroxychloroquine: espoirs, mais essais et méta-analyses négatifs
- Rituximab: Pas vraiment, une analyse post-hoc montre une augmentation du flux salivaire (5-8%) à 36 mois, ce qui reste modeste pour un traitement aussi prolongé.
- Bloquer la voie du CD40 semble être une bonne piste. L'Isalimab est en phase 2B et améliore les scores de sécheresse. Les scores de production sont encore en attente.

A retenir

- Syndrome sec = problème fréquent et transdisciplinaire
- Maladie de Sjögren est une cause non rare de syndrome sec diffus
- Place majeure:
 - Objectivation et typisation du syndrome sec
 - Anticorps anti-SSA: diagnostic et pronostic
 - Biopsie des glandes salivaires accessoires: diagnostic positif, différentiel et pronostic
- Traitement du syndrome sec repose essentiellement sur des mesures préventives et symptomatiques, ce qui pourrait changer bientôt car la maladie porte plus d'attention en ce moment.

geoffrey.urbanski@hug.ch
consultations.sia@hug.ch



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch