

Comment suivre un patient atteint du syndrome de Sjögren ?

How to follow patients with Sjögren's syndrome ?

Elodie Rivière^a, Rakiba Belkhir^a, Gaetane Nocturne^a, Xavier Mariette^a, Raphaèle Seror^a

^aDepartment of Rheumatology, Université Paris-Saclay, INSERM U1184: Centre for Immunology of Viral Infections and Autoimmune Diseases, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bicêtre, 94270 Le Kremlin Bicêtre, France

Auteur correspondant : Pr Raphaèle Seror, Service de Rhumatologie, Hôpital Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre, e-mail : raphaele.seror@aphp.fr

Résumé :

Au cours du syndrome de Sjögren primitif (SSp), les patients peuvent présenter des atteintes hétérogènes. La triade symptomatique caractéristique incluant sécheresse, fatigue et douleur est fréquente. Trente à 40 % des patients peuvent développer des atteintes systémiques. Ainsi, le suivi des patients atteints de SSp est personnalisé et doit être adapté au phénotype clinique et biologique du patient. Les modalités et la fréquence du suivi dépendent notamment de la présence ou non de complications systémiques, ou de leur risque de survenue. Le SSp étant une pathologie rare, il est recommandé d'organiser cette prise en charge en collaboration avec un centre de référence. La prise en charge est multidisciplinaire, impliquant différents professionnels de santé en fonction des atteintes initiales et de l'évolution. Le suivi a pour objectif de préciser l'activité et la sévérité de la maladie, ainsi que de dépister l'apparition d'atteintes systémiques. Il évalue l'efficacité et la tolérance des traitements et recherche des comorbidités. De plus, les facteurs de risque de lymphome doivent être régulièrement réévalués. Un suivi régulier de l'atteinte ophtalmologique et de l'état bucco-dentaire est nécessaire. Les recommandations récemment établies par l'EULAR portent sur la prise en charge de la triade sécheresse, fatigue et douleur, et détaillent la prise en charge des atteintes systémiques. De plus, le Protocole National de Diagnostic et de Soins, établi récemment, propose une stratégie claire pour le suivi des patients. Enfin, l'éducation thérapeutique constitue un pilier de la prise en charge, permettant aux patients d'être actifs dans la gestion de leur maladie.

Mot-clés : Syndrome de Sjögren, suivi, complications systémiques, lymphome, éducation thérapeutique

Abstract

In primary Sjögren's syndrome (pSS), patients may present with heterogeneous symptoms. The triad of characteristic symptoms is frequent and includes dryness, fatigue, and pain. Also, 30 to 40 % of patients may develop systemic damage. Thus, pSS patients' follow-up is individualized and must be adapted to the patient clinical and biological phenotype. The modalities and the frequency of the follow-up depend on the presence or not of systemic complications, or their risk factors. As pSS is a rare disease, it is recommended to organize its management in collaboration with reference centers. pSS management is multidisciplinary and involves different health professionals depending on the initial damage characteristics and the evolution. The aim of the follow-up is to determine the activity and severity of the disease, as well as to detect occurrence of systemic complications. It assesses the efficacy and tolerance of treatments and includes the search for comorbidities. In addition, risk factors of lymphoma must be regularly reassessed. Regular monitoring of ophthalmologic and oral status is required. Recent EULAR guidelines address the management of the triad of dryness, fatigue and pain, and detail the management of systemic involvement. In addition, the "Protocole National de Diagnostic et de Soins" has been recently established and presents a clear strategy for patient management and follow-up. Finally, therapeutic education is a pillar of pSS management, allowing patients to be active in their disease follow up.

Key words: Sjögren's syndrome, follow-up, systemic complication, lymphoma, therapeutic patient education

1) Introduction

Le syndrome de Sjögren primitif (SSp) est fréquemment responsable d'une triade symptomatique associant syndrome sec, fatigue et douleurs, entraînant une altération de la qualité de vie. Il peut aussi s'accompagner de complications systémiques. Il existe ainsi une dichotomie entre patients avec ou sans atteinte systémique qui conditionne la prise en charge et le suivi de la maladie. En France, le SSp primitif est considéré comme une maladie rare, avec une prévalence évaluée entre 1,02 ([95% CI] 0,85–1,22) et 1,52 ([95% CI] 1,30–1,76) cas /10 000 adultes (1). Ces dernières années, des progrès ont été faits dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de SSp. Des recommandations récentes ont été établies par l'EULAR (*European League Against Rheumatism*) et publiées en 2020 (2), (3). Ces recommandations portent sur la prise en charge de la triade sécheresse, fatigue et douleur, et détaillent la prise en charge des atteintes systémiques. De plus, un PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) sur le SSp a été établi récemment et propose une stratégie de suivi des patients adaptée à leur phénotype clinique et biologique initial (4).

Nous aborderons successivement les objectifs du suivi, puis les différents profils des patients et la nécessité d'un suivi personnalisé. Nous détaillerons ensuite le suivi en pratique et approfondirons la conduite à tenir en cas de suspicion de lymphome. Enfin, nous discuterons l'intérêt de l'éducation thérapeutique personnalisée.

2) Objectifs du suivi

Le SSp se révèle être une pathologie très polymorphe avec des profils phénotypiques très différents, ayant des risques évolutifs différents. Outre l'impact élevé des symptômes de la triade sécheresse, fatigue, douleur sur la qualité de vie, il peut exister des atteintes systémiques avec atteinte d'organes. De plus, c'est au sein des maladies auto-immunes, celle qui se complique le plus de lymphome(5), (6). Le SSp peut donc se révéler être une maladie systémique sévère. Le suivi a pour objectif de préciser l'activité et la sévérité de la maladie, ainsi que de dépister l'apparition d'atteintes systémiques éventuelles. Il évalue l'efficacité et la tolérance des traitements introduits. Le suivi a également pour objectif de rechercher des comorbidités associées au SSp et d'évaluer les facteurs de risque cardiovasculaires et infectieux. Enfin, les facteurs de risque de développer un lymphome au cours du SSp sont connus et doivent être régulièrement réévalués au cours du suivi.

Le suivi doit être individualisé et adapté à l'existence ou non de complications systémiques de la maladie. Du fait de l'hétérogénéité de présentation du SSp, un suivi personnalisé est possible, et son rythme est à adapter à l'existence ou non de complications systémiques de la maladie. De

plus, le SSp étant une pathologie rare, il est recommandé, en particulier dans les formes sévères, d'organiser cette prise en charge en collaboration avec les centres de référence, centres de compétence et /ou centres d'expertise, incluant des professionnels ayant une expérience clinique solide de la pathologie. La liste des centres de référence de la filière Fai2R (filiale de santé pour les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares) est disponible sur le site de la Fai2R (7).

La prise en charge est multidisciplinaire et différents professionnels de santé sont impliqués en fonction des atteintes initiales et de l'évolution. Plusieurs spécialités peuvent être concernées : médecins internistes, rhumatologues, ophtalmologues, stomatologues, ORL, chirurgiens-dentistes, néphrologues, dermatologues, gynécologues, pédiatres... L'implication du médecin généraliste est également fortement recommandée dans la prise en charge et le suivi du patient (2). Ainsi, la prise en charge du SSp est multidisciplinaire et coordonnée, soit par le médecin traitant en lien avec les spécialistes et les médecins hospitaliers du centre de référence et/ou de compétence ; soit directement par le spécialiste hospitalier en cas de forme grave de la maladie, toujours en lien avec le médecin traitant et les médecins hospitaliers du centre de référence et/ou de compétence. Le recours à un centre de référence et / ou compétence est fortement conseillé en cas de forme sévère ou rebelle du SSp. S'agissant d'une maladie rare et polymorphe, où de nombreux symptômes ne sont pas spécifiques de la pathologie, l'interprétation de ces derniers est parfois rendue difficile, en particulier de savoir s'ils sont à rattacher ou non au SSp. Il arrive alors fréquemment que le médecin traitant ne souhaite pas coordonner cette prise en charge et préfère en référer à un spécialiste hospitalier, y compris dans les formes les plus bénignes de la maladie. Enfin, en fonction des situations cliniques, d'autres professionnels peuvent être impliqués : psychologues, centres anti-douleur, diététiciennes, kinésithérapeutes, assistantes sociales...

3) Profils des patients et suivi personnalisé

Le SSp est une pathologie hétérogène avec, comme décrit plus haut, une dichotomie des profils de patients. Alors que la majorité des patients présente une triade symptomatique caractérisée par des manifestations de l'atteinte glandulaire, principalement la sécheresse oculobuccale, les douleurs et la fatigue ; certains patients peuvent, eux, présenter des atteintes systémiques. Ces manifestations systémiques peuvent être présentes chez 30 à 40 % des patients ayant un SSp (8). Elles peuvent potentiellement toucher tous les organes et sont répertoriées dans le score d'activité systémique ESSDAI (*Eular Sjögren Syndrome Disease Activity Index*) (9). Dans certains cas, les patients peuvent présenter des symptômes évocateurs d'un SSp sans en présenter les critères diagnostiques. Un acronyme a été proposé pour définir ces syndromes secs sans maladie

auto-immune : SAPS (*Sicca Asthenia Polyalgia Syndrome*, ou Syndrome Asthénie Polyalgie Sécheresse). Concernant l'évolution du SAPS vers le SSp, il n'est habituellement pas recommandé de réitérer les examens complémentaires (recherche d'auto-anticorps anti-SSA et/ou biopsie des glandes salivaires) lorsque ces derniers étaient négatifs lors du bilan initial. Cependant, en cas d'apparition de nouveaux symptômes chez un patient présentant un syndrome sec, ces examens pourront être répétés.

Plusieurs marqueurs biologiques sont susceptibles d'aider à classer les patients. Les patients ayant un profil immunologique plus actif, c'est-à-dire des marqueurs d'activité B (présence d'auto-anticorps anti-SSA, facteurs rhumatoïdes (FR), hypergammaglobulinémie, cryoglobulinémie, consommation du complément) sont plus susceptibles de développer des complications systémiques (10). Un taux élevé de bêta2-microglobuline sérique ou de chaînes légères libres d'immunoglobulines (dosage non remboursé en ville) est également associé à des complications systémiques plus fréquentes (11). Il a été montré un surrisque de mortalité au cours du SSp par rapport à la population générale. Ce surrisque était notamment lié à un âge plus élevé, le sexe masculin, la présence d'une vascularite, d'une pathologie interstitielle pulmonaire, d'une hypocomplémentémie, d'auto-anticorps anti-SSA et d'une cryoglobulinémie (12). Enfin, le SSp est la maladie auto-immune associée au plus grand risque de lymphome. Le risque de développer un lymphome au cours du SSp est 15 à 20 fois plus élevé que dans la population générale. Plusieurs facteurs de risque de lymphome ont été identifiés dont certains peuvent être recherchés au cours du suivi (cf. paragraphe 4). Les patients avec atteintes systémiques et/ou lymphome s'avèrent avoir un pronostic plus réservé avec un surrisque de mortalité, qui n'est pas observé chez les patients non systémiques (13), (14).

Schématiquement, on peut donc distinguer les patients « non systémiques » ayant les formes les plus bénignes de la maladie, avec souvent un niveau élevé de symptômes (sécheresse douleur et fatigue), mais sans complications systémiques et sans marqueurs d'activité biologique (groupe 1), et les patients « systémiques » ayant des manifestations systémiques avec fréquemment des marqueurs d'activité B et un surrisque de lymphome (groupe 2). Enfin, il existe un profil de patients « intermédiaires avec activité biologique », n'ayant pas de complication systémique, mais avec des signes d'activité biologiques importants (hypogammaglobulinémie, FR, hypocomplémentémie, lymphopénie). Les patients de ce dernier groupe (groupe 3) sont souvent plus jeunes et au début de leur maladie. Ils requièrent une attention toute particulière car ils sont à risque de complications systémiques. Les principales caractéristiques de ces trois groupes de patients sont rappelées dans le **Tableau 1**.

La prise en charge thérapeutique tient compte des types de manifestations du SSp (2). Ainsi, les patients non-systémiques nécessiteront une prise en charge symptomatique et un suivi espacé (tous ans à 2 ans) ; tandis que la présence de manifestations systémiques peut nécessiter d'associer la prescription de traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs et un suivi plus rapproché (tous les 3 à 6 mois). L'organisation de la prise en charge et du suivi doit donc être adaptée au type de patient. L'identification précoce des patients avec « activité biologique » ayant plus de risque de développer des manifestations systémiques ou un lymphome, permet de proposer un suivi plus rapproché.

Enfin, indépendamment de cette classification des patients basée sur l'activité systémique de la maladie, pour tous les patients un suivi régulier de l'atteinte ophtalmologique et de l'état bucco-dentaire est nécessaire pour limiter les risques de complication (cf. paragraphe 3). Les complications liées à la sécheresse touchent, en effet, tous les patients indépendamment de leur statut systémique ou non.

4) Le suivi en pratique

Comme décrit ci-dessus, le suivi doit être adapté au type de patient en fonction, notamment, de la présence, ou non, d'une atteinte systémique. Pour tous les patients, l'examen clinique est effectué à chaque consultation et permet d'évaluer la sévérité de la triade associant sécheresse, douleurs, fatigue et son retentissement psychosocial, professionnel et familial. Le score ESSPRI, dédié aux patients, permet d'évaluer l'activité de ces symptômes (**Figure 1**) (15).

Un examen de la bouche à la recherche de complications du syndrome sec (détérioration dentaire, candidose buccale, parodontopathie) est réalisé. Un examen général, incluant l'examen des parotides et glandes sous mandibulaires, la recherche d'articulations douloureuses et gonflées et l'auscultation pulmonaire, est réalisé. Les symptômes pouvant faire suspecter l'apparition d'un lymphome sont à rechercher : fièvre, altération de l'état général, parotidomégalie asymétrique, hépato-splénomégalie, adénopathies. La survenue de purpura vasculaire et de tout symptôme qui orienterait vers une atteinte d'organe est également à rechercher. Le score ESSDAI est validé pour évaluer l'activité systémique de la maladie (9) (**Figure S1**, voir le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article). Il regroupe les atteintes systémiques en 12 domaines et permet de rechercher de façon systématique la plupart des atteintes systémiques possibles au cours du SSp. Les scores ESSDAI et ESSPRI sont disponibles en ligne à l'adresse suivante : <https://www.sanoia-fiche-sante.com/sjogren>. Les applications Rheumatools et 360 medics permettent de calculer l'ESSDAI.

La fréquence des examens cliniques et paracliniques est à adapter en fonction de la présence d'une atteinte systémique, de l'introduction récente d'un traitement, de marqueurs d'activité

biologique, de la présence de facteurs de risque de lymphome, et de la durée d'évolution de la maladie. Ainsi, on peut proposer de faire un examen clinique, une fois par an ou tous les 18 mois dans les formes quiescentes ou peu sévères ; tous les 6 à 12 mois en cas de marqueurs d'activité B sans signes systémiques ; tous les 3 à 6 mois en cas de SSp avec des signes d'activité évalués par le score ESSDAI ; tous les 1 à 3 mois en cas de grossesse surtout en cas de présence d'auto-anticorps anti-SSA/SSB ; et à chaque modification de traitement. Le suivi et les examens cliniques et paracliniques à réaliser en fonction du type d'atteintes présentées par le patient sont résumés dans le **Tableau 2**.

La sécheresse peut être oculaire, buccale, mais aussi vaginale, cutanée, nasale ou bronchique, responsable de symptômes indiqués dans le **Tableau 3**. Les consultations spécialisées sont nécessaires pour le suivi ophtalmologique et odontologique. Le suivi ophtalmologique évalue la sévérité du syndrome sec oculaire, et recherche des signes de kérato-conjonctivite. Il est important de noter que, concernant la sécheresse, il n'y a pas de corrélation entre la sévérité des symptômes fonctionnels et les signes cliniques objectifs expliquant la plainte (16). Les modalités d'évaluation font appel à plusieurs tests : le test de Schirmer permet d'évaluer la production aqueuse de la glande lacrymale et le *break up time* permet d'évaluer la stabilité du film lacrymal. La recherche de lésions cornéennes peut être faite par la mesure du score OSS (*ocular staining score*), combinant les colorations au vert de lissamine et à la fluorescéine (17). L'examen recherchera également la présence d'une cataracte en cas de traitement par corticoïde. En cas de prise d'hydroxychloroquine, une exploration rétinienne est réalisée, comportant champs visuel central automatisé et OCT (ou ERG), selon les recommandations actuelles (18). L'examen ophtalmologique doit également s'attacher à rechercher des atteintes des annexes, notamment un dysfonctionnement des glandes de Meibomius, caractérisé par des obstructions chroniques des canaux lacrymaux terminaux (16). Les modalités de la prise en charge de la sécheresse oculaire sont détaillées dans la partie 6 de la monographie (prise en charge de la sécheresse buccale et oculaire). Le suivi odontologique est effectué par un chirurgien-dentiste. Son objectif est d'évaluer l'efficacité des traitements, de prendre en charge les comorbidités, de vérifier l'état bucco-dentaire, et de réaliser un détartrage pour assurer une maintenance de l'état parodontal.

En cas de complication systémique avérée ou de suspicion de complication systémique, la réalisation d'examens complémentaires est à adapter en fonction de l'organe atteint. Concernant l'atteinte pulmonaire, des recommandations américaines ont récemment été publiées (19). Pour chaque organe, le dépistage et la caractérisation de ces atteintes systémiques sont impératifs pour pouvoir en adapter le traitement et le suivi, une revue de la littérature les détaille de façon précise

(20), mais pour les organes autres que le poumon, aucune recommandation de suivi n'existe. Un résumé de la stratégie de suivi des différentes atteintes d'organe est présenté dans le **Tableau 4**.

5) Cas particulier : suspicion de lymphome

Entre 5 et 10 % des patients atteints de SSp développeront un lymphome au cours de leur maladie. La survenue d'un lymphome est attribuée à l'hyperactivation chronique lymphocytaire B, favorisant un échappement clonal. Des facteurs prédictifs de lymphome ont été identifiés, ils incluent : des épisodes de parotidomégalie récurrents, la présence d'une splénomégalie et/ou d'une lymphadénopathie, un score ESSDAI >5, un purpura, des facteurs rhumatoïdes positifs, une cryoglobulinémie, une hypocomplémentémie C4, une lymphopénie CD4, la présence de centres germinatifs ectopiques, un focus score >3 (8), (21) (**Tableau 5**). La plupart de ces facteurs sont évalués par l'examen clinique ou des tests biologiques simples. La réalisation d'une NFS à la recherche d'une lymphopénie, d'une électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP), de la recherche de facteurs rhumatoïdes, du dosage de C3 et la recherche d'une cryoglobulinémie sont recommandés tous les 1 à 2 ans. Chez les patients considérés à risque, ces recherches pourraient être réalisées tous les 6 mois (8). L'intérêt de rechercher ces facteurs au cours du suivi chez les patients est de pouvoir effectuer un diagnostic précoce en cas de survenue d'un lymphome. Le diagnostic précoce permet de pouvoir intervenir avant la transformation en lymphome de haut grade, de pronostic plus réservé.

Cependant, les facteurs décrits ci-dessus ne sont pas spécifiques et peuvent également être associés à la survenue de complications systémiques. De plus, des symptômes observés au cours du lymphome, tels que la présence de lymphadénopathie, peuvent être observés au cours du SSp, en l'absence de prolifération monoclonale lymphomateuse. Enfin, les lymphomes associés au SSp sont fréquemment de localisation extra-ganglionnaires et peuvent, en particulier, survenir au sein des glandes salivaires. Il s'agit le plus souvent de lymphome non Hodgkinien (LNH), avec une prédominance de lymphomes de la zone marginale de type MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*). Parmi les autres sous types de lymphomes dont la survenue est augmentée en cas de SSp, on retrouve les lymphomes lympho-plasmacytoïdes et les lymphomes B diffus à grandes cellules(6). Ainsi, en cas de suspicion de lymphome, il convient de réaliser une électrophorèse et immunofixation des protéines sériques. En cas de protéinurie, une électrophorèse et une immunofixation des protéines urinaires seront ajoutées. Un phénotypage lymphocytaire sanguin à la recherche d'une population lymphocytaire B monoclonale, le dosage des chaînes légères libres sériques, de la $\beta 2$ microglobulinémie, une recherche de cryoglobulinémie et le dosage des LDH sont à également à réaliser.

Le TEP-scanner au 18-FDG est un examen clé à réaliser en cas de suspicion de lymphome. Des hyperfixations sont susceptibles d'être observées au niveau ganglionnaire ou parotidien au cours du SSp, en l'absence de lymphome, cependant, certains paramètres sont associés au diagnostic de lymphome. La présence de fixations pulmonaires nodulaires ou de type condensations focales, une SUVmax ≥ 5.6 tous sites confondus, ou une SUV max ≥ 4.7 au niveau de la glande parotide sont les paramètres retenus en faveur d'un diagnostic de lymphome au TEP (22).

La biopsie des glandes salivaires accessoires doit également être renouvelée, car ce peut être un moyen simple de révéler le lymphome, surtout si la suspicion se fait devant une hypertrophie parotidienne ou sous-mandibulaire persistante. Une étude récente a montré que chez les patients pour lesquels le diagnostic de SSp est suspecté, la BGSA permet de faire le diagnostic de lymphome dans 50 % des cas (23).

Suite à ces examens, en fonction des résultats, il est alors possible de proposer la réalisation d'une biopsie parotidienne sous échographie, s'il s'agit d'un nodule parotidien ; ou encore une ponction biopsie ganglionnaire et/ou une ponction biopsie de la masse guidée par échographie ou TDM, s'il s'agit d'une autre localisation muqueuse.

6) Intérêt de l'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un élément clé de la prise en charge globale qui vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec la maladie chronique. Les finalités spécifiques de l'ETP sont l'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'auto-soins. Il s'agit d'un accompagnement personnalisé et bienveillant, qui aide le patient à prendre des décisions pour des soins, parfois lourds et compliqués, de sorte à améliorer sa qualité de vie. La 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) l'élaboration d'un diagnostic éducatif individualisé avec le patient qui permet de définir ses besoins, attentes, peurs, croyances, projets... ; (2) la 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 ; (3) la planification et (4) la mise en œuvre des séances ETP qui font appel à des contenus et des méthodes d'apprentissage très codifiés et enfin l'évaluation des acquis à l'issue du programme éducatif.

Dans le cadre du SSp, et des maladies auto-immunes en général, l'ETP est très utile pour aider le patient à identifier les symptômes en lien avec sa maladie. Le SSp est, en effet, une

pathologie chronique auto-immune rare, potentiellement sévère. Ses atteintes sont variées, polymorphes et plus ou moins graves. Sa prise en charge est de ce fait complexe et exige des compétences médicales multiples, ce qui en fait une maladie difficile à appréhender, à la fois pour les praticiens non spécialistes, en particulier les médecins traitants, et pour les patients, pour lesquels il est ainsi parfois difficile d'identifier si les symptômes sont en lien ou non avec la maladie. Ainsi, elle contribue à l'isolement de ces derniers et à l'altération de leur qualité de vie ainsi que celle de leur entourage. Dans ce contexte, l'ETP est donc cruciale pour rendre le patient et ses aidants « acteurs » de son parcours de soin, afin d'améliorer la prise en charge et le pronostic. Des équipes ont développé des programmes d'éducation thérapeutiques dans le SSp. L'un d'eux est le programme SESAME, co-construit avec l'AFGS (Association Française des patients atteints de Gougerot-Sjögren) et développé par le centre de référence maladies rares des hôpitaux universitaires Paris-Saclay. Le détail de ce programme est disponible sur le site : <https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/gougerot-sjogren/etp>.

Les objectifs pédagogiques du programme SESAME sont présentés dans le **Tableau 6**.

7) Conclusion

La prise en charge et le suivi des patients atteints de SSp sont à adapter au phénotype des patients. Le SSp peut se présenter sous différentes formes et, schématiquement, trois groupes de patients se dessinent : ceux pour lesquels l'atteinte glandulaire prédomine, sans atteinte systémique, versus les patients présentant des atteintes systémiques et les patients présentant un phénotype intermédiaire. L'hétérogénéité de ces atteintes rend la prise en charge des patients difficiles. L'organisation d'une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire, faisant appel également à des centres de référence. Les recommandations récemment établies par l'EULAR sont utiles et portent sur la prise en charge de la triade sécheresse, fatigue et douleur, et détaillent la prise en charge des atteintes systémiques. De plus, le PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) sur le SSp a été mis à jour récemment et propose une stratégie claire pour le suivi des patients. Enfin, l'éducation thérapeutique constitue un pilier de la prise en charge, permettant aux patients d'être actifs dans la gestion de leur maladie.

Aucun conflit d'intérêts

Références

1. Maldini C, Seror R, Fain O, Dhote R, Amoura Z, De Bandt M, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis Care Res.* 2014;66(3):454-63.
2. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):3-18.
3. Brito-Zerón P, Retamozo S, Kostov B, Baldini C, Bootsma H, De Vita S, et al. 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.* 2019;5(2):e001064.
4. Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.fai2r.org/pnds/>
5. Nocturne G, Mariette X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol.* 2015;168(3):317-27.
6. Nocturne G, Pontarini E, Bombardieri M, Mariette X. Lymphomas complicating primary Sjögren's syndrome: from autoimmunity to lymphoma. *Rheumatol Oxf Engl.* 2019;60(8):3513-21.
7. Listing-des-centres-FAI2R-_Site-0318_.pdf [Internet]. [cité 10 févr 2022]. Disponible sur: http://www.fai2r.org/wp-content/uploads/2018/03/Listing-des-centres-FAI2R-_Site-0318_.pdf
8. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(10):931-9.
9. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1103-9.
10. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Solans R, Camps M-T, Casanovas A, Sopeña B, et al. Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatology.* 2014;53(2):321-31.
11. Gottenberg J-E, Seror R, Miceli-Richard C, Benessiano J, Devauchelle-Pensec V, Dieude P, et al. Serum levels of beta2-microglobulin and free light chains of immunoglobulins are associated with systemic disease activity in primary Sjögren's syndrome. Data at enrollment in the prospective ASSESS cohort. *PLoS One.* 2013;8(5):e59868.
12. Huang H, Xie W, Geng Y, Fan Y, Zhang Z. Mortality in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2021;60(9):4029-38.
13. Horvath IF, Szanto A, Papp G, Zeher M. Clinical course, prognosis, and cause of death in primary Sjögren's syndrome. *J Immunol Res.* 2014;2014:647507.
14. Papageorgiou A, Ziogas DC, Mavragani CP, Zintzaras E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM, et al. Predicting the outcome of Sjogren's syndrome-associated non-hodgkin's lymphoma patients. *PLoS One.* 2015;10(2):e0116189.

15. Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al. EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):968-72.
16. Rapport SFO 2015 - Surface oculaire [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100035.html
17. Traitements présents et futurs du syndrome sec au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif - ScienceDirect [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878622721000643?via%3Dihub>
18. Murray JJ, Lee MS. Re: Marmor et al.: American Academy of Ophthalmology Statement: Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision). (*Ophthalmology* 2016;123:1386-1394). *Ophthalmology*. 2017;124(3):e28-9.
19. Lee AS, Scofield RH, Hammitt KM, Gupta N, Thomas DE, Moua T, et al. Consensus Guidelines for Evaluation and Management of Pulmonary Disease in Sjögren's. *Chest*. 2021;159(2):683-98.
20. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology*. 2015;54(12):2230-8.
21. Nocturne G, Virone A, Ng W-F, Le Guern V, Hachulla E, Cornec D, et al. Rheumatoid Factor and Disease Activity Are Independent Predictors of Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2016;68(4):977-85.
22. Keraen J, Blanc E, Besson FL, Leguern V, Meyer C, Henry J, et al. Usefulness of 18 F-Labeled Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography for the Diagnosis of Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2019;71(7):1147-57.
23. Parreau S, Nocturne G, Mariette X, Burrioni B, Lazure T, Besson FL, et al. Features of non-Hodgkin's lymphoma diagnosed in minor salivary gland biopsies from primary Sjögren's syndrome patients. *Rheumatol Oxf Engl*. 2021;keab949.

Figure 1 : Score ESSPRI (*EULAR Sjögren's syndrome patient reported index*) évaluant la plainte des patients centrée sur la fatigue, la douleur et la sécheresse par 3 échelles visuelles analogiques dont la moyenne constitue l'ESSPRI.

ESSPRI																								
1) Comment évalueriez-vous l'intensité de votre sécheresse au cours de ces <u>2 dernières semaines</u> ?																								
Pas de sécheresse	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> </tr> <tr> <td colspan="11" style="padding: 2px;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</td> </tr> </table>												0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10											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 <u>2 dernières semaines</u> ?																								
Pas de fatigue	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> </tr> <tr> <td colspan="11" style="padding: 2px;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</td> </tr> </table>												0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10											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 <u>2 dernières semaines</u> ?																								
Pas de douleur	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 25px; height: 25px; margin: 2px;"></td> </tr> <tr> <td colspan="11" style="padding: 2px;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</td> </tr> </table>												0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10											Douleur maximale imaginable
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10																								
Le score ESSPRI est la moyenne des ces 3 échelles																								

Tableau 1 : Principales caractéristiques cliniques et biologiques des trois groupes de patients au cours du SSp

Groupe « non systémique »	Groupe « intermédiaire »	Groupe « systémique »
<p>Syndrome sec</p> <p>Plus fréquemment auto-anticorps (anti-SSA/SSB) négatifs mais BGSA positive</p>	<p>Présence de signes d'activité biologique</p> <p>Mais pas de complication systémique</p>	<p>Manifestations systémiques</p> <p>Plus fréquemment auto-anticorps positifs</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Patients plus âgés - Moins de parotidomégalie - Plus de syndrome douloureux diffus - Triade symptomatique au premier plan - Syndrome sec objectif pouvant être sévère - Pas de marqueurs B 	<ul style="list-style-type: none"> - Patient souvent plus jeunes - Durée d'évolution de la maladie courte - Poussées de parotidomégalie (formes à début précoce) - Activité biologique importante : FR, apparition d'une hypogammaglobulinémie, hypocomplémentémie, lymphopénie - Triade symptomatique souvent très au second plan - A risque de complications systémiques et de lymphome 	<ul style="list-style-type: none"> - Patients souvent plus jeunes - Plus de parotidomégalie, adénomégalies, vascularites, leucopénie, Raynaud - Plus de marqueurs B - Triade symptomatique présente mais souvent au second plan - Syndrome sec objectif pouvant être sévère - Surrisque de lymphome
ESSDAI bas = activité faible		ESSDAI haut = activité élevée

BGSA : biopsie des glandes salivaires, ESSDAI : Eular Sjögren Syndrome Disease Activity Index

Tableau 2 : Fréquence des examens cliniques et paracliniques à réaliser au cours du suivi d'un patient atteint de SSp en fonction du sous type de patient, adapté du PND 2022 (www.fai2r.org/pnds/)

Type d'examen	Non systemique sans marqueurs d'activite B	Marqueurs d'activite B sans signes systémiques	Avec complications systémiques
Rythme du suivi	12-24 mois	6 à 12 mois	minimum tous les 6 mois
Clinique			
Symptômes cliniques	ESSPRI	ESSPRI	ESSPRI ESSDAI
Paraclinique			
Biologie standard	NFS-plaquettes ; Ionogramme sanguin, créatininémie et débit de filtration glomérulaire, CRP ; Rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon (et éventuellement ECBU) Albuminémie, bilan hépatique (ASAT, ALAT, γ GT, bilirubine totale et phosphatases alcalines), CPK		
EPP	Recherche d'un composant monoclonal et d'une hypergammaglobulinémie		
FR, C3, C4			
+/- cryoglobulinémie	Si cryoglobulinémie positive initialement ou signes cliniques d'évolutivité ou de vascularite ou d'atteinte rénale glomérulaire		
LDH, κ 2 microglobuline, chaînes légères libres sériques	En cas de suspicion de lymphome		
TSH	En fonction des données cliniques de l'évolution et des antécédents		
Sérologies virales VHC, VHB, 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 anticardiolipines Anticorps anti-β2GP1	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.		
Examens nécessaires au suivi de l'atteinte systémique d'organe			Cf Tableau 3
Comorbidités			
Glycémie à jeun			
Examen des anomalies lipidiques			
Examen gynécologique et frotti, dépistage du cancer du col de l'utérus	Au rythme de la population générale	Tous les ans si prise d'immunosuppresseurs ou de biothérapie	
Ostéodensitométrie	En cas de corticothérapie au long cours tous les 3 ans		
Suivi ophtalmologique			
	Annuellement ou plus fréquent si sécheresse sévère		
Suivi odontologique ou stomatologique			
	Tous les ans ou plus fréquent si sécheresse sévère		

Tableau 3. Symptômes liés à la sécheresse et principes de prise en charge

Sécheresse	Symptômes	Principes de prise en charge
Buccale	Bouche sèche, envie de boire, langue collée au palais, difficultés à avaler, impossibilité de parler longtemps	<p>Stimulants de la sécrétion salivaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Non pharmacologiques : les stimulants gustatifs (bonbons acides sans sucre ou pastilles de xylitol) et/ou les stimulants mécaniques (chewing-gums sans sucre). Auto-massages parotidiens - Pharmacologiques : agonistes muscariniques (chlorhydrate de pilocarpine à posologie progressivement croissante pour prévenir les effets secondaires (hypersudation). Traitements sécrétagogues (cholérétiques tel que l'anétholtrithione ou mucolytiques tels que la bromhénine ou la N-acétylcystéine). - Substituts salivaires sous forme de gel, sprays, bains de bouche - Mesures préventives : limiter les apports acides. Hydratation 1,5L/j. <p>Fluoroprophyxie pour prévenir les lésions carieuses (dentifrice avec forte teneur en fluor) ou application de gel fluoré à 20 000 ppm de fluorure</p>
Oculaire	Sensation de sable dans les yeux, douleurs, rougeurs, brûlures, diminution du larmoiement, démangeaisons	<p>Larmes artificielles et collyres lubrifiants Gels lubrifiants Prise en charge spécialisée en cas de kérato-conjonctivite sévère. +/- Prescription par le spécialiste de collyres corticoïdes, collyres de ciclosporine, bouchons méatiques...</p>
Vaginale	Démangeaisons vulvaires, brûlures, dyspareunie	<p>Règles d'hygiène simples, éviter les lingettes, utilisation de savon doux ou pain de savon surgras... Consultation gynécologique, +/- proposer ovule à l'acide hyaluronique, ou au collagène marin, lubrifiants. Discuter en fonction du contexte traitement hormonal substitutif</p>
Cutanée	Peau sèche, démangeaisons, rougeurs	Prescription d'émollients

Tableau 4 : Fréquence des principaux examens complémentaires à réaliser au cours du suivi d'un patient atteint de SSp à la recherche de complications viscérales

Organe	Type d'examen	Fréquence
Poumon	EFR avec mesure de la DLCO	A discuter au diagnostic de SSp, pour évaluation initiale A réaliser en cas de signe respiratoire Puis 1/an si PID ou plus rapproché en cas de PID sévère ou évolutive (tous les 3 à 6 mois)
	Test de marche de 6 minutes	Tous les 6 à 12 mois en cas de PID sévère ou évolutive
	Scanner thoracique sans injection	A discuter au diagnostic de SSp, pour évaluation initiale A réaliser en cas de signe respiratoire, ou d'exacerbation d'une atteinte pulmonaire connue
	Endoscopie bronchique avec lavage broncho alvéolaire	Non systématique A discuter en cas de doute entre infection / évolutivité d'une PID
Rein	Dépistage par sédiment urinaire, protéinurie, ECBU, ionogramme sanguin à la recherche d'une insuffisance rénale ou d'une hypokaliémie Echographie rénale +/- ponction biopsie rénale	En cas de suspicion d'atteinte rénale interstitielle ou glomérulaire
Glandes salivaires principales	Échographie des glandes salivaires principales	Non systématique, à réaliser en cas de poussée de parotidomégalie non fluxionnaire, gonflement parotidien asymétrique d'installation récente.
Articulation	Echographie articulaire mains et poignets	En cas de douleurs articulaires d'horaire inflammatoire ou mixte sans synovite clinique
Muscle	EMG IRM +/- biopsie à discuter avec un centre de référence	Si déficit musculaire, si augmentation des CPK
Système nerveux périphérique	EMG +/-biopsie Biopsies cutanées	Si signe clinique de neuropathie Si atteinte motrice à l'EMG faisant suspecter une vascularite (sans signe biologique évident de cryoglobulinémie) Si suspicion de neuropathie des petites fibres (signes de neuropathie à EMG normal)
Système nerveux central	IRM cérébrale	Si atteinte des nerfs crâniens, symptômes neurologiques centraux

PID : pneumopathie interstitielle diffuse, ETT : échographie transthoracique, EMG : électro neuro myogramme

Tableau 5 : Facteurs cliniques et paracliniques prédictifs de lymphome au cours du SSp

Facteurs prédictifs	
Cliniques	Paracliniques
Gonflement chronique des glandes salivaires	Cryoglobulinémie
Adénopathies	Facteur rhumatoïde positif
Splénomégalie	Lymphopénie CD4
Purpura	Hypocomplémentémie C4
	Composant monoclonal dans le sérum ou les urines
	Structures de type centre germinatif dans les glandes salivaires, Focus Score

Tableau 6: Objectifs pédagogiques des ateliers du programme SESAME

Qu'est-ce que le syndrome de 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 SSp 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 SSp	<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. - Découvrir de nouvelles ressources utilisables ; envisager des stratégies personnelles. -S'autoriser à envisager des projets pour mieux vivre avec le SS
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