

Le Syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN (SGS)

Introduction -

Vers la fin du XIX^{ème} siècle, il est de plus en plus décrit une symptomatologie lacrymo-salivaire caractérisée par une sécheresse. GOUGEROT en 1925 et SJÖGREN en 1933 préciseront la clinique d'un nouveau syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) ouvrant la voie des pathologies multifactorielles appelées « syndromes secs ».

C'est une maladie auto-immune chronique, caractérisée par des infiltrations lymphocytaires des glandes exocrines à l'origine d'une baisse des capacités sécrétoires de diverses glandes exocrines (salivaires, lacrymales).

On décrit « un syndrome sec » d'installation progressif avec présence d'une sécheresse muqueuse (œil, bouche, vagin, etc...) et avec association à d'autres MAI (PR, LED, etc...).

On décrit un SGS primitif (sans association systémique) et secondaire (avec association systémique).

La fréquence du SGS est élevée (9 fois plus chez les femmes) avec description, dans 30% des cas, de manifestations systémiques associées.

Pathologie de tout âge, sans formes familiales, elle peut évoluer vers un lymphome malin exceptionnellement.

Clinique du SGS

Les deux formes cliniques sont le SGS primitif et secondaire, et une rare (lymphomateuse).

1. SGS primitif -

D'évolution bénigne et lente (8 à 10 ans), l'apparition de la sécheresse est accompagnée de manière non spécifique d'arthralgies, de myalgies, de cachexie, de pneumopathie interstitielle, de vascularites et d'un syndrome de RAYNAUD.

On décrit deux signes principaux :

- La sécheresse buccale (xérostomie) :

La xérostomie provoque des troubles de la déglutition, une impossibilité d'élocution permanente, des sensations de brûlures, une cariogénicité accrue et des difficultés de port et d'adaptation des prothèses dentaires.

La muqueuse est sèche et érythémateuse avec une salive spumeuse rare. La muqueuse linguale est rugueuse avec une glossodynie et une sensation parfois de macroglossie.

On note une augmentation du volume des glandes salivaires (parotide surtout) (30% des cas).

- La sécheresse oculaire (xérophtalmie) :

Cette sécheresse peut entraîner une kératoconjonctivite sèche précédée d'une sensation de sable ou gravier sous les paupières avec brûlure.

Une diminution de la sécrétion lacrymale avec un érythème, une fatigue et une photosensibilité sont décrites.

Des manifestations touchent d'autres glandes exocrines (à mucus, sébacées, pancréatiques) : xérotachéite, atrophie muco-oesophagienne et gastrite et dyspareunie féminine.

2. SGS secondaire -

Associé à d'autres maladies auto-immunes, il est moins prépondérant que dans le SGS primitif.

La xérophtalmie est le signe clinique majeur.

Le SGS secondaire est associé à 50% des PR, 10% des LED, 5% des sclérodermies et à d'autres MAI (Thyroïdite de HASHIMOTO, myasthénie).

3. La forme lymphoproliférative ou lymphomateuse -

Situé dans les glandes lacrymales et salivaires, l'extension vers un lymphome non Hodgkinien ou une macroglobulinémie de WALDENSTRÖM est rare.

On a une augmentation persistant du volume des glandes salivaires majeures avec lymphoadénopathie.

Physiopathogénie du SGS

La physiopathogénie est marquée par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines et une hyperréactivité lymphocytaire B avec des auto-anticorps circulants.

On a une synthèse de chaînes légères monoclonales et d'immunoglobulines monoclonales par des lymphocytes B monoclonaux retrouvée dans le sérum et les urines.

Les lésions n'ont pas pu être rapportées à la présence de ces auto-anticorps (FR, antinucléaires SSA, SSB ou anti-cytoplasmiques Ro/SSA, La/SSB, auto-anticorps anti-cellules des canaux sécréteurs salivaires, thyroïdiens et muqueux) malgré leur présence disséminée dans les tissus.

L'infiltration lymphocytaire par des LT CD4/CD29 exprimant des molécules HLA de classe II (pas CD25) est lié à la pathogénie lésionnelle des glandes salivaires et lacrymales

On a rarement des macrophages et des cellules NK dans les infiltrats.

Les cellules épithéliales expriment des antigènes HLA modifiés avec dérive vers la présentation de proto-oncogène.

Diagnostic du SGS

Le diagnostic s'appuie sur des examens complémentaires cliniques (Epreuve de Schirmer, scintigraphie, sialographie, etc...) et des examens biologiques.

1. Les examens complémentaires cliniques -

On diagnostique la xérostomie et les variations de volume des glandes salivaires par la mesure du flux salivaire (sialométrie, la sialographie) et par l'analyse des tissus (confirmation par biopsie anatomopathologique et scintigraphie à la recherche des infiltrats lymphocytaires de la glande).

On diagnostique la xérophtalmie par l'épreuve de SCHIRMER (mesure l'imbibition d'un buvard mince à l'angle de l'oeil de intensité pour évaluer la sécrétion lacrymale).

D'autres types d'examens semblables (test au rosé bengale et à la fluorescéine) peuvent être menés.

2. Les examens complémentaires biologiques -

On mesure des paramètres immunologiques (hypergammaglobulinémie, présence d'auto-anticorps) et inflammatoires (VS, NFS à la recherche d'une anémie et d'une leucopénie dans 30% des cas).

- Hypergammaglobulinémie : présente variablement sous la forme d'immuns complexes (80% des SGS). Dans le SGS primitif elle est souvent polyclonale, bénigne à Ig M, parfois Ig G et Ig A.

Dans les formes malignes, l'immunoglobuline Ig MK est retrouvée avec baisse des autres immunoglobulines.

- Auto-anticorps : FR (Facteur Rhumatoïde) (90% des cas et principalement dans la PR), auto-anticorps anti-nucléaires (50 à 70% des cas), auto-anticorps anti-thyroglobuline (30% des cas) et anti-cellules épithéliales (20 à 50% des cas).

Les auto-anticorps anti-SSA et SSB se fixent sur l'ARN cytoplasmique hY.

- Histologie des lésions : l'infiltrat lymphocytaire est positif pour 50 cellules par champ de 4 mm².

Dans les formes lymphomateuses, les infiltrats lymphoïdes extra-glandulaires (tissus des glandes salivaires, poumons, rein, moelle osseuse et tractus gastro-intestinal), on retrouve des LB à Ig Mic monoclonales et des plasmocytes malins

3. Diagnostic différentiel -

Les infections virales au VIH, aux morbillivirus, virus grippaux, virus d'EPSTEIN-BARR (EBV), cytomégalovirus (CMV) et la sarcoïdose peuvent provoquer une augmentation de volume des parotides.

Certains médicaments, les irradiations thérapeutiques de la sphère bucco-ORL et le diabète peuvent induire une xérostomie.

Les hypovitaminoses, les conjonctivites chroniques, les blépharites chroniques et certains médicaments peuvent induire une xérophtalmie.

Facteurs de risque du SGS

On décrit trois principaux types de facteurs de risque : le risque immunitaire, génétique et viral.

1. Le risque immunitaire -

Un facteur environnemental inconnu modifie les cellules des glandes salivaires qui se comportent comme des cellules HLA présentant des antigènes à l'origine de l'inflammatoire et d'infiltrat cellulaire. Une prolifération lymphocytaire B in situ des glandes salivaires se produit avec passage d'une activation polyclonale (synthèse modérée d'auto-anticorps et d'immunoglobulines) vers un stade ultime de prolifération monoclonale.

2. Le risque génétique -

La prévalence du SGS est rattachée à la présence d'un profil HLA-B8, DR3 et DRw52 avec une augmentation du risque chez les patients détenteurs d'auto-anticorps anti-Ro/SSA et/ou anti-La/SSB. Cette distribution varie suivant les pays et les continents (DRw52 au Japon, DR5 en Grèce). Dans le cas d'association à la PR, les patients sont HLA-DR4.

3. Le risque viral -

Les infections virales (EBV, rétrovirus, morbillivirus) pourraient déclencher le SGS avec une répllication initiale au sein des glandes salivaires (antigène viraux retrouvé dans les SGS).

De plus, l'EBV active polyclonalement les LB et la production d'auto-anticorps, de même que le virus HIV-1 induit une parotidite avec xérostomie et infiltrat lymphocytaire intra-glandulaire.

Traitement du SGS -

Pathologie incurable en raison des séquelles irréversibles des glandes exocrines, le traitement est symptomatique.

Application de topiques locaux pour hydrater les muqueuses (buccale : salive artificielle, sprays hydratants à base de méthylcellulose – œil : larmes artificielles – vagin : gels à base d'acide propionique). D'autres médications telles la teinture de jarborandi, la bromhexine à haute dose orale (48 mg/j) ou l'anétholtrithione améliorent les syndromes secs.

La complémentation hydrique et contre-indications relatives des médicaments sialoprives selon les possibilités médicales (atropiniques, β -bloquants, diurétiques, psychotropes, anti-dépresseurs, anti-hypertenseurs).

L'hydroxychloroquine (200 mg/j) diminue l'hypergammaglobulinémie et le taux d'Ig G anti-La/SSB.

Dans les manifestations extra-glandulaires avec atteinte rénale, pulmonaire ou vasculaire, les corticoïdes (1mg/Kg/j) et les immunosuppresseurs (cyclophosphamide) sont préconisés.