

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Maladie (ou syndrome) de Sjögren



2022

Ce PNDS a été rédigé sous l'égide de :

Centre de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares du Nord et du Nord-Ouest CeRAiNO

Centre de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares d'Ile-de-France

Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares FAI²R

Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « Syndrome de Sjögren »

Ce PNDS a été rédigé sous la coordination du Pr Valérie DEVAUCHELLE et du Pr Xavier MARIETTE.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de la filière FAI²R.

Valérie DEVAUCHELLE¹, Xavier MARIETTE², Anas-Alexis BENYOUSSEF³, Sylvie BOISRAME⁴, Béatrice COCHENER³, Divi CORNEC¹, Gaëtane NOCTURNE², Jacques Eric GOTTENBERG⁵, Eric HACHULLA⁶, Pierre LABALETTE⁷, Véronique LE GUERN⁸, Ruth M'BWANG SEPPOH⁹, Jacques MOREL¹⁰, Marie ORLIAGUET⁴, Alain SARAUX¹, Raphaèle SEROR², Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU⁸ et collaborateurs*

1. Rhumatologie, Brest
2. Rhumatologie, Paris-Saclay
3. Ophtalmologie, Brest
4. Odontologie, Médecine Bucco Dentaire et Chirurgie Orale, Brest
5. Rhumatologie, Strasbourg
6. Médecine Interne, Lille
7. Ophtalmologie, Lille
8. Médecine Interne, Paris
9. Gynécologie, Landerneau
10. Rhumatologie, Montpellier

*Collaborateurs,

Rakiba BELKHIR, Rhumatologie, Paris-Saclay ; Jean Marie BERTHELOT, Rhumatologie, Nantes ; Anas-Alexis BENYOUSSEF, Ophtalmologie, Brest ; Coralie BOUILLLOT, AFGS ; Laurent CHICHE, Médecine Interne, Marseille ; Bruno CRESTANI, Pneumologie, Paris ; Claire DAIEN, Rhumatologie, Montpellier ; Philippe DIEUDE, Rhumatologie, Paris ; Jean-Jacques DUBOST, Rhumatologie, Clermont-Ferrand ; Catherine FAOU, Association AFGS ; Hélène FRANCOIS, Néphrologie, Paris ; Marjolaine GOSSET, Odontologie, Paris ; Pierre Yves HATRON, Médecine Interne, Lille ; Sandrine JOUSSE JOULIN, Rhumatologie, Brest ; Marc LABETOULLE, Ophtalmologie, Paris-Saclay ; Céline LABEYRIE, Neurologie, Paris-Saclay ; Claire LARROCHE, Médecine Interne, Paris ; Jean-Yves LE RESTE, Médecine générale, Lanmeur ; Laurent MISERY,

Dermatologie, Brest ; Françoise PELLET, Association AFGS ; Aleth PERDRIGER, Rhumatologie, Rennes ; Christophe RICHEZ, Rhumatologie, Bordeaux ; Anne-Marie ROGUEDAS-CONTIOS, dermatologie, Brest ; David SAADOUN, Médecine Interne, Paris

Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients

Informations destinées aux professionnels de santé

FAI²R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, www.fai2r.org

Orphanet, www.orpha.net

Sanoia pour avoir les calculateurs des scores de la maladie : <https://www.sanoia-fiche-sante.com/sjogren>

Informations destinées aux patients

Association Française du Gougerot-Sjögren et des Syndromes Secs, www.afgs-syndromes-secs.org

Alliance maladies rares, www.alliance-maladies-rares.org

EURORDIS – Fédération d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares, www.eurordis.org

FAI²R – Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, www.fai2r.org

SFR – Société Française de Rhumatologie, www.sfr.larhumatologie.fr

SNFMI – Société Nationale Française de Médecine Interne, www.snfmi.org

FMO – Fédération des maladies orphelines, www.maladies-orphelines.fr

Maladies Rares Info Services, www.maladiesraresinfo.org

Annuaire ETP (Éducation Thérapeutique du Patient) <https://etpmaladiesrares.com/>

Cortisone Infos <http://www.cortisone-info.fr/>

Maladies Rares Infos Service : <http://www.maladiesraresinfo.org/>

Ligne Santé Infos Droits 01 53 62 40 30

AFVD Association Francophone pour vaincre les douleurs, www.association-afvd.com

Sommaire

Sommaire

Liste des abréviations.....	1
Synthèse à destination du médecin traitant.....	3
1. Introduction.....	7
1.1 Définition.....	7
1.2 Épidémiologie.....	7
1.3 Physiopathologie	7
1.4 Classification	8
1.5 Évolution et pronostic.....	9
2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	11
3. Diagnostic et évaluation initiale.....	12
3.1 Objectifs.....	12
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	12
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	12
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	13
3.5 Diagnostic immunologique.....	18
3.6 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic	19
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient.....	20
3.8 Conseil génétique.....	21
3.9 Diagnostic ophtalmologique	21
3.10 Diagnostic odontologique	27
3.11 Physiopathologie de l'atteinte cutanée	32
4. Prise en charge thérapeutique.....	35
4.1 Objectifs.....	35
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	36
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	36
4.3.1 Prise en charge de la sécheresse.....	37
4.3.1.1 Sécheresse buccale.....	37
4.3.1.2 Sécheresse oculaire	41
4.3.1.3 Prise en charge gynécologique de la sécheresse vaginale.....	44
4.3.2 Prise en charge de la douleur	47
4.3.3 Prise en charge des atteintes systémiques	47
4.3.3.1 Modalités thérapeutiques	48
4.3.3.2 Les traitements des différentes manifestations.....	52
4.3.3.2.1 Manifestations articulaires	52
4.3.3.2.2 Manifestations glandulaires	53
4.3.3.2.3 Vascularite cryoglobulinémique	53
4.3.3.2.4 Manifestations cutanées	54
4.3.3.2.5 Atteinte musculaire	55
4.3.3.2.6 Manifestations rénales.....	55
4.3.3.2.7 Manifestations broncho-pulmonaires.....	56

4.3.3.2.8	Manifestations neurologiques	60
4.3.3.2.9	Manifestations hématologiques	61
4.3.3.2.10	Atteintes digestives.....	63
4.4	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	66
4.5	Recours aux associations de patients.....	71
5.	Suivi	72
5.1	Objectifs.....	72
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	72
5.3	Rythme et contenu des consultations	72
5.4	Examens paracliniques.....	73
6.	Grossesse.....	79
6.1	Contraception et fertilité.....	79
6.2	Impact du SSj sur la grossesse.....	79
6.3	Impact de la grossesse sur le SSj.....	81
6.4	Prise en charge pendant la grossesse.....	81
7.	Pédiatrie.....	84
7.1	Généralités	84
7.2	Diagnostic.....	84
7.3	Prise en charge du Sjögren pédiatrique	88
7.4	Suivi du Sjögren pédiatrique	89
ANNEXE 1 – LISTE DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE DE LA FILIERE FAI ² R POUR LES MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTEMIQUES ET POUR LES MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES		91
ANNEXE 2 – ESSDAI		99
ANNEXE 3 - ESSPRI		101
ANNEXE 4 – Ordonnances type de Pilocarpine		102
Bibliographie.....		103

Liste des abréviations

AFGS	Association française du Gougerot-Sjögren et des Syndromes Secs
AHAI	Anémie Hémolytique Auto-Immune
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALAT	Alanine aminotransférase
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASAT	Aspartate aminotransférase
BAFF	B-cell activating factor of the tumor necrosis factor family
BAV	Bloc Auriculo-Ventriculaire
BAVc	BAV complet
BGSA	Biopsie des Glandes Salivaires Accessoires
CMV	Cytomégalovirus
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CPK	Créatinine PhosphoKinase
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRP	C reactive protein
DED	Dry Eye Disease
DEQ	Dry Eye Questionnaire
DLBCL	Lymphome de haut grade de type B diffus à grandes cellules
DLCO	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
ECG	Electrocardiogramme
EFR	Épreuves Fonctionnelles Respiratoires
EGF	Epidermal Growth Factor
EMG	Électromyogramme
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESSDAI	Eular Sjögren Syndrome Disease Activity Index
ESSRI	Eular Sjögren Syndrome Patient Reported index
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
EVA	Échelle Visuelle Analogique
GVH	Greffon Versus Hôte
GNMP	Glomérulonéphrites membranoprolifératives
HAS	Haute Autorité de Santé
HCQ	Hydroxychloroquine
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
IRM	Imagerie à résonance magnétique
LB	Lymphocytes B
LBA	Lavage Broncho-Alvéolaire
LDH	Lactate Deshydrogénase
LGL	Large Lymphocytes Granuleux

MALT	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue
MMF	Mycofénoiate Mofétil
MS	Maladie de Sjögren
NFS	Numération Formule Sanguine
NGF	Nerve Growth Factor
NIBUT	Non Invasive Break-Up Time
NPF	Neuropathie à Petites Fibres
NTI	néphropathie tubulo-interstitielle
OCT	Optical Coherence Tomography
OSDI	Ocular Surface Disease Index
OSS	Ocular Staining score
PAI	Plan d'Accompagnement Individuel
PID	Pneumopathie Interstitielle Diffuse
PIDC	Polyradiculonévrites Inflammatoires Démyélinisantes Chroniques
PIL	Pneumopathie Interstitielle Lymphoïde
PINS	Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PO	Pneumopathie Organisée
PR	Polyarthrite Rhumatoïde
PTI	Thrombopénie Auto-Immune
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
RCP	Réunions de concertation Pluridisciplinaires
RTX	Rituximab
SA	Sérum Autologue
SANDE	Symptom Assesment in Dry Eye
SAPL	Syndrome des antiphospholipides
SEP	Sclérose En Plaque
SF36	Short Form 36
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SNC	Système Nerveux central
SS	Syndrome de Sjögren
SSp	Syndrome de Sjögren primaire
STAT	Signal Transducer and Activators of Transcription
TATA	TArgeted Therapies in Auto-immune diseases
TDM	TomoDensitoMétrie
TEP	Tomographie par Émission de Positons
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
γGT	Gamma-Glutamyl Transpeptidase

Synthèse à destination du médecin traitant

La maladie de Sjögren (MS) ou syndrome de Sjögren (SS) (aussi appelé en France syndrome de Gougerot-Sjögren) est une maladie systémique auto-immune classée dans les maladies rares. Sa prévalence est estimée entre 1/1000 et 1/10000. Ainsi tout médecin généraliste sera confronté dans sa carrière à cette pathologie. Le délai entre le début des symptômes et le diagnostic est souvent long et le rôle du médecin traitant est crucial pour un diagnostic plus précoce

De plus, la triade symptomatique : sécheresse, fatigue et douleurs articulaires est si fréquente dans la population générale que, en tant que médecin traitant, vous vous poserez la question d'une maladie de Sjögren dans de nombreuses situations

Le plus souvent, devant cette triade, vous n'allez pas retrouver de maladie organique caractérisée et vous porterez un diagnostic de syndrome polyalgique (parfois appelé fibromyalgie) ou de syndrome sec idiopathique. Vous connaissez mieux que n'importe quel autre médecin l'intrication des facteurs psychologiques dans ces symptômes. Il est important de rappeler que le syndrome sec peut faire partie du syndrome fibromyalgique même en l'absence de médicament psychotrope asséchant.

Devant cette triade, vous évoquerez donc une maladie de Sjögren en fonction d'éléments associés :

- Il s'agit dans 90 % des cas d'une femme, souvent autour de 50 ans,
- Les douleurs sont restreintes aux membres et plus précisément aux articulations et aux muscles. Elles sont souvent d'horaire inflammatoire.
- La sécheresse buccale et/ou oculaire est invalidante, obligeant le patient à boire la nuit et souvent à mettre des gouttes lubrifiantes dans les yeux.
- Enfin il existe des symptômes associés pouvant évoquer une atteinte systémique.

En effet, dans 30 à 40 % des cas il existe des atteintes systémiques de la maladie. La plus fréquente est l'existence d'antécédent de gonflements parotidiens ou sous-maxillaires. Chez des sujets jeunes (car la maladie peut aussi toucher des sujets jeunes), la maman vous dira « il m'a fait plusieurs fois les oreillons... ». Les douleurs articulaires peuvent s'accompagner de vrais épisodes de gonflements à type de polyarthrite comme dans la polyarthrite rhumatoïde. On peut retrouver des signes cutanés, essentiellement à type de purpura, des signes bronchiques ou pulmonaires, des adénopathies, des signes neurologiques périphériques à type de troubles sensitifs ou même de déficit moteur. Enfin le syndrome de Sjögren peut être primitif mais aussi associé à une autre maladie auto-immune systémique connue comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique, la sclérodermie ou les myopathies inflammatoires.

La principale complication systémique est la survenue de lymphome qui est environ 10 fois plus fréquente que dans la population générale. Cependant il faudra rassurer le patient car sa fréquence reste faible : 5 % des patients. Des facteurs de risque sont maintenant bien connus : la présence d'une activité systémique modérée ou sévère de la maladie, des poussées de parotidomégalie fréquentes, de purpura et biologiquement la présence d'une immunoglobuline monoclonale et de facteur rhumatoïde. En l'absence de ces facteurs de risque, il n'y a pas d'augmentation du risque de lymphome.

Quand vous suspectez un syndrome de Sjögren, la première étape diagnostique est d'effectuer une recherche d'anticorps antinucléaires (qui doit être faite sur cellules transfectées avec Ro-60/SSA) avec, une recherche de spécificité de type anti-SSA/Ro60 et anti-La/SSB. Dans ce bilan immunologique, vous ajouterez la recherche de facteur rhumatoïde qui est positive dans 50 % des cas, c'est-à-dire presque aussi souvent que dans la polyarthrite rhumatoïde mais sans anticorps anti-CCP (ACPA) et une électrophorèse des protéines à la recherche d'une hypergammaglobulinémie polyclonale.

Si ces examens biologiques sont négatifs, cela n'élimine pas le diagnostic : 30 % des patients avec syndrome de Sjögren n'ont pas d'auto-anticorps détectables actuellement et le diagnostic est porté sur la biopsie des glandes salivaires (qu'il convient de faire réaliser dans un centre expert). Dans ce cas-là vous adresserez le patient vers un spécialiste qui est le plus souvent un rhumatologue ou un médecin interniste ou vers un centre de compétence ou de référence.

Le traitement de cette maladie reste difficile même si de nombreuses molécules sont à l'essai. Il n'existe aucun médicament permettant de prendre en charge tous les aspects de la maladie. Contrairement au lupus, l'Hydroxychloroquine ou Plaquénil* n'est pas donné de façon systématique car il ne modifie pas l'évolution de la maladie. Cependant, les différentes complications systémiques doivent pouvoir être diagnostiquées et peuvent être traitées entre autres par des immunomodulateurs ou immunosuppresseurs (Méthotrexate, Léflunomide, Rituximab, Mycophénolate Mofétil...). Les corticoïdes sont le plus souvent inefficaces sur les douleurs de cette maladie (sauf sur les douleurs purement articulaires) et ne doivent être donnés qu'en cure très courte 2 à 5 jours pour un gonflement parotidien douloureux ou en cas de complication systémique après avis d'un médecin spécialiste. Enfin, il faut savoir que la pilocarpine, un médicament peu connu, a une bonne efficacité sur le syndrome sec, essentiellement le syndrome sec buccal. Elle n'est pas facile à prescrire en France car il n'existe qu'une seule spécialité : le Salagen* qui n'est pas remboursée et qui ne permet pas de commencer le traitement à dose progressive. Pour cela, on peut prescrire le chlorhydrate de pilocarpine sous la forme de gélules en préparation magistrale qui, elles, sont le plus souvent remboursées. Cependant, ce remboursement est laissé au bon vouloir des caisses régionales d'Assurance maladie. D'autres galéniques contiennent de

la pilocarpine et peuvent être proposées au patient (en se référant au centre de compétence ou de référence).

Enfin, la sécheresse du syndrome de Sjögren n'est pas seulement buccale (xérostomie) et oculaire (xérophtalmie), elle est aussi cutanée, bronchique et vaginale. La maladie touchant essentiellement la femme, la question de la sécheresse vaginale devra être abordée avec la patiente. Comme il a été dit plus haut, la pilocarpine peut être utile de même que des traitements locaux à discuter avec le gynécologue. La présence d'un syndrome sec vaginal peut être un argument pour proposer à une femme de plus de 50 ans un traitement hormonal substitutif qui peut avoir un effet positif sur ce symptôme. Ceci permet de rappeler que le syndrome de Sjögren ne contre-indique pas la contraception oestroprogestative qui est tout à fait possible. La grossesse n'aggrave pas l'évolution de la maladie et reste possible à tout moment décidé par la patiente sauf en cas de poussée systémique sévère. En cas de présence d'anticorps anti-SSA, il y a un risque très faible de troubles de conduction cardiaque à type de bloc auriculo-ventriculaire du fœtus (< à 2 %) et cutanées du nouveau-né (5 %) qui justifie une consultation pré-conceptionnelle et la prise en charge dans une maternité habituée aux maladies auto-immunes.

Pour conclure, votre place en tant que médecin traitant est cruciale comme dans toute maladie chronique. Il est important de rappeler qu'il n'y a pas encore de traitement qui guérit cette maladie mais que beaucoup de traitements permettent de soulager et de traiter la plupart des symptômes et des complications. Il sera important de rassurer le patient sur l'absence d'impact de la maladie sur son pronostic vital en l'absence de complication systémique, sur la rareté du risque de lymphome, sur la possibilité de mener une vie de femme strictement normale, y compris les grossesses, sur l'absence de risque de cécité malgré la gêne permanente au niveau des yeux conduisant souvent à un brouillage de la vue. Il est important également d'assurer un suivi des complications possibles du Sjögren (clinique et biologiques), de surveiller l'état buccodentaire, de proposer au patient un avis auprès d'un centre spécialisé dans cette maladie rare et de proposer aux patients d'être inclus dans les essais thérapeutiques en cours ou à venir.

Dans ce PNDS, nous essayons de vous donner des clefs pour mieux connaître cette maladie ainsi que tous les contacts utiles concernant les centres de référence et de compétence, les données d'Orphanet et les coordonnées des associations de patients qui sont très aidantes comme dans toutes maladies chroniques et très impliquées dans les programmes d'éducation thérapeutique très utiles et appréciés des patients.

Bien confraternellement

Pr Xavier Mariette

Responsable du centre de référence des maladies auto-immunes systémiques d'Ile de France constitutif pour le syndrome de Sjögren

Hôpital Bicêtre, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Université Paris-Saclay

Pr Valérie Devauchelle

Responsable du Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest constitutif pour le syndrome de Sjögren

Hôpital de la cavale blanche, Université de Bretagne Occidentale

1. Introduction

1.1 Définition

Le syndrome de Sjögren (SSj) est une maladie auto-immune systémique rare dans sa forme primitive et caractérisée par un tropisme pour les épithéliums glandulaires exocrines et notamment les glandes salivaires et lacrymales. L'infiltrat lymphocytaire de ces épithéliums va se traduire cliniquement par un syndrome sec qui, associé à une fatigue et des douleurs, constitue la triade symptomatique de la maladie.

La maladie en France porte souvent le nom de syndrome de Gougerot-Sjögren. Gougerot avait décrit la forme buccale de la maladie quelques années avant Sjögren mais c'est ce dernier qui a fait lien entre le syndrome sec et les signes systémiques et le nom du dermatologue Parisien a disparu de la définition de la maladie sauf en France. Quoiqu'il en soit, les noms propres ne sont jamais la meilleure façon de décrire une maladie et le meilleur acronyme serait le terme d'épithélite auto-immune qui explique parfaitement le rôle des épithéliums pour attirer les lymphocytes auto-immuns. Enfin, récemment, le terme « syndrome » trop vague a été utilement remplacé par le terme « maladie » qui rappelle que le cadre qui définit cette maladie est parfaitement défini. Chez environ un tiers des patients, le SSj se complique d'atteintes systémiques pouvant toucher les articulations, la peau, les poumons, les reins, le système nerveux central ou périphérique, les organes lymphoïdes avec un sur-risque de lymphome B.

1.2 Épidémiologie

Le SSj touche plus fréquemment les femmes que les hommes avec un sex-ratio de 9 femmes atteintes pour 1 homme. Le pic de fréquence se situe autour de 50 ans. Mais la maladie peut se déclarer à tout âge avec l'existence de formes pédiatriques même si elles restent exceptionnelles. Le SSj peut survenir seul ou être associé à d'autres maladies auto-immunes systémiques au 1er rang desquelles la polyarthrite rhumatoïde mais également le lupus ou la sclérodermie. Dans sa forme isolée ou primitive, la prévalence du SSj est estimée entre 1 pour 1000 et 1 pour 10000 habitants.

1.3 Physiopathologie

Le SSj est d'origine multifactorielle. Les études comparant les vrais et faux jumeaux démontrent qu'il existe une contribution des facteurs génétiques et des facteurs d'environnement. Le rôle d'un facteur déclenchant infectieux (bactérien et/ou viral) est suspecté depuis longtemps, même si aucun agent infectieux n'a été spécifiquement retrouvé comme explication univoque. Plus récemment il a été suspecté que l'expression anormale de séquences endogènes rétrovirales pourrait aboutir à l'activation des cellules épithéliales et du système immunitaire inné et adaptatif. L'existence de polymorphismes notamment sur des gènes impliqués dans la réponse interféron (IFN) pourrait favoriser cette réponse excessive du système immunitaire.

Différents acteurs immunitaires ont été identifiés. La signature IFN (type I ou II) est présente chez plus de 50 % des patients dans le sang et les tissus cibles (glandes salivaires). Cette augmentation de l'IFN va aboutir à la production excessive, notamment par les cellules épithéliales, de la cytokine BAFF qui stimule la survie, la prolifération et la maturation des lymphocytes B (LB). L'hyperactivation des LB est une des caractéristiques du SSj. Elle se traduit par la présence d'auto-anticorps (anti-SSA, anti-SSB, facteur rhumatoïde), d'une hypergammaglobulinémie et de centres germinatifs ectopiques au sein des glandes salivaires. La présence de plasmablastes circulants et de plasmocytes infiltrant les glandes salivaires fait partie de la signature cellulaire du SSj qui inclut également la présence de lymphocytes T activés. La signature IFN et l'hyperactivation lymphocytaire B ou T sont donc des cibles thérapeutiques explorées actuellement dans cette maladie.

1.4 Classification

Les critères de classification les plus récents ont été développés en 2016 par l'EULAR et l'ACR et sont pondérés. Selon ces critères, le diagnostic de SSj repose sur la présence d'une anomalie immunologique objective : soit des anticorps anti-SSA (uniquement Ro60 et pas Ro52 ; et pas de prise en compte des anti-SSB), soit une biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) avec un infiltrat lymphocytaire évalué par un focus score supérieur ou égal à 1. Un focus score à 1 correspond à la présence d'un amas constitué de 50 lymphocytes sur 4 mm² de glandes examinées ; un score de Chisholm supérieur ou égal à 3 est l'équivalent d'un focus score supérieur ou égal à 1. Ces critères sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1. Critères de classification ACR-EULAR du SSj

Items	Poids
Biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) avec sialadénite lymphocytaire et focus score ≥ 1	3
Présence d'anti-SSA/Ro	3
Ocular Staining Score ≥ 5 (ou score de Van Bijsterveld ≥ 4) à au moins 1 œil	1
Test de Schirmer ≤ 5 mm/5 min à au moins 1 œil	1
Flux salivaire non stimulé $\leq 0,1$ ml/min	1
Maladie de Sjögren si score total ≥ 4	

Ces critères ne s'appliquent QUE SI le patient présente :

- Au moins 1 symptôme de sécheresse oculaire ou buccale

1. Symptômes oculaires : Au moins un des 3 critères ci dessous :
 1. Avez-vous les yeux secs de façon quotidienne gênante et persistante depuis plus de 3 mois ?
 2. la sensation récidivante d'avoir du sable ou du gravier dans les yeux ?
 3. Utilisez-vous des larmes artificielles plus de 3 fois par jour ?
2. Symptômes buccaux : Au moins un des 3 critères ci dessous :
 1. Avez-vous eu quotidiennement une sensation de bouche sèche depuis plus de 3 mois ?
 2. Avez-vous eu à l'âge adulte un gonflement des glandes salivaires persistant ou récidivant ?
 3. Utilisez-vous souvent des liquides pour vous aider à avaler les aliments solides ?

- Ou une suspicion de SSj basée sur un score d'activité ESSDAI > 0

Critères d'exclusion = Antécédent de :

- Irradiation tête et cou
- Hépatite C active (définie par une PCR positive)
- Maladie liée au HIV
- Sarcoïdose
- Amylose
- GVH
- Maladie associée aux IgG4
- NB : un antécédent de lymphome ne constitue plus un critère d'exclusion

1.5 Évolution et pronostic

L'évolution et le pronostic de la maladie sont très variables et dépendent de la présence d'atteintes systémiques et de la sévérité du retentissement de la sécheresse oculaire et buccale. L'attitude actuelle vise donc d'une part à identifier de manière plus précoce les patients les plus à risque de complications systémiques ou de lymphome, ces patients nécessitant un suivi rapproché. Et d'autre part à assurer un suivi régulier de l'atteinte ophtalmologique (risque de kératite invalidante) et de l'état dentaire pour en diminuer les conséquences.

À l'heure actuelle, il est établi que les patients avec un profil immunologique plus actif sont plus susceptibles de développer des complications systémiques. Ce profil immunologique actif est défini par la positivité des auto-anticorps (Anti-SSA/Ro60, anti-SSB, FR et tout particulièrement de la cryoglobuline) et la consommation du complément. Tous ces paramètres peuvent être évalués en pratique clinique usuelle.

Chez les patients sans atteinte systémique, la maladie n'est pas associée à une réduction de l'espérance de vie mais l'impact sur la qualité de vie est important. Un suivi régulier de l'état dentaire et de la xérophtalmie est important en particulier du fait du risque important de caries et de retentissement visuel en cas de sécheresse sévère.

Une surmortalité existe chez les patients avec les formes les plus actives de la maladie. Les principaux facteurs de risque de mortalité identifiés sont la présence des facteurs

immunologiques cités plus haut, auxquels s'ajoute l'existence d'une lymphopénie et d'une maladie active définie par l'ESSDAI.

2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliquer aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de Syndrome de Sjögren. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de Syndrome de Sjögren. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

3. Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

Les objectifs principaux, devant un malade rapportant des manifestations pouvant faire évoquer le diagnostic de SSj, sont :

- Etablir le diagnostic
- Eliminer les diagnostics différentiels
- Rechercher les atteintes viscérales et évaluer leur activité
- Evaluer les facteurs de risque de lymphome malin non hodgkinien
- Evaluer le retentissement bucco dentaire, ophtalmologique et gynécologique de la sécheresse
- Evaluer le retentissement sur la qualité de vie des symptômes (douleur, fatigue, sécheresse ...)

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les professionnels les plus souvent impliqués sont :

- le médecin généraliste ;
- le médecin spécialiste ayant une expertise du SSj, en général rhumatologue ou interniste;
- le chirurgien dentiste / chirurgien oral ;
- le médecin ophtalmologiste ;
- le médecin ORL ;
- le spécialiste d'organe selon le siège des atteintes (gynécologue, dermatologue, pneumologue, neurologue, cardiologue, néphrologue, hématologue, psychiatre, etc) ;
- les infirmiers(ères) qui assurent des fonctions de soins, d'éducation thérapeutique et potentiellement de coordination des soins entre l'hôpital et la ville ;
- les kinésithérapeutes et ergothérapeutes qui ont un rôle dans la prise en charge de l'atteinte articulaire chronique;
- l'orthoptiste pour la reéducation au clignement ?
- le psychologue ou le psychiatre si retentissement psychologique important ;
- les travailleurs sociaux qui ont un rôle important dans la prise en charge des conséquences sociales de la maladie à moyen et long terme.

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Le SSj est caractérisé par une forte prédominance féminine (9/1) avec un pic de fréquence vers 50 ans. Il peut cependant atteindre également des patients plus jeunes voire des enfants. Il peut se présenter initialement sous différentes formes (sécheresse oculo-buccale, douleur, asthénie, gonflement des glandes salivaires, atteintes viscérales).

Il est considéré comme primitif lorsqu'il est isolé, et secondaire (ou plutôt associé) lorsqu'on le retrouve associé à une autre maladie auto-immune systémique, telle que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus systémique, la sclérodémie systémique ou les myopathies inflammatoires. Une des complications rare mais redoutée est la survenue, en général après plusieurs années d'évolution mais parfois précocement, voire révélatrice, d'un lymphome malin non hodgkinien.

Si devant toute sécheresse oculo-buccale, mais aussi cutanée ou vaginale, le diagnostic doit être évoqué, il faut garder à l'esprit que ce symptôme est très fréquent lorsque l'âge avance (moins de 5 % avant 40 ans, sa prévalence augmente d'environ 10 % par décennie après 60 ans soit environ 30 % des sujets âgés) et donc que le SSj n'en est que rarement la cause. Grossièrement, si 10% de la population se plaint d'un syndrome sec subjectif, seulement 1% ont un syndrome sec 'objectif', et au final seulement 0,1% présentent une maladie de Sjögren.

Enfin, il est important de rappeler que le SSj peut se présenter initialement sous la forme d'une atteinte systémique : neuropathie périphérique, purpura, polyarthrite, myosite, bronchite, pneumopathie. Chez certains de ces patients, la sécheresse peut être modérée et doit être recherchée par l'interrogatoire

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

Devant un syndrome sec, la recherche d'un diagnostic différentiel (Tableau 2) est aussi importante que la recherche de critères de diagnostic positif de la pathologie.

Tableau 2 Causes de sécheresse oculaire ou buccale autres que le SSj

Médicamenteuses	Facteurs de risque généraux
Action forte	Terrain
Atropine	Âge
Atropiniques	Sexe féminin (périménopause et ménopause)
Antidépresseurs imipraminiques	Déficit androgénique ou ovarien
Neuroleptiques	Maladies Chroniques
Antiparkinsoniens	Diabète mal contrôlé
Antalgiques morphiniques	Déshydratation
Antalgiques opiacés faibles	Troubles psychiques
Toxine botulique de type A	Réaction greffon versus hôte
Anti arythmiques de classe 1A	Dysthyroïdie
Anti histaminiques anti cholinergiques	Hépatite C
Anti acnéiques (isotrétinoïne)	Sarcoïdose
Substances addictives (tabac, ecstasy, cannabis, cocaïne)	

Certaines chimiothérapies Action modérée Bêtabloquants Alpha bloquants Inhibiteurs calciques Benzodiazépines Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de sérotonine	Amylose Maladie associée aux IgG4 Syndrome dépressif Habitudes de vie Ordinateurs ou autres types d'écrans, télévision, lecture prolongée Tabac, alcool
Irradiation locale	Causes locales
Tête et cou > 30 Grays Récupération en 6 à 12 mois parfois	Atteintes oculaires Chirurgie réfractive (laser) Blépharite, dysfonctionnement des glandes de Meibomius Lésion nerveuse de la cornée lentilles de contact Atteintes buccales Chirurgie cranio-faciale Candidose buccale Lichen

En cas de fatigue anormale, de polyalgies ou de signes de maladie systémique (pathologie viscérale multiple), le SSj doit être évoqué et donc la question de l'existence d'une sécheresse doit être posée, en sachant que de nombreux patients polyalgiques ou fatigués ont des traitements entraînant une sécheresse et peuvent même se plaindre de sécheresse en l'absence de traitement asséchant. Ainsi, la triade sécheresse, douleurs articulaires, fatigue qui caractérise le SSj se voit aussi dans les syndromes polyalgiques diffus ou fibromyalgiques idiopathique et ce sera le diagnostic différentiel le plus important.

Le gonflement des glandes salivaires (parotides ou glandes submandibulaires), plus rare, doit faire évoquer le diagnostic dès qu'il est bilatéral ou associé à d'autres signes, même si la recherche des principaux diagnostics différentiels reste de mise (Tableau 3).

Tableau 3 : Diagnostic différentiel des parotidomégalias (après exclusion des autres causes de tuméfaction régionale, et notamment adénopathie, tuméfaction des masséters, lipome, kyste).

Causes ORL	Maladie générale
Parotidites aiguës : <ul style="list-style-type: none"> • lithiase • virales : ourlienne (oreillons), coxsackie, CMV 	Exogène : <ul style="list-style-type: none"> • alcool • dénutrition • VIH

<ul style="list-style-type: none"> • suppurées : streptocoque A ou B favorisées par l'âge, déshydratation, diabète, alcool, mauvais état bucco-dentaire <p>Parotidites chroniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • lithiase (surtout sous maxillaires) • sialodolichochoolites <p>Tumeurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • bénignes : adénome, myoépithéliome, kyste épidermoïde • malignes : carcinome, métastase 	<p>Maladies générales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sarcoïdose • maladie associée aux IgG4 (anciennement appelé syndrome de Mickulicz) • granulomatose avec polyangéite (GPA) anciennement appelé maladie de Wegener • lymphome du MALT • hypothyroïdie • syndrome de Cushing • goutte • diabète • cirrhose éthylique • parotidomégalie nutritionnelle (anorexie, boulimie, vomissements provoqués, consommation excessive de pain)
---	--

En l'absence de diagnostic expliquant à l'évidence la sécheresse, la fatigue, la douleur, la parotidomégalie ou une atteinte viscérale, le diagnostic sera évoqué. Les critères ACR/EULAR 2016 seront une aide pour orienter le diagnostic mais d'autres signes non retenus dans ces critères peuvent être utiles dans les cas difficiles. De ce fait, le bilan diagnostique initial doit donc comporter :

- Un examen clinique complet, intégrant un interrogatoire détaillé sur les signes fonctionnels entre autres respiratoires (dyspnée, toux)
- Un flux salivaire global non stimulé : le matin, le patient crachant toutes les minutes pendant 5 ou 15 minutes dans une salivette ou un tube qui sera pesé vide et rempli avec une balance analytique (le volume est déterminé selon la formule : 1 mg = 1 mL, le résultat est exprimé en mL/min, normal si > 0,1 mL/min). La collecte de la salive peut aussi se faire dans une seringue graduée de 20 ml avec collecte de la salive pendant 15 minutes (normal si supérieur à 1,5 ml/15 min).
- Un examen ophtalmologique comportant
 - le test de Schirmer qui consiste à placer dans le cul-de-sac conjonctival inférieur (à la jonction du 1/3 externe et des 2/3 internes) une languette de papier de 5 mm de large et graduée de 5 mm en 5 mm dont l'imprégnation du papier est appréciée au bout de 5 minutes (normale > 5 mm).

- L'OSS (Ocular Staining score) qui donne la somme d'un score de 0 à 3 pour la coloration à la fluorescéine de la cornée et d'un score de 0 à 6 pour la coloration au vert de lissamine des conjonctives nasale et temporale, et des scores de gravité allant jusqu'à 3 selon la présence de confluence, d'atteinte centrale ou de filaments (le score est considéré comme anormal si $\geq 5/12$ au moins d'un côté). Un schéma du score est présenté dans le chapitre « Atteinte ophtalmologique ».
- Une [BGSA \(vidéo disponible avec le lien\)](#) obtenue après éversion de la lèvre inférieure, avec anesthésie locale à l'aide d'une fine aiguille type insuline, grâce à une incision de 3 à 4 mm de long, perpendiculaire au bord libre de la lèvre, en regard de la canine mandibulaire, sans fil de suture mais compression manuelle de 5 à 10 minutes à l'aide d'une compresse à la fin du geste. Deux à quatre glandes salivaires sont prélevées pour obtenir un prélèvement dans l'idéal d'au moins 8 mm² sur lame. La lecture anatomopathologique doit se faire en termes de focus score (anormal si présence d'au moins un agglomérat de plus de 50 lymphocytes pour une surface glandulaire de 4 mm²) au sein d'une architecture glandulaire conservée. Le focus score a remplacé le score de Chisholm qui était pathologique en présence de 1 focus / 4mm² (grade 3 de Chisholm) ou plus de 1 focus / 4mm² (grade 4 de Chisholm)
- Un scanner pulmonaire sans injection, faible dose s'il existe des signes pulmonaires (dyspnée)
- La prise en compte de l'atteinte échographique parenchymateuse des glandes salivaires principales (parotidiennes et sub mandibulaires) dans les critères ACR/EULAR permet d'améliorer la sensibilité de ces critères.
- Un bilan biologique : Protéine C réactive (CRP), numération-formule sanguine (NFS), bilan hépatique, ionogramme avec calcémie et phosphorémie, créatininémie, créatine phospho kinases, réserve alcaline, TSH, numération des éléments figurés urinaires, protéinurie et créatininurie sur échantillon, électrophorèse des protéines et dosage pondéral des immunoglobulines, cryoglobulinémie, anticorps antinucléaires et spécificité (les autoanticorps les plus évocateurs de SSj sont les anti-Sjögren's syndrome A et B (anti SSA/Ro60 et anti La/SSB), les anti-SSA représentant l'item sérologique des critères ACR/EULAR), les facteurs rhumatoïdes, la fraction C3 et C4 du complément, et éventuellement la bêta-2-microglobuline.

Tableau 4. Bilan biologique initial

Bilan initial du Sjögren	
Examen clinique complet	Avec interrogatoire détaillé sur les signes fonctionnels entre autres respiratoires (dyspnée, toux)
Flux salivaire global non stimulé	

Examen ophtalmologique	Schirmer OSS
BGSA	
Scanner pulmonaire sans injection, faible dose <u>s'il existe des signes pulmonaires (dyspnée)</u>	
Echographie parenchymateuse des glandes salivaires principales si examen disponible	
Biologie standard	NFS Ionogramme sanguin Calcémie, phosphorémie Créatininémie Éléments figurés urinaires Rapport Protéinurie / Créatininurie sur échantillon Bilan hépatique CRP TSH CPK
Activité lymphocytaire B	Facteurs rhumatoïdes Anticorps anti-nucléaires (anti-SSA/Ro 60, SSB) Béta-2-microglobuline Electrophorèse des protéines plasmatiques et immunofixation Dosage pondéral des Ig Complément C4 et C3 Cryoglobuline
Avant une grossesse	Ac anti-SSA/Ro 60 et Ro 52 Anti-cardiolipine Anti-beta2GP1 Anticoagulant de type lupique Biologie standard
Comorbidités	Bilan lipidique
Diagnostic différentiel initial	Sérologies HBV, HCV, HIV et réplication virale si sérologie positive Dosage IgG4 Enzyme de conversion
Autre maladie auto-immune	Anticorps des myosites DNA natifs (lupus) ACPA (PR) Anticorps antithyroïdiens

	ANCA
Autre atteinte d'organe	Amylase et lipase

Les critères ACR/EULAR 2016 permettent de considérer le diagnostic chez tout patient ayant au moins un signe d'appel (sécheresse, atteinte viscérale) et pour lequel il y a :

- Un focus score ≥ 1 sur la BGSA et des autoanticorps anti-SSA
- ou
- un focus score ≥ 1 sur la BGSA ou des autoanticorps anti-Ro60/SSA, et au moins un critère objectif de sécheresse parmi OSS, Schirmer et flux pathologiques.
 -
 - En dehors des critères ACR/EULAR le diagnostic peut être considéré s'il existe des anomalies typiques des glandes salivaires à l'échographie en plus d'une BGSA pathologique ou de la présence d'anticorps anti SSA/Ro60 mais l'avis d'une centre de référence sera nécessaire

3.5 Diagnostic immunologique

La présence d'anticorps anti-SSA est un élément clé du diagnostic mais n'est présente que chez 2/3 des patients. Il est important de rappeler plusieurs points importants concernant ces Ac anti-SSA appelés aussi anti-Ro60 :

- Les Ac devant être pris en compte pour le diagnostic de SSj sont les Ac anti-Ro60 et non pas les Ac anti-Ro52. La plupart des laboratoires d'immunologie retiennent la présence d'anti-SSA uniquement quand il s'agit d'Ac anti-Ro60 mais ceci doit être vérifié.
- La présence isolée d'anticorps anti-SSA/Ro52 sans anti-SSA/Ro60 et sans anti-La/SSB n'est pas spécifique du syndrome de Sjögren. Ces anticorps appelés anti-TRIM21 peuvent se retrouver chez des sujets sains ou dans d'autres maladies auto-immunes (myopathies inflammatoires, hépatopathies auto-immunes).
- La présence d'Ac anti-SSA/Ro60 oriente vers 2 maladies systémiques auto-immunes : le SSj mais aussi le lupus.
- Ces anticorps sont utiles pour le diagnostic mais pas pour le suivi car ils restent positifs toute la vie et leur titre ne varie pas avec l'activité de la maladie. Leur dosage ne doit donc pas être répété.
- En cas de suspicion clinique, mais d'absence d'identification d'anticorps anti-noyaux sur cellules HEp2, il est possible de demander tout de même au laboratoire un dépistage des Ac anti-SSA/Ro60. En effet, dans de rares cas, il est possible de ne pas observer de fluorescence sur cellules HEp2 malgré la présence d'Ac anti-SSA/Ro 60.
- Les Ac anti-SSB (ou anti-La) ne sont jamais présents dans le SSj sans anti-SSA. Ils sont retrouvés chez la moitié des patients ayant des anti-SSA. La présence d'Ac anti-SSB isolés est le plus souvent le résultat d'un faux positif du laboratoire (juste au dessus du seuil) ou peut très rarement se voir dans d'autres maladies

systemiques. C'est la raison pour laquelle ils ont été retirés de la définition des critères de la maladie.

Si on utilise les critères échographiques en cours de validation, le diagnostic peut être considéré devant :

- un focus score > 1 sur la BGSA ou des autoanticorps anti-SSA, et au moins un critère objectif de sécheresse parmi les 4 suivants:
 - OSS pathologique
 - Schirmer pathologique
 - flux salivaire pathologique
 - Echographie salivaire retrouvant un parenchyme inhomogène sur au moins 2 des 4 glandes étudiées
- A noter qu'en cas de probabilité faible de SSj et en l'absence d'Ac anti-SSA, une échographie normale a une excellente valeur prédictive pour éliminer le diagnostic, et pourrait ainsi éviter la BGSA chez ce groupe de patients.

3.6 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

La plainte des patients est généralement centrée sur la fatigue, la douleur et la sécheresse, ce qui est évalué par 3 échelles visuelles analogiques dont la moyenne constitue l'ESSPRI (EULAR Sjögren's syndrome patient reported index). Il est possible d'y adjoindre l'utilisation d'échelles de qualité de vie non spécifiques, telles le SF36.

Le chirurgien dentiste ou chirurgien oral et l'ophtalmologiste recherchent des complications bucco-dentaires (détérioration dentaire, candidose buccale, parodontopathie) et ophtalmologiques (lésions de la cornée et des conjonctives, atteinte des glandes de meibomius, troubles de l'acuité visuelle fonctionnelle) et adaptent le rythme de suivi ultérieur selon les risques locaux.

L'évaluation de la sévérité repose sur la mise en évidence d'atteintes associées à un pronostic péjoratif. Cette évaluation de l'extension de la maladie repose avant tout sur les données de l'examen clinique, complétées par les examens paracliniques et les consultations spécialisées lorsque cela est nécessaire. Le score validé le plus souvent utilisé pour quantifier cette atteinte systémique est le score ESSDAI (EULAR Sjögren's syndrome disease activity index). Il s'agit d'un score standardisé et validé d'activité systémique de la maladie, qui regroupe les atteintes systémiques de la maladie en 12 grands domaines. Ce score est avant tout un outil de recherche, mais même s'il n'est pas complètement exhaustif, il peut être utilisé en pratique quotidienne pour réaliser un inventaire systématique des atteintes systémiques de la maladie.

Le clinicien doit donc faire l'inventaire de toutes les atteintes viscérales et séparer celles qui sont actives de celles qui sont des séquelles des atteintes passées.

Les scores ESSPRI et ESSDAI sont disponibles sur le site suivant : <https://www.sanoia-fiche-sante.com/sjogren>

Le SSj peut être associé à une autre pathologie qu'il conviendra de rechercher au moins cliniquement (tableau 5). Dans la majorité des cas, il s'agit d'une maladie auto-immune ou inflammatoire, ou d'un lymphome.

Le risque de lymphome est donc augmenté et certains signes sont particulièrement importants pour évoquer le risque d'en développer un dans les années à venir : purpura, parotidomégalie (surtout si elle est persistante ou récurrente), splénomégalie, adénopathies, gammopathie monoclonale, lymphopénie, cryoglobulinémie ou facteur rhumatoïde et baisse du complément.

Tableau 5. Principales pathologies associées

Thyroïdite de Hashimoto
Lupus systémique
Sclérodermie systémique
Myopathies inflammatoires
Polyarthrite rhumatoïde
Cholangite biliaire primitive
Hépatopathie auto-immune
Maladie de Biermer
Myasthénie

Comme au cours de toute maladie inflammatoire chronique, il convient d'être particulièrement vigilant vis-à-vis du contrôle du risque cardiovasculaire et donc de procéder à une évaluation de ce dernier.

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce diagnostique doit, si possible, faire l'objet d'une consultation dédiée au cours de laquelle seront expliqués le diagnostic, ses conséquences et les grandes lignes de la prise en charge thérapeutique ainsi que les possibles effets indésirables. Ces informations doivent être présentées de manière adaptée au niveau de compréhension du patient.

Il est essentiel d'expliquer au patient que le SSj n'est pas une maladie contagieuse ou génétique, et n'est donc pas transmissible à l'entourage ou à la descendance. Dans cette consultation d'annonce, il est important de rappeler que :

- En l'absence de complications systémiques (2/3 des patients), le pronostic vital est le même que celui de la population générale.

- La maladie n'entraînera quasiment jamais de destruction articulaire ou de paralysie aboutissant à un handicap moteur.
- Même si la vision peut être brouillée par le syndrome sec, la maladie n'évolue jamais vers la cécité.

Il faudra aussi informer le patient qu'il s'agit d'une maladie rare et pour l'instant orpheline, nécessitant une surveillance clinique générale mais aussi ophtalmologique, odontologique et gynécologique, ainsi que biologique.

Les principaux signes des poussées et la conduite à tenir en cas de poussée doivent être exposés aux patients. La mise à disposition des coordonnées des associations de patients (une seule association actuellement), et la possibilité de prise en charge en ALD doit être expliquée au patient (s'agissant d'une affection non inscrite sur la liste d'ALD mais répondant aux critères suivants : forme évolutive ou invalidante d'une affection grave caractérisée pour des soins d'une durée prévisible de plus de six mois). Si nécessaire, un accompagnement psychologique peut être proposé.

3.8 Conseil génétique

La part de la prédisposition génétique à la susceptibilité aux maladies auto-immunes évaluée par concordance de la maladie entre des jumeaux monozygotes comparée aux jumeaux dizygotes de même sexe reste faible et, par conséquent, les facteurs génétiques ne jouent pas un rôle prépondérant dans le déterminisme du SSj.

Les apparentés au premier degré ont en revanche plus souvent une maladie auto-immune que des témoins.

3.9 Diagnostic ophtalmologique

L'œil sec dans le SSj est un des symptômes les plus invalidants. Autour de 15 % des patients présentant un syndrome de sécheresse oculaire par déficit aqueux auraient un SSj, les atteintes étant en moyenne plus sévères que chez ceux sans SS.

Physiopathologie de l'atteinte ophtalmologique

Le syndrome de Sjögren est une maladie auto-immune provoquant une infiltration lymphoïde des glandes lacrymales. Il entraîne une réduction du flux lacrymal en raison de la destruction inflammatoire des acini et des conduits excréteurs.

S'y associe par ailleurs une atteinte nerveuse. La glande lacrymale, ses nerfs efférents et les nerfs afférents de la conjonctive et de la cornée constituent une unité fonctionnelle qui produit la composante aqueuse du film lacrymal. Le réflexe lacrymal dépend de l'intégrité des terminaisons nerveuses de la cornée. La densité des fibres nerveuses sensorielles et leurs fonctions sont diminuées chez le patient présentant un

SSj par rapport aux sujets sains. L'affaiblissement fonctionnel des nerfs cornéens peut réduire les symptômes oculaires liés à la maladie de l'œil sec (DED) mais abaisse simultanément le réflexe lacrymal, réduisant ainsi la production de larmes.

Le dysfonctionnement des glandes de Meibomius est l'une des causes les plus courantes de syndrome sec, caractérisé par des obstructions chroniques des canaux terminaux associé à des changements qualitatifs et quantitatifs de la sécrétion glandulaire. Il est fréquemment associé au SSj. Pour améliorer les symptômes, il est conseillé aux patient(e)s de « plisser » fortement leurs yeux plusieurs fois par jour pour « exprimer » (extérioriser) le produit de ces glandes et éviter l'obstruction de leurs canaux terminaux.

La concentration des cytokines pro inflammatoires est majorée tant dans le SSj que dans l'ensemble des syndromes secs oculaires. Il s'agit principalement des interleukines 1 et 6, de l'interféron gamma et du facteur de nécrose des tumeurs alpha (TNF).

Signes fonctionnels

La sensation de sécheresse oculaire, de grains de sable, les douleurs oculaires et les démangeaisons oculaires sont les principaux symptômes de syndrome sec du SSj.

De multiples questionnaires de qualité de vie ont été développés pour l'évaluation de la sévérité du syndrome sec. Le questionnaire OSDI (Ocular Surface Disease Index) est le plus utilisé. Il est facilement compréhensible et évalue trois modules par le biais de douze questions : les symptômes (sensibilité à la lumière, sensation de grains de sable, douleur ou irritation, vision floue et mauvaise vision), la gêne pour certaines activités (lecture, conduite de nuit, ordinateur et télévision) et la gêne liée à l'environnement (vent, endroit peu humide et endroit climatisé).

D'autres questionnaires tels que le DEQ (Dry Eye Questionnaire) ou le SANDE (Symptom Assesment in Dry Eye) qui utilisent des échelles analogiques peuvent aussi être utilisés.

Les symptômes de sécheresse rapportés par les patients demeurent mal corrélés aux atteintes glandulaires du SSj du fait de l'importance de la réduction de l'innervation au sein des glandes salivaires et de la cornée, qui contribue aussi au défaut de synthèse de salive et/ou liquide lacrymal.

Complications anatomiques

Le syndrome sec du SSj peut se compliquer d'une kératite ponctuée superficielle correspondant à des lésions disséminées de la couche cellulaire épithéliale de la cornée.

Dans les atteintes plus sévères, ces lésions peuvent devenir coalescentes et provoquer de véritables ulcères cornéens pouvant aller jusqu'à la perforation. Du fait du défaut épithélial, le risque infectieux est majoré avec de possibles abcès cornéens.

Ces lésions cellulaires disséminées sont aussi présentes au niveau conjonctival et au bord libre palpébral.

Le SSj se complique aussi fréquemment de blépharite avec déficit de la composante lipidique en supplément du déficit aqueux.

Explorations de la surface oculaire

► Conventionnelles

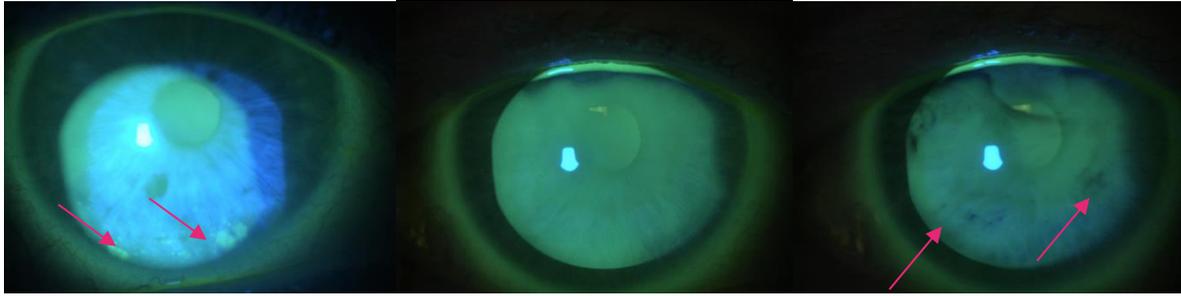
La mesure de la production aqueuse de la glande lacrymale est évaluée par le test de Schirmer. Ce test quantitatif de la sécrétion lacrymale globale (basale et réflexe) est réalisé sans anesthésie topique et son résultat lu 5 minutes après l'application d'un papier buvard millimétré sur la conjonctive à la jonction du 1/3 externe et des 2/3 internes. Le seuil pathologique est de 5 mm. La reproductibilité reste cependant variable et l'association avec les symptômes de syndrome sec est faible. Ne pas utiliser de larmes artificielles une heure avant la réalisation du test.



Figure 1 - Test de Schirmer (I), à réaliser sans anesthésie

Le score de Van Bijsterfeld a été le premier utilisé comme critère diagnostique. Le rose bengale colore les zones anormales de cornée et de conjonctive en mettant en évidence les zones dépourvues de mucine. Du fait de sa toxicité, il est aujourd'hui remplacé par le vert de lissamine (pour la coloration conjonctivale) et par la fluorescéine (pour la coloration cornéenne) qui sont des colorants mieux tolérés. Le score OSS, dérivé du score de Van Bijsterfeld, ajoute trois critères de gravité : confluence des lésions, lésions cornéennes centrales et présence de filaments.

Figure 2 - A gauche : kératite superficielle inférieure (flèche); au centre : coloration avant rupture du film lacrymal ; à droite : apparition de zone sans colorant après quelques secondes définissant le temps de rupture lacrymal (flèche)



Les critères les plus récents de l'ACR/EULAR de 2016 retiennent un score OSS supérieur ou égal à 5 ou un score de Van Bijsterveld supérieur ou égal à 4 pour au moins un œil ainsi qu'un test de Schirmer inférieur ou égal à 5 mm en 5 minutes.

Figure 3 - Score de coloration OSS

SICCA Ocular Staining Score

Right Eye

Staining pattern score:

Lissamine Green (conjunctiva only)		Fluorescein (cornea only)	
Grade	Dots	Grade	Dots
0	0-9	0	0
1	10-32	1	1-5
2	33-100	2	6-30
3	>100	3	>30

Extra points—fluorescein only:
(Mark all that apply and add to fluorescein score)

- +1 - patches of confluent staining
- +1 - staining in pupillary area
- +1 - one or more filaments

Total Ocular Staining score:

Left Eye

Staining pattern score:

Lissamine Green (conjunctiva only)		Fluorescein (cornea only)	
Grade	Dots	Grade	Dots
0	0-9	0	0
1	10-32	1	1-5
2	33-100	2	6-30
3	>100	3	>30

Extra points—fluorescein only:
(Mark all that apply and add to fluorescein score)

- +1 - patches of confluent staining
- +1 - staining in pupillary area
- +1 - one or more filaments

Total Ocular Staining score:

Le temps de rupture lacrymal est un indicateur de la stabilité du film lacrymal couramment utilisé dans l'évaluation du syndrome sec oculaire. Il s'agit du temps avant l'apparition de la première zone sans colorant. Le temps de rupture lacrymal est considéré pathologique en dessous de 5 secondes. Sa mesure est réalisée par instillation d'une goutte de fluorescéine dans le cul de sac conjonctival inférieur puis mesure du temps nécessaire à l'apparition de la première zone de rupture du film lacrymal après un clignement. La moyenne de trois mesures successives est calculée afin d'améliorer la précision.

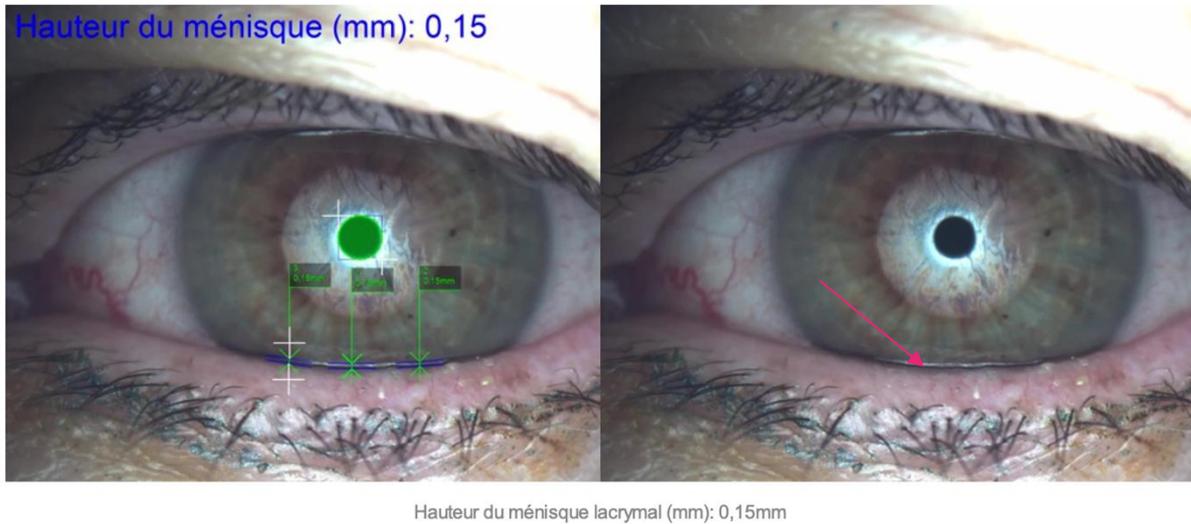
► Tests ophtalmologiques plus récents (en cours d'évaluation)

Ménisque lacrymal

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.

Certaines plateformes permettent l'évaluation de la hauteur du ménisque inférieur à partir d'une photographie calibrée. L'OCT de segment antérieur permet une estimation précise de son volume.

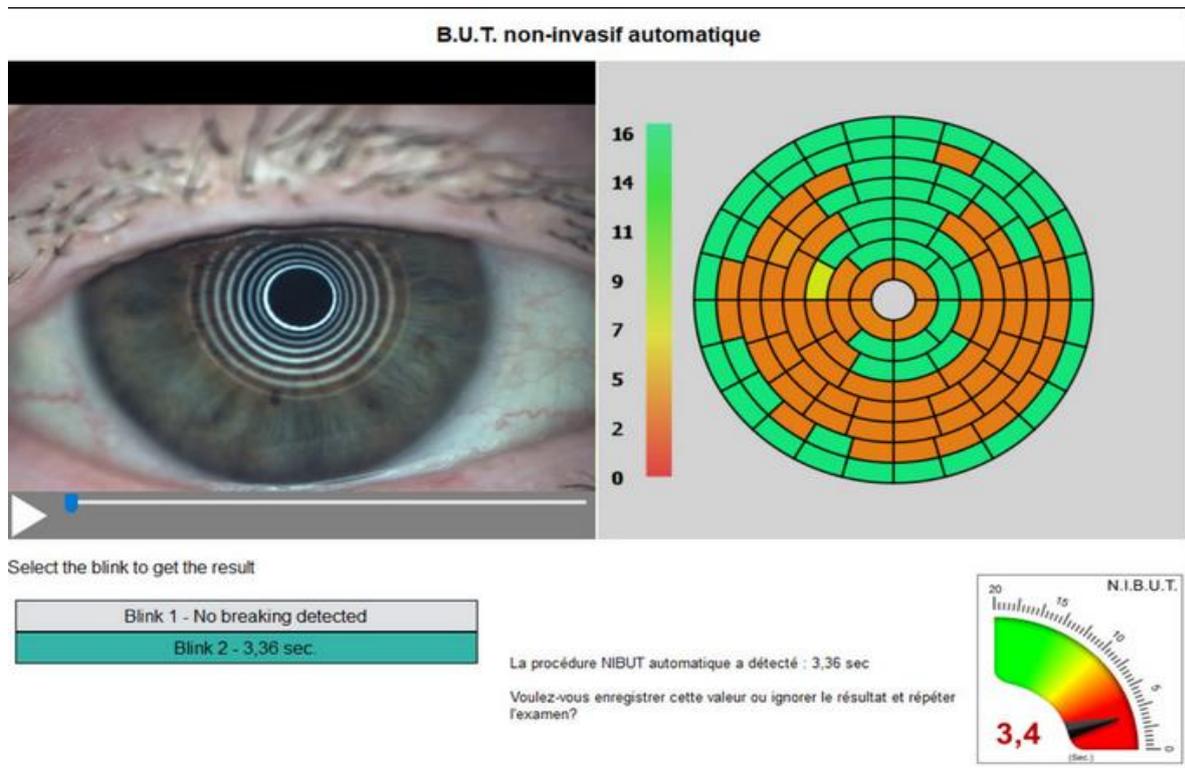
Figure 4 - Évaluation de la hauteur du ménisque lacrymal sur photographie - Lacrydiag (Quantel) - Cette hauteur est mesurée en trois points.



NIBUT (Non Invasive Break-Up Time)

Le NIBUT correspond au temps qui s'écoule entre un clignement et la première apparition d'une zone de rupture du film lacrymal, sous forme de distorsion ou de rupture des mires. Plusieurs appareils peuvent évaluer cette mesure comme les topographes cornéens, les aberromètres ou encore par le biais de l'interférométrie. Le NIBUT est un témoin de la stabilité du film lacrymal. La valeur seuil est en cours de validation.

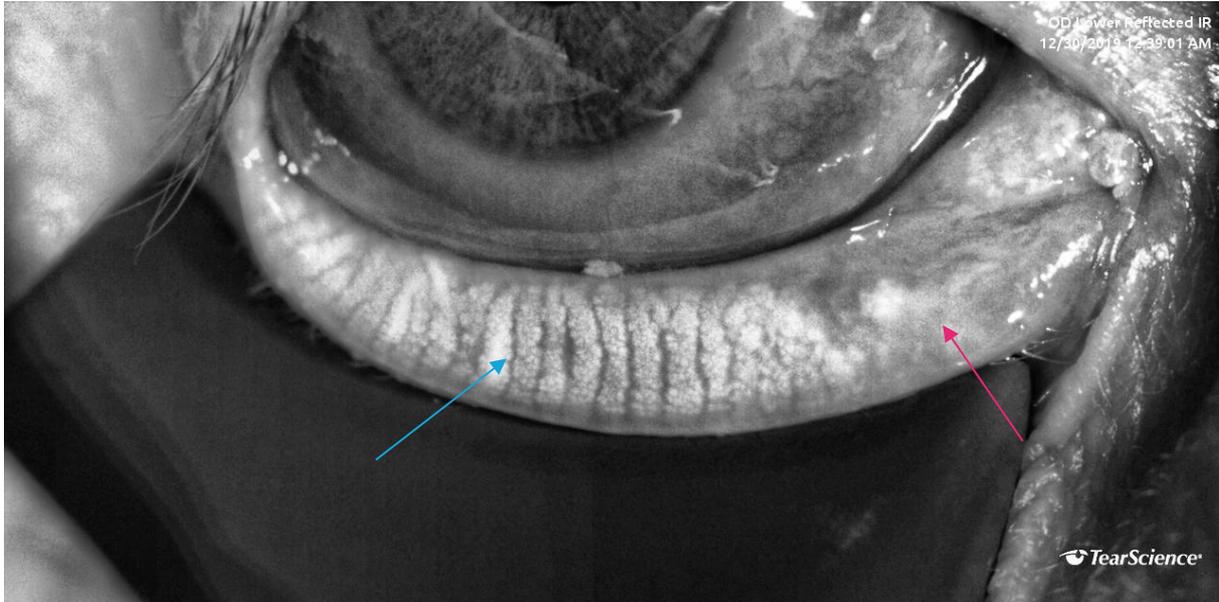
Figure 5 - Évaluation du Non Invasive Break-Up Time – Lacrydiag (Quantel). A gauche, une mire est projetée sur l'œil. A droite, le temps correspondant à la déformation de cette mire (correspondant au temps de rupture du film lacrymal) est représenté en couleur et par secteur. Sur cet exemple, la moyenne avant rupture est de 3,36s



Imagerie des glandes de Meibomius

La meibographie permet d'examiner in vivo la morphologie et la distribution des glandes de Meibomius par le biais soit d'une transillumination de la paupière éversée grâce à une source lumineuse appliquée au contact de la paupière soit sans contact par éclairage direct infrarouge. Certaines plateformes permettent une quantification automatisée ou semi-automatisée de la surface de glandes de Meibomius.

Figure 6 - Imagerie infrarouge des glandes de Meibomius permettant leur caractérisation (dont atrophie) – Lipiview (TearScience). La flèche bleue représente une zone de glandes de Meibomius saine. La flèche rose représente une zone d'atrophie des glandes de Meibomius.



Ces tests ne sont pas encore utilisés en pratique habituelle dans le SSj. Ils ne font pas partie des critères de classification ou de diagnostic de la maladie mais ils permettent d'évaluer globalement l'atteinte pathologique et d'adapter les traitements éventuels de la sécheresse.

3.10 Diagnostic odontologique

Physiopathologie de l'atteinte bucco-dentaire

Le syndrome de Sjögren est une maladie auto-immune provoquant une infiltration lymphoïde des glandes salivaires pouvant entraîner une réduction du débit salivaire. Cette hyposialie, qui pourra être faible, modérée ou sévère, entraînera divers handicaps dépendants du niveau d'atteinte des glandes salivaires et de la subjectivité du patient.

Objectifs principaux

- Détecter et évaluer l'hyposialie ou l'asialie, évaluer l'atteinte des glandes salivaires
- Évaluer l'impact sur la qualité de vie et le retentissement fonctionnel
- Rechercher et anticiper les éventuelles complications liées à l'hyposialie
- Faire le diagnostic différentiel avec une xérostomie ou une atteinte salivaire d'origine autre

Professionnels impliqués

- Chirurgien dentiste – Chirurgien oral

- Anatomopathologiste
- Imagerie (échographie)

Diagnostic

Il sera primordial de rechercher une hyposialie associée à la xérostomie.

Pour rappel, la xérostomie est une sensation subjective caractérisée par une sensation de bouche sèche. Elle peut être présente sans qu'une hyposialie ne soit objectivée.

La mise en évidence de l'hyposialie repose sur l'interrogatoire, les examens cliniques et para-cliniques.

► Interrogatoire - Anamnèse

L'interrogatoire est un élément clé de la démarche diagnostique.

Il faut se renseigner sur la présence ou non de facteurs de risque de caries tels que le tabac, l'alcool, la consommation de caféine, la présence d'une respiration buccale. On recueillera également les potentiels antécédents médico-chirurgicaux (radiothérapie de la sphère ORL, chirurgie au niveau des glandes salivaires), et médicamenteux (médicaments à effet anti-cholinergique, opiacés, anti-dépresseurs, anti-psychotiques, diurétiques, anti-histaminiques et sympathomimétiques anti-dépresseurs, anti-hypertenseurs, bronchodilatateurs) (Tableau 2).

Il faudra préciser la durée d'évolution de cette sensation de sécheresse buccale afin de déterminer si elle est aiguë ou chronique (> 6 semaines).

L'impact éventuel sur la vie courante devra être évalué car l'hyposialie s'accompagne fréquemment d'une altération de la qualité de vie avec des sensations de brûlures buccales, de dysgueusie, de dysphagie, de modification de l'alimentation, de difficultés à parler. L'ampleur des répercussions est corrélée à l'importance de l'hyposialie.

Tableau 6 : Protocole de l'entretien structuré recommandé en cas d'hyposialie suspectée, tiré de S. Boisramé et coll., EMC 2016

1. Ressentez-vous une sécheresse buccale pendant la nuit ou au réveil ?
2. Ressentez-vous une sécheresse buccale pendant la journée ?
3. Gardez-vous un verre d'eau à côté de votre lit ?
4. Prenez-vous des gorgées de liquide pour avaler des aliments secs ?
5. Ressentez-vous une sécheresse buccale pendant les repas ?
6. Avez-vous des problèmes de déglutition de certains aliments ?

- | |
|---|
| 7. Utilisez-vous des chewing-gums quotidiennement pour éliminer la sensation de bouche sèche ? |
| 8. Mangez-vous des fruits ou sucez-vous des bonbons durs à la menthe quotidiennement pour éliminer la sensation de bouche sèche ? |
| 9. Percevez-vous une modification dans votre quantité salivaire ? |
| 10. Avez-vous besoin d'humidifier votre bouche fréquemment ? |

► Examen clinique

L'examen clinique par le spécialiste de la cavité bucale comporte une inspection minutieuse et une palpation fine de la sphère orale, à savoir l'ensemble des muqueuses et structures parodontales, de la denture et enfin des glandes salivaires.

Inspection

La qualité de la muqueuse doit être appréciée de façon minutieuse.

Il faudra analyser si la muqueuse est sèche, collante, brillante ou au contraire bien humidifiée. De plus, une muqueuse sèche est plus à même d'être ulcérée.

L'inspection de la langue visera à rechercher une atrophie linguale avec aspect lisse, dépapillé, fissuré, rouge, voire la présence de dépôts croûteux dans les cas extrêmes d'hyposialie.

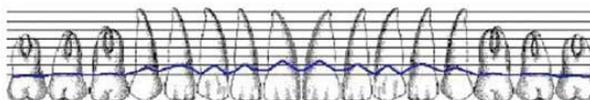
Les tissus parodontaux (tissus de soutien de la dent) font l'objet d'un examen clinique approfondi, à la recherche de saignements, oedème ou récession des gencives, de plaque dentaire ou de tartre ou encore de mobilités dentaires, aboutissant à un document de synthèse appelé « charting » parodontal (figure 7)

Figure 7 : « charting » parodontal

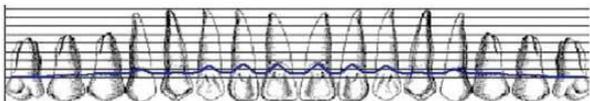
CHARTING PARODONTAL

NOM, Prénom : _____ Antécédents familiaux : _____

Indice de plaque : _____ Tabagisme : _____

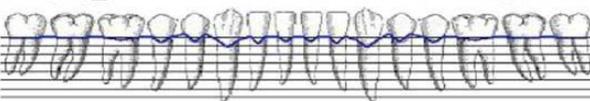
18

28

	VESTIBULAIRE																		
Furcations																			
Mobilité																			
Récession																			
Sondage initial																			
Réévaluation																			

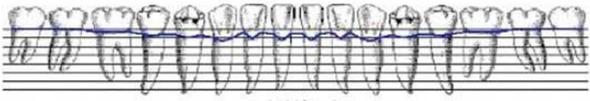
28

18

Récession																		
Sondage initial																		
Réévaluation																		




48

38

	VESTIBULAIRE																		
Furcations																			
Mobilité																			
Récession																			
Sondage initial																			
Réévaluation																			

38

48

	LINGUAL																		
Récession																			
Sondage initial																			
Réévaluation																			

1

De plus, la grande majorité des patients atteints d'hyposialie ont une susceptibilité accrue aux infections fongiques (candidose), de par la présence majorée de *Candida albicans* chez ces patients et de la plus faible protection salivaire des muqueuses.

Les patients peuvent alors présenter des sensations désagréables telles que des brûlures ou des picotements sur la langue ou les muqueuses évoquant le diagnostic de stomatodynie secondaire.

Au niveau de la denture, les patients ayant une hyposialie sont plus à même de développer des lésions carieuses préférentiellement localisées aux collets des dents. Ce phénomène est directement lié à la diminution du flux et aux changements de composition de la salive.

Chez les patients atteints de SSj, le risque carieux est donc majoré, malgré souvent une très bonne hygiène orale et des visites régulières chez le chirurgien-dentiste traitant.

Palpation

La palpation permettra d'objectiver la qualité de la muqueuse et ainsi de voir si elle est adhérente ou non.

Il est également nécessaire de palper les glandes parotides et submandibulaires afin de stimuler le flux salivaire et d'objectiver ou non un écoulement salivaire au niveau de leur ostium ; on pourra alors apprécier la qualité de la salive (normalement fluide mais qui peut être mousseuse, visqueuse dans le cadre du SSj) ainsi que sa quantité.

► Examens paracliniques

Les examens paracliniques permettront d'objectiver concrètement la diminution du débit salivaire stimulé et/ou non stimulé et d'évaluer l'atteinte des glandes salivaires (imagerie et histo-anatomopathologie).

1. La mesure du débit salivaire permettra de différencier de façon objective la xérostomie de l'hypo-asialie. Deux mesures seront réalisées. Dans un premier temps, une mesure du débit salivaire non stimulé est réalisée en recueillant la totalité de la salive produite par le patient de façon passive (sans stimulation) durant 5 à 15 minutes. Dans un second temps, une mesure du débit salivaire stimulé est réalisée durant 5 minutes, le patient mastiquant par exemple un morceau de paraffine afin d'activer la sécrétion.

L'hyposialie sera alors caractérisée par une mesure du flux salivaire dit pathologique lorsque:

- La mesure du débit salivaire non stimulé est \leq à 0,1 mL/min
- La mesure du débit salivaire stimulé est \leq à 0,5 - 0,7 mL/min

En pratique dans le Sjogren c'est plutôt le débit salivaire non stimulé qui fait référence.

2. Le deuxième examen paraclinique sera la réalisation d'une BGSA à visée histo-anatomopathologique à la recherche d'une sialadénite chronique. Cet examen permettra également de faire le diagnostic différentiel avec l'amylose, la sarcoïdose ou la maladie associée aux IgG4.

Le dernier examen para-clinique consistera en la réalisation d'une échographie des glandes salivaires principales afin d'étudier leur écho-structure.

3.11 Physiopathologie de l'atteinte cutanée

L'atteinte cutanée peut consister en des manifestations que l'on peut répartir en trois catégories :

- la sécheresse cutanée ou xérose
 - des manifestations liées au contexte auto-immun
 - des troubles sensoriels.
- La xérose est de loin le symptôme cutané le plus fréquent. Elle peut être liée à l'infiltration lymphoïde des glandes sudorales, la recherche de celle-ci dans des biopsies axillaires pouvant même contribuer au diagnostic général de la maladie. Toutefois, une hyposudation est retrouvée ou non selon les études. Cette hyposudation peut aussi être liée à une neuropathie des petites fibres dans les formes les plus avancées. Des anomalies de l'expression de l'aquaporine 5 dans les glandes sudorales pourraient jouer un rôle. Quant aux glandes sébacées, elles ne semblent pas atteintes. En réalité, la xérose est plus probablement liée à des anomalies de la barrière épidermique qui restent mal connues.

Figures 8 : Xérose





- Les manifestations les plus fréquentes sont les syndromes de Raynaud, le purpura hypergammaglobulinémique, les manifestations des vascularites cryoglobulinémiques et l' érythème annulaire (souvent appelé lupus subaigü).

Figure 9 : Purpura



Figure 10 : Erythème annulaire



- Les manifestations plus rares sont les vascularites urticariennes ou les manifestations cutanées d'un syndrome des antiphospholipides. On peut aussi rencontrer rarement des vitiligos, des anétodermies (petites lésions atrophiques cutanées), des maladies bulleuses intra-dermiques, des érythèmes polymorphes et éventuellement des lymphomes.

Le prurit ou des sensations voisines (picotements, tiraillements, voire sensations de brûlure ou même douleur cutanée) peuvent être liés à la xérose mais aussi aux neuropathies des petites fibres.

4. Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

Au sein des maladies auto-immunes, le SSj est caractérisé par une dichotomie des signes cliniques :

- La triade symptomatique affectant la majorité des patients et impactant leur qualité de vie: manifestations glandulaires, principalement la sécheresse oculobuccale, les douleurs et la fatigue.
- Les manifestations systémiques, touchant environ 30 à 40% des patients, et pouvant entraîner des atteintes d'organe irréversibles.
-
- La prise en charge thérapeutique est donc axée sur ces 2 types de manifestations:
 - Pour la triade sécheresse, douleurs et fatigue, la prise en charge est le plus souvent symptomatique à l'heure actuelle en l'attente de développement de molécules immunomodulatrices efficaces,
 - Alors que les manifestations systémiques peuvent justifier d'un recours aux immunomodulateurs ou immunosuppresseurs.

L'absence de traitement global agissant simultanément sur toutes les manifestations du SSj rend la prise en charge thérapeutique particulièrement individualisée. En termes de qualité de vie, la prise en charge des manifestations glandulaires et douloureuses est primordiale. En termes de pronostic, le traitement des atteintes systémiques est l'objectif essentiel. Il est fonction du type et de la sévérité des atteintes viscérales.

En l'absence de traitement définitivement curatif, la prise en charge se fixe donc plusieurs objectifs, prenant en compte le facteur temps :

- À court terme :
 - Améliorer le confort quotidien
 - Assurer la prise en charge optimale des manifestations systémiques
 - Parfois assurer un sauvetage fonctionnel voire vital en cas d'atteinte systémique sévère
- À moyen terme :
 - Améliorer et freiner la progression des atteintes graves : notamment vascularite avec atteintes rénales, et/ou neurologiques, atteintes pulmonaires, et hématologiques
 - Prévenir les poussées de ces atteintes sévères
 - Faciliter la conception et la maternité dans des conditions optimales
 - Préserver la qualité de vie et l'insertion socio-professionnelle

- À long terme :
 - Limiter les séquelles de la maladie
 - Limiter les effets délétères différés du traitement
 - Surveiller l'évolution de la maladie et en particulier vis-à-vis du risque de lymphome malin non hodgkinien

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge est multidisciplinaire et coordonnée soit par le médecin traitant en lien avec les spécialistes et, si nécessaire, les médecins hospitaliers du centre de référence et/ou de compétence, soit directement par le spécialiste hospitalier ayant une expertise du SSj en cas de forme grave de la maladie (i.e. avec atteintes systémiques), toujours en lien avec le médecin traitant et, si nécessaire, les médecins hospitaliers du centre de référence et/ou de compétence.

Elle est réalisée par les mêmes professionnels que ceux impliqués lors de l'évaluation initiale.

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

En préambule, il faut rappeler ici que la prise en charge des patients atteints de SSj est marquée par le manque de preuves de l'efficacité des traitements. Ainsi, les décisions thérapeutiques sont la plupart du temps fondées sur l'expérience des cliniciens ou sur des preuves d'efficacité des traitements pour des symptômes identiques dans d'autres maladies systémiques, plutôt que sur des preuves scientifiques d'efficacité des médicaments dans le SSj, et les choix de traitement reposent sur l'évaluation à la fois des symptômes et des manifestations systémiques (dites « extra-glandulaires »). Le traitement symptomatique est généralement approprié pour tous les patients, alors que le traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur est réservé aux complications systémiques. Grâce à la récente publication des recommandations de prise en charge thérapeutiques par le groupe de travail de la société européenne de rhumatologie « EULAR Sjögren task force », un premier pas a été franchi vers une gestion plus homogène et consensuelle du SSj. Ces recommandations sont particulièrement utiles pour les professionnels de santé non spécialisés. Il est intéressant de noter que ces recommandations fournissent des arbres décisionnels pour le traitement de chacune des manifestations possibles du SSj, qu'il s'agisse de manifestations glandulaires ou de complications systémiques.

La prise en charge thérapeutique doit être individualisée en fonction des symptômes et atteintes présentés par les patients. Elle s'axe sur une prise en charge multidisciplinaire:

- Pour la triade sécheresse, douleurs et fatigue, la prise en charge est le plus souvent symptomatique, basée sur des traitements locaux ou généraux en l'absence de traitements immunomodulateurs efficaces
- Le recours aux immunomodulateurs ou immunosuppresseurs doit être réservé aux manifestations systémiques qui le justifient.

Nous aborderons donc le chapitre thérapeutique sous cet angle.

4.3.1 Prise en charge de la sécheresse

La prise en charge thérapeutique de la sécheresse est essentiellement symptomatique. A ce jour, aucun traitement de fond immunosuppresseur ou immunomodulateur n'ayant montré son efficacité sur ces manifestations, ils ne sont pas recommandés dans cette indication. De plus, l'évolution naturelle de la dysfonction glandulaire dans le SSj est, à l'exception des premières années d'évolution, relativement stable pendant de longues périodes, sans qu'aucun traitement ne puisse inverser la destruction glandulaire.

Ainsi, l'évolution chronique du SSj et la relative stabilité de la dysfonction glandulaire, signifient que la prise en charge de la sécheresse repose sur une utilisation quotidienne et à long terme des thérapies. Dans ce contexte, il est raisonnable de recommander l'utilisation de thérapies ayant un minimum d'effets secondaires (ou du moins tolérables et réversibles). Les thérapies topiques, permettant un soulagement symptomatique et une amélioration significative de la qualité de vie, sans effets secondaires significatifs, ont donc toute leur place dans ce contexte.

4.3.1.1 Sécheresse buccale

L'approche thérapeutique de la sécheresse buccale doit être guidée en fonction de la persistance ou non d'une capacité à produire de la salive : celle-ci peut être évaluée par mesure du flux salivaire stimulé ou non. En l'absence de flux salivaire persistant, les traitements sécrétagogues se révèlent souvent inefficaces.

Les traitements disponibles pour la prise en charge de la sécheresse buccale sont les suivants (leurs indications sont résumées dans la figure 11) :

Stimulation non pharmacologique

Sont disponibles comme stimulant de la sécrétion salivaire non pharmacologique les aliments suivants : les stimulants gustatifs, tels que les bonbons acides sans sucre ou les pastilles de xylitol et/ou les stimulants mécaniques, tels que les chewing-gums sans sucre. Les autres sécrétagogues de l'alimentation tels que les jus de citron ou d'agrumes sont en général mal tolérés et sont délétères pour la denture déjà fragilisée par la maladie.

Les auto-massages parotidiens peuvent également être proposés aux patients, à la fois pour favoriser la salivation mais également pour drainer la salive résiduelle souvent épaisse et diminuer les épisodes de gonflements parotidiens.

Stimulation pharmacologique

La stimulation pharmacologique repose essentiellement sur les agonistes muscariniques. Deux médicaments sont disponibles dans le monde : le chlorhydrate de pilocarpine et la cévimeline. En France, seule la pilocarpine est disponible. Cette molécule a montré son efficacité dans une méta-analyse. Elle permet une amélioration significative de la sécheresse buccale (mesurée par une EVA), avec toutefois une fréquence élevée des effets secondaires, en particulier une hypersudation.

Pour limiter ces problèmes de tolérance, il est recommandé d'introduire ce traitement à dose progressivement croissante en débutant à 2 mg 2 fois/jour jusqu'à une dose maximale de 15 à 20 mg/jour en trois ou quatre prises. La pilocarpine peut également être efficace sur la sécheresse nasale, bronchique et vaginale. Son effet sur la sécheresse oculaire est plus inconstant (cf infra).

En France, le chlorhydrate de pilocarpine est disponible sur le marché sous le nom de Salagen® à la dose de 5 mg/gélule. Ce traitement est non remboursable. Cette formulation à dose relativement élevée, est inadaptée pour permettre une bonne tolérance lors de l'initiation. Il est recommandé de faire fabriquer des gélules de chlorhydrate de pilocarpine à 2 et 4 mg sous forme de préparation magistrale. Ceci permet une introduction plus progressive des doses pour une meilleure tolérance et un remboursement de ce traitement par la plupart des CPAM. Il faudra donc indiquer sur l'ordonnance : « *Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles* », ce qui devrait éviter le non remboursement par certaines caisses régionales (cf Annexe 4).

Les collyres à la pilocarpine à 2 % en utilisation orale pourraient être un substitut aux gélules en préparation magistrale remboursable mais cette utilisation n'est pas validée (2 gouttes matin et soir le premier mois puis 2 gouttes matin, midi et soir les 2 mois suivants puis réévaluation).

Le traitement est à essayer sur plusieurs semaines à dose progressivement croissante jusqu'à une dose cible, c'est-à-dire celle permettant une tolérance correcte et un soulagement suffisant des symptômes. En cas d'inefficacité, au bout de quelques semaines, le traitement doit être interrompu.

L'effet secondaire le plus fréquent de la pilocarpine est la survenue de sueurs car toutes les jonctions neuro-exocrines cholinergiques sont stimulées. L'augmentation progressive des doses permet de l'éviter dans la plupart des cas. Les autres effets indésirables plus rares sont la tachycardie et la dysurie.

Chez les patients intolérants, ou qui ne répondent pas aux agents muscariniques, on peut proposer d'autres sécrétagogues : ceux-ci ont l'avantage d'être bien tolérés mais leur efficacité reste très limitée. Sont disponibles certains cholérétiques tel que l'anétholtrithione ou certains mucolytiques tels que la bromhénine ou la N-acétylcystéine.

Substituts salivaires

Ces substituts peuvent être proposés à tous les patients pour améliorer la sécheresse buccale, en particulier ceux ayant une dysfonction salivaire sévère (absence de salive résiduelle) et ceux chez qui les moyens pharmacologiques et non pharmacologiques se sont révélés inefficaces.

Les substituts salivaires sont disponibles sous forme de gel, sprays, bains de bouche. Ils doivent avoir dans l'idéal une composition avec un pH neutre, contenir du fluor et généralement d'autres électrolytes pour imiter la composition de la salive naturelle. Leur efficacité reste très limitée dans les études. Ils n'ont cependant pas d'effet secondaire.

Les formulations à type de gel peuvent être mal tolérées en particulier chez les patients n'ayant plus de salive résiduelle du fait d'une sensation d'adhérence causée par leur application. C'est pourquoi, dans ce contexte, beaucoup de patients préfèrent utiliser de l'eau pour améliorer leur sécheresse.

Mesures préventives

Dans un premier temps, le patient devra être informé des substances susceptibles d'aggraver la sécheresse buccale afin d'adapter son mode de vie (consommation de caféine, d'alcool, de tabac, de certains médicaments cf tableau 2). L'alimentation devra limiter les apports acides ; si l'alimentation solide est délicate, les plats en sauce pourront être favorisés. De plus, une hydratation tout au long de la journée est préconisée (1,5 L/jour).

Dans un second temps, le patient devra être informé des conséquences possibles de la sécheresse buccale sur la sphère orale, à savoir le risque accru de lésions carieuses, de candidose et d'altération des muqueuses et du parodonte, afin qu'il instaure des mesures préventives quotidiennes. L'éducation thérapeutique passera par la recommandation d'un brossage fluoré biquotidien, l'utilisation de brossettes interdentaires et le bon nettoyage des prothèses amovibles si le patient en est porteur, ainsi que des bains de bouche au bicarbonate de sodium.

Il est classiquement recommandé un suivi odontologique tous les 6 mois, qui pourra être adapté par le dentiste à l'état buccal du patient

En cas de candidose oro-pharyngée, des antifongiques locaux (Fungizone®) ou systémiques (Triflucan®) devront être prescrits.

Fluoroprophylaxie

La fluoroprophylaxie est primordiale dans la prévention des lésions carieuses induite par l'hyposialie.

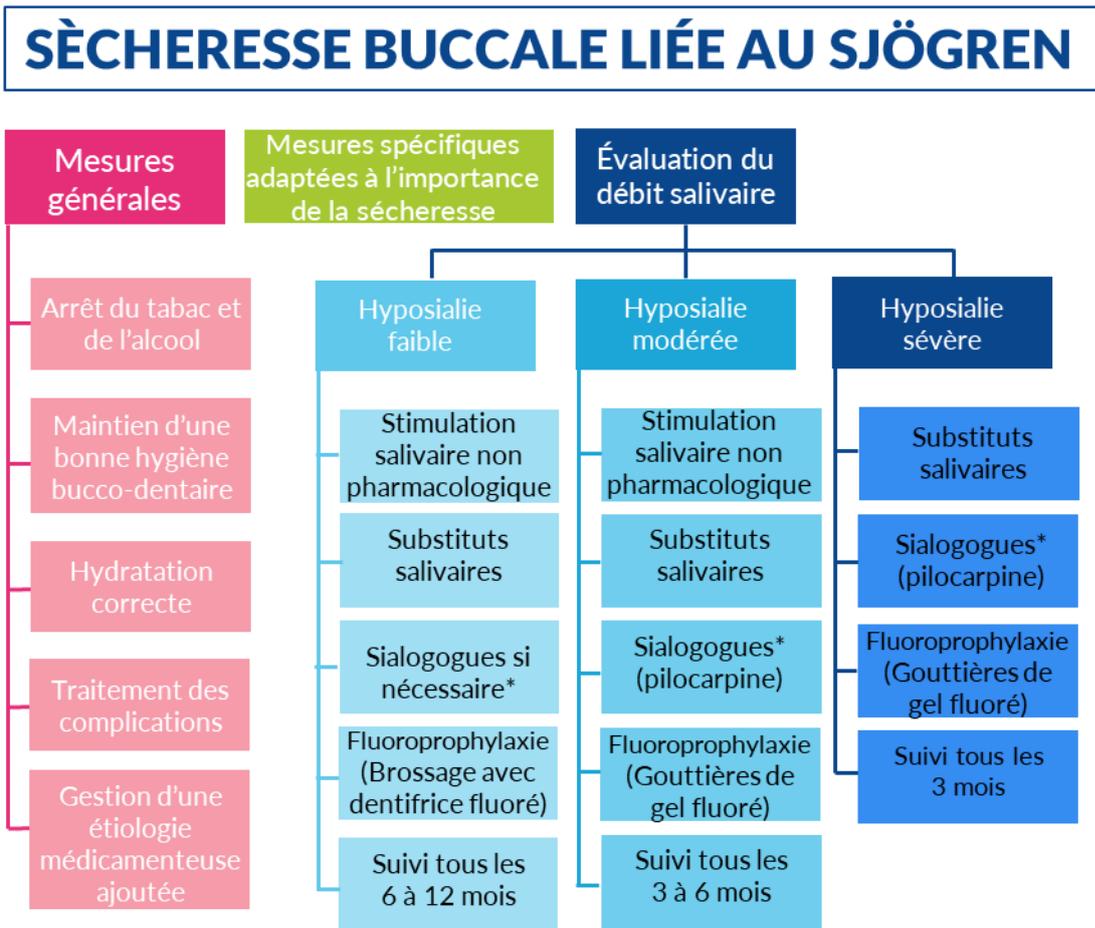
En cas d'hyposialie faible, un brossage biquotidien est réalisé avec un dentifrice à forte teneur en fluor (exemple : Fluocaril bi-fluoré 250 mg ou 2500 ppm®).

En cas d'hyposialie modérée à sévère, une application de gel fluoré à 20 000 ppm de fluorure (Fluogel 2000 ®) dans une gouttière durant 5 minutes quotidiennement est préconisée en complément d'un brossage avec un dentifrice fluoré. En cas d'intolérance des gouttières, le chirurgien-dentiste peut réaliser une fluoration au fauteuil tous les 3 à 6 mois à l'aide de topiques fluorés comme le Duraphat® contenant 5 % de fluorure de sodium soit 22600 ppm ou le Fluor Protector® contenant 1,5 % de fluorure soit 7700 ppm.

Position vis-à-vis des implants

La présence d'un SSj n'est pas une contre-indication à la pose d'implants. Ce traitement est souvent utile pour la qualité de vie des patients et n'expose pas à plus d'effets secondaires que dans la population générale. Vue l'importance de ce traitement pour les patients, une prise en charge par la sécurité sociale serait nécessaire.

Figure 11. Arbre décisionnel de prise en charge de la sécheresse buccale



* La pilocarpine est le sialogogue de choix en raison de son efficacité supérieure et démontrée. Cependant, chez les patients intolérants ou qui ne répondent pas aux agents muscariniques, on peut proposer d'autres sécrétagogues (anétholtrithione ou bromhénine ou N-acétylcystéine). Ceux-ci ont l'avantage d'être bien tolérés mais leur efficacité reste très limitée.

4.3.1.2 Sécheresse oculaire

Tout patient présentant un SSj doit bénéficier d'une évaluation ophtalmologique pour évaluer l'importance de l'atteinte ophtalmique. Il n'y a en effet pas de corrélation entre l'importance des symptômes de sécheresse oculaire perçue et la gravité de l'atteinte ophtalmologique objective. L'objectif est de détecter les formes sévères de kérato-conjonctivite. Différents scores sont utilisés par les ophtalmologistes pour définir la sévérité de la conjonctivite. Pour le score OSS, un score ≥ 5 est sévère ; pour le score OSDI, un score ≥ 33 est considéré comme sévère ; un score d'OXFORD ≥ 3 est considéré comme sévère.

Les traitements disponibles pour la prise en charge de la sécheresse oculaire et leurs indications sont résumés dans la figure 12.

La prise en charge thérapeutique de la sécheresse oculaire comporte en première ligne des larmes artificielles et des collyres lubrifiants.

Il faut impérativement privilégier les collyres sans conservateur, ceux-ci étant irritants en cas de sécheresse oculaire. Les larmes artificielles peuvent être appliquées autant de fois que nécessaire pour soulager les symptômes. Il est recommandé de les associer à des gels lubrifiants plus épais, ayant une durée d'action plus longue. Ces gels comportent principalement des polymères ou des agents visqueux tels que la méthylcellulose ou l'acide hyaluronique. L'intérêt de ces gels est d'augmenter le temps pendant lequel les collyres restent sur la surface oculaire et donc d'avoir un effet rémanent pour réduire la fréquence à laquelle les patients doivent remettre des collyres. Une vision floue peut être observée immédiatement après l'application mais celle-ci s'estompe progressivement, et d'autant plus rapidement que le collyre est moins visqueux. Ces collyres s'appliquent en général plusieurs fois/jour mais la fréquence peut être adaptée en fonction des symptômes.

Il est également recommandé pour tous les patients d'effectuer des massages palpébraux de façon régulière pour éviter l'obstruction des glandes de Meibomius qui produisent une substance huileuse stabilisant le film lacrymal. En effet leur obstruction chronique s'accompagne de leur involution progressive et de risque d'épisodes inflammatoires (blépharite).

Prise en charge de la kérato-conjonctivite sévère

La kérato-conjonctivite sévère doit être prise en charge en milieu hospitalier ophtalmologique avec un suivi régulier pour une adaptation des traitements.

Collyres de corticoïdes

Les collyres de corticoïdes peuvent être utilisés sur des durées brèves, maximum 2 à 4 semaines du fait de leur risque d'effets secondaires, notamment de glaucome cortisonique. Ces traitements sont généralement utilisés dans les formes sévères au début du traitement dans le but de diminuer l'inflammation et de pouvoir introduire les traitements par collyres de ciclosporine qui peuvent être mal tolérés lorsque la surface oculaire est très inflammatoire. Ce collyre relève d'une prescription de spécialistes.

Collyres de ciclosporine

Dans les formes sévères de kérato-conjonctivite ne répondant pas aux courtes cures de corticoïdes, le traitement par ciclosporine collyre est proposé. Il est proposé par les pharmacies hospitalières en préparation magistrale remboursable pour les petites concentrations (0,05 à 0,1 %) et en ATU pour la ciclosporine à 2 % (Ciclograft - laboratoire Kol). Ce collyre relève d'une prescription de spécialistes. L'Ikervis n'est plus commercialisé en France.

A noter que les collyres à base de tacrolimus commencent à être disponibles dans certains centres hospitaliers spécialisés dans les pathologies de la surface oculaire et peuvent être proposés en cas d'échec des collyres à la ciclosporine.

Les bouchons méatiques

Les bouchons méatiques (souvent improprement appelés « clous » méatiques) sont des petits dispositifs destinés à l'occlusion des points lacrymaux, temporaires ou permanents. Leur objectif est d'obstruer les canaux lacrymaux afin d'éviter l'évacuation du film lacrymal et le maintien de celui-ci au niveau de l'œil.

Ils sont posés par les ophtalmologistes et permettent très fréquemment d'avoir un soulagement et une amélioration des symptômes. Ils sont généralement bien tolérés. Ils doivent être considérés comme une thérapie à part entière dans la prise en charge de la sécheresse ophtalmologique.

Collyres de sérum autologue

Dans les formes de kérato-conjonctivite réfractaires aux thérapeutiques précédentes, l'application de collyres au sérum autologue a été proposée avec une certaine efficacité. Toutefois, cette mesure reste un traitement de secours étant donné les difficultés de préparation, la nécessité de garder ces collyres au frais et le potentiel risque de contamination rendant leur durée de conservation relativement brève.

Lentilles protectrices et verres scléaux

Dans les atteintes les plus sévères, les lentilles scléales et mini-scléales sont des thérapeutiques permettant une protection mécanique et la constitution d'un réservoir de larmes. Elles nécessitent une adaptation sur mesure, parfois longue et complexe, en milieu spécialisé.

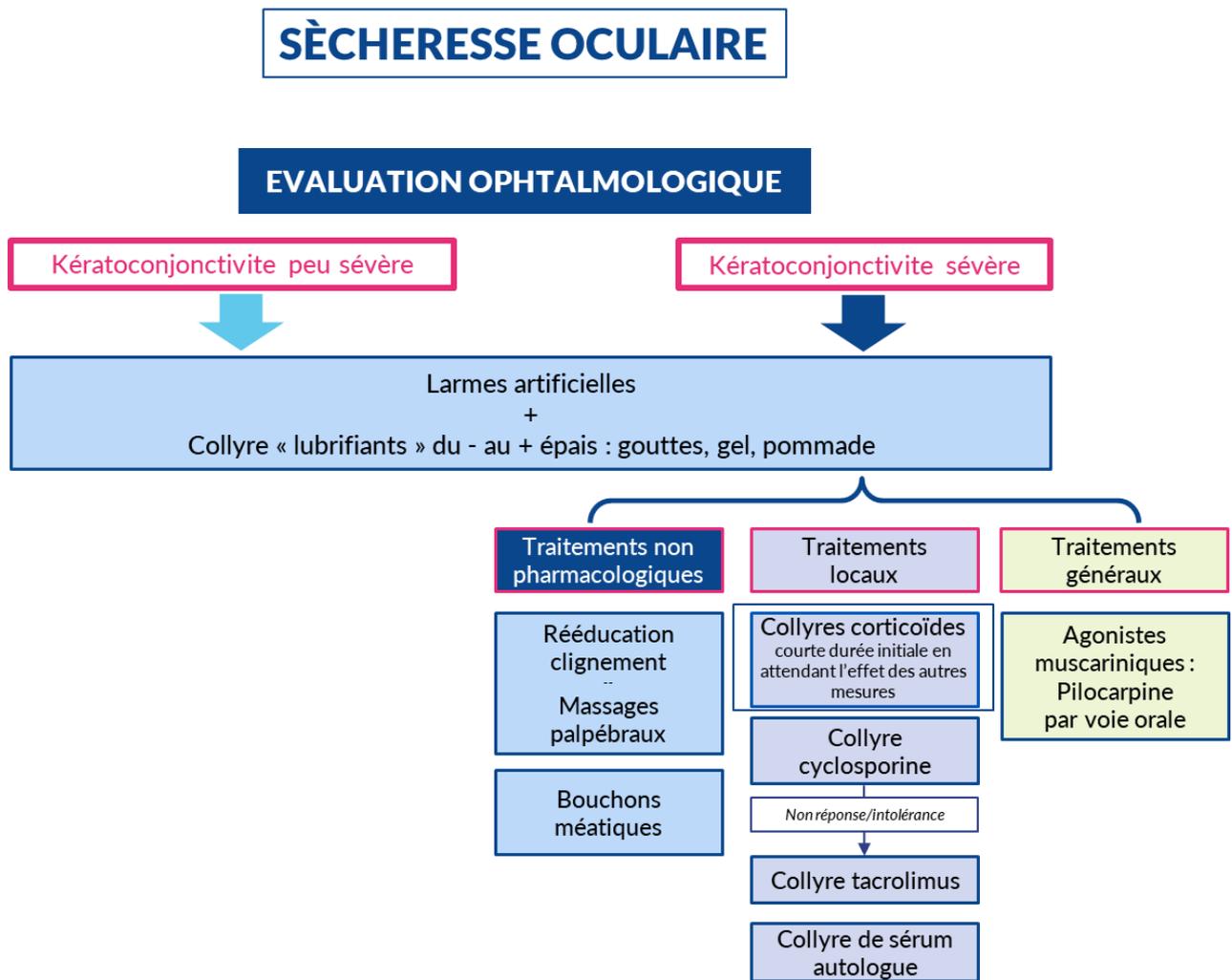
Autres thérapeutiques alternatives

L'utilisation d'agonistes muscariniques, tels que la pilocarpine, a été évaluée dans la sécheresse ophtalmologique au même titre que la sécheresse buccale. Certaines études montrent un effet bénéfique de ce traitement. En pratique, il semble que celui-ci soit

moins que ce qui peut être observé pour la sécheresse buccale. Les modalités de prescription et l'introduction progressive de la pilocarpine restent les mêmes que pour la sécheresse buccale.

Les traitements anti-oxydants par voie orale qui ont pu être proposés n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

Figure 12. Arbre décisionnel de prise en charge de la sécheresse oculaire



4.3.1.3 Prise en charge gynécologique de la sécheresse vaginale

Le SSj peut se manifester sous la forme d'une sécheresse vaginale. Ce symptôme est rarement isolé dans la maladie mais il peut apparaître très tôt, voire plus rarement, être le symptôme d'entrée dans la maladie. Souvent négligé car pas toujours attribué à la maladie, il s'installe de façon insidieuse et s'aggrave dans le temps, notamment à la ménopause et après celle-ci.

La vulve et le vagin sont tapissés de muqueuses fines et richement innervées et vascularisées. Ces muqueuses comportent des glandes et tissus glandulaires excréteurs qui assurent la lubrification du vagin et de la vulve. Ainsi hydratés ces tissus tolèrent frottements, toilette et rapports sexuels. Ils sont sous influence hormonale et leur bonne trophicité (souplesse, hydratation, tolérance) varie en fonction des cycles et de l'âge. Une grossesse, une contraception vaginale, une radiothérapie, peuvent aussi altérer leur équilibre.

Dans le syndrome sec, les tissus vulvaires et à moindre degré vaginaux peuvent être le siège d'infiltrats lymphoïdes retrouvés dans le SSj et perdent alors leur capacité à lubrifier.

La « sécheresse vaginale » est un terme général qui peut se traduire par plusieurs types de désagréments :

- Un prurit ou des démangeaisons vulvaires inconstantes ou parfois très pénibles, permanentes. Ceci donne alors lieu à des lésions de grattages qui viennent encore aggraver la sécheresse.
- Des brûlures vulvaires d'intensité variable qui se manifestent surtout lors des contacts : lors de la toilette, des rapports sexuels ou lors de la miction lorsque les urines s'écoulent sur les muqueuses.
- Une dyspareunie : c'est-à-dire un inconfort et/ou des douleurs d'intensité variable lors des rapports sexuels, dès la pénétration ou parfois seulement en fin de rapport. Lorsque la sécheresse est majeure elle peut entraîner un vaginisme, c'est-à-dire que la pénétration devient alors impossible.

Souvent latents, ces désagréments s'aggravent lors de l'installation de la ménopause, la carence ostrogénique entraînant une chute de la lubrification.

Ces symptômes viennent s'ajouter à la fatigue directement liée à la maladie et aux signes anxio-dépressifs parfois déjà présents créant alors un cercle vicieux qui tend à dégrader la confiance en soi et altérer les relations amoureuses. A ce titre, il a été démontré qu'ils avaient un impact très négatif sur la qualité de vie.

[Orientation de la patiente](#)

Il est important d'aborder le sujet avec la patiente et de l'orienter idéalement vers un gynécologue afin de réaliser un examen approprié. Les équipes qui travaillent en multidisciplinarité pourront adresser leurs patientes à un gynécologue qui dédiera le temps nécessaire à la consultation, incluant l'ensemble des données de la maladie. Cette approche permet de prendre en compte âge, ancienneté de la maladie, impact sur la qualité de vie, sexualité, traitement en cours, pour une réponse la plus personnalisée possible.

Le syndrome sec vulvo-vaginal du SSj n'augmente pas les risques d'infection génitale ni des cancers génitaux. Toutefois, le dépistage systématique du cancer du col de l'utérus reste recommandé comme pour toute femme, selon les mêmes protocoles. Il est préférable d'effectuer cet examen avec un gynécologue qui proposera la meilleure façon d'effectuer ce dépistage en tenant compte de cette sécheresse et après une préparation appropriée.

La prise en charge thérapeutique des troubles liés à la sécheresse vaginale

Règles d'hygiène simples :

- Il est fortement conseillé d'arrêter le tabac qui a un effet propre négatif sur la microcirculation sanguine de toutes les muqueuses,
- Eviter les réflexes d'« hyper-hygiène » et l'utilisation de produits irritants : une à deux toilettes par jour suffisent, éviter l'utilisation de lingettes (ou lingettes à l'eau), de gels ou crèmes intimes,
- Utiliser pour la toilette un agent doux ou un pain de savon surgras qui préserve le film naturel de sébum,
- Prendre le temps du rinçage soigneux et surtout du séchage avec un linge sec en tamponnant sans frotter,
- Utiliser du linge de corps en coton ou tissus respirant et des vêtements peu serrés. En cas de port de protège-slips, les choisir en coton et les changer dès qu'ils sont humides,
- Eviter les sports irritants pour les muqueuses : natation en piscine, vélo,
- Une alimentation régulière et saine favorisant un transit régulier est propice à une bonne colonisation de la flore anale et par conséquent vaginale.

Les traitements spécifiques

Selon l'importance de la sécheresse et les manifestations secondaires, variables d'une femme à l'autre, on proposera dans un premier temps des traitements visant à améliorer l'hydratation et la tolérance des tissus vulvaires et vaginaux. L'objectif est de redonner un confort quotidien et de permettre d'envisager une vie sexuelle sans crainte.

Révision d'une contraception hormonale trop frénatrice sur l'ovaire et majorant la sécheresse. Le SSj ne contre-indique pas la prescription d'un traitement hormonal substitutif à la ménopause qui peut améliorer l'imprégnation œstrogénique et au contraire diminuer ou prévenir la sécheresse vaginale œstrogénique. Une alternative au THM peut être l'utilisation d'ovule œstrogénique.

Les crèmes ou ovules à l'acide hyaluronique, ou au collagène marin, les lubrifiants, selon des protocoles adaptés et personnalisés donnent de bons résultats chez les patientes assidues (ex : 1 ovule d'acide hyaluronique / jour pendant 2 semaine puis au moins 1

ovule / semaine ensuite). Des techniques de remodelage vaginal par laser se développent et pourraient être un recours thérapeutique dans les sécheresses vaginales très sévères.

4.3.2 Prise en charge de la douleur

Une évaluation de l'origine de la douleur est nécessaire pour adapter la prise en charge de celle-ci. Il faut distinguer 2 situations : les tableaux douloureux diffus chroniques, proches de la fibromyalgie, et les arthralgies inflammatoires. En cas d'arthralgies inflammatoires, celles-ci doivent être pris en charge de façon adaptée (voir le chapitre sur les atteintes systémiques).

Dans les tableaux douloureux diffus chroniques ou de type fibromyalgie qui peuvent être associés à un SSj auto-immun avéré, il n'y a pas lieu d'introduire de corticothérapie, d'hydroxychloroquine ou de traitement immunomodulateur. Dans certains cas, ces tableaux pourraient être dus à une neuropathie des petites fibres. La prise en charge de la douleur doit reposer d'abord sur des traitements non pharmacologiques, avec en particulier le maintien d'une activité physique adaptée et thérapie cognitive et comportementale. La prise en charge médicamenteuse de ces syndromes douloureux diffus doit éviter l'utilisation d'AINS, de corticoïdes et de morphiniques.

Le traitement antalgique doit reposer préférentiellement sur des antalgiques de niveau 1 en privilégiant le paracétamol. Il n'y a pas de preuve d'une efficacité supérieure des traitements antalgiques de niveau 2 (tramadol, codéine ...) qui peuvent aggraver le syndrome sec et être à l'origine de dépendance ou d'hyperalgie paradoxale. Cependant, Les traitements des douleurs neuropathiques type Gabapentine, Prégabaline, duloxétine ou Amitriptyline peuvent être proposés en prenant en compte le rapport bénéfice/risque et le risque d'aggravation de la sécheresse connu avec ces médicaments.

4.3.3 Prise en charge des atteintes systémiques

Il faut rappeler que les formes du sujet jeune, sont souvent plus systémiques et plus sévères et justifient donc une surveillance plus étroite et prolongée.

Il est important de préciser qu'à ce jour aucun médicament n'a l'AMM dans le SSj. Ainsi tous les médicaments cités dans ce PNDS sont utilisés hors AMM. En dehors du rituximab dans les vascularites cryoglobulinémiques, aucun essai contrôlé randomisé n'a permis de valider une option thérapeutique dans les manifestations systémiques du SSj. Mais de nombreux essais sont conduits et les données pourront varier rapidement. Il est donc primordial de faire appel à un avis d'expert en cas de doute quant au traitement d'une atteinte systémique et de ne pas hésiter à proposer aux patients d'être inclus dans les essais thérapeutiques en cours ou à venir.

Les recommandations du PNDS s'appuient donc sur des avis d'experts et des séries rétrospectives. Comme indiqué plus haut, le choix du traitement sera basé sur une discussion collégiale et multidisciplinaire qui prendra en compte le type d'atteinte systémique et sa sévérité. La sévérité de l'atteinte peut être appréciée en tenant compte des grades faible/modéré/sévère décrits dans l'ESSDAI. Le recours aux centres de référence et/ou de compétence pour guider la stratégie thérapeutique dans les formes sévères ou rebelles est fortement conseillé.

4.3.3.1 Modalités thérapeutiques

Place de la corticothérapie

Compte tenu de sa toxicité probable au long cours, la corticothérapie ne doit pas être utilisée comme traitement de fond au cours du SSj ou comme traitement du syndrome polyalgique. En revanche, elle peut être instaurée à l'occasion d'une poussée systémique et dans cette situation un objectif de sevrage doit être programmé. Dans la majorité des atteintes sévères, le seuil de 5 mg/j d'équivalent prednisone à 3 mois de l'instauration est raisonnable et aide à guider la décroissance.

Traitements immunomodulateurs conventionnels

Hydroxychloroquine

De nombreuses études rétrospectives ou ouvertes ont suggéré un intérêt possible de l'hydroxychloroquine chez les patients ayant des douleurs articulaires, ou un purpura hypergammaglobulinémique. Cependant, un essai randomisé en cross-over et un essai randomisé en double aveugle contre placebo n'ont pas montré d'amélioration significative des douleurs du syndrome polyalgique. Il n'y a aucun argument pour proposer l'HCQ pour améliorer la sécheresse ou la fatigue.

L'expérience clinique et l'expérience du lupus systémique conduisent parfois à proposer de l'hydroxychloroquine en cas de douleurs articulaires inflammatoires ou de polyarthrite.

Enfin, les études contrôlées ont démontré une diminution de l'hypergammaglobulinémie avec l'HCQ. Cette hypergammaglobulinémie peut être associée au purpura vasculaire. Ainsi, l'HCQ peut être proposé dans cette complication cutanée associée à une hypergammaglobulinémie.

On rappelle qu'il faut éviter d'utiliser des doses supérieures à 6,5 mg/kg/j de manière prolongée et qu'un dosage de l'hydroxychloroquinémie peut être réalisé ([cf fiches CRI-FAI²R](#)).

Méthotrexate

Ce traitement n'a pas été évalué dans un essai randomisé contrôlé. En pratique courante, le méthotrexate est utilisé chez les patients ayant des arthralgies d'horaire

inflammatoire ou une polyarthrite réfractaire à l'hydroxychloroquine. Il est également utilisé dans le traitement des myosites

Leflunomide

Jusqu'à la publication d'un essai clinique randomisé récent, l'usage du leflunomide était restreint aux patients ayant des arthralgies d'horaire inflammatoire ou une polyarthrite réfractaire au traitement par hydroxychloroquine et méthotrexate (ou ayant des contre-indications à ces traitements). Un essai contrôlé récent de l'association leflunomide et hydroxychloroquine, évaluée en double aveugle versus placebo chez 21 patients, a montré une diminution significative du score ESSDAI. L'intérêt du leflunomide associé à l'hydroxychloroquine doit être confirmé dans un large essai européen.

Azathioprine, mycophenolate mofetil

Ces traitements n'ont pas été évalués dans des essais contrôlés au cours du SSj. Ils peuvent être discutés en traitement d'épargne cortisonique des pneumopathies interstitielles diffuses, des cytopénies auto-immunes, des myosites, des multinévrites dans le cadre des vascularites compliquant le SSj.

On rappellera que le mycophenolate mofetil est un médicament tératogène et doit donc être utilisé avec précaution chez la femme en âge de procréer.

Cyclophosphamide

Ce traitement n'a pas été évalué par un essai contrôlé dans le SSj. Il s'agit d'un traitement d'induction des complications systémiques sévères, menaçant le pronostic vital (par exemple : myélites, méningo-encéphalite, myocardites, formes réfractaires de multinévrite, d'atteinte glomérulaire, ou pneumopathie interstitielle diffuse sévère), ou des formes réfractaires de la maladie (vascularite cryoglobulinémique réfractaire aux traitements ciblant le lymphocyte B).

Immunoglobulines intraveineuses

En dehors d'exceptionnelles cytopénies sévères, des polyradiculonévrites chroniques, des ganglionopathies très invalidantes, ou de myosites réfractaires ou très sévères (troubles de la déglutition), il n'y a pas d'indication de traitement du SSj par immunoglobulines intraveineuses. Ce traitement est en cours d'évaluation au cours des neuropathies axonales sensitives ou des neuropathies à petites fibres (NPF) (essai TINISS en cours, essai dans les NPF à venir).

Traitements ciblés

Lors de l'utilisation de molécules ciblées hors AMM, à l'exception du Rituximab, il est conseillé d'inclure les patients dans le registre national observationnel TATA (TARgeted Therapies in Auto-immune diseases), dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la

tolérance de ces molécules dans les maladies auto-immunes réfractaires aux traitements conventionnels.

Traitements anti-TNF

Deux essais contrôlés versus placebo ont montré l'absence d'efficacité des anti-TNF, qui ne sont donc pas indiqués dans le SSj. De plus, les souris transgéniques BAFF (cytokine qui est augmentée dans SSj) ont un risque augmenté de survenue de lymphome quand elles sont invalidées pour le TNF ou traitées par anti-TNF.

Traitements ciblant le lymphocyte B

Aucun des 4 essais randomisés testant le rituximab n'a évalué l'amélioration des atteintes systémiques en critère principal. Les 2 essais cliniques qui l'ont évalué en critère secondaire n'ont pas montré d'amélioration significative. Cependant, ces essais ont surtout inclus des patients avec une atteinte systémique modérée ou absente. Des données rétrospectives et de registres suggèrent l'intérêt du rituximab dans les vascularites cryoglobulinémiques, les cytopénies auto-immunes, les myélites, certaines myosites, certaines néphropathies interstitielles, et certaines pneumopathies interstitielles diffuses.

En 2021, compte-tenu de l'efficacité du rituximab dans les vascularites cryoglobulinémiques de manière générale (dans les formes liées ou non au SSj, cf [PNDS vascularites cryoglobulinémiques](#)), du rôle pathogène du lymphocyte B dans les cryoglobulinémies, le rituximab est le traitement de première intention des vascularites cryoglobulinémiques compliquant le SSj. Il faut toutefois prévenir les patients d'un risque possiblement accru de maladie sérique lié à une immunisation anti-RTX plus fréquentes dans les maladies auto-immunes systémiques que dans la PR.

Le blocage de manière générale de la voie des lymphocytes B restant une cible dans le SSj (en lien avec sa physiopathologie), d'autres traitements anti-B sont discutés : le belimumab, anticorps monoclonal anti-BAFF, ou l'obinutuzumab, anticorps anti-CD20 plus déplétant que le RTX). Ils peuvent être proposés en cas d'intolérance, d'immunisation ou d'inefficacité du rituximab (et avec inclusion dans le registre TATA). Concernant le belimumab, dans les complications systémiques du SSj autres que les cryoglobulinémies, il n'a fait l'objet que d'une évaluation dans un essai et plus récemment dans un essai contrôlé évaluant l'intérêt de l'association rituximab et belimumab et du belimumab seul. Les résultats présentés au congrès EULAR 2021 montrent des résultats encourageants de l'association RTX/belimumab ou belimumab seul. Cependant, à ce jour, la prescription du belimumab doit être faite principalement lors d'essais cliniques (essai en cours dans les vascularites cryoglobulinémiques), ou réservée à certaines formes systémiques réfractaires, après avis d'un centre de référence (avec inclusion dans le registre TATA).

Le ianalumab, anticorps monoclonal ciblant le récepteur de BAFF (non disponible au moment de la rédaction du PNDS), qui a également un effet de déplétion des lymphocytes B, a montré au cours d'un essai clinique randomisé versus placebo de phase II une diminution significative de l'ESSDAI, qui doit être confirmée dans un essai de phase III.

L'iscalimab, anticorps monoclonal ciblant le CD40 (non disponible au moment de la rédaction du PNDS), qui inhibe l'activation du lymphocytes B par le CD40, a montré au cours d'un essai clinique randomisé versus placebo de phase II une diminution significative de l'ESSDAI, qui doit être confirmée dans un essai de phase III. D'autres traitements ciblant soit CD40 soit CD40L sont en cours d'évaluation.

La mise à jour du calendrier vaccinal et les vaccinations recommandées sous immunosuppresseurs (grippe, pneumocoque, covid) doit être anticipée avant la mise sous traitement, du fait de l'impact négatif sur la réponse vaccinale.

Anakinra

L'effet sur l'activité systémique de l'inhibition de l'IL-1 beta n'a pas été évalué au cours d'un essai clinique (un essai clinique, ayant inclus 26 patients a évalué son effet sur la fatigue qui était négatif). Il n'y a donc pas d'indication à traiter les patients atteints de SSj par anakinra.

Abatacept

Deux essais contrôlés ont montré l'absence d'efficacité du CTLA4-Ig, inhibiteur de la costimulation lymphocytaire T, sur les complications systémiques de la maladie. Cependant, il a été montré une diminution des signes biologiques d'activité de la maladie comme le taux des IgG et du facteur rhumatoïde et une ré-analyse de ces essais avec un critère d'évaluation différent (CRESS) montre un possible bénéfice. Cependant, ces résultats sont insuffisants pour proposer un traitement par abatacept dans le Sjogren, sauf dans certaines formes systémiques réfractaires aux traitements anti-lymphocytes B et après avis d'un centre de référence (avec inclusion dans le registre TATA).

Tocilizumab

Un essai contrôlé récent a montré l'absence d'efficacité de l'inhibition du récepteur de l'IL-6 sur les complications systémiques de la maladie. Il n'y a donc pas d'indication à traiter les patients atteints de SSj par tocilizumab.

Anti-IL12/23, anti-IL17

Aucun essai contrôlé n'a évalué l'effet des anti-IL12/23 ou des anti-IL17 au cours du SSj. Il n'y a donc pas d'indication à traiter les patients atteints de SSj par ces traitements ciblés.

Inhibiteurs de kinases

De nombreux essais sont en cours pour évaluer l'intérêt des inhibiteurs de JAK/STAT ou de BTK. Hors essai clinique et hors complications systémiques particulièrement réfractaires (inclusion dans le registre TATA), il n'y a pas d'indication de traitement à l'heure actuelle par inhibiteurs de kinase en dehors du nintedanib, qui est une triple anti-tyrosine kinase ciblant le PDGFR, le VEGFR et le FGFR, qui est un anti-fibrosant développé dans le chapitre ci-dessous.

Autres traitements

Traitements anti-fibrosants pour le traitement des pneumopathies interstitielles

Au moment de la rédaction du PNDS, deux médicaments anti-fibrosants, la pirfénidone et le nintedanib sont approuvés pour le traitement des fibroses pulmonaires idiopathiques. Le nintedanib a montré une diminution significative mais très modérée du déclin fonctionnel (capacité vitale forcée, CVF) dans les pneumopathies fibrosantes progressives hors fibrose pulmonaire idiopathique incluant des patients présentant une connectivite. La progression de la maladie était caractérisée par l'association d'une diminution de la CVF, d'une aggravation des symptômes, ou d'une aggravation des signes scanographiques de fibrose dans les 24 mois précédents. Cet essai clinique a surtout inclus des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde ou une sclérodermie systémique. Une étude allemande de moindre effectif a également montré le bénéfice de la pirfenidone dans les pneumopathies fibrosantes progressives. Etant donné que la physiopathologie de l'atteinte pulmonaire interstitielle de la sclérodermie partage certains points communs avec le SSj, et dans l'attente de données spécifiques concernant le SSj, l'indication de ce type de traitement, seul ou en association avec un traitement immunomodulateur, peut être discutée avec des pneumologues experts des centres de référence et centres de compétence maladies rares en cas de progression de la PID. Le recueil de l'efficacité et de la tolérance du traitement dans le registre TATA est utile.

4.3.3.2 Les traitements des différentes manifestations

4.3.3.2.1 Manifestations articulaires

En cas d'arthralgies inflammatoires, les AINS peuvent être proposés en 1^{ère} intention et en l'absence de contre-indication. En cas de réponse insuffisante, un traitement de fond par hydroxychloroquine (HCQ) peut être instauré à la posologie de 400 mg/jour sans dépasser 6.5 mg/kg. Cette recommandation s'appuie sur un avis d'experts. Il n'existe pas d'étude contrôlée évaluant l'HCQ spécifiquement dans l'atteinte articulaire du SSj. Comme évoqué plus haut, il existe un essai négatif évaluant l'HCQ dans le SSj mais cet essai a pour critère principal l'amélioration des symptômes douleurs, fatigue, sécheresse.

En cas de synovites objectivées, là encore les AINS peuvent être proposés à visée symptomatique. En cas d'échec, une corticothérapie à faible posologie (0,3 mg/kg/j) peut être instituée avec un objectif de sevrage rapide. Dans tous les cas, il est légitime d'associer d'emblée un traitement de fond :

- HCQ en 1^{ère} intention
- Si échec : méthotrexate en suivant les posologies indiquées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et leflunomide en cas d'intolérance.
- En cas d'atteintes résistantes à ces 2 premières lignes, un traitement par DMARD biologique peut se discuter. Le rituximab est le traitement pour lequel il existe un relatif consensus d'experts : malgré l'absence de preuve d'efficacité dans la littérature, il existe des données en faveur de son efficacité dans les atteintes articulaires. Ces données sont issues de registre, notamment le registre français AIR et de séries rétrospectives. Là encore, aucune étude contrôlée n'a démontré l'efficacité de ce traitement au cours du SSj. Le schéma posologique proposé est celui de la PR à savoir 1000 mg J1 - J15.

4.3.3.2 Manifestations glandulaires

En cas de gonflement des glandes salivaires, une corticothérapie de 0,3 à 0,5 mg/kg/j pendant 3 à 5 jours peut être proposée associée aux mesures symptomatiques types massages parotidiens. Les massages sont à poursuivre ensuite au long cours pour éviter les récurrences. Il conviendra de rechercher des signes de surinfection qui justifieraient d'une antibiothérapie associée. En cas d'atteinte sévère et récidivante ou persistante, un traitement par rituximab peut être discuté après avis auprès des centres de référence/compétence, après soigneuse évaluation du rapport bénéfice / risque et avoir éliminé un lymphome.

4.3.3.3 Vascularite cryoglobulinémique

Avec l'avènement du traitement curatif de l'hépatite C, le SSj est devenu la 1^{ère} cause de vascularite cryoglobulinémique mixte. Le RTX représente le traitement de première ligne en association dans les formes sévères avec les bolus de corticoïdes.

Le choix du schéma d'administration du RTX est sujet à débat. En effet, il a été décrit un risque d'aggravation post perfusion avec des fortes doses de RTX. Le mécanisme en jeu n'est pas clairement établi. Différentes hypothèses ont été proposées : relargage de cryoglobuline par apoptose des lymphocytes B ou activation de ces derniers, formation de complexes immuns RTX/CD20 reconnus par la cryoglobuline et favorisant sa précipitation. Les facteurs associés à cette complication sont l'existence d'une atteinte rénale ou d'une hémopathie B sous-jacente et un taux élevé de cryoglobuline. Ainsi, le schéma d'administration du RTX n'est pas un facteur identifié mais compte tenu des hypothèses mécanistiques, le schéma type hémopathie (375 mg/m² hebdomadaire, 4

semaines consécutives) plutôt qu'un schéma 1000 mg J1 et J15 peut se discuter chez les patients présentant l'un des 3 facteurs de risque sus-cités.

Le traitement par rituximab permet d'obtenir des rémissions parfois très prolongées, on ne propose donc pas de retraitement systématique mais un retraitement uniquement lors de la réapparition des signes cliniques.

En cas de formes réfractaires ou rapidement récidivantes après rituximab, l'association rituximab puis belimumab a été rapportée (essai thérapeutique en cours). Dans les formes les plus sévères, notamment en cas d'atteinte rénale sévère avec glomérulonéphrite rapidement progressive, les échanges plasmatiques et le cyclophosphamide peuvent également être envisagés.

Enfin, chez les patients ayant répondu initialement au rituximab, mais immunisés contre ce produit, on peut proposer d'autres traitements anti-Lymphocytes B (l'obinutuzumab), après discussion avec un centre de référence ou de compétence.

En cas de lymphome associé, une chimiothérapie associée au rituximab peut être indiquée (cf section lymphome).

4.3.3.2.4 Manifestations cutanées

La xérose cutanée est une manifestation fréquente au cours du SSj mais elle ne rentre pas dans le cadre des atteintes systémiques. Le traitement repose sur les émoullissants. Les manifestations cutanées systémiques du SSj sont diverses, les plus fréquentes étant l'érythème annulaire et le purpura, témoin d'une vascularite cutanée leucocytoclasique.

Le syndrome de Raynaud, quand il devient invalidant, nécessite un traitement symptomatique (protection contre le froid, inhibiteurs calciques...).

Comme indiqués dans les recommandations EULAR, en cas d'érythème annulaire limité ou de lésions de lupus cutané, un traitement par corticoïdes topiques peut être proposé en première intention puis un traitement par tacrolimus topique à 0,1 % (hors AMM). En cas de non-réponse ou d'atteinte diffuse, une corticothérapie systémique à faible posologie (< 0,2 mg/kg/j) associée à un traitement de fond par HCQ peut être proposé et en cas d'échec, un traitement par thalidomide en ATU peut se discuter. Cette proposition s'appuie sur l'avis d'experts et les données de la littérature concernant le lupus cutané.

L'apparition d'un purpura doit faire rechercher une vascularite cryoglobulinémique et son traitement suivra alors les recommandations proposées plus haut. En cas de purpura limité sans cryoglobulinémie, une courte corticothérapie peut être proposée. Sur la base de cas cliniques et de l'avis d'experts, l'HCQ peut être utilisé comme

traitement de fond en cas de purpura modéré, surtout en présence d'une hypergammaglobulinémie. Les bas de contention sont utiles quand le purpura est influencé par l'orthostatisme.

4.3.3.2.5 Atteinte musculaire

En cas d'atteinte musculaire inflammatoire objective c'est-à-dire avec élévation des CPK, anomalies EMG ou IRM, il conviendra d'éliminer une myosite à inclusion, dont l'association au SSj est privilégiée. Si ce diagnostic est écarté, une corticothérapie orale associée au méthotrexate sera proposée. En cas d'échec, on pourra proposer un traitement de fond par azathioprine ou MMF ou rituximab. Les IgIV peuvent être proposées dans les formes sévères ou réfractaires, le plus souvent transitoirement en attendant l'effet des traitements de fond.

4.3.3.2.6 Manifestations rénales

L'atteinte rénale au cours du SSj est particulièrement hétérogène et la prise en charge repose sur le type d'atteinte et sa sévérité. L'atteinte la plus fréquente est de loin la néphropathie tubulo-interstitielle (NTI) qui représente près de 75 % des atteintes rénales compliquant le SSj. Elles peuvent se manifester par des troubles ioniques sans altération franche du débit de filtration glomérulaire (DFG) comprenant : acidose métabolique hyperchlorémique, hypokaliémie, hypercalciurie (avec risque de lithiase et de néphrocalcinose) ou le plus souvent par une insuffisance rénale progressive avec protéinurie tubulaire de faible débit. Les atteintes glomérulaires sont beaucoup plus rares avec principalement des glomérulonéphrites membrano-prolifératives le plus souvent en lien avec une vascularite cryoglobulinémique (cf section dédiée). Dans les atteintes peu sévères avec NTI, c'est-à-dire sans baisse du DFG, seules des mesures symptomatiques peuvent être proposées, principalement la correction des troubles métaboliques avec supplémentation potassique et correction de l'acidose (par chlorure de potassium et bicarbonate de sodium) en cas de troubles peu sévère. En cas d'acidose tubulaire distale complète avec hypercalciurie, hypocitraturie et retentissement lithiasique, une exploration spécialisée est nécessaire avec traitement plus spécifique comme citrate de potassium (préparations magistrales le plus souvent, à manier avec prudence en cas d'insuffisance rénale) et de l'hypocitraturie en cas de lithiase notamment. Dans ces cas, l'inflammation interstitielle rénale peut être absente ou minime (symptômes liés à un anticorps dirigé contre des transporteurs tubulaires) et peut ne pas justifier d'exploration et/ou de corticothérapie. Toutefois, il ne faut pas méconnaître une NTI débutante avec infiltration tubulo-interstitielle et tubulite qui nécessiterait biopsie rénale et corticothérapie. Il est donc nécessaire chez ces patients avec NTI de suivre au minimum 2 à 3 fois par an le DFG et les troubles ioniques. Même dans les cas de troubles ioniques isolées, il est préférable de demander un suivi néphrologique : en effet, l'insuffisance rénale terminale bien que rare est progressive reste possible au cours des NTI.

Dans les NTI avec atteinte modérée à sévère, c'est-à-dire avec apparition d'une insuffisance rénale, une biopsie rénale est indispensable pour objectiver la NTI, son intensité et le type de l'infiltration lymphocytaire. Une corticothérapie systémique est proposée (0,5 à 1 mg/kg/j). A ce jour, l'intérêt de l'adjonction d'emblée d'un traitement immunosuppresseur n'est pas démontré, mais est conseillée à titre d'épargne cortisonique. Ce traitement immunosuppresseur associé sera soit le rituximab soit le MMF ou l'azathioprine et le choix pourra être guidé par le type majoritaire de l'infiltrat lymphocytaire (B ou T). En cas de forme réfractaire (cortico-résistante ou dépendante), le choix de la 2e ligne doit être discuté en RCP au sein des centres de référence/compétence.

En cas de GNMP, le traitement repose sur des bolus de corticoïdes associés à un traitement immunosuppresseur (RTX, cyclophosphamide). Les échanges plasmatiques peuvent être proposés dans les formes sévères ou réfractaires.

4.3.3.2.7 Manifestations broncho-pulmonaires

Là encore, le SSj est caractérisé par sa grande hétérogénéité. Il faut rappeler qu'une toux isolée ne constitue pas une manifestation systémique pulmonaire mais est souvent en lien avec une inflammation muqueuse bronchique qui est très fréquente. L'atteinte respiratoire doit donc être objectivée par des explorations fonctionnelles respiratoires et une TDM thoracique en coupes fines.

Les atteintes bronchiques et bronchiolaires compliquant le SSj peuvent être objectivées par un trouble ventilatoire obstructif et des images de dilatation des bronches, de piégeage aérique avec aspect en mosaïque. Des micronodules centro-lobulaires peuvent témoigner d'une bronchiolite cellulaire. Un test aux corticoïdes peut être proposé pour les bronchiolites cellulaires. Pour les atteintes bronchiques, les immunosuppresseurs sont inefficaces voire délétères en majorant le risque de complications infectieuses. Seul un traitement symptomatique par bronchodilatateur (éventuellement associés à des corticoïdes inhalés) est alors recommandé (Ramos-Casals et al. 2020). En cas de surinfections répétées liées à des bronchiectasies, on peut proposer un traitement par macrolides faible dose (érythromycine 500 mg/jour ou azithromycine, 250 à 500 mg/j, 3x/semaine) à visée à la fois anti-inflammatoire et anti-infectieuse. De rares formes de bronchiolites s'améliorant avec un traitement immunosuppresseur ont été décrites et peuvent faire discuter ce traitement avec un centre de référence ou de compétence.

La coexistence d'une atteinte parenchymateuse et d'une atteinte bronchique est volontiers rapportée au cours du SSj.

Une particularité du SGS est la présence assez fréquente d'images kystiques à paroi fine. La TDM peut montrer plusieurs lésions élémentaires, prédominant dans les bases pulmonaires : verre dépoli diffus, condensations, réticulations, nodules et images

kystiques. Le niveau de corrélation entre TDM et histologie est généralement assez bon. L'association de verre dépoli et de réticulations, prédominance basale constitue l'expression la plus habituelle en cas de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS). Les broncheectasies sont alors volontiers proximales et épargnent l'extrême périphérie du poumon tandis qu'elles sont plus souvent sous-pleurales au cours de la pneumopathie interstitielle commune dont la distribution est également basale bilatérale périphérique alliant réticulations, broncheectasies et images en rayon de miel, parfois décrit comme exubérant et aux quatre coins du poumon (the four corners sign).

Les PID rencontrées, par ordre de fréquence décroissante, sont : la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), la pneumopathie organisée (PO), la pneumopathie interstitielle commune (PIC), la pneumopathie interstitielle lymphoïde (PIL), le lymphome pulmonaire de type MALT, l'amylose et exceptionnellement la fibro-élastose pleuro-parenchymateuse. En plus de la caractérisation du type d'atteinte, il est essentiel de pouvoir statuer sur son évolutivité afin de prendre une décision thérapeutique adaptée.

Les PO, les PINS et les PIL sont généralement cortico-sensibles. La PIL diagnostiquée sur un aspect évocateur avec verre dépoli et kystes avec alvéolite lymphocytaire au LBA ou la pneumopathie organisée avec condensation alvéolaire nécessitent une confirmation histologique a fortiori si elles sont réfractaires aux corticoïdes afin de ne pas méconnaître une complication lymphomateuse ou une amylose.

En cas de PINS sévère (avec altération des EFR) ou évolutive (cf encadré 1), une corticothérapie test à la posologie de 0,5 mg/kg/j avec diminution rapide (objectif : 5 mg à 3 mois) peut être proposée avec réévaluation à 3 mois. Dans les formes les plus sévères ou dans un but d'épargne cortisonique, l'ajout d'un traitement immunosuppresseur pourra être proposé. Le MMF ou l'AZA est proposé en 1^{ère} intention. En cas d'échec, un traitement par RTX ou cyclophosphamide peut être envisagé.

Dans les PIC, on n'attend pas d'amélioration avec un traitement corticoïde mais un traitement immunosuppresseur peut être discuté au cas par cas pour éviter l'aggravation. Le nintedanib (molécule anti-fibrosante) a dorénavant une AMM pour le traitement des PID fibrosantes progressives, dont les PID fibrosantes associées au SSjj. Il existe également des données avec la pirfénidone. Les anti-fibrosants doivent donc être discutés chez un patient présentant une pneumopathie interstitielle fibrosante s'aggravant malgré les traitements.

La transplantation pulmonaire est une option thérapeutique à anticiper et préparer dans les formes sévères (CVF < 60 % ou DLCO < 40 %) ou évolutives de fibrose pulmonaire au cours du SGS, chez un sujet de moins de 65 ans, ayant une maladie par ailleurs contrôlée. Un premier contact avec une équipe de transplantation permet d'aborder la question avec le patient, de réaliser l'évaluation nécessaire et d'envisager en cas de détérioration respiratoire aiguë des thérapeutiques lourdes comme l'ECMO en bridge à la transplantation.

Enfin, en cas de lymphome et/ou d'amylose AA, le traitement sera adapté en fonction de la nature du clone lymphoïde ou plasmocytaire et de l'extension de la maladie.

Encadré 1. Les critères de progression (ou aggravation) de la pneumopathie interstitielle utilisés dans INBUILD¹

Dans les 24 mois qui précèdent l'évaluation, l'un de ces critères permettait de retenir la progression :

- Déclin relatif $\geq 10\%$ de la CVF exprimée en % de la valeur prédite (par exemple : la CVF diminue de 70% à 63% de la valeur prédite)
- Déclin relatif compris entre 5 et 10% de la CVF exprimée en % de la valeur prédite et Majoration des symptômes
- Déclin relatif compris entre 5 et 10% de la CVF exprimée en % de la valeur prédite et Aggravation du Scanner
- Majoration des symptômes et Aggravation du Scanner

Certains experts² proposent d'utiliser également le critère suivant :

- Déclin relatif compris entre 5 et 10% de la CVF exprimée en % de la valeur prédite et déclin relatif $\geq 10\%$ de la DLCO exprimée en % de la valeur prédite

Références :

1: Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beaty E, Rosenstock B, Quaresma M, Haeufel T, Goeldner RG, Schlenker-Herceg R, Brown KK; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 2019;381(18):1718-1727.

2: George PM, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M, Martinez FJ, Molyneaux PL, Renzoni EA, Richeldi L, Tomassetti S, Valenzuela C, Vancheri C, Varone F, Cottin V, Costabel U; Erice ILD working group. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. Lancet Respir Med. 2020;8(9):925-934.

Figure 13. Aspects tomodensitométriques observés chez des patients atteints de maladie de Sjögren :

- A : images en rayon de miel dans les deux lobes inférieurs réalisant un aspect de pneumopathie interstitielle commune (PIC) (en anglais : Usual Interstitial Pneumonia, UIP)
- B : aspect de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) fibrosante
- C : association de réticulations, verre dépoli et condensations évoquant un aspect de PINS avec pneumopathie organisée
- D : réticulations avec verre dépoli et épaissement des septas interlobulaires correspondant histologiquement à une pneumopathie interstitielle lymphoïde (PIL)

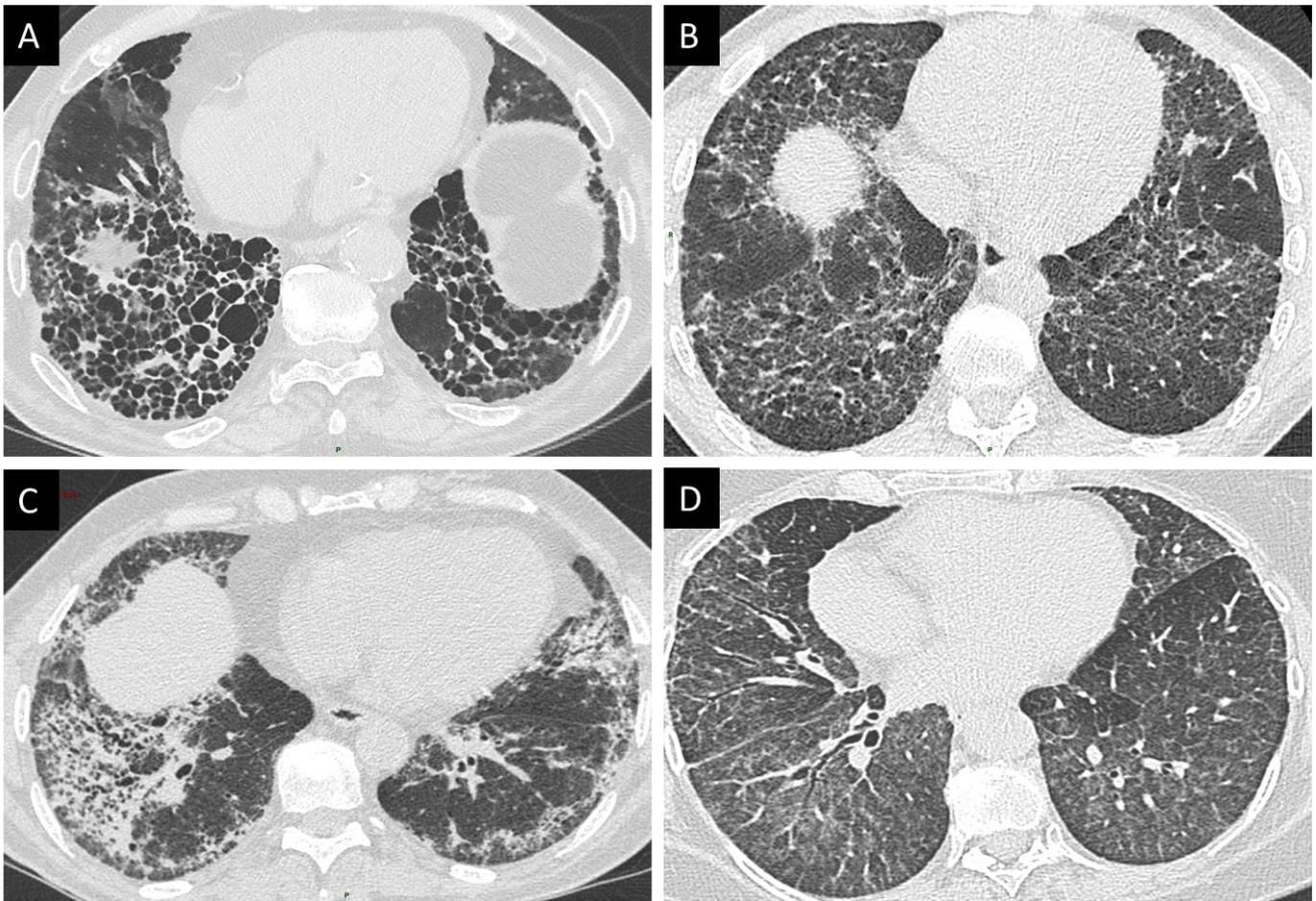


Figure 14 : A : Quelques kystes bien limités détectés sur un scanner réalisé pour un bilan de dyspnée chez une patiente présentant une maladie de Sjögren. B : Lésions kystiques étendues responsables d'une insuffisance respiratoire.



4.3.3.2.8 Manifestations neurologiques

Atteinte du système nerveux périphérique (SNP)

Comme discuté précédemment, le choix du traitement des atteintes du SNP compliquant le SS dépend du type d'atteinte, de sa sévérité et de son évolutivité.

Il faut là encore distinguer les atteintes en lien avec une vascularite cryoglobulinémique qui peut occasionner une mononeuropathie multiple mais aussi des polyneuropathies - le plus souvent avec atteinte motrice - longueur dépendante distales, douloureuses, ascendantes fréquemment de façon asymétrique. Le traitement est alors celui de la vascularite (cf partie dédiée).

Le 2nd cadre concerne les atteintes ne justifiant en 1^{ère} intention que d'un traitement symptomatique (traitement co-antalgique). On considère ici les polyneuropathies sensitives pures, la névralgie du trijumeau isolée et les neuropathies des petites fibres. Cette dernière qui s'accompagne d'un EMG normal doit être confirmée par la réalisation d'une biopsie cutanée. En cas de névralgie du trijumeau très invalidante, une corticothérapie à posologie moyenne, 0,2 à 0,3 mg/kg/j peut être proposée. En cas de polyneuropathie sensitive objectivement évolutive (EMG), un traitement par immunosuppresseur pourra être discuté en RCP au sein des centres de référence/compétence. Un essai comparant les IgIV au placebo est en cours dans les neuropathies sensitives ou sensitivo-motrices.

Enfin, le 3^e cadre concerne les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) et les ganglionopathies. Dans les PIDC en dehors du contexte spécifique du SS, il existe un essai randomisé contrôlé positif démontrant l'intérêt des IgIV mensuelles administrées à la dose de 2 g/kg en 4 jours, versus corticoïdes. Cet essai ainsi que des séries rétrospectives au cours du SS soutiennent le recours aux IgIV dans les PIDC du SS. Dans les ganglionopathies en revanche, les données de la littérature sont moins favorables aux recours aux IgIV. Sur la base de recommandations d'experts et des séries de cas, les alternatives dans les formes sévères sont une corticothérapie par bolus ou un traitement immunosuppresseur par MMF ou cyclophosphamide. Dans certaines formes de ganglionopathies associées à des auto-anticorps (non disponibles en routine), le rituximab peut être proposé. Etant donnée la gravité potentielle et le peu de littérature sur ce type de neuropathies, il est fortement conseillé de discuter le traitement de ces neuropathies au cas par cas en RCP au sein des centres de référence/compétence.

Des atteintes du système nerveux autonome peuvent être associées aux neuropathies du Sjögren mais restent relativement rares et ne font pas l'objet d'indications thérapeutiques spécifiques en dehors de leur prise en charge symptomatique.

Atteinte du système nerveux central (SNC)

L'atteinte du SNC est très rare au cours du SSj et de ce fait le grade de recommandations pour le traitement de ces différentes manifestations est faible. Il faut en 1^{er} lieu rechercher une authentique sclérose en plaque (SEP) qui peut être associée au SSj (à discuter en RCP multidisciplinaire). Quelquefois, l'atteinte est différente et on peut en distinguer 3 types :

- Atteinte de type pseudo-sclérose en plaques mais avec des atypies pour une SEP classique, avec anomalies de la substance blanche au niveau périventriculaire, juxta-cortical, sous-tentorial ou médullaire. Le traitement pourra suivre les recommandations de prise en charge des SEP classiques. A noter que l'option d'un traitement anti-CD20, dont l'efficacité est établie au cours de la SEP, paraît intéressante dans le contexte de SS, en particulier en présence d'autres atteintes systémiques du SS, et sera à discuter de manière pluridisciplinaire.
- Atteinte de type vascularite du SNC. Dans cette situation, le traitement repose sur l'administration de bolus de corticoïdes associés au cyclophosphamide.
- La Neuromyélie optique (NMO) ou son spectre (NMOSD/neuromyelitis optica spectrum disorders) qui est associée dans près de 30 % des cas à des maladies auto-immunes (myasthénie, lupus, SSj). Lors d'une présentation de type optico-médullaire (myélite ou névrite optique), voire d'une atteinte du tronc cérébral (relativement fréquente dans la NMOSD) chez un patient atteint de syndrome de Gougerot-Sjogren, le dosage des anticorps anti-AQP4 doit être systématique. Cependant, l'impact de ces associations de maladies auto-immunes est assez limité. En effet il n'y a pas réellement de molécules validées pour le traitement du SSj neurologique contrairement à la NMOSD pour laquelle plusieurs études de phase III avec des anticorps monoclonaux ont montré une excellente efficacité avec une réduction de 70 à 80 % du risque de rechutes. Ces molécules ont un mécanisme d'action différents : anti-CD20/CD19 pour le rituximab et l'inebilizumab, anti-IL6 récepteur pour le satralizumab et anti-complément pour l'eculizumab. Le satralizumab a été testé chez des patients dans la NMOSD associés à des maladies auto-immunes et notamment des SSj sans différence en termes d'efficacité. Globalement, il semble donc logique de proposer ce type de traitement aussi bien chez les patients ayant une NMOSD seule que ceux avec un SSj associé.
- Des exceptionnelles myélites peuvent être observées de type myélite transverses ou plus diffuses. Il faudra distinguer une myélite d'une diffusion du signal inflammatoire du ganglion postérieur vers la moelle en cas de ganglionopathie. Le traitement repose sur des bolus de corticoïdes associés au cyclophosphamide.

4.3.3.2.9 Manifestations hématologiques

Cytopénies

Une baisse des différentes lignées peut s'observer au cours du SSj.

La lymphopénie est un signe d'activité au cours du SSj et ne nécessite pas de traitement spécifique notamment la prophylaxie par sulfaméthoxazole/triméthoprime n'est pas recommandée au cours des lymphopénies isolées du SSj en dehors d'un contexte d'immunosuppression médicamenteuse surajoutée.

Les neutropénies liées au SSj sont relativement rares. Elles peuvent être liées à un excès de margination (démasquable par une épreuve d'effort). Elles peuvent aussi être liées à une prolifération à larges lymphocytes granuleux (LGL) de type T-LGL ou à une neutropénie auto-immune. Dans les 2 situations, un traitement symptomatique par G-CSF se justifie en cas d'infection et/ou d'un taux de PNN inférieur à $500/\text{mm}^3$. En cas de neutropénie liée à une prolifération à LGL, un traitement par méthotrexate peut être associé à la posologie de 0,3 mg/kg par semaine. Son introduction se fera à dose progressive, avec surveillance rapprochée de la NFS et sous couvert de G-CSF.

En cas de thrombopénie auto-immune (PTI), un traitement sera envisagé à partir d'un seuil inférieur à 30000 plaquettes/ mm^3 , le risque de saignement étant extrêmement rare au-delà. En cas d'anémie hémolytique auto-immune (AHAI), un traitement sera envisagé pour un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL. Dans ces 2 situations, et en accord avec les recommandations proposées par l'EULAR, le traitement de 1^{ère} intention est une corticothérapie systémique à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg/j avec diminution progressive. Pour le PTI, un traitement court est généralement suffisant (1 mois) ; pour l'AHAI un traitement plus prolongé sur 3 mois est généralement nécessaire. En cas d'échec ou d'anémie d'emblée plus profonde (< 8 g/dL), le rituximab est la 1^{ère} option thérapeutique à proposer selon le schéma d'administration 1g J1-J15. A noter que le délai d'action attendu est d'environ 2 semaines. Aussi, dans les situations d'urgence notamment en cas de PTI avec saignement, un traitement par IgIV 1g/kg J1 et J2 sera proposé conformément aux recommandations du [PNDS PTI 2017](#).

Lymphomes

La survenue d'un lymphome B est une des complications les plus sévères au cours du SSj. Il s'agit typiquement de lymphomes B, préférentiellement de type zone marginale avec une localisation extra-nodale prédominante : lymphome du MALT. Les lymphomes de haut grade de type B diffus à grandes cellules (DLBCL) sont le 2^e type histologique en fréquence.

En cas de lymphome de bas grade, il a longtemps été proposé une simple abstention thérapeutique. Néanmoins, malgré l'évolution indolente de ces hémopathies malignes, il faut souligner qu'elles surviennent chez des patients avec une forme généralement très active de la maladie correspondant ainsi uniquement à la partie émergée de l'iceberg d'une hyperactivation lymphocytaire B. Ainsi, le plus souvent, contrairement aux lymphomes du MALT indolents sans maladie auto-immune sous-jacente, un traitement doit être discuté en cas d'autres manifestations systémiques associées.

Cette proposition est en accord avec les recommandations de l'ESMO qui soulignent qu'une chimiothérapie doit être proposée en cas de lymphome du MALT associé à une maladie systémique symptomatique. La recommandation est d'associer à un traitement par rituximab, un agent alkylant (chlorambucil ou bendamustine) ou un analogue des purines de type fludarabine. L'association RTX-bendamustine a ainsi été évaluée dans une série rétrospective de lymphomes du MALT compliquant un SSj avec un bon profil de tolérance et d'efficacité et une diminution de l'activité globale du SSj. A la différence de ce qui est proposé au cours des lymphomes folliculaires, un traitement d'entretien par rituximab n'est pas recommandé compte tenu du risque d'hypogammaglobulinémie iatrogène et en l'absence de données en faveur d'une meilleure efficacité. Chez les patients fragiles (âge > 80 ans, co-morbidités multiples) ou dans les formes localisées sans signes systémiques, le rituximab en monothérapie peut être une option thérapeutique.

Le traitement des DLBCL suit les recommandations en population générale à savoir en 1^{ère} ligne une polychimiothérapie de type R-CHOP ou R-ACVBP.

Le choix du traitement doit être validé par une RCP d'hématologie avec participation du spécialiste de la maladie auto-immune.

4.3.3.2.10 Atteintes digestives

Des pancréatites auto-immunes ont été décrites mais la plupart sont en fait à rattacher au diagnostic différentiel du SSj qu'est la maladie associée aux IgG4.

La cholangite biliaire primitive et les hépatites auto-immunes peuvent être associées au SSj et doivent être recherchées en cas d'anomalies du bilan hépatique.

Des atteintes gastro-intestinales sont fréquemment rapportées par les patients. Cependant, il n'existe pas d'études démontrant une fréquence supérieure à la population générale et un lien direct avec le SSj.

Tableau 7

Organe et type d'atteinte	Traitement de première intention	Traitement de seconde intention	Traitement de 3ème intention
Glandulaire			
Poussée de gonflement glandulaire, parotidite	Corticothérapie 0,3 à 0,5 mg/kg/j pendant 3 à 5 jours + massages parotidiens	A discuter avec centre référence/compétence: Rituximab dans les formes sévères	
Articulaire			
Arthralgies inflammatoires	AINS pour une courte durée	Hydroxychloroquine 400mg/j	
Polyarthrite	Hydroxychloroquine 400mg +/- AINS ou corticoïdes (<0,3mg/kg) puis sevrage rapide 6 à 12 semaines	Methotrexate 15 à 25mg/sem Si échec ou intolérance : Jeflunomide 20mg/jour	Rituximab 1g J1 - J15

Vascularite cryoglobulinémique active	RTX 375 mg/m ² x 4 ou 1000 mg x2 +/- bolus de corticoïdes si sévère	A discuter avec centre référence/compétence: Rituximab + belimumab	A discuter avec centre référence/compétence: Cyclophosphamide
Atteinte neurologique, cutanée sévère, ou glomérulonéphrite membrano-proliférative	Rituximab (schéma posologique au choix) <i>Privilégier schéma 375mg/m²/sem x 4 pour la première cure si atteinte rénale ou lymphome ou taux de cryoglobuline élevé</i> Pas de retraitement systématique (retraitement à la rechute clinique)	Alternatives à discuter avec centre référence/compétence: - Formes sévères/réfractaires aux anti-B : Cyclophosphamide ou échanges plasmatiques. Association belimumab-rituximab. - Cas d'immunisation au rituximab : Autre traitement anti-B	
Cutané			
Lupus cutané	Dermocorticoïdes, si échec tacrolimus topique puis corticothérapie systémique à faible posologie (< 0,3 mg/kg/j, <4 semaines)	Hydroxychloroquine 400mg/j	
Purpura hypergammaglobulinémique	Hydroxychloroquine 400mg +/- corticothérapie systémique à faible posologie (< 0,2 mg/kg/j, <4 semaines)	A discuter avec centre référence/compétence: Rituximab dans les formes sévères	
Pulmonaire*			
Atteinte bronchique	Pas de traitement immunosuppresseur Traitements inhalés	A discuter en cas de DDB avec surinfections fréquentes ou de bronchiolite sévère : traitement par macrolides à visée anti-inflammatoire	
Pneumopathies interstitielles diffuses évolutive (PINS)	Corticothérapie (0,5 mg/kg/j) avec diminution rapide (5 à 10 mg a 3 mois) + MMF ou AZA	Alternatives à discuter selon la composante inflammatoire et la le phénotype de fibrose pulmonaire progressive avec centre référence/compétence : Cyclophosphamide ou Rituximab +/- anti fibrosant (nintedanib, pirfenidone)	A discuter avec centre référence/compétence : association à un anti-fibrosants
Pneumopathie organisée Pneumopathie interstitielle lymphoïde	Corticothérapie (0,5 mg/kg/j) avec diminution rapide pour arrêt en 3 à 6 mois	Rituximab pour les PIL	
Rénale			
Néphropathie tubulo-interstitielle avec insuffisance rénale	Corticoïdes (0,5 à 1 mg/kg/j, selon sévérité), dégressive sur 6 mois selon réponse clinique	A discuter avec centre de référence/compétence : - immunosuppresseur : rituximab, MMF, azathioprine	
Glomérulonéphrites membrano-prolifératives de cryoglobulinémie	cf vascularite cryoglobulinémique		

Musculaire			
Myosites	Méthotrexate 20 à 30 mg/sem +/- corticoïdes (0,5 à 1 mg/kg selon sévérité, diminution sur 3 à 6 mois	Rituximab ou MMF ou azathioprine	IgIV
Système nerveux périphérique			
Neuropathie sensitive pure, neuropathie des petites fibres	Pas de traitement immunosuppresseur Traitement symptomatique en l'absence d'évolutivité		
Mononeuropathie multiple ou neuropathie axonale sensitivo-motrice liée à un cryoglobulinémie	cf vascularite cryoglobulinémique		
Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques	IgIV mensuelles (2g/kg; sur 3/4 jours)		
Ganglionopathies	Pas de traitement immuno-modulateur	A discuter avec centre de référence/compétence : Rituximab ou IgIV ou MMF ou cyclophosphamide	
Système nerveux central			
Myélite ou vascularite	Cyclophosphamide + corticoïdes (bolus puis relai 0,5 à 1 mg/kg selon la sévérité) diminution sur 3 à 6 mois	Rituximab ou cyclophosphamide	
Neuromyéélite optique	Rituximab + corticoïdes (bolus)	Echanges plasmatiques	
Hématologique			
Thrombopénie auto-immune (<30 000/mm ³ ou saignements)	corticothérapie (0,5 à 1 mg/kg, selon sévérité) diminution sur 1 mois +/- si saignement : IgIV (1g/kg J1 et J2) une cure	Rituximab 375mg/m ² /sem x 4	
Anémie hémolytique auto-immune	corticothérapie (0,5 à 1 mg/kg, selon sévérité) diminution sur 3 mois	Rituximab 375mg/m ² /sem x 4	
Lymphome du MALT	A discuter en RCP : Rituximab + agent alkylant (chlorambucil ou bendamustine) ou Rituximab + analogue des purines de type fludarabine.		

AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IgIV: immunoglobulines intraveineuses; MMF: mycophénolate mofétil ; PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique ; PIC : pneumopathie interstitielle commune

* une prise en charge globale des manifestations respiratoires comportera des mesures préventives avec vaccinations, réhabilitation à l'effort, kinésithérapie respiratoire et éventuel contact avec une équipe de transplantation pulmonaire.

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

Définition

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un élément clé de la prise en charge globale du patient. Cette démarche qui se doit pluridisciplinaire a été définie par l'OMS comme suit :

« L'ETP vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. »

Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. L'ETP comprend un programme avec plusieurs ateliers définis par l'équipe ETP (par exemple : SSj et sécheresse, SSj et fatigue, traitements de la MS) qui a pour but d'autonomiser le patient vis-à-vis de ses symptômes. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie.

Une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une éducation thérapeutique du patient. »

« La démarche éducative est participative et centrée sur la personne et non sur la simple transmission de savoirs ou de compétences. »

« Il s'agit d'une relation de partenariat entre le patient, son entourage et l'équipe soignante qui a pour objectif d'aider la personne malade à prendre soin d'elle-même. »

L'ETP participe à l'amélioration de la santé et de la qualité de vie du patient et de celles de ses proches.

Les finalités spécifiques de l'ETP sont :

- L'intégration par le patient de la nature de son affection et de ses conséquences possibles

L'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'auto-soins

- Soulager les symptômes ;
- Prendre en compte les résultats d'une auto surveillance, d'une auto mesure, adapter des doses de médicaments ;
- Réaliser des gestes techniques et des soins ;
- Mettre en œuvre des modifications de son mode de vie (équilibre diététique, activité physique...);

- Prévenir des complications évitables ;
 - Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie ;
 - Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.
-
- La mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation ;
 - Se connaître soi-même, avoir confiance en soi ;
 - Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress ;
 - Développer un raisonnement créatif et une réflexion critique ;
 - Développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles ;
 - Prendre des décisions et résoudre un problème ;
 - Se fixer des buts à atteindre et faire des choix ;
 - S'observer, s'évaluer et se renforcer.

Il est important de rappeler que l'information et l'éducation thérapeutique ne visent pas les mêmes objectifs :

La première consiste à délivrer une information à un patient « passif ». Elle fait partie des devoirs de tout médecin et il s'agit d'un droit du malade (Loi du 4 mars 2002).

La dimension « éducative » va plus loin, car bénéficier d'informations sur la maladie ne veut pas dire apprendre à vivre avec elle. L'ETP repose sur une attitude « active » d'un patient qui questionne, réagit, s'exprime, échange avec un professionnel de santé et/ou avec des pairs. Chaque personne est singulière, chaque situation unique. Cet « accompagnement » personnalisé et bienveillant aide le patient à prendre des décisions pour des soins, parfois lourds et compliqués, de sorte à améliorer sa qualité de vie et à fortiori, celle de ses proches. Il l'aide aussi pour des choix qui concernent son projet de vie, son orientation, ses dossiers administratifs...

Le contenu de l'éducation thérapeutique

L'HAS a émis des guides de recommandations pour aider à la mise en œuvre de programmes ou démarches éducatives.

Ainsi, l'ETP comprend 4 étapes

1. Élaboration d'un diagnostic éducatif individualisé (entretien éducatif partagé) avec le patient qui permet de définir ses besoins - attentes - peurs - croyances - projets...;
2. Définition d'un programme personnalisé d'ETP qui définit les « compétences » (savoir-faire d'auto-soins et d'adaptation) que le patient peut acquérir et/ou mobiliser; Ou participation à des ETP de groupe en fonction du choix du patient.
3. Planification et mise en œuvre des séances ETP qui font appel à des contenus et des méthodes d'apprentissage très codifiés ;

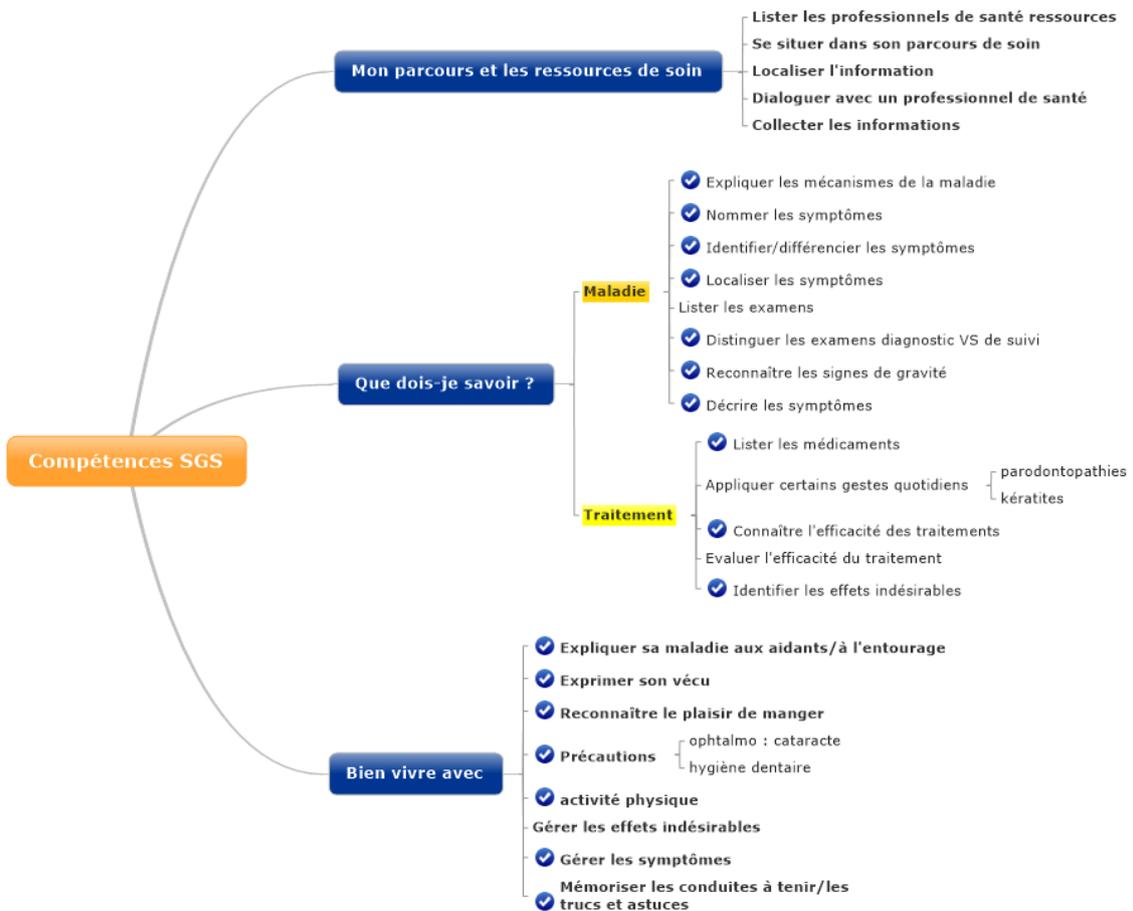
4. Évaluation des acquis à l'issu du programme éducatif (évaluation individuelle des « compétences »).

À ce jour, seules quelques équipes ont développé des programmes d'éducation thérapeutiques dans le SSj (<https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/gougerot-sjogren/etp>).

Le programme le plus détaillé et validé par l'ARS est le programme SESAME construit et développé par le centre de référence maladies rares des hôpitaux universitaires Paris-Saclay.

Au cours du développement de ce programme, les objectifs pédagogiques et les compétences à acquérir par les patients ciblés par l'ETP dans le domaine du SSj ont été définis (figure 15), et sont synthétisés dans le tableau ci-dessous.

Figure 15. Référentiel des compétences du programme d'ETP du SSj



Dans ce contexte, dans le cadre du SSj, un questionnaire spécifique à destination des patients a été construit. Il peut être utilisé avant et après le programme éducatif. Avant,

il permet d'évaluer les compétences des patients atteints de SSj et d'aider au diagnostic éducatif. Après, il aide à évaluer les acquis à l'issue du programme éducatif. Ce questionnaire est disponible en ligne sur demande au centre de référence des hôpitaux universitaires Paris-Saclay (crmr.sjogren@aphp.fr)

Le contenu et les objectifs pédagogiques des ateliers du programme SESAME sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 8 : Objectifs pédagogiques des ateliers du programme SESAME

Qu'est-ce que le Sjögren ?	<ul style="list-style-type: none"> -Être en mesure de s'expliquer et expliquer avec ses mots à son entourage le mécanisme de la maladie (caractère chronique, mécanisme auto-immun, évolution par poussées, les manifestations quotidiennes...). - Donner du sens au respect du suivi médical. Le patient doit disposer des informations sur les examens dits de routine du suivi de sa maladie, afin d'en comprendre la nécessité et l'importance, d'en respecter la planification quand elle existe et/ou de l'anticiper. -Savoir lister les professionnels de santé ressources. -Recourir aux associations de patients.
Reconnaitre les symptômes du SSj et signes de gravité	<ul style="list-style-type: none"> -Acquérir des connaissances sur la maladie. -Comprendre les examens permettant de poser le diagnostic (recherche d'un syndrome sec, BGSA, auto anticorps) -Acquérir des savoirs et de compétences de sécurité vis à vis des signes de gravité (<i>ex : massage des parotides en cas de gonflement douloureux</i>) -Comprendre les bilans biologiques afin de rechercher des signes de gravité (atteintes dites systémiques touchant un organe) - Savoir différencier les symptômes en rapport avec le SGS de ceux qui ne le sont pas
Vivre avec le SSj	<ul style="list-style-type: none"> -Exprimer son vécu de la vie avec la maladie, ses propres représentations, ses souffrances. Faire l'acceptation de la maladie chronique. Améliorer la qualité de vie - Clarifier ses propres émotions. - Mieux gérer sa fatigue. - Mieux gérer les douleurs. - Identifier ses ressources personnelles et externes à mobiliser pour répondre aux difficultés rencontrées.

	<ul style="list-style-type: none"> - Découvrir de nouvelles ressources utilisables ; envisager des stratégies personnelles. -S'autoriser à envisager des projets pour mieux vivre avec le syndrome de Sjögren
Le syndrome sec buccal	<ul style="list-style-type: none"> -Avoir une alimentation équilibrée et retrouver le plaisir de manger -Identifier ses propres signes et symptômes -Mieux comprendre le rôle de la salive et les conséquences de la sécheresse buccale -Identifier les différentes stratégies de traitement et d'hygiène de vie -Développer des compétences sur le brossage des dents et sur le massage des glandes salivaires
Le syndrome sec oculaire	<ul style="list-style-type: none"> -Mieux comprendre les mécanismes du syndrome sec oculaire -Identifier les différentes stratégies de traitement -Savoir faire le soin des paupières et améliorer l'utilisation des collyres -Connaître les complications du syndrome sec oculaire
Traitement et protocoles thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> -Savoir différencier traitement de fond et traitement symptomatique. -Acquérir des connaissances sur les traitements généraux et locaux en fonction des manifestations de la maladie -Comprendre ce qu'est un protocole thérapeutique et pouvoir y participer

Ouvrages destinés aux patients

Cette maladie rare est souvent mal connue des médecins traitants, des autres spécialistes et de nombreux professionnels de santé. Le patient a donc un rôle fondamental à jouer dans sa propre prise en charge. Dans ce cadre l'éducation thérapeutique à un rôle majeur pour lui permettre d'être un acteur de son suivi et sa prise en charge. L'accès aux sessions d'éducation thérapeutique est cependant limité par leur disponibilité (peu de centres et peu de sessions).

Les données disponibles sur les médias grand public et sur internet sont nombreuses et parfois erronées. C'est pour cette raison qu'un ouvrage à destiné des patients a été rédigé par des médecins experts de la maladie en collaboration avec des patients : « [le Sjögren en 100 questions](#) ».

4.5 Recours aux associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des Associations de Patients.

Ces Associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients, les associations de patients et les soignants.

L'Association Française du Gougerot Sjögren et des Syndromes Secs (AFGS) est une association loi de 1901 à but non lucratif, créée en 1990, reconnue d'utilité publique et agréée par le Ministère de la Santé pour représenter les usagers dans les instances hospitalières ou de santé publique (<https://www.afgs-syndromes-secs.org/>).

L'AFGS a pour mission de:

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

L'AFGS offre un certain nombre de services à toutes les personnes atteintes du syndrome de Sjögren et/ou de syndromes secs : écoute téléphonique, bulletin trimestriel, documentation, réunions régionales, permanences, conférences médicales, forums thématiques...

Dans sa partie publique, le site de l'AFGS donne une information aux malades et à leur famille, aux médecins généralistes et aux internautes recherchant des renseignements sur le syndrome de Sjögren, les syndromes secs ou l'AFGS. Les informations médicales données sur ce site ne sauraient en aucun cas se substituer à la relation patient-médecin.

5. Suivi

Le SSj entraîne fréquemment une altération notable de la qualité de vie par sa triade classique (syndrome sec, fatigue et douleurs). Il peut aussi s'accompagner de complications viscérales ou biologiques telles que rapportées dans le score d'activité ESSDAI (voir annexe 2). En France, le syndrome de Sjögren primitif est considéré comme une maladie rare avec une prévalence de 1/1000 à 1/10 000. La prise en charge et le suivi des patients relève donc de centres et de médecins ayant une bonne expertise de la maladie. En fonction du bilan initial pourra être établi un schéma personnalisé de suivi en fonction du phénotype clinique et biologique réalisé au diagnostic ou lors de la première prise en charge.

5.1 Objectifs

- Préciser l'activité et la sévérité de la maladie ;
- Dépister des atteintes viscérales infra-cliniques et les complications biologiques éventuelles ;
- Évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements ;
- Rechercher une éventuelle comorbidité ;
- Evaluer les facteurs de risque vasculaires et infectieux et les facteurs de risque de lymphome.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les consultations nécessaires dans le parcours de soins sont fonction du bilan initial et de l'évolution :

- Centre de référence, centre de compétence, centre d'expertise (internistes, rhumatologues, ophtalmologistes, stomatologues, pneumologues, ORL, chirurgiens dentistes ou chirurgiens oraux, néphrologues, dermatologues, gynécologues, pédiatres...);
- Médecin généraliste ;
- Eventuellement en fonction des situations cliniques : psychologues, centres antidouleur, diététiciennes, kinésithérapeutes, assistantes sociales...

5.3 Rythme et contenu des consultations

La fréquence des consultations et la réalisation des examens doivent être adaptée :

- à l'état clinique du patient lors du bilan initial et des visites de suivi ;
- à l'activité, aux atteintes d'organes et à la sévérité de la maladie ;
- aux comorbidités ;
- aux traitements utilisés (surveillance, tolérance, effets indésirables).

On peut ainsi proposer de faire un examen clinique :

- Tous les 3 à 6 mois en cas de SSj avec signes d'activité au score ESSDAI ;

- Tous les 1 à 3 mois en cas de grossesse surtout s'il existe des anticorps anti-SSA/SSB ;
- Une fois par an ou tous les 2 ans dans les formes quiescentes ou de phénotype peu sévère.

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale et sera adapté aux signes fonctionnels sur lesquels il est important d'interroger les patients. La fréquence des consultations est adaptée à l'évolutivité clinique.

La fréquence des consultations varie cependant en fonction de la sévérité initiale, du type d'atteinte viscérale et/ou de la survenue d'événements intercurrents. Un examen clinique est nécessaire à chaque modification de traitement.

Lors de chaque examen clinique, une attention particulière doit être portée sur :

- La sévérité de la triade associant sécheresse, douleurs, fatigue (avec si possible recueil du score ESSPRI : 3 EVA très simples) et son retentissement psychosocial, professionnel et familial ;
- La survenue possible de poussées répétées de parotidomégalie ;
- La survenue possible de manière répétée de poussées de purpura vasculaire ;
- La survenue possible de tout symptôme qui orienterait vers une atteinte d'organe ;
- La croissance staturo-pondérale chez l'enfant.

L'examen physique comportera systématiquement :

- L'examen de la bouche à la recherche de complications du syndrome sec (mycose ...)
- L'examen des parotides et des sous-mandibulaires
- La recherche d'articulations douloureuses et gonflées
- L'auscultation pulmonaire
- La recherche d'hépto-spléno-adénomégalie
- Un examen général

5.4 Examens paracliniques

La fréquence de ces examens, ainsi que la prescription d'autres examens complémentaires biologiques, est adaptée :

- à l'état clinique du patient,
- à l'activité de la maladie, aux atteintes d'organes et la sévérité de la maladie,
- aux comorbidités,
- aux traitements.

Ces examens visent :

- à surveiller et à dépister des atteintes spécifiques parfois asymptomatiques (notamment biologiques, telles que cytopénie, composant monoclonal, troubles ioniques ou atteinte rénale interstitielle ou glomérulaire) ou des signes d'évolution vers un lymphome,
- à dépister des complications des traitements et à rechercher la survenue de comorbidités nouvelles associées,
- à dépister la survenue d'un syndrome de chevauchement (association à une autre connectivité).
-

Les examens biologiques systématiques à réaliser à chaque visite sont à adapter au phénotype clinique et biologique défini lors du bilan initial.

Tableau 9 : Fréquence et indication des examens biologiques à réaliser au cours du suivi d'un patient atteint de SS

Type d'examen	Indication
A chaque visite	
<ul style="list-style-type: none"> • NFS-plaquettes ; • Ionogramme sanguin, créatininémie et débit de filtration glomérulaire ; • CRP ; • Rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon (et éventuellement ECBU) ; • Albuminémie, bilan hépatique (ASAT, ALAT, γGT, bilirubine totale et phosphatases alcalines), CPK. 	Biologie standard
<ul style="list-style-type: none"> • Electrophorèse des protéines, dosage pondéral des IgG. 	Recherche d'un composant monoclonal et d'une hypergammaglobulinémie
<ul style="list-style-type: none"> • Facteur rhumatoïde ; • C3, C4 ; • Cryoglobulinémie. 	Si cryoglobulinémie positive initialement ou signes cliniques d'évolutivité ou de vascularite ou d'atteinte rénale glomérulaire
Non systématiques	
LDH	en cas de suspicion de lymphome
TSH	en fonction des données cliniques de l'évolution et des antécédents

Sérologies virales VHC, VHB et VIH Quantiféron	Si l'introduction d'un traitement immunosuppresseurs ou d'une biothérapie est envisagée
Recherche d'auto-anticorps anti-SSA/SSB	N'est pas à renouveler au cours du suivi si elle était positive initialement. En vue d'une grossesse, une nouvelle recherche d'anticorps anti-SSA/SSB pourra être réalisée s'ils étaient négatifs au bilan initial.
Anticoagulant circulant, Anticorps anti-cardiolipines et anticorps anti-bêta2GP1	A faire si cela n'a pas été réalisé dans le bilan initial. N'est pas à renouveler au cours du suivi, sauf élément clinique nouveau thromboembolique ou obstétrical, ou en vue d'une grossesse.
Comorbidités	
Glycémie à jeun	Recherche de comorbidités associées
Examen des anomalies lipidiques	
Examen gynécologique et frottis	Dépistage du cancer du col de l'utérus Tous les ans si prise d'immunosuppresseurs ou de biothérapie Au rythme de la population générale dans les autres cas : chez les femmes de 25 à 65 ans et tous les 3 ans après 2 frottis normaux réalisés à 1 an d'intervalle
Ostéodensitométrie	En cas de corticothérapie au long cours tous les 3 ans

Tableau 10 : Fréquence et indication du suivi d'un patient atteint de SSj

Profil Clinique	Non Systémique Sans Marqueurs D'activité B	Marqueurs D'activité B Sans Signes Systémiques	Avec Complications Systémiques
RYTHME DU SUIVI	12-24 mois	6 à 12 mois	Selon l'évolutivité de l'atteinte systémique (minimum tous les 6 mois)

MODALITES DE SUIVI	Symptômes cliniques ESSPRI Biologie standard + EPP Imagerie et explorations spécifiques sur point d'appel clinique	Symptômes cliniques ESSPRI ESSDAI Biologie standard + EPP FR, C3, C4 +/- cryoglobulinémie Imagerie et explorations spécifiques sur point d'appel clinique	Symptômes cliniques ESSPRI ESSDAI Biologie standard + EPP FR, C3, C4 +/- cryoglobulinémie Examens nécessaires au suivi de l'atteinte systémique d'organe Imagerie et explorations spécifiques sur point d'appel clinique
SUIVI OPHTALMOLOGIQUE	Annuellement ou plus fréquent si sécheresse sévère	Annuellement ou plus fréquent si sécheresse sévère	Annuellement ou plus fréquent si sécheresse sévère
SUIVI ODONTOLOGIQUE OU STOMATOLOGIQUE	Tous les 6 à 12 mois ou plus fréquent si sécheresse sévère	Tous les 6 à 12 mois ou plus fréquent si sécheresse sévère	Tous les 6 à 12 mois ou plus fréquent si sécheresse sévère
SUIVI GYNECOLOGIQUE	Tous les ans ou plus fréquent si sécheresse sévère	Tous les ans ou plus fréquent si sécheresse sévère	Tous les ans ou plus fréquent si sécheresse sévère

► **Atteinte cardio-respiratoire**

- Épreuves fonctionnelles respiratoires avec DLCO.

En cas de PID, à réaliser tous les ans ou de façon plus rapprochée (tous les 3 à 6 mois) en cas de PID sévère ou évolutive. Le test de marche de 6 minutes est réalisé tous les 6 à 12 mois en cas de PID sévère ou évolutive. Il apprécie la tolérance à l'exercice. Le suivi des EFR n'est généralement pas utile en cas d'atteinte bronchique ou bronchiolaire.

- Tomodensitométrie thoracique haute résolution, sans injection, faible dose.
 - Systématique en cas d'exacerbation aiguë ou subaiguë inexplicée d'une PID diagnostiquée préalablement.
 - Dans le bilan d'une atteinte pulmonaire clinique nouvelle ou d'une dyspnée non expliquée par une autre cause.
- Endoscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire, généralement inutile au cours du suivi
 - Elle devra être effectuée au cours de l'évolution s'il apparaît des infiltrats ou des nodules pulmonaires, et s'il existe un doute entre une évolutivité de la PID ou une complication infectieuse.
 - Pas d'indication de LBA systématique au cours du suivi d'une PID.
- ECG en cas de symptômes cardiaques.
- Échographie cardiaque en cas de survenue d'une dyspnée ou d'une symptomatologie évoquant une péricardite et au moindre symptôme cardiaque.
- Holter ECG en cas de suspicion de trouble du rythme ou de la conduction.

► **Autres atteintes systémiques**

- Échographie rénale, tests fonctionnels rénaux, ponction biopsie rénale en cas de suspicion d'atteinte interstitielle, glomérulaire.
- Échographie des glandes salivaires principales: si l'échographie salivaire peut être une aide diagnostique lors du bilan initial, il n'est pas recommandé de contrôler l'échographie de façon régulière hormis la survenue d'un épisode clinique nouveau, d'une parotidomégalie persistante, d'un gonflement parotidien asymétrique d'installation récente.
- L'échographie articulaire, mains et poignets, peut être utile en cas de douleurs articulaires de tonalité inflammatoire ou mixte sans preuve clinique de synovite. L'échographie peut être plus performante que la clinique pour mettre en évidence la présence de synovite.
- EMG en cas de déficit musculaire clinique ou d'élévation des CPK, ou en cas de signes cliniques de neuropathie sensitive ou sensitivomotrice.
- IRM cérébrale en cas de survenue d'une atteinte des nerfs crâniens, de symptômes neurologiques centraux à la recherche de signes inflammatoires.

► En cas de suspicion de lymphome, doivent être réalisés les examens suivants

- Électrophorèse et immunofixation des protéines sériques. En cas de protéinurie, électrophorèse et immunofixation des protéines urinaires ;
- Chaînes légères libres sériques ;
- $\beta 2$ microglobulinémie ;
- Cryoglobulinémie ; LDH
- TEP-Scanner ;
- Si accès difficile au TEP-scanner: Scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien ;
- Echographie parotidienne si parotidomégalie asymétrique/persistante ;
- Une nouvelle BGSA qui peut être un moyen simple de révéler le lymphome surtout si la suspicion se fait devant une hypertrophie parotidienne ou sous-mandibulaire persistante
- Si la BGSA n'a pas mis en évidence de lymphome, une biopsie parotidienne sous échographie s'il s'agit d'un nodule parotidien
- Une ponction biopsie ganglionnaire et/ou une ponction biopsie de masse guidée par échographie ou TDM, s'il s'agit d'une localisation ganglionnaire.

Ces examens ne seront jamais réalisés systématiquement mais uniquement en cas de suspicion de lymphome.

6. Grossesse

6.1 Contraception et fertilité

La contraception et la préservation de fertilité doivent être envisagés chez les patients jeunes chez lesquels une atteinte systémique fait discuter des traitements tératogènes ou altérant la fertilité (immunosuppresseurs ou anti-fibrosants).

Tout type de contraception peut être utilisé. Notamment, il n'y a pas, en l'absence d'autres pathologies auto-immunes associées (lupus systémique, SAPL), de contre-indications aux contraceptions oestro-progestatives, en respectant les règles d'utilisation de ces dernières.

La fertilité des femmes porteuses d'un SSj n'est pas différente de celle d'une population contrôle dans les différentes études disponibles.

6.2 Impact du SSj sur la grossesse

► Complications obstétricales

Les données de la littérature concernant l'impact du SSj sur la survenue d'évènements obstétricaux sont peu nombreuses, basées sur des études rétrospectives, comportant de faibles effectifs de patientes. Sur ces données, les fausses couches spontanées précoces semblent être un peu plus fréquentes possiblement en lien avec un âge plus avancé des mères. Certaines études retrouvent un taux de prématurité (naissance < 37 SA) plus élevé. D'autres études retrouvent un petit poids pour l'âge gestationnel plus fréquent, et un taux de césariennes plus élevé. Les grossesses menées à terme et sans complications sont cependant les plus fréquentes.

► Risque spécifique lié à la présence d'anticorps anti-SSA/SSB : **lupus néonatal**

Rappel

Le lupus néonatal est un syndrome se manifestant par une atteinte cutanée, hématologique, hépatique ou cardiaque. Les manifestations cardiaques incluent le bloc auriculo-ventriculaire congénital (BAVc) survenant sur un cœur indemne de cardiopathie malformative, et plus rarement des tableaux de fibroélastose endomyocardique voire les cardiomyopathies tardives et. Ce syndrome observé chez le fœtus ou chez le nouveau-né est associé à la présence chez la mère d'anticorps anti-SSA (Ro 60 et/ou 52) associés ou non à des anticorps anti-La/SSB.

Alors que les atteintes cutanées, hépatiques et hématologiques sont le plus souvent transitoires, l'atteinte cardiaque et notamment le BAV congénital est définitif, avec une mortalité de l'ordre de 20 % (10 % in utero, 10 % post-natale).

La fréquence de survenue d'un lupus néonatal, et notamment d'un BAVc, chez un nouveau-né d'une mère porteuse d'anticorps anti-SSA/SSB est estimée entre 0,7 % et 2 %, avec un risque de récurrence plus élevée (17 % à 19 %) en cas de BAVc lors d'une grossesse antérieure, ce risque pouvant sans doute être diminué par un traitement par Hydroxychloroquine (cf infra). Cette complication survient le plus souvent entre 16 et 26 SA.

En se basant sur les données publiées du registre français des BAVc, on rappelle que le diagnostic de ce syndrome est fait chez des nouveau-nés de mères indemnes de toute pathologie connue dans la très grande majorité des cas, la minorité d'entre elles étant atteintes préalablement d'un lupus systémique, d'une connectivite de chevauchement ou d'un SSj.

Dépistage in utéro du BAVc

Chez les patientes atteintes d'un SSj et présentant des anticorps anti-Ro/SSA, il est aujourd'hui encore souvent proposé une surveillance du rythme cardiaque fœtal toutes les 2 semaines entre 16 et 26 SA, en rappelant que ce dépistage ne montre aucune anomalie dans 99 % des cas, et surtout qu'en cas de BAVc, aucun traitement curatif n'est validé (cf infra). De plus, le poids psychologique de ces 6 échographies successives en 2 mois est lourd et peut être générateur d'angoisse pour les patientes. Ainsi certaines équipes ont allégé ce protocole avec uniquement 1 échographie fœtale supplémentaire à 28 SA en plus de l'échographie classique de grossesse de 22 SA.

Chez les patientes atteintes d'un SSj ayant eu une précédente grossesse compliquée d'un BAVc, ce dépistage peut être hebdomadaire pendant cette même période de 16 à 26 SA.

Traitement curatif et préventif du BAVc

Un traitement « curatif » du BAVc dépisté in utero par corticostéroïdes fluorés (dexaméthasone, plus rarement bétaméthasone) a été longtemps proposé. Mais une méta-analyse récente ne rapporte aucun bénéfice, et ce traitement n'est le plus souvent plus recommandé. La seule prise en charge repose sur un suivi de la grossesse et un accouchement en milieu cardiologique pédiatrique spécialisé.

Dans une étude récente, l'hydroxychloroquine (400 mg/j) pourrait avoir une efficacité préventive sur la récurrence de BAV chez des femmes ayant un antécédent de grossesse compliquée d'un BAV congénital. Ce traitement, introduit au plus tard à 10 SA, réduisait d'environ 50 % le risque de récurrence d'un BAVc au cours d'une grossesse ultérieure par rapport à ce qui était attendu d'après la littérature. Ces résultats ont été confirmés par l'étude prospective PATCH. Il semble donc logique de proposer

l'hydroxychloroquine à toutes les femmes dont une grossesse précédente s'est compliquée d'un BAVc.

En l'absence d'antécédent de BAV congénital, et chez une patiente anti-SSA positive n'ayant pas d'indication à un traitement par HCQ par ailleurs, et compte tenu de la rareté de cette complication, il n'est actuellement pas recommandé d'initier ce traitement en pré-conceptionnel ou au début d'une grossesse, même si cela peut être discuté avec la patiente.

6.3 Impact de la grossesse sur le SSj

La grossesse ne semble pas influencer l'évolution du SSj. A la différence du lupus systémique, il n'existe pas de données de la littérature allant dans le sens d'une aggravation de la connectivite en cours de grossesse. Ainsi, il est important de rassurer les femmes jeunes atteintes de SSj en leur disant qu'il n'y aura pas d'obstacle médical à un projet de grossesse.

Cependant, en tenant compte du fait que les patientes jeunes en âge de procréer ont généralement un profil d'activité clinique et biologique plus élevé que celles dont le diagnostic est plus tardif, un suivi multidisciplinaire est justifié au cours de la grossesse et du post-partum.

6.4 Prise en charge pendant la grossesse

► Consultation pré-conceptionnelle

Cette consultation s'adresse essentiellement aux patientes qui présentent un SSj avec manifestations viscérales, recevant un traitement de fond, et à celles porteuses d'anticorps anti-SSA/SSB ou d'un syndrome des anti-phospholipides.

Les objectifs de cette consultation pré-conceptionnelle sont:

- Définir d'éventuelles contre-indications formelles à une grossesse, qui restent très rares au cours de cette pathologie (hypertension artérielle pulmonaire, insuffisance rénale sévère sur néphropathie spécifique, insuffisance respiratoire sévère, notamment).
- Adapter le traitement de fond (site du CRAT : www.lecrat.fr). Le maintien et ou l'introduction d'un traitement par hydroxychloroquine est possible. La corticothérapie peut être maintenue si besoin, en respectant une dose minimale efficace afin de limiter les effets secondaires induits et notamment la survenue d'un diabète gestationnel. Si elle n'était pas nécessaire avant, il n'y a aucune raison d'introduire une corticothérapie en prévision d'une grossesse. L'arrêt d'une immunosuppression tératogène s'impose (méthotrexate, mycophénolate

mofétil, leflunomide) au profit d'un traitement immunosuppresseur non tératogène (azathioprine+++, ciclosporine, tacrolimus).

- Vérifier le statut vaccinal (mise à jour du vaccin contre la rubéole si sérologie négative et si pas de contre-indications, coqueluche, grippe saisonnière et COVID19 selon les recommandations en cours).
- Dans le cas où la patiente est porteuse d'anticorps anti-SSA/SSB, expliquer au couple les modalités de surveillance de l'éventuelle survenue d'un lupus néonatal, complication très exceptionnelle.
- Diagnostiquer d'éventuelles pathologies auto-immunes associées :
 - Thyroïdite auto-immune, plus fréquente au cours du SSj, nécessitant parfois l'introduction de levothyroxine en préconceptionnel et le suivi régulier de la fonction thyroïdienne au cours de la grossesse.
 - Syndrome des antiphospholipides (SAPL) voire biologie isolée, à rechercher notamment en cas de fausses couches à répétition, d'un antécédent obstétrical évocateur (prééclampsie, RCIU, mort fœtale in utero), d'un évènement thrombotique antérieur (Cf [PNDS Lupus](#)).

Une supplémentation en acide folique doit également être débutée comme dans toute grossesse classique.

► Pendant la grossesse

En plus d'un suivi gynécologique mensuel clinique et échographique classique, on propose éventuellement la surveillance échographique spécifique cardiaque fœtale (cf supra).

Il s'agit également de proposer une surveillance clinique de la pathologie sous-jacente et de rechercher d'éventuels signes d'activité. La fréquence de cette surveillance clinique est à adapter à la sévérité de la connectivite. Une consultation spécialisée par trimestre est souhaitable en plus du suivi gynécologique.

La surveillance biologique est orientée sur le ou les types d'atteinte d'organe et/ou de pathologie associée préexistants : numération, créatininémie, ionogramme, TSH, protéinurie, glycémie, sérologie de rubéole et/ou toxoplasmose si négative. Une hydroxychloroquinémie peut-être utile chez les patientes sous hydroxychloroquine, afin d'évaluer l'adhésion au traitement.

► Accouchement et post-partum

En dehors de la réalisation d'un électrocardiogramme chez le nouveau-né dans ses 3 premiers jours de vie et de l'éviction solaire (prévention du lupus néonatal cutané), (si sa mère est porteuse d'anticorps anti-SSA/SSB), il n'y a pas de mesure particulière.

► Allaitement

L'allaitement est le plus souvent possible et recommandé, sous réserve que les traitements soient compatibles, ce qui est le plus souvent le cas (site du CRAT : www.lecrat.fr).

7. Pédiatrie

7.1 Généralités

L'apparition dans l'enfance du Sjögren est possible mais il s'agit alors d'une manifestation très rare, dont la présentation clinique est polymorphe et qui peut donc facilement être sous diagnostiquée. Le ratio reste à prédominance féminine avec 7 à 8 filles pour 1 garçon. L'âge de début est en moyenne de 8 ans (4 – 10 ans). Si les manifestations de sécheresse restent fréquentes (de l'ordre de 30 à 50 %), elles peuvent être difficiles à diagnostiquer chez le jeune enfant. D'autres manifestations sont souvent au premier plan telles que l'atteinte des glandes salivaires majeures (parotidite uni- ou bilatérale) ou les adénopathies. Le diagnostic se fait le plus souvent sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques puisque les critères de classification des adultes ne sont pas totalement adaptés à la forme pédiatrique (un groupe international travaille à proposer des critères pédiatriques) et que les tests sont parfois non réalisables. L'échographie des glandes salivaires prend ici toute sa place car elle est fréquemment pathologique tout en étant non invasive. Le traitement est actuellement similaire à celui recommandé chez les adultes avec une attention particulière concernant l'hygiène bucco-dentaire.

7.2 Diagnostic

Objectifs principaux

- Détecter et évaluer la sécheresse orculo-buccale
- Évoquer le diagnostic de SSj devant des atteintes systémiques diverses
- Rechercher des connectivites associées
- Faire le diagnostic différentiel avec une xérostomie ou une atteinte salivaire d'origine autre

Professionnels impliqués (modalités de coordination)

- Rhumato pédiatre
- Pédiatre
- Chirurgien dentiste – Chirurgien oral
- Ophtalmologiste
- Autre spécialiste d'organe selon les atteintes
- Centre de référence ou de compétence du SSj

Diagnostic

Le diagnostic sera basé sur les données cliniques et des examens complémentaires. Il n'y a pas de critères de classifications ou de diagnostic validés chez l'enfant et les critères développés chez l'adulte ne sont pas adaptés du fait soit de la présentation

clinique souvent plus systémique de l'enfant ou des difficultés à recueillir et tester objectivement la sécheresse.

Les plaintes concernant la sécheresse sont parfois inexistantes dans le jeune âge, notamment avant 6 ans et mal corrélées aux résultats des examens complémentaires.

Il sera primordial de rechercher les complications liées à l'hyposialie pour éviter l'apparition de caries.

Chez l'enfant, les atteintes systémiques (donc autres que la sécheresse) sont au premier plan dans plus de 50 % des cas. Les plus fréquents sont les parotidomégalies uni ou bilatérales. Elles sont souvent confondues avec des atteintes ourliennes dont on rappelle qu'elles sont exceptionnellement récidivantes. On retrouve aussi chez l'enfant les atteintes musculo-squelettiques (20 %, arthralgies, myalgies), les polyadénopathies, l'atteinte systémique (fièvre inexplicée) et l'atteinte rénale (hypokaliémie) (Tableau 10).

Lorsque la présentation initiale est une parotidomégalie, notamment unilatérale, des étiologies infectieuses doivent être évoquées et un ORL consulté pour la discussion diagnostique initiale (tableau 11).

Le diagnostic de Sjögren pédiatrique repose sur l'interrogatoire, les examens cliniques et paracliniques.

► Données épidémiologiques

Ces données sont issues de cohortes rétrospectives. Le ratio est de 8F/1H, avec un début des symptômes en moyenne entre 8 et 10 ans, mais un délai diagnostique de 2 ans. Cependant la maladie peut débuter beaucoup plus tôt, dès l'âge de 4 ans.

► L'examen clinique chez l'enfant

L'interrogatoire, l'examen clinique et les examens sérologiques sont identiques à l'adulte. Mais la mesure du poids, de la taille sont systématiques et rapportés dans le carnet de santé (notamment pour s'assurer de l'absence de cassure de la courbe staturo-pondérale).

► Sécheresse

La sécheresse oculaire et buccale est présente dans 30 à 70 % mais contrairement à l'adulte, elle n'est pas toujours au premier plan. L'atteinte buccale entraîne une sensation de bouche sèche, des glossites, des chéilites mais également des caries malgré

une hygiène bucco-dentaire satisfaisante. Des ranulas récidivantes au niveau buccal (en l'absence de traumatisme lingual) peuvent faire évoquer le diagnostic.

L'atteinte oculaire est similaire à celle de l'adulte (sécheresse, sensation de sable dans les yeux, ulcération, kératoconjonctivite sèche).

Des sécheresses cutanées et vaginales sont également décrites chez l'enfant.

► Atteintes systémiques

Souvent aux premiers plans et présents dans plus de 50 % des cas. On peut se référer à l'ESSDAI pour les évaluer mais il existe d'autres manifestations rares possibles comme chez l'adulte avec des pancréatites, des cholestases et cytolyses.

Chez l'adulte, les formes débutant avant 35 ans se compliquent plus souvent de signes systémiques, avec plus de maladies auto-immunes associées. Ceci incite à être plus vigilant dans les formes à début pédiatrique.

La principale manifestation systémique est la parotidomégalie unie ou bilatérale qui doit faire évoquer lorsqu'elle est inaugurale des diagnostics différentiels notamment dans la forme unilatérale (tableau 11). Souvent, les parents vont indiquer que leur enfant a fait plusieurs fois les oreillons. Les perturbations biologiques (hypergammaglobulinémie, cytopénie) sont présentes dans 60 à 100 % des cas, une atteinte constitutionnelle à type de fièvre dans 10 % des cas, une atteinte articulaire dans 20 % des cas (tableau 10). Les lymphadénopathies sont également fréquentes.

Tableau 10 : liste non exhaustive des atteintes systémiques du Sjögren pédiatrique

ATTEINTES SYSTEMIQUES DU SJOGREN A DEBUT JUVENILE		
Domaine	Fréquence	Type d'atteinte
Glandes salivaires	50 à 75 %	Parotidites récidivantes uni ou bilatérales
Atteintes biologiques	60 à 100 %	Hypergammaglobulinémie, cytopénies
Constitutionnel	20 %	Fièvre
Articulaire	10 à 20 %	Arthralgies ou arthrites, douleurs diffuses
Reins	10 %	Acidose tubulaire, hypokaliémie, néphrite interstitielle, glomérulonéphrite

SNC	9 %	Vascularite, ataxie, hémiparésie, méningites aseptiques, polyradiculonévrite, céphalées, ptosis
Lymphadénopathies	10 à 15 %	
Peau	5 %	Exanthème, rash, sécheresse, nodules
Poumon	2,5 %	Lésions interstitielles
Muscles		myosites
Atteintes digestives		Pancréatite, cholestase
Raynaud	30 %	

► **Examens complémentaires**

- Auto-anticorps : les anticorps-SSA/Ro60 tout comme les anti-SSB sont fréquemment positifs chez l'enfant, les anticorps antinucléaires peut-être présents à fort taux ainsi que les facteurs rhumatoïdes.
- La BGSA : elle est tout à fait réalisable chez l'enfant notamment à partir de 10 ans. Pour les enfants plus jeunes, sa réalisation en pratique est plus compliquée. On peut recommander l'utilisation d'Entonox (mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote) en lunettes nasales, l'utilisation de casques de réalité virtuelle ou enfin faire réaliser la biopsie des glandes salivaires accessoires au décours du geste de biopsie parotidienne si cette dernière est proposée dans le cadre de l'exploration d'une parotidomégalie et donc sous anesthésie générale.
- L'échographie des glandes salivaires parotidiennes et submandibulaires permet d'étudier le remaniement parenchymateux. Non irradiante et indolore, elle est pathologique chez 60 % des enfants, montrant un parenchyme inhomogène et des zones hypo-échogènes. Elle nécessite un échographiste entraîné.
- Tests ophtalmologiques explorant la sécheresse : difficile à réaliser avant 6 ans. Excepté l'examen à la lampe à fente, le test de Schirmer, les instillations de colorants vitaux ou le break up test nécessitent une collaboration, peuvent être désagréables et parfois irréalisables.
- Tests objectifs de sécheresse buccale : débit salivaire non stimulé et stimulé selon l'âge du patient.
- Après 6 ans, les tests sont similaires à ceux de l'adulte tout en retenant qu'il existe chez l'enfant une très mauvaise corrélation entre les plaintes subjectives de sécheresse et les tests réalisés.

► **Diagnostics différentiels**

Tableau 11 : liste non exhaustive des diagnostics différentiels des parotidomégalies inaugurales

<p>Parotidomégalies infectieuses souvent unilatérales (bactériennes: streptococcus viridans, haemophilus influenzae. Virales: ourlien, EBV,VIH, coxsackies)</p>
<p>Bilatérales: IgG4, sarcoïdose et autres granulomatoses, anorexie mentale, diabète, parotidite récidivante juvénile, lymphome</p>

- La sécheresse oculaire chez l'enfant avec la rosacée, les conjonctivites allergiques, les carences alimentaires et l'utilisation intensive des écrans.
- Les diagnostics différentiels décrits chez l'adulte sont également à évoquer chez l'enfant.

7.3 Prise en charge du Sjögren pédiatrique

► Objectifs principaux

- Contrôler les symptômes
- Surveillance de l'atteinte buccale
- Surveiller les atteintes systémiques
- Assurer une scolarisation adaptée

► Prise en charge

Education thérapeutique et transition

L'éducation thérapeutique reprend la plupart des items décrits chez l'adulte et s'adapte aux différents niveaux de compréhension de l'enfant. Elle s'adresse également à ses parents ou ses responsables légaux, véritables partenaires de la prise en charge. Elle assure la bonne compréhension de la maladie par l'enfant ou l'adolescent et ses parents, des traitements et de leurs complications.

La période de la transition doit être anticipée (en parler vers 12 – 14 ans), la formaliser entre 15 et 20 ans afin de permettre une autonomisation vis à vis de la maladie et d'aborder des points spécifiques tels que l'image de soi, la projection dans l'avenir et l'adhésion thérapeutique.

L'orientation professionnelle et le parcours scolaire doivent être discutés régulièrement mais en particulier à l'adolescence.

L'aménagement des activités scolaires et sportives en fonction des manifestations de la maladie doit être envisagé.

Traitements

Le traitement est identique à l'adulte, et il repose sur des traitements symptomatiques qui n'ont en général pas d'AMM en pédiatrie (cf section traitement).

Les corticoïdes sont parfois utilisés en faible dose notamment dans les parotidites récidivantes, l'hydroxychloroquine peut être proposée s'il existe une autre connectivite associée.

L'état bucco-dentaire est à surveiller plus fréquemment du fait de la rapidité de progression carieuse. Une fluoroprofylaxie peut être proposée en plus des conseils hygiéno-diététiques.

7.4 Suivi du Sjögren pédiatrique

► Objectif

- Surveiller l'état bucco-dentaire et ses complications
- Surveiller l'atteinte ophtalmologique
- Évaluer l'efficacité des traitements mis en place
- Réévaluation et ajustement de la prise en charge si besoin
- Mise en place d'un Projet d'aide individualisé (PAI) si besoin
- Respect du calendrier vaccinal (toutes les études montrent que le calendrier vaccinal des enfants atteints de maladie auto-immune est souvent non respecté alors que la vaccination chez ces enfants est recommandée, efficace et bien tolérée)

► Rythme et contenu de la consultation

De manière générale, la fréquence recommandée de l'examen clinique est tous les 6 à 12 mois en période de quiescence, plus rapprochée en cas de Sjögren avec atteintes systémique évolutive tous les 2 à 3 mois.

Cette surveillance comporte un examen clinique complet, des examens biologiques semestriels ou annuels.

Consultation dentaire tous les 6 mois.

Consultation en ophtalmologie tous les ans.

Le suivi aura pour objectif de vérifier l'absence : de complications liées à l'atteinte oralo-buccale, d'atteintes systémiques ou de cassure de la courbe staturo-pondérale et d'adapter les traitements symptomatiques si besoin en fonction des atteintes et de la qualité de vie.

La scolarisation peut s'accompagner d'un PAI si nécessaire qui sera évalué annuellement.

Les vaccinations recommandées doivent être réalisées.

ANNEXE 1 – LISTE DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE DE LA FILIERE FAI²R POUR LES MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTEMIQUES ET POUR LES MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES

Centres de référence - sites coordonnateurs et sites constitutifs ADULTES			
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif pour le syndrome de Sjögren)	Le Kremlin-Bicêtre, AP-HP	MARIETTE	Xavier
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest (site constitutif)	Brest, CHU	DEVAUCHELLE-PENSEC	Valérie
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest (site coordonnateur)	Lille, CHU	HACHULLA	Éric
Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares (site coordonnateur)	Paris, AP-HP	AMOURA	Zahir
Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares (site constitutif)	Martinique, CHU	DELIGNY	Christophe
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site coordonnateur)	Paris, AP-HP	MOUTHON	Luc
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)	Paris, AP-HP	CACOUB	Patrice
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)	Paris, AP-HP	FARGE-BANCEL	Dominique
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest (site coordonnateur)	Strasbourg, CHRU	MARTIN	Thierry
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest (site constitutif)	Bordeaux, CHU	RICHEZ	Christophe
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Paris, AP-HP	GRATEAU	Gilles

Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Paris, AP-HP	SAADOUN	David
Centres de référence - sites coordonnateurs et sites constitutifs PEDIATRIQUES			
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site coordonnateur)	Le Kremlin Bicêtre	KONÉ-PAUT	Isabelle
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Montpellier, CHU	TOUITOU	Isabelle
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Versailles, CH	HENTGEN	Véronique
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site coordonnateur)	Paris, AP-HP	QUARTIER-DIT-MAIRE	Pierre
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site constitutif)	Lyon, CHU	BELLOT	Alexandre
Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE (site constitutif)	Paris, AP-HP	MEINZER	Ulrich
Centres de compétence pour les maladies auto-immunes et systémiques rares ADULTES			
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Angers, CHU	LAVIGNE	Christian
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Amiens, CHU	DUHAUT	Pierre
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Anancy-Genevois, CH	BEREZNE	Alice
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Besançon, CHRU	MAGY-BERTRAND	Nadine
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Boulogne-sur-Mer, CHU	MESBAH	Rafik

PNDS TITRE

Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Caen, CHU	AOUBA	Achille
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Clermont-Ferrand, CHU	AUMAITRE	Olivier
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Colmar, CH	BLAISON	Gilles
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Créteil, AP-HP	GODEAU	Bertrand
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Dijon, CHU	BONNOTTE	Bernard
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Tours, CHU	DIOT	Élisabeth
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Grenoble, CHU	BOUILLET	Laurence
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Guadeloupe, CHU	CORDEL	Nadège
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Ile de la Réunion, CHU	RAFFRAY	Loïc
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Limoges, CHU	FAUCHAIS	Anne-Laure
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Lyon, CHU	HOT	Arnaud
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Marseille, AP-HM	GRANEL	Brigitte
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Montpellier, CHU	MOREL	Jacques
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nancy, CHRU	WAHL	Denis
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nantes, CHU	AGARD	Christian
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Nice, CHU	QUEYREL	Viviane

PNDS TITRE

Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	UZUNHAN	Yurdagul
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	PAPO	Thomas
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, GHDCSS	ZIZA	Jean-Marc
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	KARRAS	Georges-Alexandre
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	FAIN	Olivier
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Paris, AP-HP	MAHR	Alfred
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Saint-Denis, CH	LHOTE	François
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Poitiers, CHU	ROBLOT	Pascal
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Reims, CHU	PENNAFORTE	Jean-Loup
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Rennes, CHU	JEGO	Patrick
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Rouen, CHU	BENHAMOU	Ygal
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Saint-Étienne, CHU	CATHEBRAS	Pascal
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Toulouse, CHU	CHAUVEAU	Dominique
Centre de compétence adulte pour les maladies auto-immunes et systémiques rares	Valenciennes, CH	QUEMENEUR	Thomas
Centres de compétence PEDIATRIQUES			
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Amiens	DJEDDI	Djamal

PNDS TITRE

Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Angers	PELLIER	Isabelle
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Belfort	LOHSE	Anne
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Besançon	BALLOT-SCHMIT	Claire
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Brest	DEVAUCHELLE	Valérie
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Grenoble	BARBIER	Catherine
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Marne-la-Vallée	AGBO-KPATI	Placide
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Marseille	JURQUET	Anne-Laure
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Montpellier	JEZIORSKI	Éric
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Nantes	LACROIX	Sylvie
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Orléans	TALMUD	Déborah
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Poitiers	SOLAU-GERVAIS	Élisabeth
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Rouen	GRALL-LEROSEY	Martine

Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Toulouse	PAJOT	Christine
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Villefranche-sur-Saône	REMY-PICCOLO	Vanessa
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Martinique	HATCHUEL	Yves
Centre de compétence du Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant RAISE	Paris, AP-HP	WIPFF	Julien
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Grenoble	PAGNIER	Anne
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Lyon, CHU	BELOT	Alexandre
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Marseille	RETORNAZ	Karine
Centre de compétence pédiatrique du Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA	Toulouse	DECRAMER	Stéphane
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Bordeaux	PILLET	Pascal
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Caen	DESDOITS	Alexandra
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Clermont-Ferrand	MERLIN	Étienne

Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Dijon	HUET	Frédéric
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Lille	REUMAUX	Héloïse
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Nancy	LEMELLE	Irène
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Nîmes	TRAN	Tu-Anh
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Reims	PIETREMENT	Christine
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Rennes	DESPERT	Véronique
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Saint-Étienne	STEPHAN	Jean-Louis
Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Strasbourg	TERZIC	Joëlle

PNDS TITRE

Centre de compétence pédiatrique des centres de référence CEREMAIA et RAISE pour les maladies auto-inflammatoires, l'amylose inflammatoire, les rhumatismes inflammatoires et les maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant	Tours	HOARAU	Cyrille
--	-------	--------	---------

ANNEXE 2 – ESSDAI

ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity index)

Le score total est la somme de tous les domaines.

SIGNES GENERAUX		
<i>Attention : coter « absence d'activité » les signes généraux non liés à la maladie (fièvre d'origine infectieuse, perte de poids volontaire).</i>		
Absence d'activité	Absence de signes généraux	0
Activité faible	Fièvre (37.5° à 38.5°C) / sueurs nocturnes modérées ou intermittentes ou Amaigrissement involontaire (5 à 10%)	3
Activité modérée	Fièvre importante (>38.5°C) / sueurs nocturnes abondantes ou Amaigrissement involontaire (>10%)	6
LYMPHADENOPATHIES et LYMPHOME		
<i>Adénopathies et lymphomes excluant les infections.</i>		
Absence d'activité	Absence d'adénopathie ou de splénomégalie	0
Activité faible	- Adénopathies ≥1cm (ou ≥2cm dans la région inguinale)	4
Activité modérée	- Adénopathies ≥2cm (ou ≥3cm dans la région inguinale) - Splénomégalie (cliniquement palpable ou à l'imagerie)	8
Absence d'activité	- Prolifération B maligne actuelle (lymphome, myélome, Waldenström.)	12
ATTEINTE GLANDULAIRE		
<i>Attention : ne pas coter les manifestations glandulaires non liées à la maladie (ex : lithiase, infection...)</i>		
Absence d'activité	Absence d'hypertrophie glandulaire	0
Activité faible	Hypertrophie glandulaire modérée, avec: - Parotidomégalie (≤ 3cm), ou hypertrophie modérée des glandes sous-mandibulaire (≤ 2cm) et lacrymales (≤ 1cm)	2
Activité modérée	Hypertrophie glandulaire majeure, avec: - Parotidomégalie (>3cm) ou importante hypertrophie des glandes sous-mandibulaire (>2cm) et lacrymales (>1cm)	4
ATTEINTE ARTICULAIRE		
<i>Attention : ne pas coter les manifestations articulaires non liées à la maladie (ex : arthrose...)</i>		
Absence d'activité	Absence d'atteinte articulaire active	0
Activité faible	Arthralgies des mains poignets chevilles ou pieds avec dérouillage matinal (>30 min)	2
Activité modérée	De 1 à 5 synovites sur 28	4
Absence d'activité	≥ 6 synovites sur 28	6
ATTEINTE CUTANEE		
<i>Attention : 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.</i>		
Absence d'activité	Absence de manifestation cutanée active	0
Activité faible	Erythème polymorphe	3
Activité modérée	Vascularite cutanée limitée (y compris les vascularites urticariennes) ou purpura limité aux pieds et chevilles ou lupus cutané sub-aigu.	6
Absence d'activité	Vascularite cutanée diffuse (y compris vascularites urticariennes) ou purpura diffus ou ulcère lié à une vascularite.	9
ATTEINTE PULMONAIRE		
<i>Attention : 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...)</i>		
Absence d'activité	Absence de manifestation pulmonaire active	0
Activité faible	Toux persistante due à une atteinte bronchique sans anomalie à la radiographie standard. Ou atteinte interstitielle confirmée par l'imagerie sans dyspnée, et avec EFR normales	5
Activité modérée	Atteinte pulmonaire modérément active: atteinte interstitielle confirmée au TDM (coupes fines) avec <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnée d'effort (NHYA I, II) • Ou anomalies EFR limitées à : 70% > DLCO ≥40% ou 80% > CVF ≥ 60% 	10

PNDS TITRE

Activité élevée	Atteinte pulmonaire très active: atteinte interstitielle confirmée au TDM (coupes fines) avec : <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnée de repos (NHYA III, IV) • Ou anomalies EFR avec: DLCO < 40% ou CVF < 60% 	15
ATTEINTE RENALE		
<i>Attention : coter « absence d'activité » les manifestations anciennes stables liées à des lésions séquentielles 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)</i>		
Absence d'activité	Absence d'atteinte rénale active: <ul style="list-style-type: none"> - Protéinurie < 0.5g/j, pas d'hématurie, pas de leucocyturie, pas d'acidose. - Ou protéinurie ou insuffisance rénale ancienne stable 	0
Activité faible	Atteinte rénale spécifique limitée à : <ul style="list-style-type: none"> - Acidose tubulaire sans insuffisance rénale (DFG ≥ 60ml/min) - Atteinte glomérulaire avec protéinurie (entre 0.5 et 1 g/d), sans hématurie et sans insuffisance rénale (DFG ≥ 60ml/min) 	5
Activité modérée	Atteinte rénale modérément active : <ul style="list-style-type: none"> - Acidose tubulaire avec insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min) - Atteinte glomérulaire avec protéinurie (entre 0.5 et 1 g/d) sans hématurie et sans insuffisance rénale (DFG ≥ 60ml/min) - Ou signes histologiques de glomérulonéphrite extra membraneuse ou infiltrat interstitiel important 	10
Activité élevée	Atteinte rénale très active : <ul style="list-style-type: none"> - Atteinte glomérulaire avec protéinurie > 1.5 g/j ou hématurie ou insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min) - Ou signes histologiques de glomérulonéphrite proliférative ou atteinte liée à une cryoglobulinémie 	15

ANNEXE 3 - ESSPRI

ESSPRI

1) Comment évalueriez-vous l'intensité de votre **sécheresse** au cours de ces 2 dernières semaines ?

Pas de sécheresse	<input type="checkbox"/>	Sécheresse maximale imaginable										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

2) Comment évalueriez-vous l'intensité de votre **fatigue** au cours des 2 dernières semaines ?

Pas de fatigue	<input type="checkbox"/>	Fatigue maximale imaginable										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

3) Comment évalueriez-vous l'intensité de vos **douleurs** (articulaires et ou musculaires, des membres supérieurs et inférieurs) au cours des 2 dernières semaines ?

Pas de douleur	<input type="checkbox"/>	Douleur maximale imaginable										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Le score ESSPRI est la moyenne de ces 3 échelles

ANNEXE 4 – Ordonnances type de Pilocarpine

► Ordonnance de Chlorhydrate de pilocarpine

Mme X
Née le

Dr Y
RPPS

Date, Ville,

Chlorhydrate de Pilocarpine : gélules à 4 mg en Préparation Magistrale Remboursable
1 gélule x 3 / jour

QSP 6 mois

Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles

► Ordonnance d'Isopto Pilocarpine

Mme X
Née le

Dr Y
RPPS

Date, Ville,

ISOPTO PILOCARPINE collyre 2% : Diluer 2 gouttes dans un verre d'eau matin et soir
durant 1 mois. Si bien toléré, passer à 2 gouttes matin, midi et soir durant 2 mois.
(Faire un bain de bouche puis avaler)

QSP 6 mois

Bibliographie

1. 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 - PubMed [WWW Document], n.d. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27785888/> (accessed 1.12.22).
2. Abelson, M.B., Ousler, G.W., Nally, L.A., Welch, D., Krenzer, K., 2002. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 506, 1121–1125. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0717-8_157
3. Almeida, D., Vianna, K., Arriaga, P., Moraschini, V., 2017. Dental implants in Sjögren's syndrome patients: A systematic review. *PLoS One* 12, e0189507. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189507>
4. Alunno, A., Bartoloni, E., Valentini, V., La Paglia, G.M.C., Valentini, E., Leone, M.C., Marcucci, E., Cafaro, G., Bonifacio, A.F., Luccioli, F., Gerli, R., 2018. Discrepancy between subjective symptoms, objective measures and disease activity indexes: the lesson of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 36 Suppl 112, 210–214.
5. Anquetil, C., Hachulla, E., Machuron, F., Mariette, X., Le Guern, V., Vittecoq, O., Dernis, E., Larroche, C., Dubost, J.-J., Perdriger, A., Devauchelle-Pensec, V., Fauchais, A.-L., Morel, J., Dieudé, P., Rist, S., Sene, D., Gottenberg, J.-E., Hatron, P.-Y., 2019. Is early-onset primary Sjögren's syndrome a worse prognosis form of the disease? *Rheumatology (Oxford)* 58, 1163–1167. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key392>
6. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs - PubMed [WWW Document], n.d. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236742/> (accessed 1.12.22).
7. Baer, A.N., Gottenberg, J.-E., St Clair, E.W., Sumida, T., Takeuchi, T., Seror, R., Foulks, G., Nys, M., Mukherjee, S., Wong, R., Ray, N., Bootsma, H., 2020. Efficacy and safety of abatacept in active primary Sjögren's syndrome: results of a phase III, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* annrheumdis-2020-218599. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218599>
8. Barsalou, J., Costedoat-Chalumeau, N., Berhanu, A., Fors-Nieves, C., Shah, U., Brown, P., Laskin, C.A., Morel, N., Levesque, K., Buyon, J.P., Silverman, E.D.,

- Izmirly, P.M., 2018. Effect of in utero hydroxychloroquine exposure on the development of cutaneous neonatal lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 77, 1742–1749. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213718>
9. Baudouin, C., Aragona, P., Van Setten, G., Rolando, M., Irkeç, M., Benítez del Castillo, J., Geerling, G., Labetoulle, M., Bonini, S., ODISSEY European Consensus Group members, 2014. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol* 98, 1168–1176. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304619>
10. Behr, J., Nathan, S.D., Wuyts, W.A., Mogulkoc Bishop, N., Bouros, D.E., Antoniou, K., Guiot, J., Kramer, M.R., Kirchgaessler, K.-U., Bengus, M., Gilberg, F., Perjesi, A., Harari, S., Wells, A.U., 2021. Efficacy and safety of sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and risk of pulmonary hypertension: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 9, 85–95. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30356-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30356-8)
11. Bianciardi, G., Latronico, M.E., Traversi, C., 2015. Entropy of corneal nerve fibers distribution observed by laser scanning confocal microscopy: A noninvasive quantitative method to characterize the corneal innervation in Sjogren's syndrome patients. *Microsc Res Tech* 78, 1069–1074. <https://doi.org/10.1002/jemt.22586>
12. Bjordal, O., Norheim, K.B., Rødahl, E., Jonsson, R., Omdal, R., 2020. Primary Sjögren's syndrome and the eye. *Surv Ophthalmol* 65, 119–132. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.10.004>
13. Bourkiza, R., Lee, V., 2012. A review of the complications of lacrimal occlusion with punctal and canalicular plugs. *Orbit* 31, 86–93. <https://doi.org/10.3109/01676830.2011.648802>
14. Bowman, S.J., Everett, C.C., O'Dwyer, J.L., Emery, P., Pitzalis, C., Ng, W.-F., Pease, C.T., Price, E.J., Sutcliffe, N., Gendi, N.S.T., Hall, F.C., Ruddock, S.P., Fernandez, C., Reynolds, C., Hulme, C.T., Davies, K.A., Edwards, C.J., Lanyon, P.C., Moots, R.J., Roussou, E., Giles, I.P., Sharples, L.D., Bombardieri, M., 2017. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol* 69, 1440–1450. <https://doi.org/10.1002/art.40093>
15. Bowman, S.J., Fox, R., Dörner, T., Mariette, X., Papas, A., Grader-Beck, T., Fisher, B.A., Barcelos, F., De Vita, S., Schulze-Koops, H., Moots, R.J., Junge, G., Woznicki, J.N., Sopala, M.A., Luo, W.-L., Hueber, W., 2022. Safety and efficacy of

subcutaneous ivalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. *Lancet* 399, 161–171. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02251-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02251-0)

16. Brito-Zerón, P., Pasoto, S.G., Robles-Marhuenda, A., Mandl, T., Vissink, A., Armagan, B., Praprotnik, S., Nocturne, G., Sebastian, A., Fernandes Moça Trevisani, V., Retamozo, S., Acar-Denizli, N., Wiland, P., Sisó-Almirall, A., Bootsma, H., Mariette, X., Ramos-Casals, M., Kostov, B., Sjögren Big Data Consortium, 2020. Autoimmune congenital heart block and primary Sjögren's syndrome: characterisation and outcomes of 49 cases. *Clin Exp Rheumatol* 38 Suppl 126, 95–102.
17. Brito-Zerón, P., Retamozo, S., Kostov, B., Baldini, C., Bootsma, H., De Vita, S., Dörner, T., Gottenberg, J.-E., Kruize, A.A., Mandl, T., Ng, W.-F., Seror, R., Tzioufas, A.G., Vitali, C., Bowman, S., Mariette, X., Ramos-Casals, M., 2019. Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open* 5, e001064. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001064>
18. Bron, A.J., Evans, V.E., Smith, J.A., 2003. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 22, 640–650. <https://doi.org/10.1097/00003226-200310000-00008>
19. Chalmers, R.L., Begley, C.G., Caffery, B., 2010. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Cont Lens Anterior Eye* 33, 55–60. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2009.12.010>
20. Chen, Y.-T., Li, S., Nikulina, K., Porco, T., Gallup, M., McNamara, N., 2009. Immune profile of squamous metaplasia development in autoimmune regulator-deficient dry eye. *Mol Vis* 15, 563–576.
21. Chevalier, K., Belkhir, R., Seror, R., Mariette, X., Nocturne, G., 2020. Efficacy of a sequential treatment by anti-CD 20 monoclonal antibody and belimumab in type II cryoglobulinaemia associated with primary Sjögren syndrome refractory to rituximab alone. *Ann Rheum Dis* 79, 1257–1259. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217481>
22. Collongues, N., Ayme-Dietrich, E., Monassier, L., de Seze, J., 2019. Pharmacotherapy for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Current Management and Future Options. *Drugs* 79, 125–142. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1039-7>

23. Combiér, A., Nocturne, G., Henry, J., Belkhir, R., Pavy, S., Le Tiec, C., Descamps, E., Seror, R., Mariette, X., 2020. Immunization to rituximab is more frequent in systemic autoimmune diseases than in rheumatoid arthritis: ofatumumab as alternative therapy. *Rheumatology (Oxford)* 59, 1347–1354. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez430>
24. Costedoat-Chalumeau, N., Morel, N., Fischer-Betz, R., Levesque, K., Maltret, A., Khamashta, M., Brucato, A., 2019. Routine repeated echocardiographic monitoring of fetuses exposed to maternal anti-SSA antibodies: time to question the dogma. *The Lancet Rheumatology* 1, e187–e193. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30069-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30069-4)
25. Dass, S., Bowman, S.J., Vital, E.M., Ikeda, K., Pease, C.T., Hamburger, J., Richards, A., Rauz, S., Emery, P., 2008. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis* 67, 1541–1544. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.083865>
26. de Castro Coelho, F., Amaral, M., Correia, L., Nunes Campos, M.J., Paula, T., Borges, A., Borrego, J., 2018. Lipschütz Genital Ulceration as Initial Manifestation of Primary Sjögren's Syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol* 2018, 3507484. <https://doi.org/10.1155/2018/3507484>
27. De Vita, S., Quartuccio, L., Isola, M., Mazzaro, C., Scaini, P., Lenzi, M., Campanini, M., Naclerio, C., Tavoni, A., Pietrogrande, M., Ferri, C., Mascia, M.T., Masolini, P., Zabotti, A., Maset, M., Roccatello, D., Zignego, A.L., Pioltelli, P., Gabrielli, A., Filippini, D., Perrella, O., Migliaresi, S., Galli, M., Bombardieri, S., Monti, G., 2012. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 64, 843–853. <https://doi.org/10.1002/art.34331>
28. Demaria, L., Henry, J., Seror, R., Frenzel, L., Hermine, O., Mariette, X., Nocturne, G., 2019. Rituximab-Bendamustine (R-Benda) in MALT lymphoma complicating primary Sjögren syndrome (pSS). *Br J Haematol* 184, 472–475. <https://doi.org/10.1111/bjh.15120>
29. Desbois, A.C., Biard, L., Sène, D., Brocheriou, I., Rouvier, P., Lioger, B., Musset, L., Candon, S., Zenone, T., Resche-Rigon, M., Piette, J.-C., Benameur, N., Cacoub, P., Saadoun, D., 2020. Rituximab-associated Vasculitis Flare: Incidence, Predictors, and Outcome. *J Rheumatol* 47, 896–902. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190076>

30. Devauchelle-Pensec, V., Mariette, X., Jousse-Joulin, S., Berthelot, J.-M., Perdriger, A., Puéchal, X., Le Guern, V., Sibilia, J., Gottenberg, J.-E., Chiche, L., Hachulla, E., Hatron, P.Y., Goeb, V., Hayem, G., Morel, J., Zarnitsky, C., Dubost, J.J., Pers, J.O., Nowak, E., Saraux, A., 2014. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 160, 233–242. <https://doi.org/10.7326/M13-1085>
31. Dörner, T., Posch, M.G., Li, Y., Petricoul, O., Cabanski, M., Milojevic, J.M., Kamphausen, E., Valentin, M.-A., Simonett, C., Mooney, L., Hüser, A., Gram, H., Wagner, F.D., Oliver, S.J., 2019. Treatment of primary Sjögren's syndrome with ivalumab (VAY736) targeting B cells by BAFF receptor blockade coupled with enhanced, antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Ann Rheum Dis* 78, 641–647. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214720>
32. Feenstra, R.P., Tseng, S.C., 1992. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology* 99, 605–617. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(92\)31947-5](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(92)31947-5)
33. Felten, R., Devauchelle-Pensec, V., Seror, R., Duffau, P., Saadoun, D., Hachulla, E., Pierre Yves, H., Salliot, C., Perdriger, A., Morel, J., Mékinian, A., Vittecoq, O., Berthelot, J.-M., Dernis, E., Le Guern, V., Dieudé, P., Larroche, C., Richez, C., Martin, T., Zarnitsky, C., Blaison, G., Kieffer, P., Maurier, F., Dellal, A., Rist, S., Andres, E., Contis, A., Chatelus, E., Sordet, C., Sibilia, J., Arnold, C., Tawk, M.Y., Aberkane, O., Holterbach, L., Cacoub, P., Saraux, A., Mariette, X., Meyer, N., Gottenberg, J.-E., 2020. Interleukin 6 receptor inhibition in primary Sjögren syndrome: a multicentre double-blind randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* annrheumdis-2020-218467. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218467>
34. Fisher, B.A., Szanto, A., Ng, W.-F., Bombardieri, M., Posch, M.G., Papas, A.S., Farag, A.M., Daikeler, T., Bannert, B., Kyburz, D., Kivitz, A.J., Carsons, S.E., Isenberg, D.A., Barone, F., Bowman, S.J., Espié, P., Floch, D., Dupuy, C., Ren, X., Faerber, P.M., Wright, A.M., Hockey, H.-U., Rotte, M., Milojevic, J., Avrameas, A., Valentin, M.-A., Rush, J.S., Gergely, P., 2020. Assessment of the anti-CD40 antibody iscalimab in patients with primary Sjögren's syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *The Lancet Rheumatology* 2, e142–e152. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30135-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30135-3)
35. Fox, R.I., Liu, A.Y., 2006. Sjögren's syndrome in dermatology. *Clin Dermatol* 24, 393–413. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.07.005>

36. Fraunfelder, F.T., Sciubba, J.J., Mathers, W.D., 2012. The role of medications in causing dry eye. *J Ophthalmol* 2012, 285851. <https://doi.org/10.1155/2012/285851>
37. Fukuda, R., Usui, T., Miyai, T., Yamagami, S., Amano, S., 2013. Tear meniscus evaluation by anterior segment swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 155, 620–624, 624.e1–2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.11.009>
38. Furness, S., Bryan, G., McMillan, R., Birchenough, S., Worthington, H.V., 2013. Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev* CD009603. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009603.pub3>
39. Gottenberg, J.-E., Cinquetti, G., Larroche, C., Combe, B., Hachulla, E., Meyer, O., Pertuiset, E., Kaplanski, G., Chiche, L., Berthelot, J.-M., Gombert, B., Goupille, P., Marcelli, C., Feuillet, S., Leone, J., Sibilia, J., Zarnitsky, C., Carli, P., Rist, S., Gaudin, P., Salliot, C., Piperno, M., Deplas, A., Breban, M., Lequerre, T., Richette, P., Ghiringhelli, C., Hamidou, M., Ravaud, P., Mariette, X., Club Rhumatismes et Inflammations and the French Society of Rheumatology, 2013. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis* 72, 1026–1031. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202293>
40. Gottenberg, J.-E., Ravaud, P., Puéchal, X., Le Guern, V., Sibilia, J., Goeb, V., Larroche, C., Dubost, J.-J., Rist, S., Saraux, A., Devauchelle-Pensec, V., Morel, J., Hayem, G., Hatron, P., Perdriger, A., Sene, D., Zarnitsky, C., Batouche, D., Furlan, V., Benessiano, J., Perrodeau, E., Seror, R., Mariette, X., 2014. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA* 312, 249–258. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.7682>
41. Haga, H.-J., Gjesdal, C.G., Koksvik, H.S., Skomsvoll, J.F., Irgens, L.M., Ostensen, M., 2005. Pregnancy outcome in patients with primary Sjögren's syndrome. a case-control study. *J Rheumatol* 32, 1734–1736.
42. Haldorsen, K., Moen, K., Jacobsen, H., Jonsson, R., Brun, J.G., 2008. Exocrine function in primary Sjögren syndrome: natural course and prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 67, 949–954. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.074203>

43. Hile, G.A., Lowe, L., Kahlenberg, J.M., 2017. Cutaneous purpura of Sjögren syndrome successfully treated with hydroxychloroquine. *JAAD Case Rep* 3, 326–328. <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2017.04.011>
44. Isik, H., Isik, M., Aynioglu, O., Karcaaltincaba, D., Sahbaz, A., Beyazcicek, T., Harma, M.I., Demircan, N., 2017. Are the women with Sjögren's Syndrome satisfied with their sexual activity? *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 57, 210–216. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.01.002>
45. Izmirly, P., Kim, M., Friedman, D.M., Costedoat-Chalumeau, N., Clancy, R., Copel, J.A., Phoon, C.K.L., Cuneo, B.F., Cohen, R.E., Robins, K., Masson, M., Wainwright, B.J., Zahr, N., Saxena, A., Buyon, J.P., 2020. Hydroxychloroquine to Prevent Recurrent Congenital Heart Block in Fetuses of Anti-SSA/Ro-Positive Mothers. *J Am Coll Cardiol* 76, 292–302. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.045>
46. Jaeggi, E.T., Fouron, J.-C., Silverman, E.D., Ryan, G., Smallhorn, J., Hornberger, L.K., 2004. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 110, 1542–1548. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000142046.58632.3A>
47. Jarius, S., Jacobi, C., de Seze, J., Zephir, H., Paul, F., Franciotta, D., Rommer, P., Mader, S., Kleiter, I., Reindl, M., Akman-Demir, G., Seifert-Held, T., Kristoferitsch, W., Melms, A., Wandinger, K.-P., Wildemann, B., 2011. Frequency and syndrome specificity of antibodies to aquaporin-4 in neurological patients with rheumatic disorders. *Mult Scler* 17, 1067–1073. <https://doi.org/10.1177/1352458511403958>
48. Jasiak, M., Karras, A., Le Guern, V., Krastinova, E., Mesbah, R., Faguer, S., Jourde-Chiche, N., Fauchais, A.-L., Chiche, L., Dernis, E., Moulis, G., Fraison, J.-B., Lazaro, E., Jullien, P., Hachulla, E., Le Quellec, A., Rémy, P., Hummel, A., Costedoat-Chalumeau, N., Ronco, P., Vanhille, P., Meas-Yedid, V., Cordonnier, C., Ferlicot, S., Daniel, L., Seror, R., Mariette, X., Thervet, E., François, H., Terrier, B., 2017. A multicentre study of 95 biopsy-proven cases of renal disease in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 56, 362–370. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew376>
49. Kappos, L., Li, D., Calabresi, P.A., O'Connor, P., Bar-Or, A., Barkhof, F., Yin, M., Leppert, D., Glanzman, R., Tinbergen, J., Hauser, S.L., 2011. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 378, 1779–1787. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61649-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61649-8)

50. Kastrup, O., Maschke, M., Diener, H.C., 2005. Pulse-cyclophosphamide in the treatment of ataxic sensory and cranial nerve neuropathy associated with Sjogren's syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 107, 440–441. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.10.001>
51. Lambiase, A., Rama, P., Bonini, S., Caprioglio, G., Aloe, L., 1998. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. *N Engl J Med* 338, 1174–1180. <https://doi.org/10.1056/NEJM199804233381702>
52. Lee, A.S., Scofield, R.H., Hammitt, K.M., Gupta, N., Thomas, D.E., Moua, T., Ussavarungsi, K., St Clair, E.W., Meehan, R., Dunleavy, K., Makara, M., Carsons, S.E., Carteron, N.L., Consensus Expert Panel (CEP) Members, 2021. Consensus Guidelines for Evaluation and Management of Pulmonary Disease in Sjögren's. *Chest* 159, 683–698. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.011>
53. Leonardi, A., Van Setten, G., Amrane, M., Ismail, D., Garrigue, J.-S., Figueiredo, F.C., Baudouin, C., 2016. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 26, 287–296. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000779>
54. Liew, M.S.H., Zhang, M., Kim, E., Akpek, E.K., 2012. Prevalence and predictors of Sjogren's syndrome in a prospective cohort of patients with aqueous-deficient dry eye. *Br J Ophthalmol* 96, 1498–1503. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-301767>
55. Maldini, C., Seror, R., Fain, O., Dhote, R., Amoura, Z., De Bandt, M., Delassus, J.-L., Falgarone, G., Guillevin, L., Le Guern, V., Lhote, F., Meyer, O., Ramanoelina, J., Sacré, K., Uzunhan, Y., Leroux, J.-L., Mariette, X., Mahr, A., 2014. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66, 454–463. <https://doi.org/10.1002/acr.22115>
56. Marchesoni, D., Mozzanega, B., De Sandre, P., Romagnolo, C., Gambari, P.F., Maggino, T., 1995. Gynaecological aspects of primary Sjogren's syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 63, 49–53. [https://doi.org/10.1016/0301-2115\(95\)02224-u](https://doi.org/10.1016/0301-2115(95)02224-u)
57. Mariette, X., Seror, R., Quartuccio, L., Baron, G., Salvin, S., Fabris, M., Desmoulins, F., Nocturne, G., Ravaud, P., De Vita, S., 2015. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis* 74, 526–531. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203991>

58. McCoy, S.S., Baer, A.N., 2017. Neurological Complications of Sjögren's Syndrome: Diagnosis and Management. *Curr Treatm Opt Rheumatol* 3, 275–288. <https://doi.org/10.1007/s40674-017-0076-9>
59. Meijer, J.M., Meiners, P.M., Vissink, A., Spijkervet, F.K.L., Abdulahad, W., Kamminga, N., Brouwer, E., Kallenberg, C.G.M., Bootsma, H., 2010. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 62, 960–968. <https://doi.org/10.1002/art.27314>
60. Meng, I.D., Kurose, M., 2013. The role of corneal afferent neurons in regulating tears under normal and dry eye conditions. *Exp Eye Res* 117, 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.08.011>
61. Mirouse, A., Seror, R., Vicaut, E., Mariette, X., Dougados, M., Fauchais, A.-L., Deroux, A., Dellal, A., Costedoat-Chalumeau, N., Denis, G., Sellam, J., Arlet, J.-B., Lavigne, C., Urbanski, G., Fischer-Dumont, D., Diallo, A., Fain, O., Mékinian, A., Club Rhumatismes Inflammation and SNFMI, 2019. Arthritis in primary Sjögren's syndrome: Characteristics, outcome and treatment from French multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev* 18, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.06.015>
62. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity - PubMed [WWW Document], n.d. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18195142/> (accessed 1.12.22).
63. Nichols, K.K., Mitchell, G.L., Zadnik, K., 2004. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 23, 272–285. <https://doi.org/10.1097/00003226-200404000-00010>
64. Nobile-Orazio, E., Cocito, D., Jann, S., Uncini, A., Beghi, E., Messina, P., Antonini, G., Fazio, R., Gallia, F., Schenone, A., Francia, A., Pareyson, D., Santoro, L., Tamburin, S., Macchia, R., Cavaletti, G., Giannini, F., Sabatelli, M., IMC Trial Group, 2012. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 11, 493–502. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70093-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70093-5)
65. Nocturne, G., Pontarini, E., Bombardieri, M., Mariette, X., 2019. Lymphomas complicating primary Sjögren's syndrome: from autoimmunity to lymphoma.

Rheumatology

(Oxford)

kez052.

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez052>

66. Paravar, T., 2018. Less common rheumatologic disorders: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clin Dermatol* 36, 525–532. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.04.009>
67. Patel, R., Shahane, A., 2014. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol* 6, 247–255. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S47399>
68. Pereira, P.R., Viala, K., Maisonobe, T., Haroche, J., Mathian, A., Hié, M., Amoura, Z., Cohen Aubart, F., 2016. Sjögren Sensory Neuronopathy (Sjögren Ganglionopathy): Long-Term Outcome and Treatment Response in a Series of 13 Cases. *Medicine (Baltimore)* 95, e3632. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003632>
69. Picone, O., Alby, C., Frydman, R., Mariette, X., 2006. [Sjögren syndrome in Obstetric and Gynecology: literature review]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 35, 169–175. [https://doi.org/10.1016/s0368-2315\(06\)76391-8](https://doi.org/10.1016/s0368-2315(06)76391-8)
70. Pisella et al. - 2015 - Surface oculaire rapport 2015 [présenté à la] Soc.pdf, n.d.
71. Pisella, P.-J., Baudouin, C., Hoang-Xuan, T., 2015. Surface oculaire: rapport 2015 [présenté à la] Société française d'ophtalmologie. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux.
72. Priori, R., Minniti, A., Derme, M., Antonazzo, B., Brancatisano, F., Ghirini, S., Valesini, G., Framarino-dei-Malatesta, M., 2015. Quality of Sexual Life in Women with Primary Sjögren Syndrome. *J Rheumatol* 42, 1427–1431. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141475>
73. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease - PubMed [WWW Document], n.d. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11527941/> (accessed 1.12.22).
74. Pucker, A.D., Ng, S.M., Nichols, J.J., 2016. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD009729. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009729.pub2>
75. Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Bombardieri, S., Bootsma, H., De Vita, S., Dörner, T., Fisher, B.A., Gottenberg, J.-E., Hernandez-Molina, G., Kocher, A., Kostov, B., Kruize, A.A., Mandl, T., Ng, W.-F., Retamozo, S., Seror, R., Shoenfeld, Y., Sisó-Almirall, A., Tzioufas, A.G., Vitali, C., Bowman, S., Mariette, X., EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group, 2020. EULAR recommendations for the

management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis* 79, 3–18. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216114>

76. Ramos-Casals, M., Tzioufas, A.G., Stone, J.H., Sisó, A., Bosch, X., 2010. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA* 304, 452–460. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1014>
77. Rist, S., Sellam, J., Hachulla, E., Sordet, C., Puéchal, X., Hatron, P., Benhamou, C., Sibilia, J., Mariette, X., Club Rhumatismes et Inflammation, 2011. Experience of intravenous immunoglobulin therapy in neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome: a national multicentric retrospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63, 1339–1344. <https://doi.org/10.1002/acr.20495>
78. Roberts, C.W., Carniglia, P.E., Brazzo, B.G., 2007. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea* 26, 805–809. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318074e460>
79. Roguedas, A.-M., Pers, J.-O., Lemasson, G., Devauchelle, V., Tobón, G.J., Saraux, A., Misery, L., Youinou, P., 2010. Memory B-cell aggregates in skin biopsy are diagnostic for primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 35, 241–247. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.06.014>
80. Roguedas, A.-M., Youinou, P., Lemasson, G., Pennec, Y.-L., Misery, L., 2006. Primary Gougerot-Sjögren syndrome: a dermatological approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20, 243–247. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01441.x>
81. Ruzicka, T., Sommerburg, C., Goerz, G., Kind, P., Mensing, H., 1992. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol* 127, 513–518. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb14851.x>
82. Saraux, A., Pers, J.-O., Devauchelle-Pensec, V., 2016. Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 12, 456–471. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.100>
83. Schaumberg, D.A., Gulati, A., Mathers, W.D., Clinch, T., Lemp, M.A., Nelson, J.D., Foulks, G.N., Dana, R., 2007. Development and validation of a short global dry eye symptom index. *Ocul Surf* 5, 50–57. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70053-8](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70053-8)

84. Schiffman, R.M., Christianson, M.D., Jacobsen, G., Hirsch, J.D., Reis, B.L., 2000. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 118, 615–621. <https://doi.org/10.1001/archopht.118.5.615>
85. Schornack, M.M., Pyle, J., Patel, S.V., 2014. Scleral lenses in the management of ocular surface disease. *Ophthalmology* 121, 1398–1405. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2014.01.028>
86. Sène, D., Ghillani-Dalbin, P., Amoura, Z., Musset, L., Cacoub, P., 2009. Rituximab may form a complex with IgMkappa mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. *Arthritis Rheum* 60, 3848–3855. <https://doi.org/10.1002/art.25000>
87. Skopouli, F.N., Papanikolaou, S., Malamou-Mitsi, V., Papanikolaou, N., Moutsopoulos, H.M., 1994. Obstetric and gynaecological profile in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 53, 569–573. <https://doi.org/10.1136/ard.53.9.569>
88. Strietzel, F.-P., Schmidt-Westhausen, A.-M., Neumann, K., Reichart, P.-A., Jackowski, J., 2019. Implants in patients with oral manifestations of autoimmune or muco-cutaneous diseases - A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 24, e217–e230. <https://doi.org/10.4317/medoral.22786>
89. TFOS DEWS II Epidemiology Report - PubMed [WWW Document], n.d. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28736337/> (accessed 1.12.22).
90. Trebst, C., Jarius, S., Berthele, A., Paul, F., Schippling, S., Wildemann, B., Borisow, N., Kleiter, I., Aktas, O., Kümpfel, T., Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS), 2014. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 261, 1–16. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7169-7>
91. Vacchi, C., Sebastiani, M., Cassone, G., Cerri, S., Della Casa, G., Salvarani, C., Manfredi, A., 2020. Therapeutic Options for the Treatment of Interstitial Lung Disease Related to Connective Tissue Diseases. A Narrative Review. *J Clin Med* 9, E407. <https://doi.org/10.3390/jcm9020407>
92. van Bijsterveld, O.P., 1969. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 82, 10–14. <https://doi.org/10.1001/archopht.1969.00990020012003>

93. van Nimwegen, J.F., Mossel, E., van Zuiden, G.S., Wijnsma, R.F., Delli, K., Stel, A.J., van der Vegt, B., Haacke, E.A., Olie, L., Los, L.I., Verstappen, G.M., Pringle, S.A., Spijkervet, F.K.L., Kroese, F.G.M., Vissink, A., Arends, S., Bootsma, H., 2020. Abatacept treatment for patients with early active primary Sjögren's syndrome: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (ASAP-III study). *The Lancet Rheumatology* 2, e153–e163. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30160-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30160-2)
94. Vitale, S., Goodman, L.A., Reed, G.F., Smith, J.A., 2004. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjögren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Life Outcomes* 2, 44. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-44>
95. Witcher, J.P., Shiboski, C.H., Shiboski, S.C., Heidenreich, A.M., Kitagawa, K., Zhang, S., Hamann, S., Larkin, G., McNamara, N.A., Greenspan, J.S., Daniels, T.E., Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups, 2010. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol* 149, 405–415. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.09.013>
96. Zhang, Y., Potvin, R., Gong, L., 2013. A study of the short-term effect of artificial tears on contrast sensitivity in patients with Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54, 7977–7982. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-11798>
97. Zucca, E., Arcaini, L., Buske, C., Johnson, P.W., Ponzoni, M., Raderer, M., Ricardi, U., Salar, A., Stamatopoulos, K., Thieblemont, C., Wotherspoon, A., Ladetto, M., ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org, 2020. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 31, 17–29. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.010>