

Le dossier – Surface oculaire et médecine interne

Syndrome de Gougerot-Sjögren : les cauchemars de l'œil sec

RÉSUMÉ : Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une pathologie chronique auto-immune se manifestant par une triade clinique associant kératoconjonctivite sèche, xérostomie et atteinte articulaire. L'ophtalmologiste joue un rôle primordial dans le diagnostic. C'est une pathologie prédominante chez la femme de plus de 45 ans. La sécheresse oculaire du syndrome de Gougerot-Sjögren est souvent plus sévère que les autres formes de sécheresse oculaire, avec la présence de filaments et de KPS denses. L'infiltration lymphocytaire glandulaire et l'inflammation de la surface oculaire expliquent en partie la physiopathologie de l'atteinte ophtalmologique.

L'arsenal thérapeutique à notre disposition doit permettre une prise en charge personnalisée et adaptée à chaque patient. Les traitements systémiques n'ont que très peu d'effet sur la sécheresse oculaire secondaire au SGS.



A.-L. BEST, A. ROUSSEAU
Hôpital de Bicêtre, Université Paris-Sud,
LE KREMLIN-BICÊTRE.

La sécheresse oculaire concerne 15 à 30 % des patients après 50 ans. Parmi les nombreuses étiologies possibles, le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) tient une place particulière. Il s'agit en effet d'une maladie systémique dont la sécheresse oculaire est une des principales manifestations et qui peut être particulièrement sévère, tant par l'intensité de la kératoconjonctivite que par le retentissement sur la qualité de vie des patients.

Qu'est-ce que le syndrome de Gougerot-Sjögren ?

Le SGS doit son nom à deux médecins : Henri Gougerot, dermatologue français qui décrit en 1925 pour la première fois l'association d'une sécheresse des muqueuses buccales et oculaires, et Henrik Sjögren, ophtalmologiste suédois qui définit en 1933 une triade clinique associant kératoconjonctivite sèche (KCS), xérostomie et atteinte articulaire. Le SGS est une épithélite auto-immune

systémique causée par l'expression au niveau de la membrane cellulaire des auto-antigènes SSA et SSB, normalement localisés dans le noyau. La présentation de ces antigènes serait susceptible de rendre les cellules épithéliales antigéniques, et donc d'induire une rupture de la tolérance et le déclenchement d'une réponse auto-immune.

Le SGS primitif est la 2^e maladie auto-immune la plus fréquente après la polyarthrite rhumatoïde. Elle concerne environ 10 000 patients en France [1]. Les patients présentent une sécheresse buccale et oculaire secondaire à une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines (**fig. 1**), préférentiellement salivaires et lacrymales. Cette maladie inflammatoire associe également des atteintes systémiques extraglandulaires (musculo-squelettiques, pulmonaires, rénales, neurologiques, cutanées) qui en font toute sa complexité et gravité, avec notamment un risque accru de survenue de lymphome non hodgkinien.

Le dossier – Surface oculaire et médecine interne

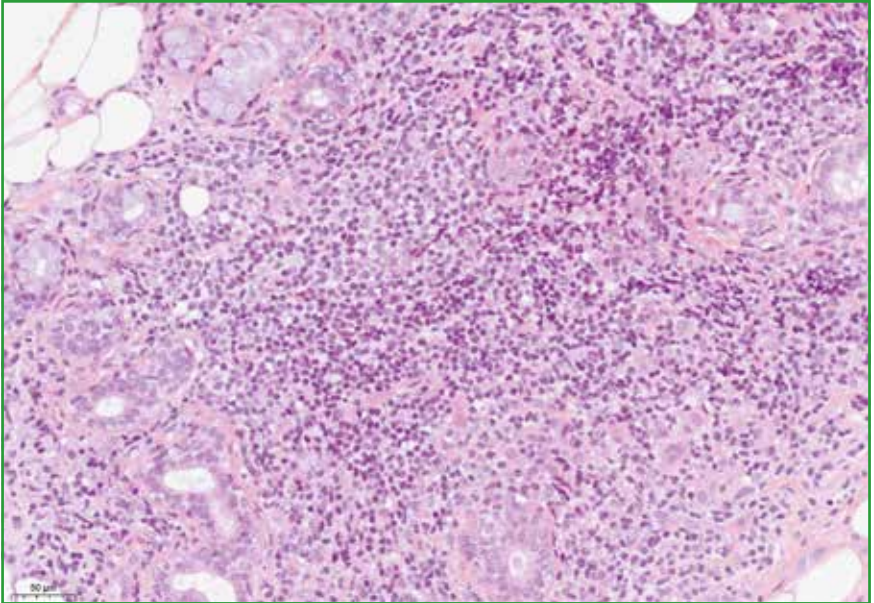


Fig. 1 : Infiltrat lymphocytaire dans une biopsie de glande salivaire accessoire (grossissement $\times 20$; photo du Dr Clovis Adam, service d'anatomie et cytologie pathologique, hôpital Bicêtre).

Items	Score
Glande salivaire labiale avec sialadénite lymphocytaire focale et focus score ≥ 1 foci/4 mm ²	3
Anti-SSA/Ro positif	3
Ocular Staining Score (OSS) ≥ 5 (ou score de Van Bijsterveld ≥ 4) au moins dans un œil	1
Test de Schirmer ≤ 5 mm/5 min au moins dans un œil	1
Flux salivaire non stimulé $\leq 0,1$ mL/min	1
Un score ≥ 4 classe les patients présentant les critères d'inclusion : sécheresse oculaire et/ou buccale ou suspicion de syndrome de Gougerot-Sjögren selon l'ESSDAI ; et n'ayant pas de critère d'exclusion : antécédent d'irradiation de la tête et du cou, VHC active, sida, sarcoïdose, amylose GVH, maladie associée aux IgG4.	

Tableau 1 : Critères de classification du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif selon l'ACR/EULAR.

Le SGS est dit primitif lorsqu'il est isolé, et secondaire lorsqu'on le retrouve associé à d'autres maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus ou la sclérodermie. Le SGS primitif touche plus fréquemment les femmes (ratio 1/9) mais les complications oculaires menaçant la vision sont 6 fois plus fréquentes chez les hommes [2]. Cette maladie peut survenir à tout âge, mais c'est le plus souvent vers 45-50 ans qu'apparaissent les premiers symp-

tômes. Elle débute en règle générale de façon très insidieuse, ce qui conduit fréquemment à un retard diagnostique. 90 % des patients atteints de SGS souffrent de sécheresse oculaire et 40 % ont une kératoconjonctivite sèche sévère. Le diagnostic de SGS est posé dans 25 % des cas après un bilan d'œil sec.

En 2016, une nouvelle classification proposée par l'American College of Rheumatology (ACR) et l'European

League Against Rheumatism (EULAR) a permis de définir les critères diagnostiques du SGS primitif (**tableau 1**) [3]. Parmi ces critères, deux d'entre eux sont des tests oculaires témoignant de la place centrale qu'occupe l'atteinte ophtalmologique dans cette pathologie.

Devant quels signes cliniques faut-il évoquer le syndrome de Gougerot-Sjögren ?

1. Pas uniquement devant une hyposécrétion lacrymale

Une première définition de la sécheresse oculaire en 1995 [4] a permis de distinguer deux grandes catégories de sécheresse oculaire : les formes par insuffisance lacrymale aqueuse et les formes par hyperévaporation. Le SGS est le chef de file des syndromes secs par insuffisance lacrymale primaire, celle-ci étant définie comme une anomalie quantitative par hyposécrétion des glandes lacrymales. Une diminution de l'épaisseur du ménisque lacrymal est fortement corrélée avec une insuffisance lacrymale aqueuse [5].

Cependant, cette classification dichotomique ne prend pas en compte la possibilité d'un chevauchement entre les formes par déficience aqueuse et les formes hyperévaporatives. La coexistence de ces mécanismes n'est pas rare et le dernier rapport de consensus international sur le sujet (DEWS II) propose effectivement un continuum entre les deux formes [3]. Plusieurs études ont montré que la KCS du syndrome de Gougerot-Sjögren est en fait un exemple de ce continuum clinique. Initialement classée parmi les insuffisances lacrymales aqueuses, elle n'est pas exclusivement hyposécrétoire, elle met en jeu une composante évaporative très fréquente, liée au développement progressif d'un dysfonctionnement des glandes de Meibomius [6]. L'hyposécrétion initiale du SGS participe au développement d'un cercle vicieux aboutissant à une dysfonction des glandes de Meibomius.

Le dossier – Surface oculaire et médecine interne

La quantification de l'insuffisance lacrymale est évaluée par le test de Schirmer I (5 min sans anesthésie préalable). Ce test est considéré comme positif si le résultat est ≤ 5 mm et constitue alors l'un des critères diagnostiques de la maladie (**tableau I**).

2. Une kératoconjonctivite sèche particulière

La KCS touche près de 70 % des SGS et présente certaines particularités. Elle est en règle générale plus sévère que les autres causes de sécheresse oculaire. L'atteinte clinique de la cornée et de la conjonctive est plus importante dans l'aire de la fente interpalpébrale (**fig. 2**), avec la présence d'une kératite ponctuée superficielle (KPS) parfois dense dont les points peuvent être confluent. Le marquage conjonctival est souvent plus prononcé que le marquage cornéen. La présence de filaments muqueux est très évocatrice de l'affection et constitue un critère de sévérité (**fig. 3**).

L'évaluation de la sévérité et le suivi des patients peuvent être aidés par des scores cliniques de marquage conjonctivo-cornéen comme le score d'Oxford. Toutefois, pour le diagnostic, on doit normalement utiliser l'OSS (*Ocular*

Staining Score) ou le score de Van Bijsterveld (**fig. 4**) [7].

Bien que rarement cause de perte visuelle, la sécheresse oculaire du SGS est l'une des causes majeures d'altération de la qualité de vie chez les patients atteints de SGS.

Quels examens complémentaires pour faire le diagnostic ?

1. Un bilan biologique ciblé

Le bilan recherche des anticorps anti-nucléaires (positifs si titre $> 1/320$) et en particulier la présence d'anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La. Le bilan

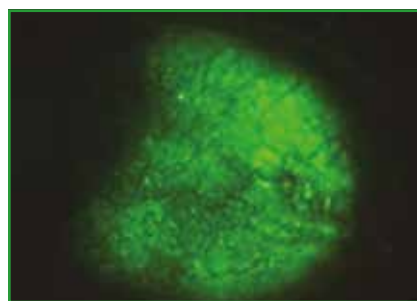


Fig. 2 : Kératoconjonctivite avec atteinte prédominante au niveau de la conjonctive dans l'aire de la fente interpalpébrale.

recherche également une hypergammaglobulinémie polyclonale, très évocatrice, et des éléments pour un SGS secondaire à une polyarthrite rhumatoïde (facteur rhumatoïde, anticorps antipeptides citrullinés).

2. La biopsie des glandes salivaires accessoires

En cas de forte suspicion, il ne faut pas hésiter à demander une biopsie des glandes salivaires accessoires. Une sialadénite focale lymphocytaire avec un focus score > 1 est recherchée car elle constitue un critère diagnostique fort (**fig. 1**).

Dans tous les cas, il convient d'adresser le patient en médecine interne ou en

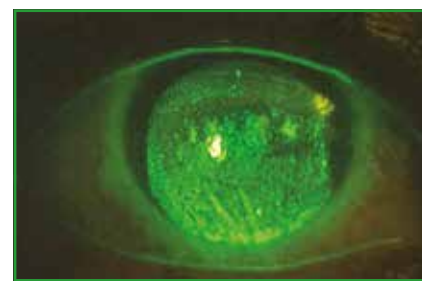


Fig. 3 : Kératoconjonctivite sévère (Oxford grade V) avec atteinte centrale et zone de confluence. Ce niveau de kératite peut être associé à une baisse d'acuité visuelle significative.

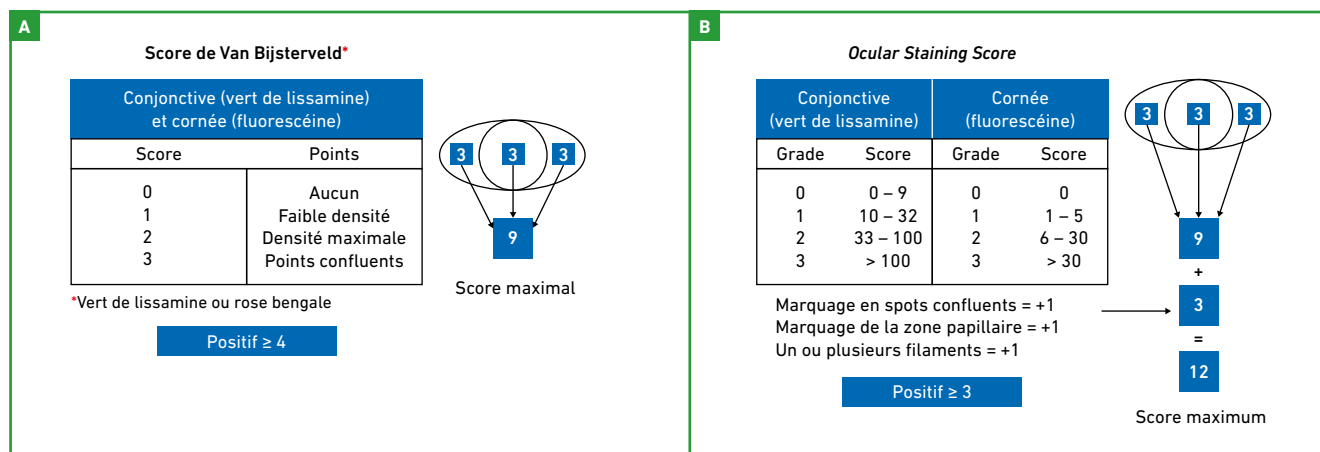


Fig. 4A : Score de Van Bijsterveld, somme des cotations (de 0 à 3) de 3 secteurs (nasal, cornéen et temporal). Le rose bengale ou le vert de lissamine est utilisé pour l'analyse de l'atteinte conjonctivale et la fluorescéine pour la cornée. **B :** *Ocular Staining Score*, score composite d'évaluation de la kératoconjonctivite sèche du syndrome de Gougerot-Sjögren. Atteinte cornéenne évaluée sur 3 points après instillation de fluorescéine. Atteintes conjonctivales nasale et temporale évaluées chacune sur 3 points après instillation de vert de lissamine. La présence de filaments, la confluence des points de KPS ainsi que la présence de KPS dans l'aire pupillaire ajoutent chacune 1 point à ce score pour un total sur 12 points.

Le dossier – Surface oculaire et médecine interne

rhumatologie pour faire le bilan et la surveillance des atteintes systémiques, et mettre en route le traitement systémique adapté.

■ Prise en charge thérapeutique

Le traitement repose sur 3 axes :

- la substitution du film lacrymal défilant ;
- le contrôle de l'inflammation ;
- les mesures associées (hygiène de vie et prise en charge d'une éventuelle dysfonction meibomienne associée).

Les substituts lacrymaux sont utilisés en première ligne pour compenser l'hypo-sécrétion lacrymale. En plus de restaurer le volume du film lacrymal, ils exercent également une fonction de dilution des médiateurs de l'inflammation. Les collyres à base d'acide hyaluronique plus ou moins associé à des osmoprotecteurs sont à privilégier dans ce contexte. Les bouchons méatiques sont très utiles pour diminuer la fréquence d'instillation et améliorer le confort des patients [8]. Ils sont mis en place après contrôle de l'inflammation de la surface (voir ci-dessous).

Le traitement de l'inflammation est adapté à la sévérité du tableau. Dans les kératoconjunctivites modérés et sévères, le recours aux collyres à la ciclosporine (dosage de 0,05 % ou 0,1 %) est indispensable. Des corticoïdes en cure courte seront utilisés en début de traitement pour soulager rapidement les patients pendant le délai d'action de la ciclosporine. Les corticoïdes sont également intéressants pour soulager les exacerbations qui peuvent survenir, même chez les patients sous ciclosporine. En cas d'échec ou d'intolérance des collyres à la ciclosporine, le collyre tacrolimus à 0,1 % peut être discuté (disponible en ATU).

Dans les sécheresses liées au SGS (tout comme dans les autres sécheresses sévères), l'utilisation des collyres aux AINS est à proscrire (y compris après une chirurgie de la cataracte). Ces der-

niers sont parfois efficaces sur les symptômes, mais au prix d'une anesthésie cornéenne, de l'aggravation de la kérato-conjonctivite avec un risque important d'évolution vers un ulcère aseptique, voire une perforation.

L'utilisation de sérum autologue, riche en facteurs de croissance, permet aussi de diminuer les symptômes et l'atteinte cornéo-conjonctivale dans les formes très sévères de SGS primitif.

L'association de différents outils thérapeutiques permet une meilleure efficacité clinique [9]. À titre d'exemple, l'utilisation combinée du sérum autologue et de bouchons méatiques s'avère plus performante que l'instillation seule de sérum autologue [10]. L'utilisation croissante des lentilles sclérales dans ces formes de sécheresses oculaires sévères a permis une amélioration importante de la qualité de vie des patients les plus touchés [11].

Pour tous les patients, les mesures associées comme l'humidification de l'air ambiant, le port de lunettes à chambres humides ou encore la limitation du temps passé sur les écrans ou dans les endroits climatisés peuvent être très bénéfiques.

■ Conclusion

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une pathologie chronique auto-immune associant kératoconjunctivite sèche, xérostomie et atteinte articulaire.

L'ophtalmologiste joue un rôle important dans le diagnostic. L'examen clinique retrouve souvent une sécheresse oculaire plus sévère que dans les autres formes de sécheresse oculaire, avec la présence de filaments et de KPS denses. C'est une cause majeure d'altération de la qualité de vie de ces patients. L'infiltration lymphocytaire glandulaire et l'inflammation de la surface oculaire expliquent en partie la physiopathologie de l'atteinte ophtalmologique.

La prise en charge thérapeutique doit être personnalisée et adaptée à chaque patient. Les traitements systémiques n'ont que très peu d'effet sur la sécheresse oculaire secondaire au SGS.

BIBLIOGRAPHIE

1. BUNYA VY, BHOSAI SJ, HEIDENREICH AM *et al.* Association of dry eye tests with extraocular signs among 3514 participants in the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol*, 2016;172:87-93.
2. MATHEWS PM, HAHN S, HESSEN M *et al.* Ocular complications of primary Sjögren syndrome in men. *Am J Ophthalmol*, 2015;160:447-452.e1.
3. BRON AJ, DE PAIVA CS, CHAUHAN SK *et al.* TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*, 2017;15:438-510.
4. LEMP MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J*, 1995;21:221-232.
5. TUNG CI, PERIN AF, GUMUS K *et al.* Tear meniscus dimensions in tear dysfunction and their correlation with clinical parameters. *Am J Ophthalmol*, 2014;157:301-310.e1.
6. CHEN X, UTHEIM ØA, XIAO J *et al.* Meibomian gland features in a Norwegian cohort of patients with primary Sjögren's syndrome. *PLoS One*, 2017;12:e0184284.
7. VAN BIJSTERVELD OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol*, 1969;82:10-14.
8. BEST AL, LABETOULLE M, LEGRAND M *et al.* Les bouchons lacrymaux : indications, efficacité et tolérance. *J Fr Ophtalmol*, 2019;42:404-414.
9. NOCTURNE G, GOSSET M, ROUSSEAU A. Traitements présents et futurs du syndrome sec au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *Rev Rhumat Monograph*, 2021;88:279-286.
10. LIU Y, HIRAYAMA M, CUI X *et al.* Effectiveness of autologous serum eye drops combined with punctal plugs for the treatment of Sjögren syndrome-related dry eye. *Cornea*, 2015;34:1214-1220.
11. LA PORTA WEBER S, BECCO DE SOUZA R, GOMES JÁP *et al.* The use of the esclera scleral contact lens in the treatment of moderate to severe dry eye disease. *Am J Ophthalmol*, 2016;163:167-173.e1.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.