



HAL
open science

Les syndromes secs : cas particulier du syndrome de Gougerot-Sjögren, iatrogénie et conseil à l'officine

Éva Vallois

► **To cite this version:**

Éva Vallois. Les syndromes secs : cas particulier du syndrome de Gougerot-Sjögren, iatrogénie et conseil à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01930874

HAL Id: dumas-01930874

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01930874>

Submitted on 22 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2018

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 5 Juillet 2018

par

Vallois Eva

Né(e) le 3 Août 1993 à ROUEN

Les syndromes secs : cas particulier du syndrome de Gougerot-Sjögren, iatrogénie et conseil à l'officine.

Président du jury : *M. Vaugeois Jean-Marie, Professeur de Pharmacologie*

Membres du jury : *M. Gargala Gilles, MCU-PH (HDR) de Parasitologie*

Mme. Barjonnet Valérie, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2018

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 5 Juillet 2018

par

Vallois Eva

Né(e) le 3 Août 1993 à ROUEN

Les syndromes secs : cas particulier du syndrome de Gougerot-Sjögren, iatrogénie et conseil à l'officine.

Président du jury : *M. Vaugeois Jean-Marie, Professeur de Pharmacologie*

Membres du jury : *M. Gargala Gilles, MCU-PH (HDR) de Parasitologie*

Mme. Barjonnet Valérie, Docteur en Pharmacie

Remerciements

A M. Vaugeois,

Je tiens à vous remercier pour la disponibilité dont vous avez fait preuve et de votre aide tout au long de ce travail. Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Votre cours sur la xérostomie a été le point de départ de ma volonté de faire ma thèse sur ce sujet. En effet, c'était pour moi un des premiers cours dans ce cursus universitaire avec une application concrète pour exercer en officine.

A M. Gargala,

Merci d'avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse. Merci également pour la bienveillance que vous avez manifesté durant vos cours.

A Valérie,

Merci beaucoup ma Valérie de me faire le plaisir d'être dans mon jury même si je sais que cela te stresse quelque peu! Mais surtout merci pour toutes ces années à la pharmacie où tu m'as prise sous ton aile et m'as tant appris !!! Tu es vraiment une belle rencontre, une amie.

A Benjamin,

Mon confident, mon meilleur ami, mon soutien, mon cœur, mon tout ! Merci pour toutes ces années de bonheur et merci par avance pour les années futures à tes côtés. Merci pour tout ce que tu fais pour moi et pour ce que tu représentes pour moi.

A ma famille,

A mes parents, mes frères, mes sœurs, leurs compagnons et mes grands-parents pour tous ces moments, les rigolades, les souvenirs, j'espère qu'il y en aura encore plein d'autres. Et bienvenue à ce joli cœur qui a fait de moi une tata pour la première fois.

A ma belle-famille,

Merci à tous de m'avoir si bien acceptée parmi vous et de votre gentillesse et soutien à mon égard.

Dédicaces spéciales à mes deux mamies Annick : ça y est ma thèse est terminée !!

A la promotion PH6 officine 2017,

Surtout à Camille B. que je connais depuis tant d'années, à Camille V. mon binôme de TP, à Alexandre pour sa gentillesse. Je vous souhaite le meilleur autant pour votre vie professionnelle que privée. Bonne continuation à tous !

A Mme Sauze,

Merci de m'avoir donné ma chance de pouvoir me former et surtout de m'avoir appris ce qu'est la rigueur. Merci de m'avoir donné ma première expérience en tant que pharmacien.

A l'équipe du Bois Cany,

Merci pour ces 4 années à vos côtés. Vous m'avez tout appris et chouchoutée. Je vous souhaite que du bonheur pour vous et vos proches.

Et enfin,

Merci à mon gros chat, Havane. Ma fidèle boule de poils, mon pot de colle !!

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>)	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (<i>surnombre</i>)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
-------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Anne-Sophie CHAMPY	Pharmacognosie
M. Jonathan HEDOUIN	Chimie Organique
Mme Barbara LAMY-PELLETER	Pharmacie Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PH-PH) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-PH) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

Liste des tableaux	17
Liste des figures.....	18
Glossaire	19
Introduction :	20
1. Les syndromes secs	21
1.1. La xérostomie	21
1.1.1. Notions d'anatomie.....	22
1.1.1.1. Les glandes salivaires principales	23
1.1.1.2. Les glandes salivaires accessoires.	24
1.1.1.3. Structure des glandes salivaires.....	24
1.1.2. Bases physiologiques.....	26
1.1.2.1. Mécanisme de la sécrétion salivaire.	27
1.1.2.2. Composition de la salive.	29
1.1.2.3. Contrôle de la sécrétion salivaire.....	30
1.1.3. Rôles de la salive.....	33
1.1.4. Mise en évidence de la xérostomie.....	34
1.1.4.1. L'interrogatoire.....	34
1.1.4.2. Examen clinique.	35
1.1.4.3. Tests permettant la mise en évidence de la xérostomie.....	36
1.1.5. Les conséquences de la xérostomie.....	37
1.1.5.1. Symptômes cliniques.....	37
1.1.5.2. Symptômes fonctionnels.	38
1.2. La xérophtalmie.....	39
1.2.1. Notions d'anatomie.....	40
1.2.1.1. Les glandes lacrymales principales.	41

1.2.1.2. Les voies lacrymales excrétrices.	42
1.2.1.3. Les glandes lacrymales accessoires.	42
1.2.1.4. Le film lacrymal.	42
1.2.2. Bases physiologiques.	44
1.2.2.1. Composition des larmes.	44
1.2.2.2. Mécanisme.	45
1.2.2.3. Contrôle de la sécrétion lacrymale.	47
1.2.3. Rôles du film lacrymal.	48
1.2.4. Tests de mise en évidence de la xérophtalmie.	49
1.2.4.1. Interrogatoire.	49
1.2.4.2. Examens de la sécrétion lacrymale.	50
1.2.5. Les conséquences de la xérophtalmie.	52
2. Facteurs impliqués dans l'apparition de syndrome sec.	53
2.1. Le syndrome de Gougerot-Sjögren.	53
2.1.1. Généralités sur le syndrome de Gougerot-Sjögren.	54
2.1.1.1. Histoire de la maladie.	54
2.1.1.2. Epidémiologie.	55
2.1.2. Physiopathologie du SGS primitif.	56
2.1.3. Manifestations cliniques	60
2.1.3.1. Manifestations biologiques.	60
2.1.3.2. Manifestations glandulaires	60
2.1.3.3. Manifestations extra-glandulaires	61
2.1.4. Diagnostic du SGS	62
2.1.5 Evolution et pronostic de la maladie	64
2.2. Causes iatrogènes	67
2.2.1. Médicaments impliqués	67
2.2.1.1. Mécanisme.	68

2.2.1.2. Les échelles d'évaluation anticholinergique des médicaments	69
2.2.2. Radiothérapie.....	72
3. Prise en charge des sécheresses oculaire et buccale et conseils associés.....	73
3.1. Prise en charge de la xérostomie	74
3.1.1. Traitements de la xérostomie.....	74
3.1.1.1. Traitements locaux	74
3.1.1.2. Traitements par voie générale.....	77
3.1.2. Conseils et règles hygiéno-diététiques	78
3.2. Prise en charge de la xérophtalmie.....	80
3.2.1. Traitements locaux de la xérophtalmie.....	80
3.2.1.1. Les substituts lacrymaux	80
3.2.1.2. Autres traitements locaux	83
3.2.2. Traitements généraux de la xérophtalmie.....	84
3.2.3. Conseils et règles hygiéno-diététiques	85
Conclusion.....	90
Annexes :.....	91
Bibliographie :.....	98

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les étiologies de l'hyposialie.

Tableau 2 : Variation de la sécrétion de chaque glande en fonction de l'activité sur le nyctémère.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif du rôle éventuel des hormones et substances hormone-like isolées dans les extraits de glandes salivaires.

Tableau 4 : Représentation du statut hormonal en fonction du sexe, de l'âge et de la situation physiologique des patients.

Tableau 5 : Score de Chisholm.

Tableau 6 : Critères de classification du Groupe de Consensus Américano-Européen.

Tableau 7 : Facteurs prédictifs classiques de lymphome non hodgkinien chez les patients atteints de SGS.

Tableau 8 : Echelle du risque anticholinergique ARS.

Tableau 9 : l'échelle des médicaments anticholinergiques ADS.

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie des glandes salivaires et de leurs canaux excréteurs.

Figure 2 : Structure d'une glande séromuqueuse.

Figure 3 : Schéma de la régulation de la salivation dans les glandes salivaires.

Figure 4 : Représentation schématique de l'innervation des glandes salivaires principales.

Figure 5 : Diamant des fonctions des salives.

Figure 6 : Perlèche angulaire.

Figure 7 : Etiologies des sécheresses oculaires.

Figure 8 : Représentation des glandes lacrymales principales et des voies lacrymales excrétrices.

Figure 9 : Représentation schématique du film lacrymal.

Figure 10 : Représentation des rivières lacrymales et des méats lacrymaux.

Figure 11 : Epreuve de Schirmer.

Figure 12 : Physiopathologie du SGS_p.

Figure 13 : Interaction entre la zone marginale et les centre germinatifs ectopiques et lymphomagenèse.

Figure 14 : La jonction neuro-exocrine.

Figure 15 : Arbre décisionnel pour la prise en charge de la xérostomie.

Figure 16 : Arbre décisionnel ; décision thérapeutique dans la sécheresse oculaire.

Glossaire

Ac : anticorps

Ag : antigène

CGE : Centres Germinatifs Ectopiques

EBV : Epstein Barr Virus

EGF : Epidermal Growth Factor

HIV : Virus de l'Immunodéficience Humaine

HTLV-1 : Human T-Lymphotropic Virus

IFN : Interferon

Ig : Immunoglobulines

LB : Lymphocytes B

LNH : Lymphome Non Hodgkinien

LT : Lymphocytes T

SGS : Syndrome de Gougerot Sjögren

SGSp : Syndrome de Gougerot Sjögren primitif

SGSs : Syndrome de Gougerot Sjögren secondaire

SNA : Système Nerveux Autonome

TGF : Transforming Growth Factor

TNF : Tumor Necrosis Factor

VHC : Virus de l'Hépatite C

Introduction :

Le syndrome sec est le résultat d'une diminution de sécrétion d'une ou plusieurs muqueuses de l'organisme. Les atteintes oculaires (xérophtalmie) et salivaires (xérostomie) sont les plus fréquentes. Toutefois, il existe d'autres cibles potentielles de cette hyposécrétion que sont la peau (Roguedas-Contios et al., 2015), les muqueuses nasale, bronchique et vaginale (Sellier et al., 2008)...

Cette affection peut avoir des causes diverses : médicamenteuses, pathologiques (certaines maladies de système, infections virales...), « physiologiques » avec notamment le vieillissement (souvent en lien avec la prise de médicaments et l'augmentation de leurs effets indésirables) ou l'état d'hydratation, psychologiques (stress, anxiété...), une post exposition à une radiothérapie...

Les sensations de sécheresse buccale ou oculaire sont couramment rapportées, pourtant elles restent assez subjectives. Il est nécessaire de les mettre en évidence par des tests pouvant être effectués en routine (Papo, 2014). Le diagnostic de syndrome sec est important pour proposer des solutions adaptées aux patients et améliorer leur confort.

Outre le phénomène de sécheresse, une étude montre que le syndrome sec, qu'il soit lié ou non au syndrome de Gougerot-Sjögren, a des retentissements conséquents sur la vie des patients. En effet, via des questionnaires (SF36, MFI et HAQ (annexe 1)), il a été mis en évidence que le syndrome sec pourrait être à l'origine d'anxiété, de dépression, de fatigue et donc d'une diminution de la qualité de vie du patient (Milin et al, 2017).

Il ne faut pas négliger l'impact que peuvent avoir tous ces symptômes pour le patient. Le pharmacien fait souvent partie des professionnels de santé vers qui le patient se tourne en premier et doit donc pouvoir le conseiller.

Nous développerons dans ce manuscrit uniquement les sécheresses oculaire et buccale. Après avoir posé les bases physiologiques, nous nous intéresserons à deux grandes causes de syndrome sec, à savoir la iatrogénie et le syndrome de Gougerot-Sjögren.

L'objectif de ce travail est la prise en charge globale du patient à l'officine. Cette dernière s'étend de l'orientation du patient vers un spécialiste jusqu'à la délivrance de conseils.

1. Les syndromes secs

1.1. La xérostomie

La xérostomie est une atteinte de la cavité buccale se manifestant par une sensation de sécheresse persistante. Elle est due à un défaut de sécrétion de salive par les glandes salivaires. Le défaut peut également être qualitatif avec un changement de composition et texture de la salive qui devient alors plus visqueuse (Boisramé et al, 2016). Cette diminution de sécrétion peut être totale, dans ce cas il s'agit d'une asialie, ou partielle signe d'une hyposialie. Il est important d'essayer d'objectiver la xérostomie : certains patients peuvent ressentir une sécheresse buccale sans qu'une hyposécrétion ne soit détectable et à l'inverse, d'autres peuvent avoir des signes cliniques sans pour autant rapporter de plaintes ou gênes. Parfois même, la symptomatologie évoquée par le patient ne se résume pas à la sensation de bouche sèche mais plutôt à des brûlures de la cavité orale, à une dysphagie, à une recrudescence des caries dentaires, à des douleurs lors du port d'un appareil dentaire...(Papo, 2014).

La xérostomie est une affection courante, elle toucherait au moins un quart de la population globale (Boisramé et al, 2016). Les personnes âgées sont les plus atteintes avec une plainte rapportée par 25 à 60% des plus de 65 ans (Bodineau-Mobarak and Folliguet, 2008).

Les causes de l'hyposialie sont variées comme nous le montre le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : les étiologies de l'hyposialie, d'après T. Papo (Papo, 2014).

Principales causes d'hyposialie	
Temporaires	Médicaments, utilisés au coup-par-coup (ex : antihistaminiques)
	Infections bactériennes ou virales (oreillons)
	Déshydratation
	Origine psychogène (anxiété, dépression)
Durables	Antidépresseurs, anticholinergiques, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, etc
	Chimiothérapie
	Maladies systémiques : Gougerot-Sjögren, sclérodermie, granulomatose (sarcoïdose, tuberculose, lèpre), amylose, thyroïdite de Hashimoto, maladie associée aux IgG4
	Syndrome lymphoprolifératif
	Maladie chronique du greffon contre l'hôte
	Infection par le VIH, HTLV-1
	Infection par le VHC
	Diabète de type 1 ou 2
Hyperlipidémie de type III ou IV	

	Mucoviscidose
	Irradiation de la tête et du cou
	Traumatisme ou chirurgie de la tête ou du cou
	Agénésie des glandes salivaires

Ce tableau met en évidence l'imputabilité de pathologies et de certaines classes de médicaments dans la survenue de syndrome sec buccal. Il est donc nécessaire devant l'apparition d'une plainte de xérostomie, d'objectiver cette dernière puis d'en chercher la cause. Les médicaments jugés responsables seront remplacés si cela est possible, voire arrêtés, et si une pathologie est mise en évidence, elle pourra être prise en charge.

1.1.1. Notions d'anatomie.

La cavité buccale est divisée en deux parties : le vestibule buccal et la cavité buccale proprement dite. Le vestibule buccal est compris entre les joues, les lèvres et les arcades gingivo-dentaires. La cavité buccale proprement dite est limitée en avant par lèvres, latéralement par les joues, en bas par le plancher buccal, en haut par le palais et en arrière le voile du palais et la luette.

L'élément le plus important contenu dans la cavité buccale est bien sûr la langue. En ce qui concerne la salivation, il faut s'intéresser de plus près aux glandes salivaires.

Les glandes salivaires, ou orales, sont des glandes exocrines sécrétant la salive dans la cavité buccale. La production de la salive est assurée par des glandes principales et des glandes accessoires. Les glandes salivaires principales, aussi nommées majeures ou extrinsèques sont : macroscopiques, au nombre de 6, réparties en 3 paires symétriques et bilatérales. On distingue les glandes parotides, les glandes submandibulaires, encore appelées glandes sous-maxillaires et enfin les glandes sublinguales. Elles sont disposées de façon à former le collier salivaire.

Le schéma ci-dessous permet de visualiser la position anatomique des glandes salivaires principales et des canaux excréteurs.

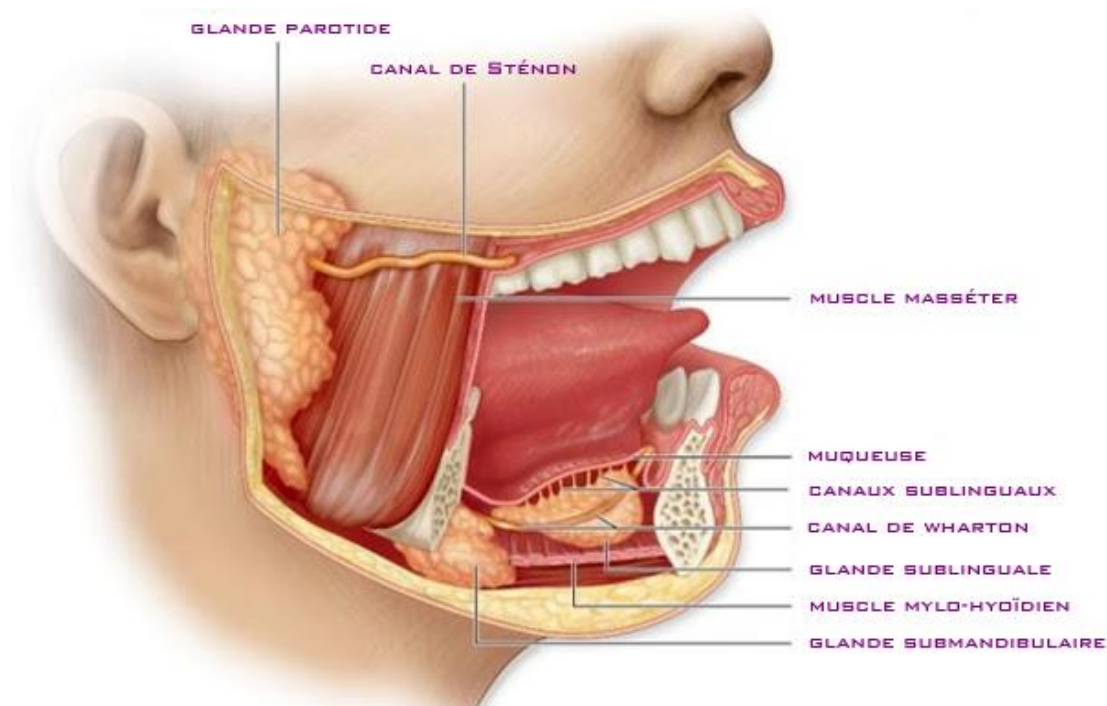


Figure 1 : Anatomie des glandes salivaires et de leurs canaux excréteurs, d'après Katz (Katz, 2015).

1.1.1.1. Les glandes salivaires principales

Glande parotide : elle doit son nom à sa localisation et au latin « para » : à côté et « oris » : oreille. Son poids avoisine les 25g, ce qui fait d'elle la plus volumineuse des glandes principales. Elle possède deux lobes séparés par le nerf facial (VII) : un lobe profond (en dedans) et un lobe superficiel (en dehors). Elle est située dans la loge parotidienne de forme prismatique, dont elle occupe quasiment tout l'espace. La figure 1 permet de localiser plus facilement la glande parotide, elle se trouve en avant de l'oreille sous son lobule et derrière la branche montante de la mandibule.

Cette glande est reliée à la cavité buccale par le canal de Sténon, ou conduit parotidien, cheminant horizontalement. Ce canal s'abouche à la face interne de la joue, dans le vestibule, en regard du collet de la 1^{ère} ou 2^{ème} molaire supérieure.

Glandes submandibulaires : connues auparavant sous le nom de glandes sous maxillaires. La figure 1 montre que chacune des deux glandes se situe dans la loge submandibulaire, en dedans de la portion horizontale de la mandibule, en avant de l'angle de la mâchoire et sous le plancher buccal. Elle est de forme ovale de longueur maximale d'environ 5 cm et pèse

environ 7g. Elle est en lien avec la cavité buccale via le canal de Wharton d'un diamètre de 4 mm qui s'ouvre juste en dehors du frein de la langue, donc dans le plancher antérieur de la bouche.

Glandes sublinguales : avec un poids de 3g, il s'agit de la plus petite des glandes salivaires principales. On la retrouve sous la muqueuse du plancher buccal (cf figure 1) et en dedans de la glande submandibulaire. Sur le schéma, on constate que cette glande se draine dans la cavité buccale par plusieurs canaux : des conduits mineurs (canaux de Walther) et des conduits majeurs autrement nommés canal de Rivinius ou canal de Bartholin. Ceci s'explique par le fait qu'elle est constituée d'une dizaine de petites glandes, ou glandules, (8 à 20) qui s'ouvrent chacune directement dans la cavité orale. Il y a donc autant de conduits mineurs que de glandules. Le canal de Rivinius longe homolatéralement celui de Wharton et s'abouche dans le plancher buccal en avant et en dehors des caroncules salivaires.

1.1.1.2. Les glandes salivaires accessoires.

Aussi appelées glandes salivaires intrinsèques ou mineures du fait de la quantité de salive négligeable qu'elles sécrètent par rapport au volume total de salive produit. Elles sont de petite taille (1 à 5 mm), souvent non visibles, et retrouvées un peu partout dans la muqueuse de la cavité buccale sauf au niveau du vermillon des lèvres, des gencives et du tiers antérieur du palais. En revanche, elles sont nombreuses à la face interne des joues et à la face interne de la lèvre inférieure. On retrouve alors des glandes labiales, jugales, palatines, vélaires, linguales et dorsales (Vidailhet et al., 2008). Leur nombre varie selon les auteurs mais en général, il est estimé entre 500 et 1000. Elles possèdent des petits canaux excréteurs.

1.1.1.3. Structure des glandes salivaires.

Les glandes salivaires sont composées de lobes, eux-mêmes constitués de lobules formés par des acini. Les glandes salivaires sont d'ailleurs présentées comme étant des glandes lobulaires exocrines (Vidailhet et al., 2008).

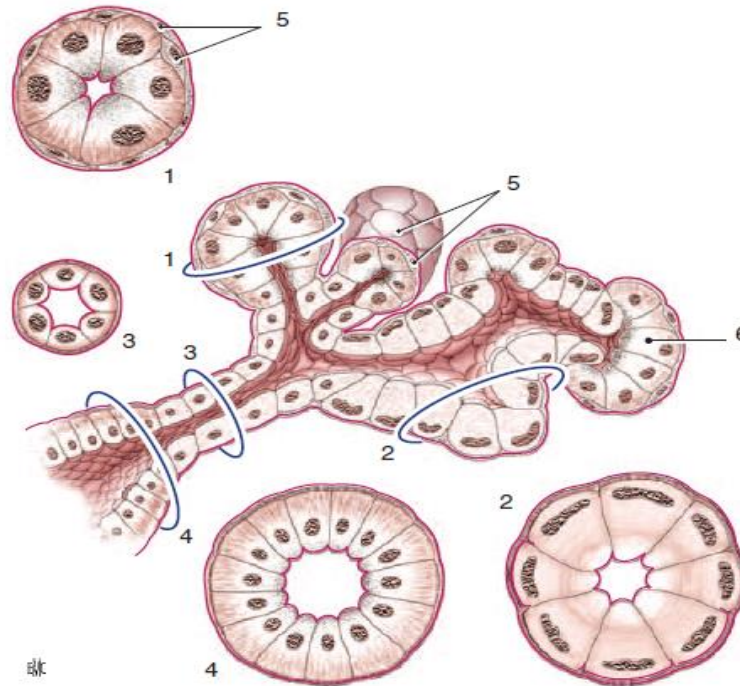


Figure 2 : structure d'une glande séromuqueuse d'après B Vidailhet et Al. (Vidailhet et al., 2008).

1 : acinus séreux ; 2 : acinus muqueux ; 3 : canal intercalaire ; 4 : canal strié ; 5 : cellules myoépithéliales ; 6 : croissant séreux.

Les acini :

L'acinus représente l'unité sécrétoire de base des glandes salivaires.

Il existe plusieurs sortes d'acini qui définissent les différentes sécrétions salivaires.

Sur le schéma ci-dessus, il est possible de constater que l'acinus séreux est plutôt de forme sphérique avec de gros noyaux situés au pôle basal. Les cellules acineuses séreuses élaborent une salive de consistance fluide, riche en protéines. L'acinus muqueux quant à lui, est plus de forme tubulaire avec des noyaux aplatis et responsable d'une salive plus visqueuse du fait de sa richesse en mucines. L'acinus mixte, est comme son nom l'indique une formation reprenant des structures d'acini muqueux et séreux. Ces dernières sont dites séro-muqueuses lorsque la sécrétion aqueuse prédomine ou muco-séreuses dans le cas d'une sécrétion plutôt de mucus.

La glande parotide possède des cellules acineuses séreuses, la glande submandibulaire est mixte séro-muqueuse et la glande sublinguale est mixte muco-séreuse. Les glandes salivaires accessoires sont toutes muqueuses hormis les glandes accessoires de Von Ebner qui sont séreuses.

Les canaux :

Il existe plusieurs types de canaux dans les glandes salivaires. Les canaux intercalaires, aussi appelés passage de Boll, ont pour rôle de capter la salive issue des acini qu'ils portent à leurs extrémités. Ces canaux se collectent eux-mêmes dans les canaux intralobulaires ou canaux striés de Pflüger, de diamètre et longueur plus importants que les précédents. Ces canaux striés sont des canaux excréto-sécréteurs. Ces derniers débouchent à leur tour dans les canaux interlobulaires qui ne possèdent pas d'activité sécrétoire mais jouent un rôle dans la réabsorption des électrolytes. Pour finir, l'ensemble des canaux interlobulaires se drainent dans le canal principal, unique pour chaque glande, et qui se déverse dans la cavité buccale.

Les cellules myoépithéliales :

Les cellules myoépithéliales en se contractant permettent l'excrétion des produits sécrétés. Elles sont situées tout au long du système glandulaire (cf figure 3), entre la membrane basale et les cellules glandulaires ou les canaux intercalaires selon le niveau de localisation.

1.1.2. Bases physiologiques.

La définition de la salive selon le dictionnaire Larousse : « du latin saliva, liquide clair et filant sécrété par les glandes salivaires, excrété dans la bouche, qui facilite la déglutition des aliments ».

La salivation est le fait de produire de la salive. En une journée, la quantité de salive produite est estimée entre 750 et 1000 ml. Le débit salivaire moyen est environ de 1 ml/min mais il est variable selon la stimulation des glandes salivaires. Lors de la prise alimentaire, le débit peut atteindre 1 à 2 ml/min. Le débit de repos est de l'ordre de 0,5 ml/min, tandis que la sécrétion salivaire nocturne est plus faible avec un débit pouvant s'abaisser à 0,05 ml/min (Pellat, 2010). La sécrétion salivaire est donc soumise à un rythme circadien et aux stimuli.

La salive est un fluide sécrété majoritairement par les glandes salivaires principales à 90% et à moins de 10% par les glandes accessoires.

Dans la journée, elle peut être augmentée par des stimuli physiques et/ou psychiques (odeur, repas avec un débit pouvant atteindre 1 à 2 ml/min...), elle est alors réflexe.

Ce réflexe peut être acquis, conditionné à une stimulation sensorielle (odeur, son, goût, vue...). C'est ce que démontre M. Pavlov grâce à son expérience avec le chien qui est habitué à entendre une clochette sonner avant qu'on lui serve ses croquettes. Après un temps

d'entraînement, dès que le chien entend la cloche, il salive car il sait qu'il va manger. Or en temps normal, le retentissement d'une clochette n'est pas associé à l'idée de manger et donc n'engendre pas de salivation.

1.1.2.1. Mécanisme de la sécrétion salivaire.

Thaysen a émis l'hypothèse en 1954 de l'existence de deux étapes clés pour la formation de la salive.

La première étape se déroule au niveau des acini et consiste en la synthèse de la salive dite primaire. Elle est obtenue par ultrafiltration du plasma et à ce stade, la salive est isotonique par rapport au compartiment plasmatique. Il y a peu de modification en électrolytes, mais la concentration du potassium est augmentée à 15mEq/L et celle du sodium est légèrement supérieure à sa concentration dans le plasma avec 160mEq/L (Vidailhet et al, 2008) . C'est lors de cette première étape que seront sécrétés les électrolytes, l'eau et les protéines.

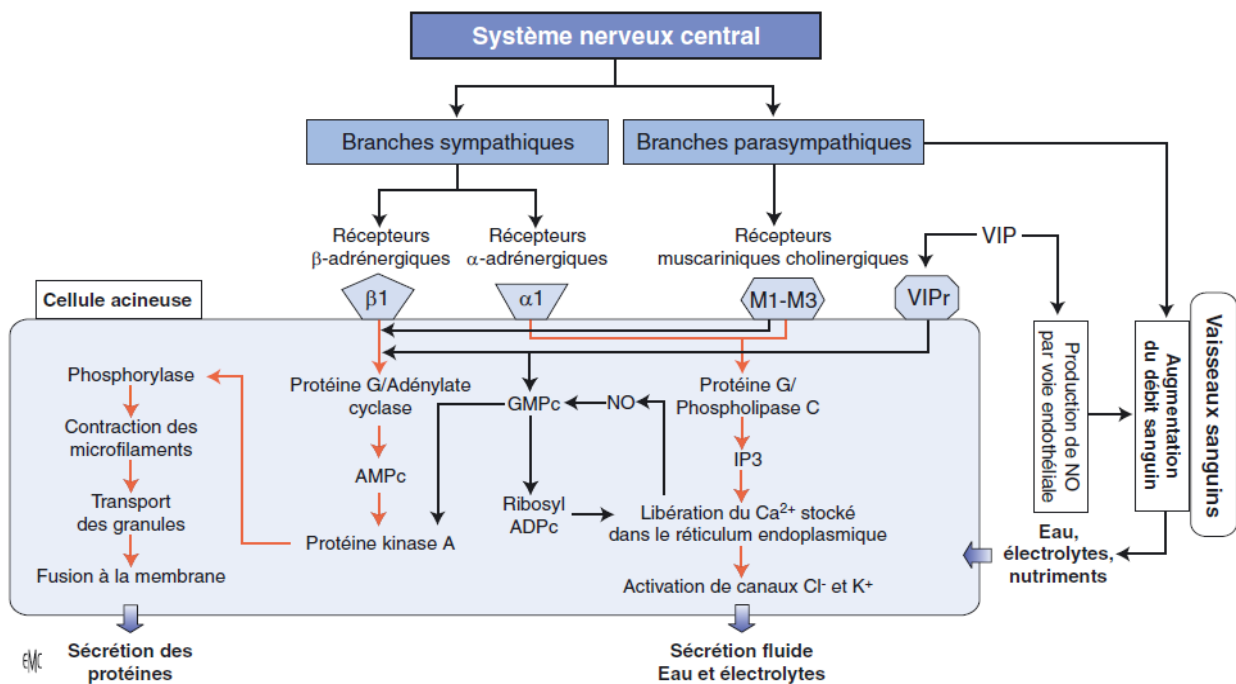


Figure 3 : Schéma de la régulation de la salivation dans les glandes salivaires d'après (Devoize and Dallel, 2016). NO : monoxyde d'azote ; GMPc : Guanosine Monophosphate cyclique ; IP3 : Inositol Triphosphate ; Ribosyl ADPc : ribosyl Adénosine Diphosphate cyclique ; VIP : Vasoactive Intestinal Peptide ; VIPr : récepteur au VIP ; Cl⁻ : Chlore ; K⁺ : potassium ; AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique ; Ca²⁺ : calcium.

Pour qu'il y ait une sécrétion des protéines, il faut une activation des récepteurs β_1 adrénergiques par les branches du système sympathique. Cette activation permet d'augmenter la concentration d'AMPc qui active à son tour la protéine kinase A permettant l'action d'une phosphorylase (enzyme phosphorylant les protéines). Ensuite, les granules de sécrétion sont transportés jusqu'à la membrane plasmique, lieu du phénomène d'exocytose libérant les protéines dans les sécrétions salivaires. Dans une moindre mesure, la stimulation des récepteurs α adrénergiques, des récepteurs muscariniques cholinergiques M1 et M3 et du récepteur au VIP peuvent induire une sécrétion protéique suivant les boucles de régulation exposées sur le schéma.

La sécrétion fluide contenant de l'eau et des électrolytes peut être déclenchée par stimulation des récepteurs muscariniques M1 et M3 par le système parasympathique ou par stimulation des récepteurs α_1 adrénergiques via le système sympathique. La stimulation de ces récepteurs provoque l'activation de la protéine G couplée à la phospholipase C ce qui aboutit à la synthèse d'IP3. Ce dernier en se fixant sur le réticulum endoplasmique permet la libération du Ca^{2+} . Ceci induit une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire et ainsi l'activation des canaux Cl^- et K^+ ce qui aboutit à la sécrétion d'eau et d'électrolytes. Dans les faits, cette sécrétion est le fruit du travail de 4 transporteurs ioniques présents dans l'acinus. Ces transporteurs fonctionnent de façon harmonieuse pour assurer la sécrétion de l'eau et des électrolytes. Parmi ces transporteurs sont retrouvés : la pompe Na^+/K^+ ATPase, le cotransporteur NKCC (aussi appelé $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$), le canal Ca^{2+} activé par K^+ et le canal Ca^{2+} activé par le Cl^- . Le passage de l'eau via la membrane apicale de l'acinus est régulé par les aquaporines de type 5 (AQP5)(Devoize and Dallel, 2016) .

Ensuite, il y a élaboration de la salive finale ou définitive grâce au passage de la salive primaire dans le réseau canalaire. Les canaux interlobulaires ont un rôle exclusivement excréteur, ils servent à la régulation du débit salivaire. A noter une modification de la composition électrolytique dans les canaux striés, la pompe Na^+/K^+ ATPase permet une forte réabsorption de sodium et une augmentation de la teneur en potassium. La salive finale obtenue est hypotonique par rapport au plasma. Les concentrations de sodium et potassium dans la salive finale sont respectivement égales à 1,5mEq/L et 24mEq/L contre 145mEq/L et 4mEq/L dans le plasma (Vidailhet et al, 2008).

1.1.2.2. Composition de la salive.

La salive formée résulte du mélange des sécrétions des différentes glandes, d'électrolytes issus de la filtration plasmatique... La composition peut donc varier en fonction de l'activité de chaque glande et du moment sur la journée, comme nous le montre le tableau 2. Ce tableau nous permet de constater que la majorité de la sécrétion est le fruit des glandes parotides et submandibulaires.

Tableau 2 : Variation de la sécrétion de chaque glande en fonction de l'activité sur le nycthémère Vidailhet et collaborateurs (Vidailhet et al., 2008).

	Sécrétion de repos	Sécrétion stimulée acide (gustation)	Sécrétion stimulée mécanique (mastication)	Sécrétion au cours du sommeil
Glandes submandibulaires	70%	60%	30%	45 à 80%
Glandes parotides	20%	31%	60%	0%
Glandes sublinguales	5%	3%	5%	10%

La sécrétion peut donc être muqueuse, c'est-à-dire riche en mucine et de consistance visqueuse, épaisse du fait de la présence de mucopolysaccharides en nombre important. En revanche, lorsqu'elle est séreuse, elle est d'aspect plutôt fluide et aqueux, et est riche en électrolytes et ptyaline.

Le composant principal de la salive est l'eau à 99%, le pourcent restant comprend des constituants organiques et inorganiques.

Parmi les constituants organiques, on distingue les protéines extrinsèques et intrinsèques. La différence entre les deux réside en leur lieu de synthèse : le sérum pour les protéines extrinsèques et in situ dans les glandes salivaires pour les protéines intrinsèques.

- Les protéines extrinsèques comprennent les immunoglobulines IgA, IgM et IgG, de l'albumine sérique, et des α et β globulines.

- Les protéines intrinsèques sont représentées par les enzymes salivaires, les mucines, les glycoprotéines marqueurs de groupe sanguin et les Ig sécrétoires (Vidailhet et al., 2008).

- Dans le groupe des enzymes salivaires, sont retrouvées : amylase, lysozyme, kallikréines, gélatinases, peroxydases, élastases, lipases, cholinestérases, anhydrases carboniques, phosphatases...

- Des facteurs de croissance sont également retrouvés dans la salive dont : EGF (Epidermal Growth Factor), NGF (Nerve Growth Factor), TGF α et β (Transforming Growth Factor), FGF (Fibroblast Growth Factor)... Leur rôle n'est pas encore clairement établi mais il semblerait qu'ils participent à la cicatrisation intrabuccale (Pellat, 2010).

Les constituants inorganiques regroupent des ions, des halogènes (iode et fluor) et des métaux (cuivre et fer à l'état de traces). Les ions retrouvés dans la salive sont les ions : sodium, potassium, calcium, hydrogène, chlorures, phosphates, bicarbonates, thiocyanates.

1.1.2.3. Contrôle de la sécrétion salivaire.

La régulation de la sécrétion salivaire par le système nerveux peut être réflexe en réponse à un stimulus ou effectuée par le système nerveux autonome.

Le système nerveux autonome (SNA) exerce un contrôle sur la sécrétion salivaire par ses systèmes : orthosympathique, ou sympathique, et le parasympathique. Ces derniers agissent en synergie pour la régulation des glandes salivaires alors qu'ils s'opposent habituellement. De manière générale, le système sympathique est mis en jeu lors d'une situation de stress, d'alerte, d'urgence. Le système parasympathique permet la régulation des fonctions vitales, des fonctions de repos, ou plus largement du fonctionnement de base de l'individu.

Le système orthosympathique entraîne la production d'une salive de faible abondance mais de viscosité élevée, à l'inverse du système parasympathique qui stimule la formation d'une salive abondante et fluide. Cette répartition explique notamment la sensation de bouche sèche lors d'un stress important, par l'activation du système sympathique.

Les fibres ortho et parasympathiques innervent différents éléments des glandes salivaires que sont les cellules acineuses, les cellules myoépithéliales et les vaisseaux sanguins (Vidailhet et al., 2008).

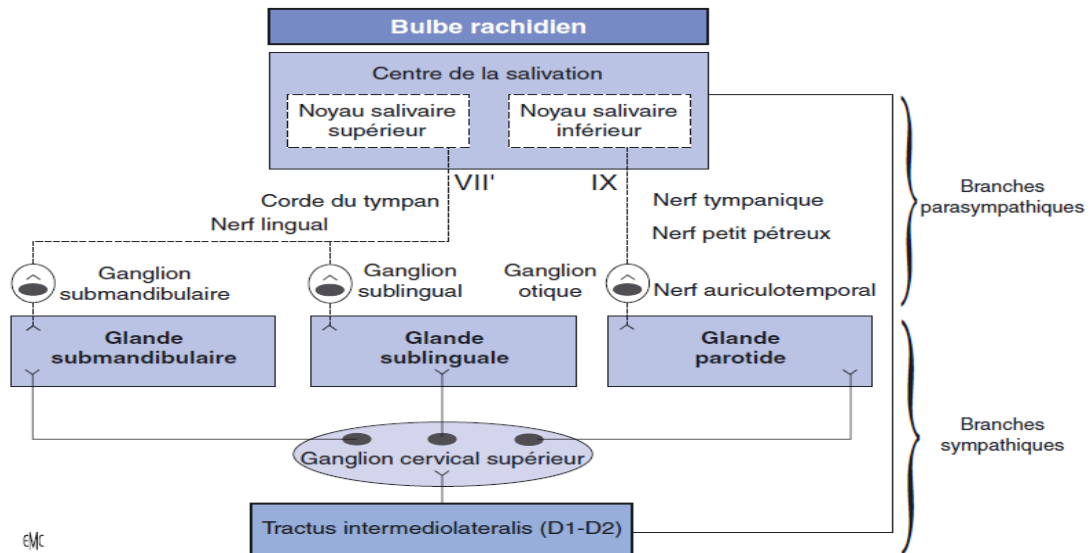


Figure 4 : Représentation schématique de l'innervation des glandes salivaires principales, d'après Devoize et Dallel, (Devoize and Dallel, 2016).

VII' = nerf intermédiaire et IX = nerf glossopharyngien.

Innervation parasymphatique :

L'innervation de la glande parotide par le système parasymphatique part du noyau salivaire inférieur du tronc cérébral. Les fibres efférentes pré-ganglionnaires empruntent successivement le nerf glossopharyngien IX, le nerf tympanique et le nerf petit pétreux. Elles font ensuite un relai au niveau du ganglion otique aux fibres efférentes postganglionnaires empruntant le nerf auriculotemporal pour enfin atteindre la glande parotide.

L'innervation des glandes sublinguales et submandibulaires comprend une partie commune pré-ganglionnaire. Les fibres efférentes pré-ganglionnaires partent du noyau salivaire supérieur du bulbe et cheminent dans le nerf facial VII bis, encore appelé l'intermédiaire de Wrisberg, pour ensuite emprunter le nerf lingual. Pour innover la glande sublinguale, le relai entre fibres pré et postganglionnaires est réalisé au niveau du ganglion sublingual. Pour ce qui est de la glande submandibulaire, le relai est effectué au niveau du ganglion submandibulaire.

Le neuromédiateur du système parasymphatique est l'acétylcholine. L'atropine est un médicament ayant une activité antagoniste vis-à-vis de la sécrétion salivaire et du système parasymphatique plus généralement. Il existe par ailleurs un médicament agoniste : la pilocarpine.

Innervation sympathique :

Les fibres du système orthosympathique partent de la moelle épinière, du tractus intermédiolatéralis, au niveau des segments dorsaux D1 et D2. Le relai s'effectue dans le ganglion cervical supérieur. Les fibres nerveuses postganglionnaires se séparent ensuite pour innover les trois glandes salivaires principales.

Le neuromédiateur du système sympathique permettant la stimulation des récepteurs $\alpha 1$ et $\beta 1$ est la noradrénaline.

Rôles des hormones :

Bien que le rôle des hormones dans la sécrétion salivaire ne soit pas encore bien élucidé, les scientifiques ont pu mettre en avant qu'elles peuvent toutefois la moduler.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif du rôle éventuel des hormones et substances hormone-like isolées dans les extraits de glandes salivaires d'après Vidailhet et collaborateurs (Vidailhet et al., 2008)

	Rôle dans le métabolisme général et sur la fonction salivaire	Facteurs de régulation de leur concentration salivaire
Hormones stéroïdes	Synthèse du cholestérol dans la glande submandibulaire	
Insuline	Synthèse d'une hormone insuline-like dans la parotide chez l'animal. Les glandes salivaires auraient une implication fonctionnelle dans certains états pathologiques comme le diabète.	
Parotine	Métabolismes ostéocalcique, glucidique et lipidique	
Nerve Growth Factor	Développement et conservation de l'intégrité fonctionnelle des voies sympathiques	Contrôle sympathique α -adrénergiques. Contrôle hormonal : androgènes, hormones thyroïdiennes
Epidermal Growth Factor	Stimulation des mitoses et régulation de la multiplication cellulaire. Facteur déterminant du développement et de la mise en place des structures faciales et bucco-dentaires.	

Kallicréine	Régulation du débit vasculaire dans la glande salivaire (médiateur de la vasodilatation) lors des périodes sécrétoires.	
Rénine	Régulation locale de la pression sanguine	Contrôle sympathique α -adrénergique et parasymphatique cholinergique. Contrôle hormonal : androgènes
Prostaglandine	Stimulation du flux salivaire. Modulation de la libération d'autres peptides synthétisés par les glandes salivaires comme la rénine.	

1.1.3. Rôles de la salive.

Les différentes fonctions de la salive et les éléments lui conférant ces rôles sont répertoriés dans la figure ci-dessous :

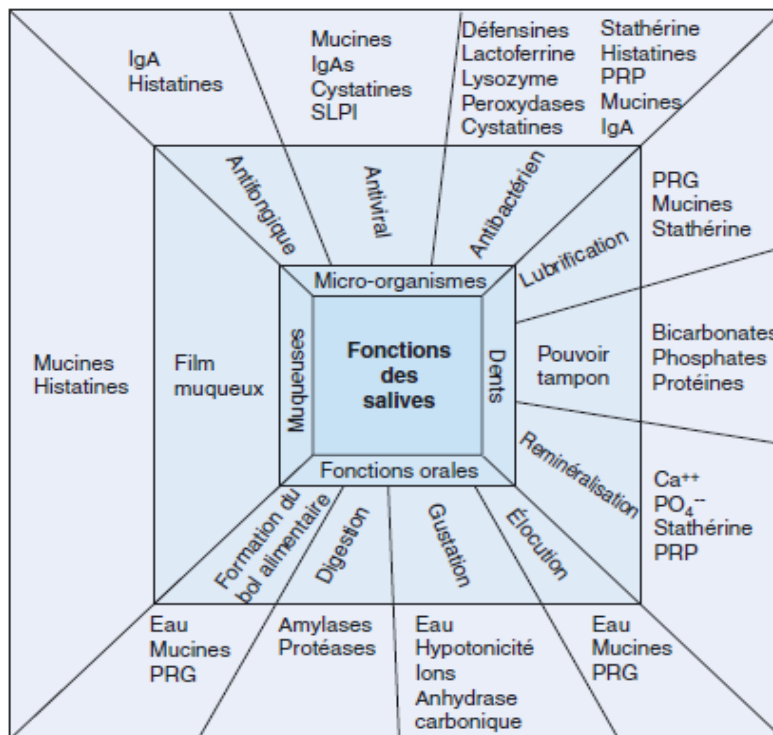


Figure 5 : Diamant des fonctions des salives d'après B. Pellat (Pellat, 2010)

Lubrification : la forte teneur en eau de la salive et les mucines salivaires permettent de maintenir un état d'hydratation optimal de la cavité buccale. Les mucines ont aussi un rôle

protecteur vis-à-vis des dents, des gencives et des muqueuses en formant une sorte de film s'opposant à la fixation d'agents pathogènes. La salive facilite la mastication en permettant de ramollir des aliments durs pour donner une masse enduite de salive prête à être déglutie appelée bol alimentaire. La lubrification des muqueuses grâce à la mucine est indispensable pour la déglutition et la phonation.

Digestion : l'action de la salive dans la cavité buccale représente la première étape du système digestif de l'Homme en servant à l'élaboration du bol alimentaire qui sera ensuite dégluti. La digestion des aliments riches en amidon débute également à ce niveau. En effet, l'amylase est une enzyme qui permet de cliver les grosses molécules d'amidon en plus petits composés mono-saccharidiques, di-saccharidiques voire tri-saccharidiques. A ce niveau se déroule aussi la première étape de digestion des graisses, ceci grâce à la présence de la lipase.

Formation d'un « écosystème buccal » : grâce à la présence d'agents anti-infectieux (antibactériens, antimycosiques, antiviraux), la flore buccale à l'état d'équilibre permet de se défendre et de lutter contre le développement de ces affections. Par exemple, le lysozyme prévient le développement de germes n'appartenant pas à la flore commensale du milieu buccal. Ce rôle est renforcé par l'aspect mécanique de la salive qui permet un « nettoyage » régulier de la cavité buccale limitant ainsi la capacité de prolifération locale des agents infectieux. Le maintien du pH optimal permet de contrer les attaques acides sur les dents (notamment lors du reflux) et la formation à plus ou moins long terme de caries dentaires.

Cicatrisation : médiée par les facteurs de croissance retrouvés dans la salive qui jouent un rôle dans la croissance et différenciation tissulaire, ce qui aboutit à un phénomène de cicatrisation des affections de la cavité buccale.

1.1.4. Mise en évidence de la xérostomie.

1.1.4.1. L'interrogatoire.

Dans la majorité des cas, c'est la plainte du patient qui amènera le médecin à rechercher l'existence d'une réelle sécheresse buccale. Tout d'abord, il s'agit de questionner le patient sur les modalités d'apparition : récente ou non, de début brutal ou progressif, présence de symptômes associés, identification d'un ou plusieurs facteurs déclenchants, variation au

cours de la journée, état d'hydratation... Ces questions permettent au médecin de faire une première sélection dans les différentes étiologies.

Une symptomatologie d'apparition brutale est plus en faveur d'une xérostomie d'origine iatrogène tandis qu'une apparition progressive est plutôt le signe d'une maladie systémique. Il faut établir le contexte du patient au moment de la plainte. Notamment en lien avec son âge, il est admis que dans la population féminine de plus de 50 ans (femmes ménopausées), les phénomènes de sécheresse sont plus souvent rapportés et induits par la déplétion hormonale physiologique. Une période de stress pour le patient peut expliquer une sensation de bouche sèche temporaire. L'état d'hydratation du patient est un paramètre à prendre en compte. Le défaut d'hydratation pouvant être le résultat d'une ration hydrique journalière insuffisante ou alors d'une perte liquidienne importante due à une affection aiguë comme une gastro-entérite ou une forte fièvre.

Il est nécessaire de demander au patient ses antécédents médicaux (recherche d'une pathologie auto-immune, d'un diabète...) et familiaux.

La gêne occasionnée pour le patient et son retentissement dans son quotidien devront être évoqués, surtout sur les aspects fonctionnels : la phonation, la déglutition et donc la capacité à s'alimenter...

Un questionnaire simple et rapide a été proposé par Fox et collaborateurs (Villa et al., 2014), ayant pour but de mettre en évidence la sévérité de la sécheresse buccale et de l'objectiver.

Ces questions peuvent être traduites de l'anglais de la façon suivante :

- 1- La quantité de salive dans votre bouche vous semble-t-elle trop faible, trop importante ou vous n'avez rien remarqué ?
- 2- Avez-vous des difficultés à avaler les aliments ?
- 3- Avez-vous une sensation de bouche sèche lorsque vous mangez ?
- 4- Avez-vous besoin de boire des liquides pour vous aider à avaler des aliments secs ?

1.1.4.2. Examen clinique.

L'observation du visage du patient peut déjà être un élément contributif pour une orientation diagnostic. La sécheresse buccale se traduit parfois par la présence d'une chéilite, autrement nommée perlèche, pouvant être associée à des lèvres desséchées et fendillées.



Figure 6 : Perlèche angulaire d'après Boisramé et al, 2016 (Boisramé et al., 2016)

Un gonflement des glandes salivaires est fréquent et touche plus souvent les glandes parotides et submandibulaires. A la palpation, les glandes ont alors un volume augmenté et sont fermes. Ce gonflement pouvant être épisodique ou chronique (Vergez et al., 2014).

Un examen endo-buccal est ensuite réalisé, il vise à rechercher les signes de sécheresse buccale, dont : l'absence de lac salivaire sur le plancher buccal, la présence de caries, l'aspect des muqueuses, l'aspect de la langue...

1.1.4.3. Tests permettant la mise en évidence de la xérostomie.

Plusieurs examens permettent de mesurer le débit salivaire :

Le test au sucre : il est réalisé en routine car facile à mettre en œuvre. Il suffit que le patient place un morceau de sucre n°4 sous la langue et le laisse fondre sans croquer. Ce test est considéré comme pathologique lorsque le temps de fonte complète excède les 3 minutes. Chez un sujet sain, le temps est en général inférieur à 2 minutes. Ce test est certes très facile à mettre en œuvre mais reste empirique et assez peu informatif.

Le test avec une gaze : Ce test est également simple à effectuer. Pour se faire, il faut se munir d'une gaze ou d'un coton salivaire et d'une balance. Il faut préalablement peser la gaze ou le coton et le placer sous la langue pendant une durée de 5 minutes. Une fois ce temps écoulé, il faut peser de nouveau le coton. Pour que le résultat du test soit jugé normal, le coton doit avoir pris pendant l'expérience 0,1g par minute. En-dessous de cette valeur, le test peut alors être considéré comme pathologique (Boisramé et al., 2016).

La sialométrie : Cette méthode est considérée comme celle de référence. Elle peut être stimulée ou non. Pour stimuler la sécrétion salivaire, le patient devra garder en bouche 0,5 à 1 mL de jus de citron et le test débutera 5 minutes après. La mesure se fait grâce à une pompe à salive qui permet de collecter dans un tube gradué la salive totale, et ceci pendant 15 minutes. Ce test est la référence car il est plus informatif. En effet, la réalisation de la sialométrie stimulée et non stimulée permet d'en savoir plus sur l'origine du dysfonctionnement en comparant la sécrétion salivaire de repos et celle après stimulation. La sialométrie stimulée permet de constater si les glandes sont aptes à répondre à un stimulus. De plus, ce test s'effectuant sur 15 minutes permet d'apprécier la régularité de la sécrétion dans le temps (Boisramé et al., 2016).

D'autres analyses peuvent être proposées mais leur usage reste exceptionnel, ainsi elles ne sont pas réalisées en routine : la sialographie, l'analyse sialochimique et la scintigraphie au technétium-99m (Boisramé et al., 2016).

A l'heure actuelle, l'échographie (Cornec et al., 2016) et la biopsie des glandes salivaires peuvent être effectuées dans le but de diagnostiquer un syndrome de Gougerot-Sjögren.

1.1.5. Les conséquences de la xérostomie.

1.1.5.1. Symptômes cliniques.

Les manifestations cliniques de la xérostomie sont assez visibles que ce soit dans ou en dehors de la cavité buccale. En effet, les lèvres peuvent porter les marques de la sécheresse avec notamment des zones desséchées voire présentant des gerçures. Ces dernières sont fréquemment retrouvées au niveau des commissures de lèvres avec parfois même apparition de chéilite (perlèche) pouvant s'infecter.

Dans la bouche, sous la langue, le plancher buccal est souvent dépourvu de salive, de même, les muqueuses jugales sont sèches et collantes.

La langue est elle-même sèche, pâteuse, présente des sillons et souvent une atrophie papillaire.

Les dents ne sont pas épargnées avec une augmentation du risque de caries, qui se localisent préférentiellement au collet et à la pointe des dents.

L'équilibre de l'écosystème buccal étant perturbé, certains agents pathogènes peuvent alors proliférer comme c'est assez souvent le cas des candidoses.

Les facteurs protecteurs et cicatrisants de la cavité buccale étant moins produits lors d'une hyposialie, les ulcérations sont plus rencontrées et se guérissent moins vite qu'en temps normal.

Dans certains cas, il peut y avoir une inflammation ou une infection des glandes salivaires se traduisant par une hypertrophie de ces glandes pouvant être palpables voire parfois visibles.

Un autre signe que le patient, ou son entourage, peuvent rapporter est l'halitose, c'est-à-dire une mauvaise haleine, et ce malgré une hygiène buccale convenable.

1.1.5.2. Symptômes fonctionnels.

Outre ces troubles cliniques généraux, ces patients sont confrontés à des troubles fonctionnels qui peuvent avoir un retentissement non négligeable sur la qualité de vie. L'alimentation du patient est plus difficile, et ce pour plusieurs raisons que nous décrirons ci-après. La diminution de sécrétion salivaire compromet la lubrification efficace des aliments. La déglutition, la mastication et donc le broyage de la nourriture sont difficiles voire impossibles. Ces patients ressentent souvent le besoin de s'hydrater lorsqu'ils mangent pour aider à ramollir la nourriture et pouvoir ainsi l'avalier. Ce sont des patients qui sont alors tentés de se nourrir avec une alimentation liquide ne nécessitant pas d'efforts de mastication ni de déglutition, mais qui peuvent exposer au long terme à des risques de carences. Chez la personne âgée, cela peut parfois déboucher sur une dénutrition avec des conséquences pouvant être dramatiques et engager le pronostic vital.

La dysgueusie (perte ou modification du goût), peut se greffer aux troubles de la déglutition. Le patient ressent souvent des brûlures dans la bouche qui l'amènent à délaissier les aliments acides ou épicés qui amplifient cette sensation.

Il est aussi pour le patient plus fastidieux de s'exprimer à cause des problèmes d'élocution engendrés par la xérostomie. Ceci impacte sur la qualité de vie du patient par une diminution des interactions avec le monde qui l'entoure et peut aboutir à l'isolement du sujet.

Le reflux gastro œsophagien (RGO) est un symptôme parfois rapporté, il serait dû à une augmentation de la sensibilité de l'œsophage par un défaut de protection. Le RGO peut contribuer à expliquer la présence d'un enrouement avec toux chronique.

Le sommeil est touché par la xérostomie. Le patient se relève la nuit pour boire, et du coup pour uriner (nycturie). Le sommeil est alors de mauvaise qualité à cause des réveils fréquents. Se pose aussi le problème notamment chez la personne âgée du risque de chute.

Il est donc nécessaire pour ses patients de chercher la cause de ces maux et de la supprimer si possible (par exemple suppression des médicaments), de la traiter (certaines pathologies), ou de prescrire des substituts salivaires ou autres solutions pouvant pallier à ces troubles.

1.2. La xérophtalmie.

Elle est définie, selon le dictionnaire Larousse Médical, comme « une affection oculaire consistant en un assèchement de la conjonctive et de la cornée ». La sécheresse oculaire représente une des premières causes de consultation en ophtalmologie. Le syndrome de l'œil sec est la conséquence d'un défaut de synthèse du film lacrymal soit quantitatif avec une diminution de la quantité de larmes produites (hypolacrymie), soit qualitatif avec une altération de la composition (Bisch, 2010). La sécheresse d'origine qualitative repose sur un phénomène d'instabilité lacrymale par hyper-évaporation, ce qui explique qu'elle est parfois nommée sécheresse évaporative (Doan et Touati, 2013).

Le syndrome de Gougerot-Sjögren, les médicaments et l'involution post-ménopausique sont les principaux responsables de la sécheresse quantitative. La sécheresse qualitative est plutôt le résultat des blépharites, des meibomites...(Doan et Touati, 2013).

La xérophtalmie touche un nombre de patients non négligeable avec environ 15% des plus de 60 ans atteints et 10% d'entre eux ont couramment recours à des traitements substitutifs (Habay et Pisella., 2014). Il est important de noter également, qu'environ 8% des femmes âgées de plus de 60 ans manifestent un syndrome de l'œil sec (Fajnkuchen et al., 2008).

Selon le Dry Eye Workshop de 2007 : « La sécheresse oculaire est une pathologie multifactorielle des larmes et de la surface oculaire qui résulte en des symptômes d'inconfort, une perturbation visuelle et une instabilité lacrymale avec altération potentielle de la surface oculaire. Elle s'accompagne d'une hyperosmolarité lacrymale et d'une inflammation de la surface oculaire ».

Une déficience de la sécrétion est à l'origine de l'apparition d'un syndrome sec oculaire et de la rupture de la surface, en temps normal, régulière du film lacrymal. Il faut voir l'œil comme une unité fonctionnelle dans laquelle plusieurs éléments doivent fonctionner correctement et de façon harmonieuse afin d'obtenir un film lacrymal adapté autant dans son

volume que sa composition. Ces différents éléments sont : la surface oculaire, le clignement des paupières, les glandes lacrymales et la régulation nerveuse (Fajnkuchen et al., 2008).

La figure ci-dessous nous présente les différentes étiologies pourvoyeuses de sécheresse oculaire. Les étiologies sont nombreuses et variées mais les blépharites et les sécheresses post ménopausiques sont les plus fréquemment rencontrées (Doan et Touati, 2013).

Hyperévaporation	Instabilité lacrymale	Anomalie du mucus
Blépharites (rosacée, dermatite séborrhéique) Trouble de la statique palpébrale (lagophtalmie, ectropion, Basedow) Isotrétinoïne	Allergie (perannuelle, kératoconjonctivite atopique) Conservateurs (benzalkonium) Pollution Postinflammation aiguë (infection, allergie, chirurgie de la cataracte, etc.)	Carence en vitamine A
Involutionnelle, liée à l'âge Hormonale (ménopause, antiandrogènes) Dénervation : – centrale, paralysie VII – anesthésie cornéenne : Lasik, herpès, zona, diabète, lentilles	Lentilles de contact Conjonctivites fibrosantes (syndrome de Stevens-Johnson, pemphigoïdes, brûlures, trachome)	
Hyposécrétion		
Gougerot-Sjögren I et II SAPS Médicamenteuse (parasympholytiques, psychotropes, etc.)	Iatrogène : chirurgie, irradiation lacrymale Hypolacrymie congénitale (Riley Day, dysplasies ectodermiques, etc.) Déshydratation	Autres infiltrations/inflammations de la glande lacrymale hors Sjögren (GVH, sclérodémie, sarcoïdose, hémochromatose, amylose, lymphome, virus de l'hépatite C, VIH, HTLV1, oreillons)

Figure 7 : Etiologies des sécheresses oculaires d'après S. Doan et M. Touati, (Doan et Touati, 2013).

Avec la figure 7 ci-dessus, nous constatons, que la xérophtalmie peut être le fruit de 4 faits qui parfois se recoupent : l'hyposécrétion, l'hyperévaporation, l'instabilité lacrymale et l'anomalie du mucus. Dans les causes d'hyposécrétion, on retrouve quasiment les mêmes que celles de l'hyposialie énumérées plus haut.

1.2.1. Notions d'anatomie.

L'encyclopédie Larousse Médical définit l'appareil lacrymal comme « l'ensemble des organes qui sécrètent et excrètent les larmes et le film lacrymal ». Il englobe alors les glandes ainsi que les voies lacrymales.

L'œil est limité en haut, en bas et en arrière par la cavité orbitaire, et en avant par les paupières.

L'appareil lacrymal comprend des voies sécrétrices représentées par les glandes lacrymales principales et accessoires et des voies excrétrices.

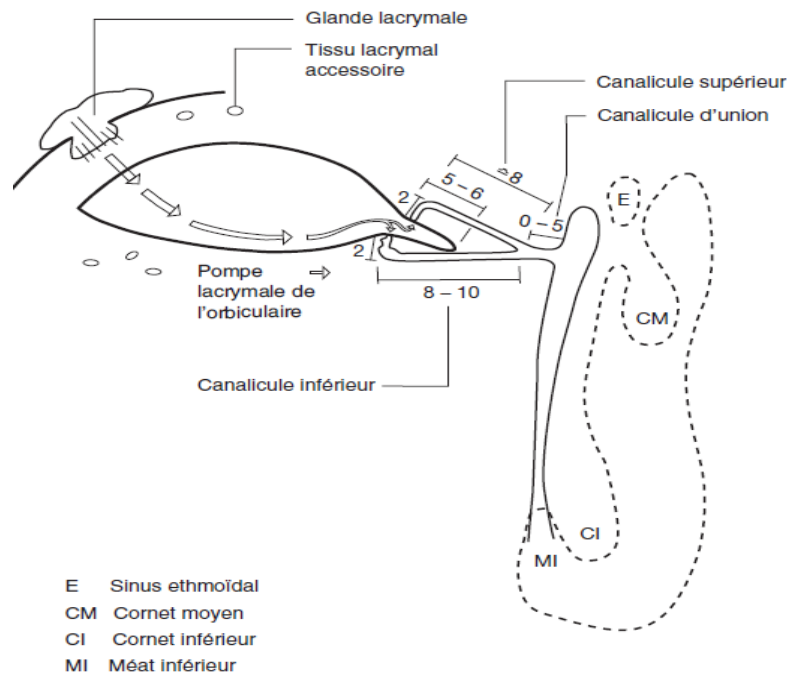


Figure 8 : Représentation des glandes lacrymales principales et des voies lacrymales excrétrices, d'après Olver (Olver, 2006).

1.2.1.1. Les glandes lacrymales principales.

Elles sont au nombre de deux, une pour chaque globe oculaire. Il s'agit d'une glande en grappe, de la taille d'une noix (Bisch, 2010) de dimensions 20x15mm avec une épaisseur de 5 mm (Olver, 2006), de couleur jaune-rouge et son poids est compris entre 60 et 80 grammes. Elle est localisée dans la partie supéro-externe de l'orbite, et se loge dans une fossette de l'os frontal. Elle est séparée en deux par la portion latérale du muscle releveur de la paupière supérieure : une partie orbitaire postérieure et supérieure et une autre, de dimension moins importante, palpébrale antérieure et inférieure (Olver, 2006). Chacune des deux glandes est drainée par des canalicules lacrymaux, environ une dizaine, qui cheminent jusqu'à s'ouvrir dans le cul-de-sac conjonctival supérieur. Comme les glandes salivaires, la glande lacrymale principale est constituée de lobes (deux pour chaque glande) divisés en lobules et constitués d'acini. L'acinus glandulaire est donc l'unité fonctionnelle de la glande lacrymale. Chaque acinus possède un canalicule primaire qui en se réunissant avec d'autres canalicules

primaires pour former des canalicules secondaires se drainant eux-mêmes dans des canaux sécréteurs (Maalouf et George, 2008).

1.2.1.2. Les voies lacrymales excrétrices.

Il s'agit d'une succession d'éléments aboutissant à l'élimination des larmes. Elles débutent par les points lacrymaux inférieur et supérieur, orifices de forme ovale visibles près de l'angle interne de chaque œil.

Ces points lacrymaux donnent suite aux canalicules inférieur et supérieur qui se rejoignent pour donner naissance eux-mêmes au canal d'union. Ce dernier, s'abouche au sac lacrymal de manière oblique ce qui a un effet anti-reflux. Le sac lacrymal s'épanche à son tour dans le canal lacrymo-nasal qui débouche ensuite au niveau de la fosse nasale correspondante...

1.2.1.3. Les glandes lacrymales accessoires.

Elles sont nombreuses et disséminées dans la conjonctive et les paupières, certaines sont séreuses et d'autres muqueuses. Les glandes de Meibomius, de Zeiss et de Moll sont des glandes sébacées palpébrales qui jouent un rôle dans la formation de la couche lipidique superficielle du film lacrymal. Les glandes de Meibomius sont nombreuses avec environ 30 à 40 glandes au niveau de la paupière supérieure et 20 à 30 pour la paupière inférieure.

Parmi les glandes séreuses, on retrouve les glandes de Krause et de Wolfring. Les premières étant situées dans le tissu conjonctival et les secondes au niveau des paupières.

Les cryptes ou glandes de Henlé sont constituées essentiellement de cellules caliciformes et sont des glandes muqueuses (Pisella et al., 2015).

1.2.1.4. Le film lacrymal.

Auparavant, le film lacrymal était décrit comme étant la superposition de trois couches que sont les couches : lipidique, aqueuse et mucinique. Il semblerait que l'organisation du film lacrymal soit en fait plus complexe avec un enchevêtrement des différentes couches.

- La couche lipidique est la couche la plus externe, en contact avec le milieu extérieur, son épaisseur est de 0,1 μm . Cette couche est le fruit de l'activité des glandes sébacées intra-palpébrales de Meibomius (Bisch, 2010).

- La couche aqueuse est la couche intermédiaire mais aussi la plus épaisse avec 7 μm d'épaisseur. Elle est sécrétée par les glandes lacrymales principales et par les glandes accessoires de Krause et Wolfring (Doan et Touati, 2013). Ces dernières sont responsables de la sécrétion basale. A l'inverse, la glande principale entraîne une sécrétion réflexe, mais aussi, la sécrétion de protéines (Labbé et al., 2008).

- La couche mucinique est la plus profonde, en contact avec le globe oculaire et avec une épaisseur comprise entre 0,4 et 1 μm . Il existe des mucines libres, retrouvées dans la phase aqueuse, et des mucines fixées aux membranes cellulaires. Ces dernières forment un gel de mucus sécrété par les cellules à mucus situées sur toute la conjonctive (Bisch, 2010). Les mucines sont des glycoprotéines de haut poids moléculaire (2000-40000 kDa) qui ont pour rôle primordial de rendre la surface oculaire hydrophile. Elles participent également à la stabilité du film lacrymal en se fixant à la surface des cellules cornéennes et conjonctivales. Les mucines membranaires ancrées au niveau des cellules épithéliales, participent à l'élaboration d'une couche de glycocalyx d'épaisseur comprise entre 200 et 500 nm (Pisella et al., 2015). Ce glycocalyx interagit à la fois avec les mucines solubles et les mucines formant des gels, ce qui permet de rendre la surface oculaire plus hydrophile et d'améliorer l'hydratation oculaire (Labbé et al., 2008).

Le schéma ci-dessous, permet de mieux appréhender la structure du film lacrymal.

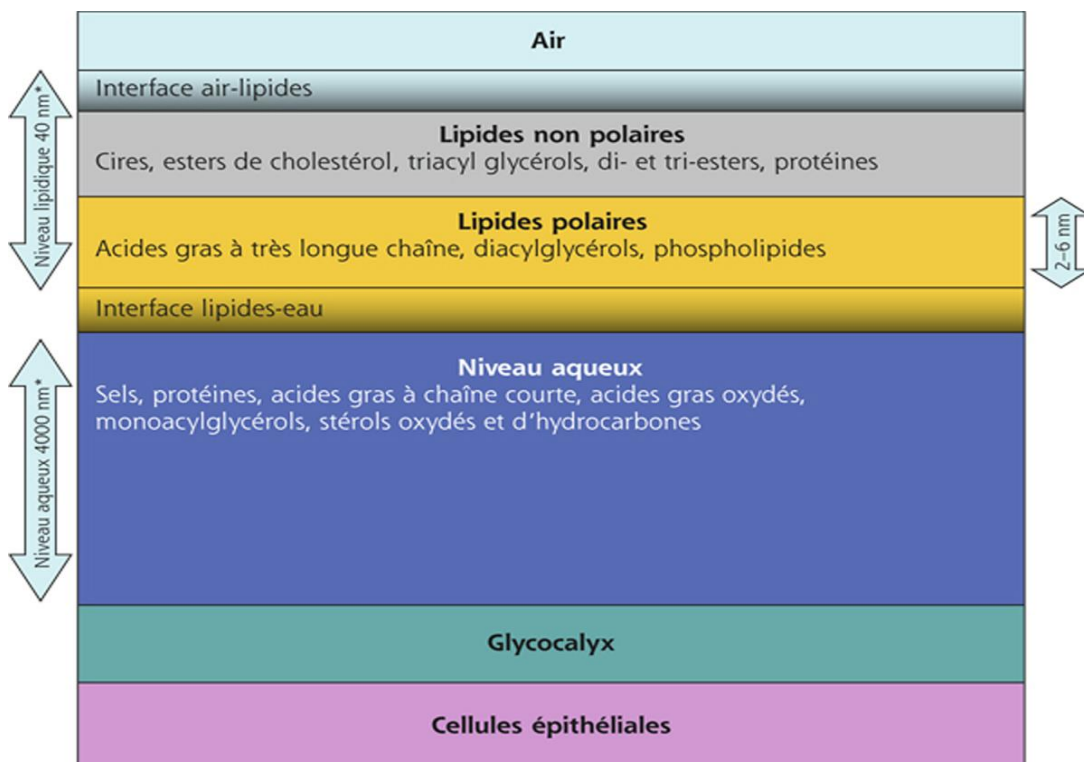


Figure 9 : Représentation schématique du film lacrymal, d'après Pisella et collaborateurs (Pisella et al., 2015).

1.2.2. Bases physiologiques.

Le système lacrymal permet à la surface du globe oculaire de rester intègre.

Le film lacrymal a un volume estimé entre 7 et 9 μl avec une sécrétion basale de 1 à 2 $\mu\text{l}/\text{min}$ (Creuzot-Garcher, 2006). Le volume total des sécrétions lacrymales en une journée est estimé approximativement à 10 mL. La sécrétion aqueuse réflexe médiée par les glandes lacrymales principales peut atteindre 100 fois la valeur de la sécrétion basale (Olver, 2006). La valeur du pH des larmes est comprise entre 7,14 et 7,82. La valeur normale de l'osmolarité des larmes est de 304 mOsm/L, elle résulte de la composition en électrolytes du film lacrymal (Pisella et al., 2015).

1.2.2.1. Composition des larmes.

Dans les sécrétions lacrymales, on retrouve bien sûr de l'eau, mais aussi des électrolytes, des mucines, des protéines antimicrobiennes tels que le lysozyme et la lactoferrine, des immunoglobulines, des facteurs de croissance... La composition varie en fonction de la couche du film lacrymal étudiée et de l'étage où l'on se situe dans cette même couche.

La couche lipidique est constituée par une substance nommée le meibum, en référence aux glandes de Meibomius. Cette couche est en réalité divisée en deux parties, une constituée de lipides polaires et une de lipides non polaires. La première se trouvant au contact de la phase mucino-aqueuse, et la deuxième, plus superficielle, au contact de l'air. La phase non polaire, est constituée de lipides hydrophobes que sont les esters de cholestérol, les triglycérides, les acides gras libres, les esters de cires, des protéines... (Fajnkuchen et al., 2008), (Labbé et al., 2008). La phase polaire, contient des lipides hydrophiles polaires, des phospholipides, de la sphingomyéline, des céramides, des cérébrosides, des acides gras à très longues chaînes...(Labbé et al., 2008), (Pisella et al., 2015).

La couche aqueuse, est majoritairement composée d'eau, environ 98%. Mais elle renferme également des mucines solubles, des électrolytes, des gaz dissous, des hormones, des cytokines, des facteurs de croissance, des protéines, des acides gras à chaînes courtes, des hydrocarbures... Parmi les nombreuses protéines qu'elle contient, on note la présence d'IgA, d'IgG, de lactoferrine, de bêta-lysine, de lysozyme...(Labbé et al., 2008). Les

électrolytes contenus dans la couche aqueuse sont : le magnésium, le sodium, le potassium, le calcium, le phosphate, les bicarbonates et le chlore (Pisella et al., 2015).

La couche muqueuse est composée par les mucines. Il existe 21 gènes MUC, dont 9 sont exprimés au niveau de l'œil. La glycoprotéine MUC 4 possède un domaine EGF-like, ceci lui confère un rôle dans la croissance épithéliale. A noter que MUC 7 possède quant à elle, un domaine histatin-like, expliquant ainsi ses propriétés antimicrobiennes et antifongiques.

1.2.2.2. Mécanisme.

Le mécanisme aboutissant à la sécrétion des larmes, que ce soit par les glandes lacrymales principales ou accessoires est encore à ce jour assez mal connu.

Une fois que le meibum est sécrété au niveau des orifices des glandes de Meibomius, le clignement palpébral permet sa répartition uniforme sur la surface oculaire. Les glandes de Meibomius travaillent en continu, ce qui permet la délivrance régulière des productions meibomiennes. Physiologiquement, la sécrétion lipidique est favorisée par le fait que les lipides contenus dans le meibum ont une température de fusion comprise entre 19 et 32°C.

La sécrétion lacrymale basale est orchestrée par les glandes de Krause et Wolfring, tandis que la sécrétion lacrymale réflexe est le fruit de l'activité des glandes principales. La glande lacrymale principale peut être stimulée lors d'une émotion, lors d'une stimulation cornéenne, ou bien lors d'une agression externe par un corps étranger par exemple. La glande lacrymale posséderait une protéine de transport formant un canal hydrique impliquée dans la sécrétion d'eau : l'aquaporine 5 (Pisella et al., 2015).

Pour la phase mucinique, il semblerait que MUC2 et MUC5AC soient produites par les cellules à mucus, tandis que MUC7 et MUC5B seraient issues de la glande principale.

Il faut ensuite que le film lacrymal soit étalé de manière homogène, c'est un rôle primordial que remplissent les paupières de par leur clignement.

Les larmes sont éliminées de plusieurs manières. Elles peuvent être drainées par les voies excrétrices dans les fosses nasales (Hoang-Xuan and Hannouche, 1998), elles peuvent subir une résorption cornéo-conjonctivale, mais elles sont surtout éliminées par évaporation à hauteur d'environ 75% (Bisch, 2010). Pour que le système lacrymal fonctionne de manière harmonieuse, il faut un équilibre entre la vitesse de sécrétion basale des larmes et leur élimination par les mécanismes cités ci-dessus (Olver, 2006).

Le drainage des larmes dans les fosses nasales est rendu possible par le système de la pompe lacrymale. Ce système débute par les rivières lacrymales, autrement nommées ménisques lacrymaux. Lorsqu'il n'y a pas d'anomalies anatomiques ou de pathologies telles que le syndrome sec, ces rivières représentent le trop-plein du film lacrymal et elles sont retrouvées le long des bords palpébraux. Il n'est pas rare chez un patient atteint de sécheresse oculaire que ces rivières soient absentes.

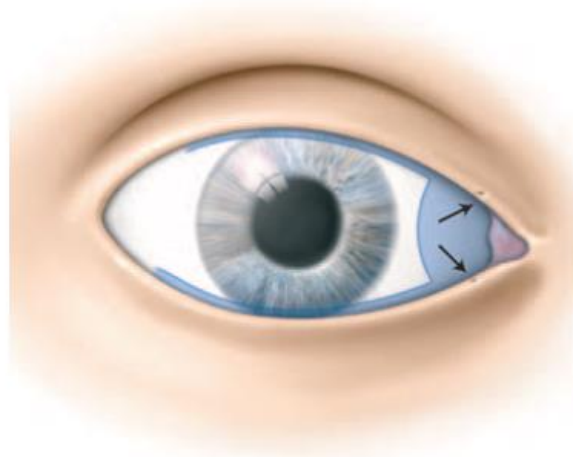


Figure 10 : Représentation des rivières lacrymales et des méats lacrymaux, d'après Bernard et collaborateurs (Bernard et al., 2008).

Le schéma ci-dessus permet de situer ces rivières lacrymales. La rivière inférieure est plus importante en volume que la rivière supérieure, ceci s'explique notamment par la gravité. Il est également possible de voir les méats ou point lacrymaux, ces orifices de la taille environ d'une tête d'épingle. Les rivières lacrymales se rassemblent au niveau du lac lacrymal, situé dans l'angle interne de l'œil. Sur le schéma, ce lac est représenté par la partie bleue dans la continuité des rivières palpébrales. Ce lac lacrymal est drainé dans les points lacrymaux grâce aux mouvements des paupières. Les paupières inférieure et supérieure effectuent des mouvements différents l'une de l'autre pour pouvoir se fermer et s'ouvrir. Mais il est primordial lors de la fermeture que les points lacrymaux soient parfaitement alignés, ceci joue un rôle anti-reflux important dans l'élimination des larmes. Après les méats lacrymaux, les larmes passent dans les canalicules, un supérieur et un inférieur. Ces derniers se rejoignent pour former un canal d'union qui chemine jusqu'au sac lacrymal qui débouchera lui-même dans la fosse nasale.

1.2.2.3. Contrôle de la sécrétion lacrymale.

La sécrétion lacrymale bénéficie d'une double régulation : nerveuse et hormonale. Il semblerait que la régulation hormonale ait un rôle important dans le contrôle de la sécrétion lacrymale.

Régulation nerveuse : Les glandes lacrymales principales, accessoires, de Meibomius et les cellules à mucus reçoivent une innervation sensitive et une double innervation sécrétoire. L'innervation sensitive est en jeu lorsqu'un stimulus arrive au niveau de la cornée. Le message est médié par un nerf cornéen sensitif qui envoie ainsi l'information au système nerveux central, qui stimulera la sécrétion lacrymale.

L'innervation sécrétoire est double car l'on retrouve les fibres des systèmes sympathique et parasympathique. Le rôle du système parasympathique est prépondérant par rapport à celui du sympathique, en effet, le parasympathique régule la sécrétion aqueuse réflexe (Maalouf and George, 2008). Les neuromédiateurs du système parasympathique sont l'acétylcholine et le VIP, tandis que ceux du sympathique sont la noradrénaline et le neuropeptide Y. Les récepteurs muscariniques au niveau de la glande lacrymale sont de type M3, et leur stimulation engendre la libération d'eau, de protéines et d'électrolytes. Au niveau des cellules à mucus, l'activation du système parasympathique entraîne la sécrétion de mucines (Pisella et al., 2015).

Régulation hormonale : l'œil, dans son ensemble, est une structure cible des hormones sexuelles. En effet, la glande lacrymale principale, les glandes de Meibomius, les paupières, la conjonctive et la cornée possèdent des récepteurs aux hormones sexuelles que sont les androgènes, les œstrogènes et la progestérone. Parmi ces dernières, il a été mis en évidence le rôle primordial des androgènes. Ceci est corroboré avec la présence de nombreux récepteurs aux androgènes et aussi de la 5 α -réductase, enzyme indispensable au métabolisme des androgènes (Oprea et al., 2008). Les androgènes permettent de moduler la morphologie de la glande lacrymale et auraient un rôle dans le maintien de l'activité sécrétoire de celle-ci. La diminution du taux d'androgènes ne semble pas réduire le volume de larmes sécrétées. Par contre, des chercheurs ont mis en évidence que l'apport exogène d'androgènes peut augmenter ce volume. Les androgènes jouent également un rôle dans la régulation du système immunitaire au niveau de la glande lacrymale. Cette régulation serait le fait de la production de la cytokine anti-inflammatoire TGF- β (Pisella et al., 2015). Les œstrogènes

ont souvent été mis en cause dans les sécheresses oculaires, surtout après la ménopause, mais il semblerait que l'essentiel de la régulation hormonale soit le fruit des androgènes (Oprea et al., 2008).

Les glandes de Meibomius, étant des glandes sébacées, sont régulées par des hormones sexuelles. Elles possèdent, comme les glandes lacrymales principales, des récepteurs aux androgènes et à la 5 α -réductase. Une déficience dans le taux d'androgènes entrainera une atteinte morphologique des glandes de Meibomius et impactera sur la sécrétion lipidique (Pisella et al., 2015).

Le tableau ci-dessous, permet de mieux appréhender quels sont les patients les plus à risque de développer une sécheresse oculaire et de faire le lien avec la charge hormonale, notamment androgénique.

Tableau 4 : Représentation du statut hormonal en fonction du sexe, de l'âge et de la situation physiologique des patients, d'après Oprea et collaborateurs (Oprea et al., 2008)

	Femme jeune	Femme sous OP	Femme péri-ménopausée	Femme ménopausée	Grossesse	Homme jeune	Homme âgé
Œstrogènes	N	N	N ou ↑	↓↓	↑	N	N
Progestatifs	N	N	↓	↓↓	↑	N	N
Androgènes	N	N	N ou ↓	↓	↑	N	↓

N : taux de base ; ↓ : diminué ; ↑ : augmenté ; OP : oestro-progestatifs.

1.2.3. Rôles du film lacrymal.

Le film lacrymal, par sa situation d'interface entre le globe oculaire et le monde extérieur joue un rôle important. Le film lacrymal remplit même plusieurs fonctions que sont les suivantes :

Protection : il permet la protection de la conjonctive et de la cornée vis-à-vis des agressions externes qu'elles pourraient rencontrer. En effet, le film lacrymal leur confère une protection mécanique contre des contaminants pouvant être aériens comme la poussière, des particules chimiques, etc..., ou contre des corps étrangers en essayant de les éliminer avec l'excrétion lacrymale.

Défense : contre les infections grâce notamment de protéines antimicrobiennes, antibactériennes, des anticorps, des cellules capables de phagocyter un élément détecté comme potentiellement nuisible, et les immunoglobulines.

Cicatrisation : le film lacrymal contribue à la cicatrisation de la cornée grâce aux facteurs de croissance : EGF et TGF α .

Lubrification : s'il est convenablement étalé sur la surface oculaire, le film lacrymal permet la bonne lubrification de l'œil mais aussi des paupières ce qui facilite leur glissement. Il sert également à humidifier la cornée et la conjonctive ce qui maintient leur intégrité.

Nutritif : le film lacrymal joue un rôle dans la nutrition de la cornée. La cornée étant un élément avasculaire, c'est le film lacrymal qui assure la fonction métabolique de cette dernière.

Vision : indirectement, le film lacrymal et sa qualité influent sur la vision. En créant une surface régulière en avant de la cornée, il permet la bonne mise au point optique de la cornée et donc une vision précise.

1.2.4. Tests de mise en évidence de la xérophtalmie.

1.2.4.1. Interrogatoire.

La mise en évidence d'un syndrome sec oculaire commence par un interrogatoire cherchant à retracer l'historique de la sécheresse, son évolution sur le nyctémère, son lien avec la prise de médicaments, les circonstances de survenue, les symptômes associés, les pathologies (diabète, maladie auto-immune, atteinte neurologique...) et les antécédents du patient au niveau local comme une kératite, le port de lentille de contact, des traitements locaux...

Certains éléments peuvent aider le clinicien dans sa démarche comme l'âge du patient, son statut hormonal (femme ménopausée ou non), patient présentant une maladie auto-immune...

Le clinicien doit aussi prendre en compte l'environnement dans lequel vit le patient, par exemple : le travail prolongé sur écran, s'il vit dans une atmosphère enfumée (cigarette), s'il est régulièrement en contact avec une climatisation...

Devant toute plainte de syndrome sec oculaire, il est primordial de rechercher d'autres zones atteintes de sécheresse, surtout la cavité buccale, mais aussi la peau et toutes les autres muqueuses.

L'interrogatoire est aussi le moment privilégié pour le clinicien d'observer la fréquence de clignement des paupières de son patient.

Pour faciliter son interrogatoire, le médecin peut recourir à des questionnaires comme celui de McMonnies (annexe 2) et le OSDI (Ocular Surface Disease Index).

1.2.4.2. Examens de la sécrétion lacrymale.

L'épreuve de Schirmer : ce test consiste à insérer dans le cul de sac conjonctival, au niveau du tiers externe de la paupière, une bandelette de papier de nitrocellulose (Fajnkuchen et al., 2008) gradué tous les 5 mm. (Doan et Touati, 2013). Cette épreuve est réalisée en 5 minutes et le résultat sera rendu en millimètre de buvard imprégné de larmes par capillarité. Cet examen étant réalisé sans anesthésie préalable, il s'ajoute au larmoiement basal un larmoiement réflexe pouvant être à l'origine de variabilité non négligeable dans les résultats. Le test révèle une hyposécrétion si l'imprégnation est inférieure à 10 mm mais pour une meilleure spécificité du test, c'est la valeur de 5mm qui est retenue (Muselier et Creuzot-Garcher, 2014). Il est alors considéré qu'un larmoiement inférieur à 5 mm est pathologique, normal au-delà de 20 mm mais une zone de doute persiste entre 5 et 20 mm.



Figure 11 : Epreuve de Schirmer, d'après S. Doan et M. Touati (Doan et Touati, 2013).

Le test de Jones : ce test reprend le test de Schirmer mais cette fois avec instillation préalable d'un anesthésique local. Il doit être réalisé minimum 2 minutes après l'instillation, et permet ainsi de mesurer la sécrétion basale et de s'affranchir de la sécrétion réflexe due à l'irritation. Il est considéré comme pathologique lorsque moins de 5 mm de papier ont été imprégnés en 5 minutes d'épreuve (Muselier et Creuzot-Garcher, 2014).

Le break-up time : autrement nommé le temps de rupture des larmes (Tear Film Break-Up Time). Pour la réalisation du test, le praticien instille une goutte de fluorescéine 0,5% dans chaque œil du patient. Il lui demande ensuite de cligner des paupières puis de rester le plus longtemps les yeux ouverts. Il mesure alors le temps que met le film lacrymal à se rompre. Ce test permet d'évaluer l'évaporation lacrymale d'un patient donné. Pour être considéré normal, le break-up time doit être supérieur à 10 secondes. Dans le cas contraire, il est le signe d'une instabilité du film lacrymal (Doan et Touati, 2013) (Fajnkuchen et al., 2008). La fluorescéine ne colore pas le mucus ni les cellules saines, il se fixe lorsque des jonctions cellulaires sont rompues. Il permet donc d'objectiver les pertes cellulaires épithéliales (Muselier et Creuzot-Garcher, 2014).

Test au rouge phénol : Pour permettre la réalisation de ce test, il faut disposer d'un fil imbibé de rouge phénol, substance indicatrice de pH. Ce fil doit être placé dans le cul de sac conjonctival de la paupière inférieure au niveau du tiers externe. Lorsque le rouge phénol est placé en contact avec les larmes, sa couleur vire à l'orange, ce qui permet de mesurer par la suite la longueur du fil ayant changé de couleur. Le test est considéré normal lorsqu'il y a entre 9 et 18 mm de fil imbibé en 15 secondes (Muselier et Creuzot-Garcher, 2014).

Vert de lissamine : Pour réaliser ce test, il faut se munir de bandelettes arrondies imprégnées de 1,5mg de ce colorant. Le vert de lissamine a la faculté de colorer les cellules mortes, les cellules en phase de desquamation et le mucus (Habay et Pisella, 2014). Il permet alors d'estimer la souffrance cellulaire. Il permet également l'étude du fonctionnement des glandes de Meibomius (Muselier et Creuzot-Garcher, 2014). Il remplace progressivement le test au rose bengale, un autre colorant mais dont l'instillation pouvait être douloureuse. Pour coter le résultat du test, il faut comparer le marquage avec des scores de références que sont : le score de Van Bijsterveld et le score d'Oxford.

D'autres techniques plus spécifiques ont été mises au point. Des dosages lacrymaux, notamment du lysozyme et de la lactoferrine peuvent être réalisés. Ces deux protéines sont étudiées car elles sont synthétisées par la glande lacrymale et sont donc un reflet de son activité.

La mesure de l'osmolarité lacrymale peut aussi être effectuée mais elle reste moins fréquente que d'autres techniques car elle nécessite un appareil coûteux : le Tearlab®. La valeur normale de l'osmolarité lacrymale est estimée à environ 310mOsm/L. La sécheresse oculaire fait augmenter l'osmolarité lacrymale (Warcoïn et al., 2016), et une valeur seuil de 316mOsm/L a été retenue (Muselier et Creuzot-Garcher, 2014).

L'épaisseur de la couche lipidique et sa répartition dans le film lacrymal sont évaluées par interférométrie grâce aux appareils LipidView® et Tearscope®. Des scientifiques ont fait un lien entre l'épaisseur de la couche lipidique et la sévérité de la sécheresse oculaire (Habay et Pisella, 2014).

1.2.5. Les conséquences de la xérophtalmie.

Il n'existe pas une symptomatologie clinique spécifique permettant d'évoquer un syndrome sec oculaire, elle est donc assez peu contributive pour établir un diagnostic. De plus, comme cela était le cas pour la sécheresse buccale, les symptômes rapportés par le patient ne sont pas toujours corrélés avec la sévérité de l'atteinte réelle. Ceci s'explique, notamment, par l'apparition chez certains patients d'une diminution de la sensibilité au niveau de la cornée alors que l'atteinte peut être sévère (Fajnkuchen et al., 2008).

Les patients décrivent souvent les symptômes suivants : rougeur oculaire, photophobie, sécrétions, fatigue visuelle, sensation de corps étrangers ou de grains de sable dans l'œil, brûlure, parfois un prurit pouvant orienter à tort vers une allergie, trouble visuel...

A noter que le larmoiement peut également être la conséquence d'un syndrome sec, on parle alors de larmoiement paradoxal (Doan et Touati, 2013). Ce symptôme est plus spécifique que les autres.

Les infections oculaires peuvent être plus fréquentes que dans le reste de la population. Ceci peut notamment être expliqué par un moindre renouvellement des larmes.

Malgré le fait que ces symptômes sont non spécifiques, il est admis que les points suivants peuvent évoquer la présence d'un syndrome sec oculaire :

- Signes fonctionnels s'aggravant au fil de la journée ou alors plus importants dès le réveil.

- Les symptômes sont plus marqués lorsque le patient se trouve dans une ambiance enfumée, ou même par la fumée de cigarette. Dans le même esprit, lorsque l'air est chaud ou sec, ou bien lorsqu'une climatisation est en marche dans l'environnement du patient.
- Augmentation des symptômes lors d'un effort visuel soutenu, tel que lors de la conduite ou le travail sur écran. Or, ce type d'effort entraîne une diminution de la fréquence de clignement des paupières, ce qui rend encore plus difficile pour le patient d'effectuer ces activités. Le syndrome sec oculaire engendre une altération de la qualité de vie pour le patient.

La photophobie et les douleurs oculaires doivent faire rechercher une kératite, cette dernière étant un signe de gravité (Doan et Touati, 2013).

Dans des cas sévères de sécheresse oculaire, il est impossible pour le patient de sécréter des larmes dans des situations connues pour entraîner un larmoiement, telles que les émotions ou éplucher un oignon. Ces signes doivent alerter le patient et le pousser à consulter rapidement (Fajnkuchen et al., 2008).

2. Facteurs impliqués dans l'apparition de syndrome sec.

Comme les tableaux précédents ont pu nous le montrer, de nombreux facteurs peuvent être à l'origine d'un syndrome sec. Dans cette deuxième partie, nous développerons plus en détails de grands pourvoyeurs de syndrome sec que sont : le syndrome de Gougerot-Sjögren, les médicaments de par leur(s) effet(s) indésirable(s) et la radiothérapie tête et cou.

2.1. Le syndrome de Gougerot-Sjögren.

Dès lors qu'un syndrome sec est mis en évidence, il faut rechercher s'il est imputable ou non au syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS).

On parle de syndrome puisqu'il s'agit d'un ensemble de symptômes. A noter qu'un patient atteint par le SGS ne présente généralement pas tous les symptômes pouvant être rattachés à ce syndrome. Il se peut aussi qu'il y ait un décalage dans la chronologie d'apparition des symptômes.

Dans les premiers temps, les manifestations sont souvent mono-symptomatiques et d'évolution plutôt lente, à bas bruit, ceci explique qu'il existe un certain retard au diagnostic évalué en moyenne à 8 années (Hatron, 2016). Le SGS peut être défini comme étant une exocrinopathie auto-immune chronique. Les glandes exocrines, surtout salivaires et lacrymales, sont le siège d'une infiltration lymphocytaire, ceci aboutissant à l'apparition de xérostomie et/ou xérophtalmie. Le SGS primitif ou isolé (SGSp) se différencie du SGS associé ou secondaire (SGSs) (Humbert et al., 2013), par le fait que ce dernier est accompagné d'une autre connectivite achevée. Le SGSs est souvent associé à une polyarthrite rhumatoïde (PR) ou un Lupus Erythémateux Disséminé (LES). Toutefois, le SGSp ne se limite pas seulement à un syndrome sec. En effet, il y existe des manifestations glandulaires et extra-glandulaires diverses mais qui ne forment pas un tableau de maladie auto-immune accompagnant le SGS.

2.1.1. Généralités sur le syndrome de Gougerot-Sjögren

2.1.1.1. Histoire de la maladie.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren doit son nom à Henri Gougerot (1881-1955), dermatologue français et Henrik Sjögren (1899-1986) ophtalmologiste suédois.

Toutefois, avant leur découverte, d'autres médecins avaient déjà pointés du doigt quelques caractéristiques qui définiront plus tard le syndrome de Gougerot-Sjögren.

En 1882, le Dr Leber met en évidence ce qu'il définira comme la « kératite filamenteuse » après constatation d'une inflammation sèche de la cornée parfois accompagnée d'une conjonctivite.

En 1888, Johann Mikulicz décrit un syndrome auquel il donnera son nom. Le syndrome de Mikulicz se définit par une hypertrophie des glandes salivaires (parotides et submandibulaires) et lacrymales. C'est également en 1888 que le Dr Hadden rapporte le cas d'une patiente atteinte d'une sécheresse buccale avec absence de larmes. Il avait constaté une amélioration sous pilocarpine.

Le Dr Gougerot, en 1925, fait la découverte que le syndrome sec peut toucher d'autres zones. Ainsi, il décrit trois cas d'extension de la sécheresse, qui touchaient : le larynx, les muqueuses nasale et vaginale et les conjonctives.

En 1927, le Dr Houwer rapporte l'association d'atteinte cornéenne et de polyarthrites.

Le Dr Sjögren, en 1930, découvre chez une patiente atteinte de xérophtalmie, qu'elle souffre également d'une sécheresse salivaire sévère et d'une arthrite. Henrik Sjögren se servira du test au rose bengale pour diagnostiquer ce qui est alors dénommé comme étant la « kératoconjonctivite sèche ». Cette dernière définissant l'atteinte oculaire rencontrée chez les patients touchés par le SGS.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est le fruit de ces découvertes et expériences.

En 1954, il est démontré que le syndrome que Mikulicz décrivait à l'époque, était en fait un syndrome de Gougerot-Sjögren et que les deux formes une seule entité.

2.1.1.2. Epidémiologie

La prévalence du syndrome de Gougerot-Sjögren est comprise entre 0,5 et 3-4% de la population générale adulte (Hatron, 2016). La prévalence de cette pathologie est difficile à étudier car elle atteint une certaine tranche d'âge de la population et surtout les femmes. Il semblerait d'ailleurs, que d'après de récentes études la prévalence se situerait plus entre 0,5 et 1% de la population (Saraux, 2010). C'est donc une pathologie assez rare.

L'incidence annuelle est quant à elle estimée à 4/100000 habitants (Hatron, 2016).

Le SGS touche essentiellement les femmes avec un sex-ratio de 9 femmes pour 1 homme et peut survenir à tout âge mais majoritairement vers 45-50 ans. Toutefois, il arrive que des patients entre 20 et 30 ans soient atteints et dans ce cas la pathologie est souvent plus sévère que dans des formes moins précoces.

Il ne s'agit pas d'une maladie contagieuse ou héréditaire. Il est ainsi rare que plusieurs membres d'une même famille présente un SGS. Par contre, il est fréquent de retrouver une autre maladie auto-immune chez des apparentés du premier degré (environ 1/3). Ceci laisse entendre la possible existence d'un terrain génétique prédisposant. Même si, à l'heure actuelle, les causes du SGS ne sont pas réellement connues, il y aurait comme dans toutes les maladies auto-immunes des facteurs environnementaux et génétiques déclenchants (ONMEDA and France, 2014). Les affections virales pourraient ainsi avoir un rôle dans le déclenchement de la pathologie (Pers et al., 2008).

D'après ce que montre le suivi des patients, le SGS est une affection lentement progressive dans le temps (Sellami et al., 2006).

Le principal risque à craindre chez un patient atteint de SGS est la survenue d'un lymphome non Hodgkinien (LNH). Le risque de développer un LNH est plus fréquent lorsque l'on est touché par le SGS plutôt qu'une autre maladie auto-immune (Guern et Mouthon, 2011).

Par rapport à la population générale, le taux de survenue du lymphome est multiplié par 18,8 (Pers et al., 2008).

2.1.2. Physiopathologie du SGS primitif

Malgré de nombreuses avancées il reste difficile aujourd'hui de trouver le schéma de la physiopathologie du SGS. Ceci est notamment dû au fait qu'il n'y a pas une unique cause au développement de cette maladie, le SGS est le fruit d'éléments environnementaux, génétiques et immunologiques variés. La physiopathologie est alors multifactorielle et complexe. Toutefois, des éléments ont été mis en évidence comme jouant un rôle dans la survenue du SGS. Certains d'entre eux, dont les cellules épithéliales, les lymphocytes B et la cytokine BAFF apparaissent comme ayant un rôle central dans la physiopathologie du SGS (Martel et al., 2014).

Le terrain génétique :

Une quarantaine de facteurs de risque ont été mis en évidence comme étant associés avec le SGS. Toutefois, la plupart possèdent un faible effet sur le risque de la maladie.

Ces facteurs de risque peuvent être différenciés selon leur implication dans la présentation antigénique ou leur implication dans l'immunité innée et acquise. Pour le premier groupe, la présentation antigénique peut se faire directement au niveau des régions du système HLA (Human Leucocyte Antigen) de classe I et II, ou alors au niveau des facteurs engagés dans la régulation et l'expression de HLA. Des études ont montré que la présence des auto-Ac anti-SSA et anti-SSB était corrélée avec un phénotype particulier, le HLA-DR2 et DR3. Pour les facteurs de risque impliqués dans l'immunité innée et acquise, sont retrouvés des gènes qui codent pour des molécules de la voie interféron type I et II (IRF5, IL12A et STAT4), la voie NF- κ B (TNIP1 et TNFAIP3), le recrutement lymphocytaire T (CXCR5) mais également l'activation et la différenciation lymphocytaire B (BLK) (Bordron et al., 2017). Pour ce qui est de l'immunité innée, il est à noter que dans les glandes salivaires des patients atteints de SGS l'INF- α est exprimé par de nombreuses cellules épithéliales et lymphocytaires. Les cellules dendritiques plasmocytoïdes, qui sont des cellules présentatrices d'antigènes, produisent de l'IFN- α . Lorsque ces IFN- α avec des IFN- γ stimulent ces cellules, ces dernières accentuent la production de BAFF, ce qui aura un impact sur l'activation des LB (Martel et al., 2014).

Les populations cellulaires :

- Les cellules épithéliales :

Le SGS se caractérise par une altération morphologique et fonctionnelle des acini des glandes salivaires. Les cellules épithéliales des glandes salivaires de ces patients diffèrent de celles des sujets sains. En effet, elles expriment de grandes quantités de HLA-DR dont l'expression est accrue par l'IFN- γ . A noter également une augmentation des molécules d'adhésion et des molécules de co-stimulation B7-1 et B7-2 (Mariette, 2010). Une hypothèse concernant l'origine de l'antigénicité de l'antigène SSB impliquerait aussi les cellules épithéliales. L'antigène SSB serait délocalisé du noyau vers le cytoplasme voire la membrane de ces cellules chez les patients atteints de SGS. Les cellules épithéliales peuvent être considérées comme des cibles et des acteurs de ce SGSp (Bordron et al., 2017).

- Les lymphocytes :

Les lymphocytes retrouvés dans les infiltrats sont les lymphocytes T (LT), majoritairement CD4 (LT CD4), et des lymphocytes B (LB). Les LT CD4 jouent un rôle important puisqu'ils favorisent la réaction immunitaire après avoir reconnu différents antigènes (Ag), notamment les Ag SSB/La, les Ag SSA/Ro et la fodrine. Les LT CD8 contiennent du granzyme et ont de ce fait un potentiel cytotoxique. Les LB seront à l'origine de la sécrétion des anticorps (Ac) anti-SSA, anti-SSB et du facteur rhumatoïde.

- Les cytokines :

Certaines cytokines, notamment l'IL1 et le TNF α peuvent jouer un rôle inhibiteur de la jonction neuro-exocrine (cf figure 12 ci-après).

La cytokine BAFF, B-cell Activating Factor of the TNF family, aurait un lien avec l'activation des lymphocytes B auto-réactifs. Cette cytokine a un rôle dans la maturation et la survie des lymphocytes B (Martel et al., 2014). Le rôle de BAFF semble confirmé par le fait que le taux sérique de BAFF est augmenté chez les patients atteints de SGSp. La cytokine BAFF est retrouvée en excès dans les glandes salivaires accessoires, les lymphocytes T, les cellules épithéliales salivaires, et dans quelques LB des patients touchés par le SGS. De plus, des études ont établi un lien entre la présence d'Ac anti-SSA et de facteurs rhumatoïdes avec le taux de BAFF.

Les anticorps :

De nombreux anticorps caractérisent le SGSp. Certains ont un intérêt diagnostique, d'autres pronostic et enfin d'autres sont en lien avec la physiopathologie ou donnent une indication sur la pathogénie.

Pour ce qui est du diagnostic, il s'agit des auto-Ac dirigés contre les peptides SSA-60 kD, SSA-52 kD et SSB-48 kD. Dans le cadre du SGS, il peut même être précisé que les auto-Ac reconnaissent le peptide SSA-52 kD, plus ou moins celui 60 kD (Youinou and Pers, 2016). Le diagnostic du SGS tient donc compte de la présence d'Ac anti-SSA et anti-SSB.

En lien avec la physiopathologie, il est opportun de citer les anticorps anti-récepteurs muscariniques M3 qui ont été mis en évidence chez les patients atteints de SGS. Ceci affecte également la fonction neuro-exocrine (cf figure 12). Il y a également des auto-Ac dirigés contre le récepteur Fc-gammaIIIb des neutrophiles retrouvés chez un patient sur deux. Ces Ac n'entraînent pas la lyse de ces cellules et même les préservent de l'apoptose. Cet effet anti-apoptotique pourrait favoriser le développement de LB auto-réactifs (Youinou and Pers, 2016).

Rôle des virus :

De nombreuses études visant à mettre en évidence un potentiel rôle de certains virus dans la survenue du SGSp ont été menées. Les glandes salivaires constituent un site d'infection latente pour de nombreux virus. Les virus les plus souvent cités dans la littérature concernant le SGSp sont : EBV (Epstein Barr Virus), CMV (Cytomégalovirus), HTLV1 (Human T-cell Lymphotropic Virus 1) et HCV (virus de l'hépatite C) (Martel et al., 2014). Toutefois, les études sont assez contradictoires et à l'heure actuelle il n'y a pas de lien établi entre ces virus et l'apparition du SGSp. De plus, certains virus comme l'EBV sont très répandus dans la population générale.

Rôle des hormones :

Le fait que le SGS se manifeste de façon prédominante chez les femmes et notamment à partir de 50 ans interroge sur l'implication d'une carence en œstrogènes.

Le déficit en androgènes peut aussi être pointé du doigt. Les androgènes influencent de manière positive la sécrétion de la couche lipidique du film lacrymal. De plus, les androgènes sont suppresseurs de l'auto-immunité.

Mécanismes épigénétiques :

L'étude de l'épigénome peut apporter des clés supplémentaires pour la compréhension de la physiopathologie. Ces mécanismes interviennent au niveau de la différenciation et de l'activation du système immunitaire. Ils ne recourent pas à des mutations de l'ADN mais ils peuvent modifier l'expression des gènes de manière réversible et transmissible. Dans le SGS, il a été observé grâce à des biopsies des glandes salivaires accessoires au niveau des cellules épithéliales une diminution de la méthylation globale de l'ADN. Cette différence de méthylation n'est pas retrouvée dans les LT et LB du sang périphérique par rapport à des patients témoins. Ceci est aussi en faveur du rôle essentiel des cellules épithéliales. Les cellules épithéliales transformées induisent des cytokines, des molécules d'adhésion et de co-stimulation. Ceci entraîne le recrutement de LT, LB, cellules dendritiques et la formation de pseudo-centres germinatifs ectopiques. De plus, le phénomène de déméthylation de l'ADN peut être accru par les LB ce qui contribue à accentuer l'épithélite auto-immune (Bordron et al., 2017).

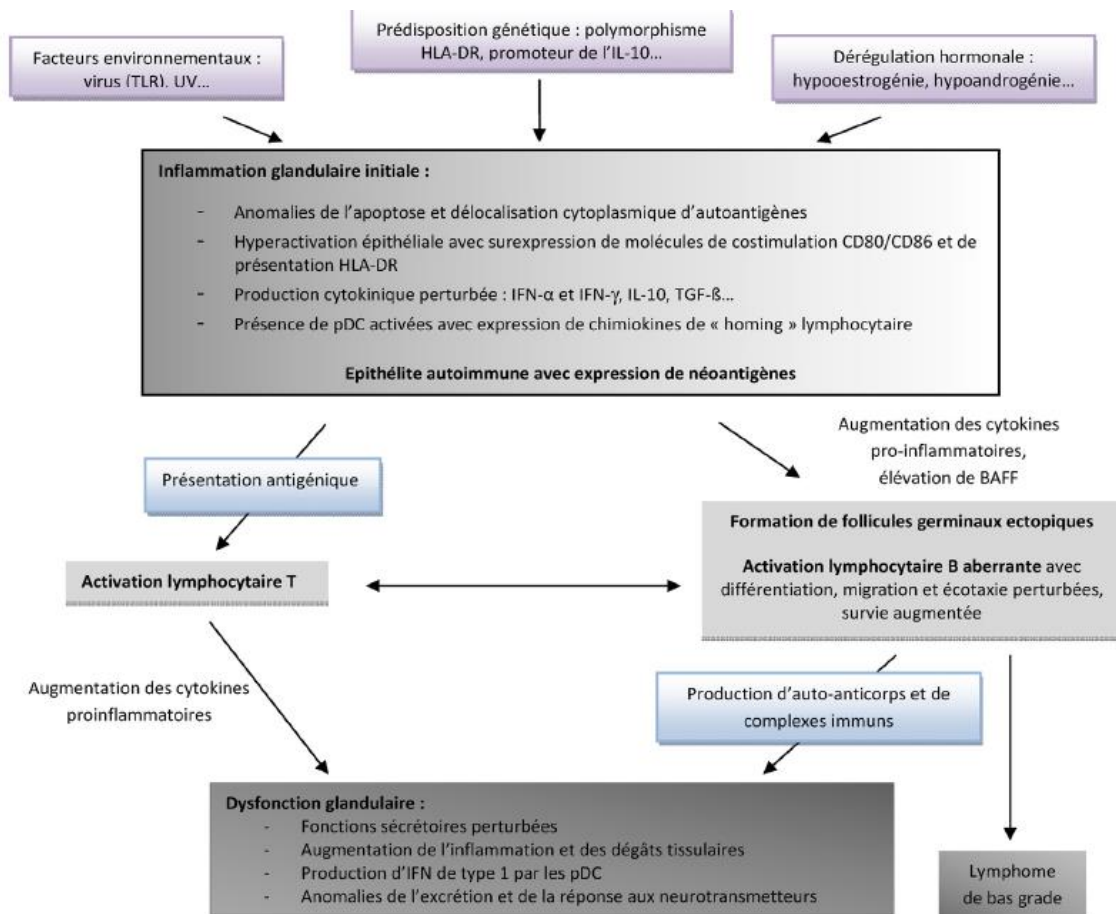


Figure 12 : Physiopathologie du SGS d'après Martel et collaborateurs (Martel et al., 2014).

Le modèle physiopathologique du SGS_p pourrait alors être décliné avec la succession d'étapes suivantes (Bordron et al., 2017):

- Etape 1 : la première phase est marquée par l'activation des cellules épithéliales. Ceci entraîne une infiltration lymphocytaire composée majoritairement de lymphocytes T (surtout des LT CD4 et aussi des LT CD8).

- Etape 2 : correspond à l'étape du recrutement des cellules immunitaires, notamment les cellules dendritiques (productrices d'IFN) et les LB.

- Etape 3 : activation des cellules immunitaires. Lors de cette étape est observée l'hyperactivation des LB, ce qui aboutit à la production de plasmablastes et localement des auto-Ac anti-SSA et anti-SSB. Au niveau périphérique sont retrouvées des anomalies des sous-populations de LB.

- Etape 4 : destruction des cellules épithéliales.

2.1.3. Manifestations cliniques

2.1.3.1. Manifestations biologiques

Des anomalies de la formule sanguine comme la leucopénie et la lymphopénie sont fréquentes au cours du SGS.

Pour ce qui est du bilan inflammatoire, la CRP (Protein C reactive) est souvent normale, elle peut toutefois être augmentée en cas de vascularite ou de polyarthrite associées au SGS. Une hypergammaglobulinémie polyclonale est souvent retrouvée et peut entraîner une augmentation de la VS (Vitesse de Sédimentation).

Une cryoglobulinémie peut exister dans environ 10-15% des cas et un abaissement du rapport C3/C4 est parfois retrouvé.

Des anomalies immunitaires doivent être recherchées, le facteur rhumatoïde est souvent positif, de même que les anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB sont fréquemment présents.

2.1.3.2. Manifestations glandulaires

Le syndrome sec glandulaire est quasiment constant et souvent au premier plan dans les manifestations du SGS mais son intensité est variable.

Les glandes exocrines et plus particulièrement les glandes salivaires et lacrymales sont le siège d'un infiltrat lymphocytaire. Ce dernier entraîne une destruction du parenchyme

responsable de l'apparition du syndrome sec et d'une inflammation engendrant une hypertrophie glandulaire. La xérostomie et la xérophtalmie décrites ci-dessus sont les sécheresses les plus fréquemment rencontrées, toutefois, d'autres zones atteintes sont retrouvées. C'est le cas de la muqueuse génitale, de la peau, de la muqueuse nasale (xérorhinie), des voies aériennes (toux chronique due à un syndrome obstructif des voies aériennes inférieures)...

2.1.3.3. Manifestations extra-glandulaires

Pathologies associées :

Le SGSs est associé fréquemment à l'une des pathologies auto-immunes suivantes : polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, sclérodermie et thyroïdite auto-immune (Kechida et al., 2017). La sarcoïdose est, quant à elle, considérée comme un diagnostic d'exclusion du SGS, toutefois, quelques cas d'associations ont été rapportés. Mais l'association de ces pathologies reste rare (Hammami et al., 2017).

Il est donc important devant toute découverte de SGS, de rechercher la potentielle existence d'une maladie auto-immune associée, ceci afin d'avoir la meilleure prise en charge possible du patient.

Atteintes organiques :

De manière générale, les atteintes viscérales sont moins importantes lors du SGSs par rapport au SGSs, à l'exception de l'atteinte pulmonaire qui est plus fréquente mais aussi plus grave chez les patients touchés par le SGSs (Borie et Crestani, 2014).

Dans les manifestations extra-glandulaires du SGS, sont retrouvées des atteintes articulaires, pulmonaires, rénales, des nerfs périphériques, des vascularites...(Benasr et al., 2016).

Au cours du SGS, l'atteinte pulmonaire fait partie des manifestations fréquemment rencontrées (Jaziri et al., 2016), elle peut être symptomatique ou non. Chez 10% des patients l'atteinte est symptomatique et parfois sévère (Borie et Crestani, 2014). Les manifestations les plus souvent rapportées concernent les voies aériennes supérieures et surtout la pneumopathie interstitielle. Les signes fonctionnels comprennent : une toux chronique, des expectorations, une dyspnée, des bronchites à répétition, une fibrose basale (Kechida et al., 2016), des râles crépitants, parfois une alvéolite lymphocytaire...(Teyeb et al., 2016). La pneumopathie interstitielle peut précéder la survenue du SGS et même permettre de le révéler (Jaziri et al., 2016).

Au niveau rénal, l'atteinte la plus fréquente est la néphropathie tubulo interstitielle (Hajri et al., 2016). Elle résulte d'un infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire de l'interstitium (François et Mariette, 2017). Il existe d'autres manifestations comme la néphrocalcinose et l'insuffisance rénale. Des troubles hydro-électrolytiques sont décrits comme l'acidose tubulaire distale, le diabète insipide et l'hypokaliémie (Hatron, 2016).

L'atteinte des nerfs périphériques donne des tableaux de brûlures, fourmillements des membres et parfois des douleurs diffuses (Hajri et al., 2016).

Altération de la qualité de vie :

La fatigue est un symptôme fréquemment rapporté, en effet la moitié des patients se sentent fatigués (Hatron, 2016). Mais la fatigue ne fait pas partie pour autant des critères de diagnostic du SGS (Urbanski et al., 2014). La fatigue générale et physique sont décrites par les patients. Il est probable que la fatigue physique soit liée à l'activité de la maladie (Urbanski et al., 2014). L'altération de la qualité de vie s'illustre bien souvent par l'anxiété, la dépression et la fatigue (Milin et al., 2017). Il semblerait que le syndrome sec en soit l'origine. En effet, une étude montre qu'il n'y a pas de différence dans l'altération des marqueurs cités précédemment entre un groupe de patients ayant un syndrome sec et un groupe atteint de SGS (Milin et al., 2017).

2.1.4. Diagnostic du SGS

Les examens décrits dans le chapitre 1 sont bien évidemment utiles pour poser le diagnostic d'un syndrome de Gougerot-Sjögren.

La biopsie des glandes salivaires accessoires est un geste simple à effectuer et pouvant être contributif dans le diagnostic du SGS (Atig et al., 2010). Cet examen permet de mettre en évidence la présence d'un infiltrat lymphocytaire et de prendre la mesure de l'altération glandulaire. Il n'est pas pathognomonique car cet infiltrat peut être présent dans d'autres pathologies comme le VIH, le VHC et lors d'une réaction du greffon contre l'hôte. La graduation de l'infiltrat est donnée par le score de Chisholm :

Tableau 5 : Score de Chisholm.

Score de Chisholm	
Grade 0	Absence d'infiltrat
Grade 1	Discret infiltrat inflammatoire
Grade 2	Infiltrat modéré ou inférieur à un focus
Grade 3	Un focus (>50 L)/4mm ²
Grade 4	Plus de 2 foci/4mm ²

Le focus ou foyer représente un agglomérat d'au moins 50 cellules mononuclées.

Les stades 3 et 4 sont considérés comme caractéristiques de cette pathologie.

Le diagnostic peut être posé en trois étapes (Hatron, 2016):

- la recherche d'un dysfonctionnement dans les sécrétions lacrymale et/ou buccale.
- la recherche et élimination d'autres causes de syndrome sec et/ou de tuméfaction des glandes salivaires.
- la recherche de manifestations viscérales de nature auto-immune et mise en évidence de marqueurs auto-immuns que sont le facteur rhumatoïde et les facteurs antinucléaires.

Le Groupe de Consensus Américano-Européen (AECG) a proposé en 2002 une grille de critères pour le diagnostic du SGS. D'autres classifications existent mais la difficulté à appliquer ces critères généraux aux cas individuels des patients fait qu'il n'y a pas réellement une classification validée unanimement (Gàlvez et al., 2009).

Tableau 6 : Critères de classification du Groupe de Consensus Américano-Européen d'après Hatron (Hatron, 2016).

1	Symptômes oculaires	<p>Au moins 1 des 3 critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensation quotidienne, persistante et gênante d'yeux secs depuis au moins 3 mois - Sensation fréquente de sable dans les yeux - Utilisation de larmes artificielles plus de 3 fois par jour
---	---------------------	---

2	Symptômes buccaux	Au moins 1 des 3 critères ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> - Sensation quotidienne de bouche sèche depuis au moins 3 mois - A l'âge adulte, épisodes récidivants ou permanents de gonflement parotidien - Consommation fréquente de liquide pour aliments secs
3	Signes objectifs d'atteinte oculaire	Au moins 1 des 2 tests suivants positifs : <ul style="list-style-type: none"> - Test de Schirmer <5mm/5min - Score de Van Bijsterveld > 4
4	Signes objectifs d'atteinte salivaire	Au moins 1 des 3 tests ci-dessous positifs : <ul style="list-style-type: none"> - Scintigraphie salivaire - Scintigraphie parotidienne - Flux salivaire sans stimulation <1,5 mL/15 min
5	Signes histologiques	Sialadénite avec focus score > 1 sur biopsie des glandes salivaires accessoires
6	Auto-anticorps	Présence d'anticorps anti-SSA/Ro ou anti-SSB/La

Le diagnostic du SGS peut être posé lorsque 4 des 6 critères sont remplis avec au moins présence du critère 5 ou 6. Si les anticorps anti-SSA et anti-SSB ne sont pas présents, le diagnostic de certitude est apporté par la biopsie des glandes salivaires accessoires.

A noter que des critères d'exclusion ont été définis : antécédent d'irradiation cervicale, infection par le VHC ou le VIH, lymphome préexistant, sarcoïdose, réaction du greffon contre l'hôte, prise de médicaments anticholinergiques (après une période dépassant quatre fois la demi-vie), syndrome hyperIgG4.

2.1.5 Evolution et pronostic de la maladie

L'apparition et l'évolution du SGS se font lentement. Le pronostic vital du patient n'est menacé que de manière très exceptionnelle et la survie moyenne de ces patients ne diffère pas sensiblement par rapport à la population générale.

Deux formes du SGS semblent se dessiner : une forme chronique et une forme évolutive. Le tableau de la forme chronique se limite au syndrome sec accompagné de fatigue et parfois de douleurs diffuses. Lorsque la forme est évolutive ou systémique, des manifestations extra-glandulaires pouvant être graves surviennent au fil des années. Cette forme touche environ 15% des patients atteints de SGS. L'European league against rheumatism Sjögren Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) (annexe 3) est un score permettant de mesurer l'activité systémique spécifique de la pathologie.

Il arrive que ces formes graves se compliquent par la survenue d'un Lymphome Non Hodgkinien (LNH). Ceci bien que peu fréquent constitue un pronostic péjoratif pour le patient (Guern et Mouthon, 2011). Cette complication est plus fréquente au cours du SGS primitif qu'au cours d'autres pathologies auto-immunes.

Dans la population des patients atteints de SGS, la fréquence de survenue d'un lymphome est estimée à 5%.

Différents types histologiques de LNH sont rencontrés. Les plus fréquents étant les lymphomes de la zone marginale développés aux dépens du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT : Mucosa-Associated Lymphoid Tissu). En seconde position interviennent les lymphomes B diffus à grandes cellules. De façon moins fréquente, sont rapportés des lymphomes centrofolliculaires et des lymphomes lymphoplasmacytoïdes (Guern et Mouthon, 2011).

Dans la plupart des cas, il s'agit de lymphomes de type MALT de bas grade de malignité souvent localisés, de stade I ou II.

Il y a une différence entre les patients ayant un lymphome de type MALT sans SGS et les patients ayant un lymphome de type MALT venant compliquer un SGS. Dans le deuxième cas, des manifestations extraglandulaires sont souvent relevées.

Des facteurs pronostiques ont été déterminés et permettent une surveillance accrue et plus adaptée de ces patients.

Tableau 7 : Facteurs prédictifs classiques de lymphome non hodgkinien chez les patients atteints de SGS, d'après Nocturne et Mariette (Nocturne et Mariette, 2016).

	Facteurs prédictifs
Cliniques	<ul style="list-style-type: none"> - Gonflement chronique des glandes salivaires - Adénopathies - Purpura
Paracliniques	<ul style="list-style-type: none"> - Présence d'une cryoglobuline - Lymphopénie - C4 abaissé - Composant monoclonal - Présence de centres germinatifs ectopiques dans les glandes salivaires

La lymphomagenèse au cours du SGS se déroule en plusieurs étapes et représente un mécanisme complexe non élucidé en totalité actuellement. La transition de la prolifération lymphocytaire B bénigne vers une prolifération maligne semble être le fruit d'altérations génétiques qui n'étant pas retrouvées de façon majoritaire ni spécifique chez les patients ne

peuvent expliquer à elles seules le phénomène de lymphomagenèse. Certaines de ces variations génétiques ont été mises en évidence. Ainsi, deux translocations chromosomiques ont été retrouvées et concernent le gène MALT1. Cependant, celles-ci sont présentes pour l'une des variations chez 15% de patients et pour l'autre 27% des patients atteints de SGS ayant un lymphome de type MALT.

Des mutations sur le gène p53 ont été relevées chez 2 patients sur 5 atteints de LNH de bas grade. Cette mutation est d'autant plus importante qu'elle touche le p53 qui est un gène suppresseur de tumeur.

A côté de ces mutations, il est à noter l'implication de la cytokine BAFF, puisque comme expliqué ci-avant, elle participe à la survie et la maturation des LB. Le rôle clé de BAFF semble être confirmé par une étude mettant en avant le fait que les niveaux sériques de BAFF étaient plus élevés chez les patients atteints de SGS avec lymphome par rapport à des patients SGS sans lymphome.

Une autre piste concerne les centres germinatifs ectopiques (CGE). Ces centres se développent dans les tissus touchés par une inflammation chronique. Ces structures participent à la maturation des LB. Même s'ils ne font pas partie de la liste des facteurs prédictifs classiques, l'intérêt de rechercher ces structures est d'ordre pronostic. En effet, il semble qu'il y ait un lien entre leur présence et le développement dans les années qui suivront de lymphome chez les patients SGSp. Ceci permet de considérer les CGE comme de nouveaux facteurs prédictifs. Il existe une hypothèse concernant les CGE par laquelle ils favorisent la production d'anticorps et de complexes immuns. Ces derniers migreraient ensuite dans la zone marginale où ils stimulent les LB à activité facteur rhumatoïde (Nocturne et Mariette, 2016).

D'autres nouveaux facteurs prédictifs peuvent être cités : un focus score ≥ 3 , la présence du facteur rhumatoïde, la présence de BAFF et d'une autre chimiokine le CXCL13 qui favorise la migration des LB dans les CGE. Enfin, il convient d'évoquer la voie NF- κ B, voie importante du processus inflammatoire et jouant un rôle essentiel dans la lymphomagenèse. Pour éviter que cette voie s'emballe, elle est contrôlée par plusieurs gènes, dont TNFAIP3. Une mutation de TNFAIP3, même discrète, expose à des conséquences majeures. Ceci entraîne un emballement du LB autoréactif qui est déjà continuellement stimulé par le processus auto-immun. Cette mutation fait donc partie de la cascade d'événements pouvant aboutir à l'échappement d'un clone lymphomateux (Nocturne et Mariette, 2016).

La figure ci-dessous regroupe les éléments évoqués comme ayant un rôle dans la lymphomagenèse au cours du SGSp.

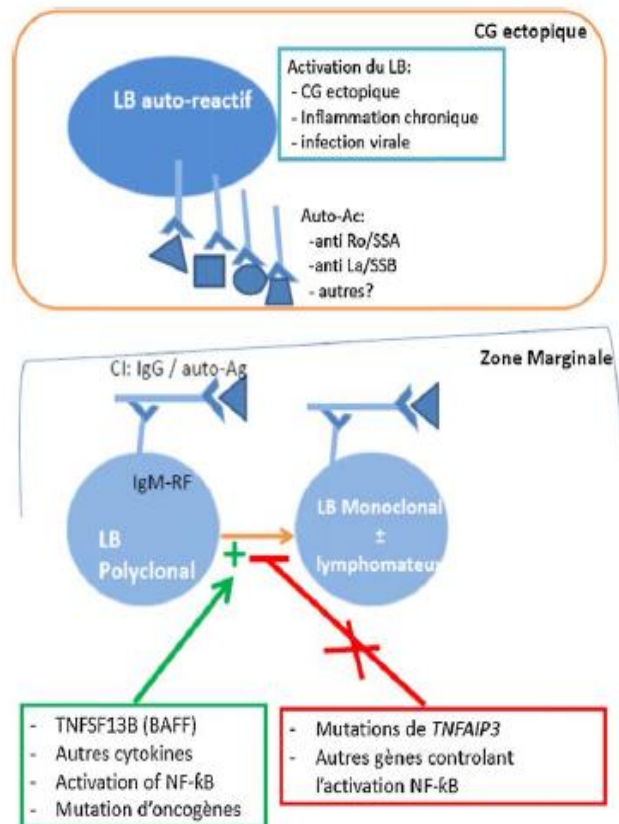


Figure 13 : Interaction entre la zone marginale et les centres germinatifs ectopiques et lymphomagenèse, d’après Nocturne et Mariette (Nocturne et Mariette, 2016).

CG : centre germinatif ; LB : lymphocyte B ; Ac : anticorps ; CI : complexes immuns ; Ig : immunoglobuline ; Ag : antigène ; RF : facteur rhumatoïde.

2.2. Causes iatrogènes

2.2.1. Médicaments impliqués

La iatrogénie représente une fraction non négligeable dans les causes de survenue d’un syndrome sec. De nombreux médicaments, qu’ils soient administrés par voie générale ou en local, sont pourvoyeurs de sécheresses oculaire et buccale. La principale crainte découlant de ces effets indésirables est la mauvaise observance du patient vis-à-vis de son traitement voire un arrêt total, ce qui pourrait avoir des conséquences délétères pour le patient (Weglinski et al., 2016). Il est donc nécessaire d’avoir connaissance du potentiel asséchant des médicaments afin d’obtenir une balance bénéfique/risque la plus positive possible pour le

patient. Selon une étude, il serait rare qu'un médicament systémique soit à lui seul la cause d'une sécheresse oculaire (Creuzot-Garcher, 2009). Toutefois, lorsqu'un patient rapporte un effet indésirable, même déjà connu pour une molécule, il convient de le faire remonter au niveau du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV). Ceci a pour but de quantifier la survenue d'un effet indésirable et d'adapter ensuite les habitudes de prescriptions vers les thérapeutiques les mieux tolérées.

En France, la forte consommation de médicaments psychotropes influe sur la prévalence du syndrome sec (Mariette, 2002).

2.2.1.1. Mécanisme

L'action des médicaments sur les systèmes sympathique et surtout parasympathique entraîne une diminution des sécrétions lacrymales et salivaires. Les thérapeutiques avec les propriétés les plus asséchantes sont celles ayant une composante parasympatholytique (Mariette, 2002). Les molécules avec effet sympathicolytique sont responsables de sécheresses moins importantes car le rôle du système sympathique dans l'élaboration des sécrétions est moindre par rapport au système parasympathique. Sur la figure ci-dessous, il est plus aisé de constater que les molécules anticholinergiques en se fixant sur les récepteurs muscariniques de type M3 affectent la capacité sécrétoire des acini. On remarque également que l'IL1 et le TNF α en inhibant la jonction neuro-exocrine inhibent les sécrétions lacrymales et salivaires.

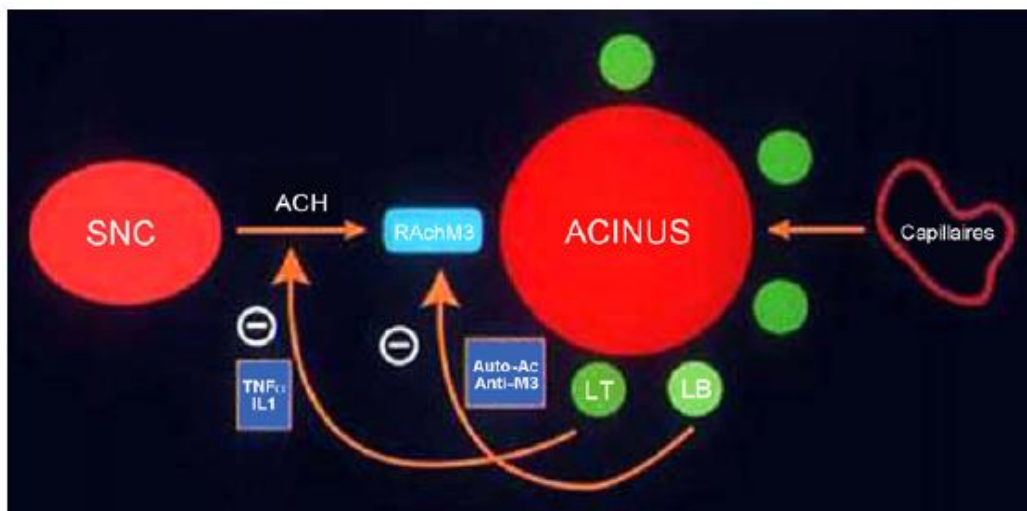


Figure 14 : La jonction neuro-exocrine, d'après X. Mariette (Mariette, 2010).

Au niveau oculaire, il est admis que les bêta-bloquants, l'hormonothérapie et les molécules atropiniques altèrent de façon quantitative la sécrétion. Le lithium et les rétinoïdes (Maalouf et al., 1998) sont responsables d'une altération qualitative (modification de l'osmolarité pour le premier et dysfonction meibomienne pour les autres) (Faure et Audo, 2016).

Les thérapeutiques peuvent aussi entraîner des sécheresses par la survenue d'un autre effet indésirable que représente le syndrome de Lyell. Suite à la prise de certains médicaments comme les sulfamides, les AINS, les pénicillines... un syndrome de Lyell peut se manifester. Il s'agit toutefois d'une cause rare mais qui peut entraîner une sécheresse oculaire (Creuzot-Garcher, 2009).

Au niveau local, l'utilisation chronique de collyres avec conservateurs peut entraîner des sécheresses. De nombreux collyres en flacon multi-doses renferment des conservateurs, parmi eux, on retrouve fréquemment le chlorure de benzalkonium. Lors d'une utilisation prolongée, les conservateurs peuvent altérer différentes structures au niveau oculaire comme la conjonctive, la cornée, le trabéculum et le cristallin. Les symptômes sont : sensation de corps étranger, brûlures, picotements et sécheresse oculaire. Dans ce contexte, la sécheresse s'explique par l'effet des conservateurs : ils dissolvent le film lacrymal, sont pro-inflammatoires et ont un rôle dans le déclenchement de l'apoptose (Vaede et al., 2010).

Ci-dessous seront citées les molécules qui par leur effet anticholinergique engendrent des sécheresses oculaire et buccale.

A noter que des sécheresses sont fréquemment rencontrées lors de traitements à l'acide rétinoïque et ses dérivés mais aussi avec les chimiothérapies.

2.2.1.2. Les échelles d'évaluation anticholinergique des médicaments

L'intensité de l'effet atropinique varie selon les molécules. Trois échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments existent actuellement : l'échelle de risque anticholinergique (ARS : Anticholinergic Risk Scale), l'échelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (ACB : Anticholinergic Cognitive Burden) et l'échelle des médicaments anticholinergiques (ADS : Anticholinergic Drugs Scale). L'ARS et l'ACB ont été conçues à partir de données biologiques et cliniques. L'ADS ne tient compte que de données

biologiques. Ces échelles ont une importance notamment en gériatrie, en raison de la polymédication fréquente des patients et de leur sensibilité accrue aux effets indésirables. L'ARS peut être considérée comme moins complète que les deux autres car ne traite pas de nombreux médicaments utilisés fréquemment en gériatrie.

Tableau 8 : Echelle du risque anticholinergique ARS, d'après Mebarki et Trivalle (Mebarki et Trivalle, 2012).

3 points	2 points	1 point
Amitriptyline	Amantadine	Carbidopa-lévodopa
Atropine	Baclofène	Entacapone
Benztropine mésylate	Cétirizine	Halopéridol
Chlorphéniramine	Cimétidine	Méthocarbamol
Chlorpromazine	Clozapine	Métoclopramide
Cyproheptadine	Cyclobenzaprine	Mirtazapine
Dicyclomine	Désipramine	Paroxétine
Diphenhydramine	Lopéramide	Pramipexole
Fluphénazine	Loratadine	Quiétapine
Hydroxyzine	Nortriptyline	Ranitidine
Hyocyamine	Olanzapine	Rispéridone
Imipramine	Prochlorpérazine	Sélégiline
Méclizine	Pseudoéphédrine	Trazodone
Oxybutinine	Triprolodine	Ziprazidone
Perphénazine	Toltérodine	
Prométhazine		
Thioridazine		
Thiothixène		
Tizanidine		
Trifluopérazine		

Un score est attribué à chacune des molécules présentes dans le tableau. Lors d'une prescription contenant plusieurs spécialités, il est possible de calculer le risque anticholinergique pour le patient en additionnant les différents scores.

Score 0 : aucune propriété anticholinergique connue

1 point pour les molécules ayant un potentiel anticholinergique faible et donc un risque faible.

2 points lorsque l'effet anticholinergique est moyen et le risque modéré.

Et 3 points pour les molécules avec potentiel anticholinergique élevé et un risque majeur pour le patient.

Les échelles ACB et ADS sont comparables, quelques différences résident dans le score attribué aux molécules.

Tableau 9 : l'échelle des médicaments anticholinergiques ADS, d'après Mebarki et Trivalle (Mebarki et Trivalle, 2012).

Niveau 1 : potentiel anticholinergique démontré in vitro grâce aux études de liaisons aux récepteurs muscariniques		
Acide valproïque Alprazolam Amantadine Ampicilline Azathioprine Bromocriptine Captopril Céfoxitine Céphalotine Chlordiazépoxyde Chlorthalidone Clindamycine Clonazépan Chlorazépane Codéine Cortisone Cyclosporine Dexaméthasone Diazépan Digoxine Diltiazem	Dipyridamole Divalproex Famotidine Fentanyl Fluoxétine Fluphénazine Flurazépan Fluvoxamine Furosémide Gentamicine Hydralazine Hydrocortisone Isosorbide Lopéramide Lorazépan Méthylprednisolone Midazolam Morphine Nifédipine Nizatidine Olanzapine	Oxazépan Oxycodone Pancuronium Paroxétine Perphénazine Phénelzine Piperacilline Prednisolone Prochlorpérazine Sertraline Témazépan Théophylline Thiothixène Tramadol Triamcinolone Triatèrene Triazolam Vancomycine Warfarine
Niveau 2 : effet anticholinergique parfois noté, généralement à des doses élevées		
Carbamazépine Cimétidine Cyclobenzaprine cyproheptadine	Disopyramide Loxapine Mépéridine Méthotriméprazine	Oxcarbazépine Pimozide Ranitidine
Niveau 3 : potentiel anticholinergique élevé démontré		
Amitriptyline Atropine Benztropine Bromphéniramine Chlorphéniramine Chlorpromazine Clémastine Clomipramine Clozapine Désipramine	Dicyclomine Dimenhydrinate Diphenhydramine Doxépine Hydroxyzine Hyoscyamine Imipramine Méclizine Nortriptyline Orphénadrine	Oxybutinine Procyclidine Prométhazine Propanthéline Pyrilamine Scopolamine Toltérodone Trihexyphénidyl Trimipramine

Pour cette échelle, il faut également cumuler les scores pour découvrir la charge anticholinergique.

Grâce aux tableaux précédents, il est possible de dégager quelques classes de médicaments à activité anticholinergique : les antidépresseurs (tricycliques et ISRS), les neuroleptiques (chlorpromazine ++), les benzodiazépines, les anti-H1 (prométhazine ++)...(Creuzot-Garcher, 2009).

2.2.2. Radiothérapie

Les cancers de voies aéro-digestives supérieures sont pris en charge par la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Le traitement peut faire intervenir une de ces techniques ou être la combinaison de plusieurs d'entre elles.

La difficulté dans les irradiations tête et cou est la proximité avec les organes de la phonation, salivation, gustation... La xérostomie induite par l'irradiation (Rouers et al., 2016) de la région cervico-faciale peut apparaître précocement, quelques semaines après le début du traitement ou de façon plus tardive. Il existe des règles de radioprotection du patient, ainsi lorsqu'il y a un risque de lésion des glandes salivaires, celui-ci doit être soumis au principe de justification et d'optimisation.

Pour essayer de diminuer les effets indésirables de la radiothérapie et notamment la xérostomie, il a été mis au point une technique : l'Irradiation Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI) (Toledano et al., 2010). Le risque de voir apparaître une xérostomie iatrogène peut être diminué si des contraintes de doses sont respectées (Pointreau et al., 2016). Des doses de tolérance sont établies pour les glandes salivaires. Celle des glandes sous-maxillaires est égale à 39 Gy. La dose de tolérance pour la glande parotide est comprise entre 25 et 30 Gy en dose moyenne. En période post-thérapeutique, il faut s'attendre à une diminution du flux salivaire même si la dose délivrée est faible.

Le phénomène de radiosensibilité des glandes salivaires est mal compris. Ces glandes étant composées de cellules très différenciées, il est attendu qu'elles soient plutôt radio-résistantes. Or le fait que le flux salivaire diminue précocement après l'irradiation signe une grande radiosensibilité (Ortholan et al., 2010). Plusieurs hypothèses concernant ce phénomène ont vu le jour, mais celles évoquant une dégranulation cellulaire ou une apoptose massive ont été invalidées. Reste actuellement l'hypothèse émise par Coppes et collaborateurs d'une perturbation des voies de signalisation cellulaire causée par l'irradiation, expliquant l'apparition d'effets secondaires précoces et tardifs. Les effets secondaires précoces pourraient être le fruit de l'ionisation qui engendre une modification des phospholipides de la membrane cytoplasmique. Il s'ensuit une perturbation de la transduction du signal

membranaire qui aura pour conséquence une impossibilité d'activation des récepteurs muscariniques et ainsi une diminution précoce des sécrétions salivaires. Au bout de 10 jours, les cellules des acini vont mourir.

Les effets secondaires tardifs sont expliqués par l'accumulation de ces dommages. Il y a une incapacité par les cellules souches et les progéniteurs à remplacer la perte de cellules matures. Le nombre d'acini diminue et ils seront remplacés par des adipocytes et de la fibrose interstitielle. In fine, les glandes sont infiltrées par des cellules inflammatoires (Pointreau et al., 2016).

La vitesse de récupération est inversement proportionnelle à la dose reçue et la période s'étale sur 1 à 2 ans (Ortholan et al., 2010).

Dans les complications iatrogènes radiques des cancers du nasopharynx, on retrouve le syndrome sec oculaire. Il s'agit d'une xérophtalmie secondaire à l'atteinte de l'épithélium conjonctival pouvant être associée à une atteinte de l'épithélium cornéen. Ces atteintes étant dues à des altérations de la trophicité des cellules épithéliales. De courbe de dose-réponse a pu être établie et se présente sous forme de sigmoïde. Lorsque la dose est inférieure à 30 Gy, le risque est quasi nul, lorsqu'elle est supérieure à 40 Gy, la courbe connaît une croissance brutale, pour atteindre un risque aux alentours de 100% pour une dose supérieure à 57 Gy. Une dose maximale de 65 Gy entraîne la sténose des voies lacrymales. Les délais d'apparition de la sécheresse oculaire sont supérieurs à 4 ans pour des doses de 35 à 40 Gy et de l'ordre de 10 mois pour des doses supérieures à 57 Gy. Le délai d'apparition est donc plus court lorsque la dose totale et la dose par fraction de la glande lacrymale sont importantes (Thariat et al., 2016).

3. Prise en charge des sécheresses oculaire et buccale et conseils associés.

Pour prendre en charge convenablement les sécheresses oculaire et buccale en charge, il faut considérer la ou les causes et les traiter si possible.

Le pharmacien d'officine peut jouer un rôle dans la détection des sécheresses oculaires et buccales d'origine médicamenteuse. En effet, lorsqu'un patient se présente pour avoir un conseil car il ressent ces symptômes, il faut lui poser des questions et l'orienter si besoin vers son médecin. Notamment, nous pouvons essayer de chercher dans les médicaments pris par le patient si ce sont des effets indésirables connus, ou le questionner sur son

environnement, son hydratation... Attention toutefois, même si la plainte du patient semble être imputable à une thérapeutique, ne jamais dire au patient d'arrêter son traitement, il faut lui dire de revoir avec son médecin ou même appeler le médecin nous-même. Le renouvellement d'une ordonnance peut également être le moment pour le patient d'exprimer que tel médicament lui procure ces sécheresses. Après analyse de l'ordonnance, pour le confort du patient et pour une meilleure observance, contacter le médecin peut être une bonne chose.

Pour pallier à un effet indésirable, plusieurs solutions en termes d'ajustement ou de modifications de traitement peuvent être envisagées. Dans le cadre d'une poly-médication, une réévaluation du traitement est nécessaire et peut conduire à une diminution du nombre de médicaments pris par le patient. Si l'arrêt du médicament en cause est possible, il convient de le faire. Si l'arrêt est impossible, une amélioration peut être obtenue en diminuant la dose journalière ou en la fractionnant. Ou enfin, ce médicament si possible sera remplacé par un autre présentant moins de risque de développer cet effet indésirable.

Un autre axe de prise en charge avec le traitement de la pathologie systémique. Comme vu précédemment, plusieurs maladies systémiques peuvent causer un syndrome sec. Une fois la pathologie primaire mise en évidence, son traitement et son contrôle devraient permettre une amélioration de ces symptômes.

D'autres facteurs de risque doivent être éliminés, comme la déshydratation, le tabac, l'alcool, la respiration buccale, la climatisation, la caféine...

3.1. Prise en charge de la xérostomie

3.1.1. Traitements de la xérostomie

3.1.1.1. Traitements locaux

Le traitement local de la sécheresse buccale passe par l'utilisation de substituts salivaires et de lubrifiants. Même s'ils sont un plus dans la prise en charge de la xérostomie, leur effet est de courte durée et ils ne remplacent pas totalement la salive naturelle car ils ne présentent pas ses effets protecteurs de la cavité buccale. Ces traitements sont disponibles sans

ordonnance, mais deux sont partiellement pris en charge par la Sécurité Sociale, il s'agit de l'Artisial® et de l'Aequasyal®.

Artisial® est une solution pour pulvérisation endobuccale. Ses indications selon le Vidal sont : « hyposialies ou asialies, notamment celles secondaires à l'irradiation des voies supérieures aérodigestives ». Il bénéficie d'un remboursement sécurité sociale de 15%. Il peut être effectué 6 à 8 pulvérisations par jour. A ce jour, il n'y a pas d'interactions rapportées avec d'autres médicaments. Pour ce qui est des effets indésirables, quelques picotements, nausées et brûlures ont été décrits (Vidal).

Aequasyal® est aussi sous forme de solution pour pulvérisation endobuccale. Ses indications selon le Vidal sont : « traitement symptomatique chez l'adulte des hyposialies ou asialie, qu'elles soient d'origine médicamenteuse ou post-radiothérapique ». Aequasyal® est un dispositif médical soumis au remboursement LPPR. Il contient majoritairement des triesters de glycérol oxydés, ce caractère lipidique lui confère une consistance gel fluide huileuse. Ceci permet également la constitution d'un film lipidique limitant ainsi la perte en eau. Il peut être utilisé à raison d'une pulvérisation à l'intérieur de chaque joue 3 à 4 fois par jour. Il convient ensuite de répartir le produit à l'aide de la langue sur les zones particulièrement concernées. Une précaution d'emploi toutefois à ce produit bien toléré, il contient de l'aspartam (Vidal).

Il existe également un éventail de produits pouvant être proposés au patient ne bénéficiant d'aucun remboursement Sécurité Sociale. Il peut être intéressant de les présenter au patient car différentes formes sont sur le marché et peuvent se compléter. En effet, on retrouve des gels humectants, des sprays endo-buccaux, des dentifrices et des bains de bouche.

Les gels humectants :

- GC Dry Mouth gel® (Vidal) : il est décliné en 4 arômes : framboise, menthe, orange et citron. Ces gels sont à pH neutre et ne contiennent pas d'alcool ni de sucre. Ce produit peut être utilisé aussi souvent que nécessaire, sachant qu'il peut procurer une sensation de confort et un soulagement jusque 4 heures après application. Le gel peut être appliqué sur l'ensemble de la cavité buccale, que ce soit sur la langue, la muqueuse ou même les dents.

- Gum Hydral gel humectant® : dans sa composition, il faut noter la présence d'acide hyaluronique connu pour ses propriétés cicatrisantes et apaisantes. Il est préconisé de l'appliquer au moins 5 fois par jour et aussi souvent que le besoin s'en fait sentir. Ce produit peut être appliqué sur les gencives, la muqueuse buccale et la langue (Vidal).

- BioXtra gel humectant® : ce gel à l'instar des deux autres cités précédemment peut être appliqué aussi souvent que nécessaire. Une différence notable dans la composition avec la présence de lysozyme et de lactoferrine. Ces enzymes serviront à rééquilibrer l'environnement buccal et notamment apporter une meilleure protection en régulant la flore bactérienne. Les produits de la gamme BioXtra® contiennent des traces de protéines de lait et de blanc d'œuf donc ne pas les utiliser en cas d'allergie/intolérance à ces ingrédients (bioXtra, 2018).

Les sprays humectants :

- Gum Hydral spray humectant® : il contient comme l'ensemble de la gamme de l'acide hyaluronique. Il s'utilise à tout moment de la journée, en pulvérisation sur la langue et les gencives.

- Elgydium Clinic bouche sèche® : un brevet a été déposé pour la technologie permettant de lubrifier la cavité buccale dans son ensemble : le Mouth Lubricating Complex®. Il s'utilise en effectuant une pulvérisation sur la langue et à l'intérieur de chaque jour 1 à 8 fois par jour.

- BioXtra gel spray buccal®

Les bains de bouche :

- Gum Hydral bain de bouche® : s'utilise pur, un bain de bouche 1 à 5 fois par jour.

- BioXtra bain de bouche® : s'utilise après le brossage de dents à raison de 10 mL 1 à 5 fois par jour.

Ces gammes sont complétées avec des dentifrices, souvent enrichis en fluor, à utiliser 1 à 3 fois par jour. Le fluor est intéressant dans la xérostomie puisqu'il permet la reminéralisation de l'émail dentaire et prévient l'apparition des caries.

3.1.1.2. Traitements par voie générale

Les trois thérapeutiques suivantes n'ont apporté qu'un faible niveau de preuve d'efficacité.

- La Génésérine®, salicylate d'éséridine anhydre ou encore physostigmine, est un inhibiteur d'acétylcholinestérase. Cette spécialité était présentée sous la forme de comprimés et en solution buvable. Ces deux formes ont vu leur commercialisation s'arrêter en octobre 2017 (Vidal).

- Le Bisolvon® dont le principe actif est le chlorhydrate de bromhexine est un mucomodificateur. Il est indiqué selon le Vidal dans le traitement des troubles de la sécrétion bronchique, notamment au cours des affections bronchiques aiguës : bronchite aiguë et épisode aigu des bronchopneumopathies chroniques. Il n'a donc pas d'indication spécifique dans le cadre de la sécheresse buccale. Mais des améliorations peuvent être ressenties par le patient. Ceci est le fait des propriétés mucolytiques du Bisolvon® entraînant une augmentation de la sécrétion et une moindre viscosité (Vidal).

- Le Sulfarlem® et le Sulfarlem S® sont deux spécialités contenant de l'anétholtrithione. Leur différence réside dans la quantité de produit contenu, soit respectivement 12,5mg et 25mg d'anétholtrithione. Elles n'ont pas tout à fait les mêmes indications. Le Sulfarlem® est indiqué dans le traitement symptomatique des troubles dyspeptiques et dans le traitement des hyposialies médicamenteuses, post-radiothérapeutiques ou encore de la sénescence. Le Sulfarlem S® possède des indications comme traitement d'appoint de ces hyposialies mais également des insuffisances de sécrétions lacrymales. Des effets indésirables digestifs ont été rapportés à type de diarrhée, flatulence et météorisme. L'anétholtrithione agit en augmentant la disponibilité des récepteurs muscariniques au niveau des terminaisons synaptiques. Il entraîne alors la sécrétion de salive mais aussi de bile. Son efficacité dans la prise en charge de la xérostomie est discutée (Vidal).

Les deux thérapeutiques ci-après ont été validées par des essais cliniques randomisés.

- Evoxac®, spécialité ayant pour principe actif la céviméline ne sera que très succinctement abordée car elle n'est pas commercialisée en France (Muster, 2009) mais au Japon et aux Etats-Unis. Cette molécule est tout de même intéressante puisqu'elle est agoniste cholinergique spécifique des récepteurs muscariniques de type M3 salivaires. Ceci en fait une molécule intéressante dans le traitement de la sécheresse buccale. De plus, elle posséderait moins d'effets secondaires que la pilocarpine (Boisramé et al., 2016).

- Salagen® ou chlorhydrate de pilocarpine est indiqué dans le traitement des hyposialies et xérostomies post-radiothérapeutiques chez l'adulte, et dans le traitement des sécheresses buccales et oculaires au cours du SGS en cas d'inefficacité des traitements locaux (Muster et al., 2008). L'effet thérapeutique n'est pas immédiat : après 4 à 8 semaines de traitements pour la première indication et après 6 semaines dans la deuxième. Si aucune amélioration n'est obtenue au bout de 3 mois de traitement, il convient d'arrêter celui-ci. De même, il faut savoir que l'on n'instaure pas le traitement à la posologie maximale d'emblée, la bonne tolérance au traitement doit être recherchée. Si toutefois, au bout de quelques semaines de traitement la tolérance est bonne mais la réponse jugée insuffisante, la posologie peut être augmentée. Dans le cas du SGS, la posologie est instaurée à 1 comprimé par jour et peut être amenée à 1 comprimé 3 à 4 fois par jour. Dans le cadre d'hyposialies ou xérostomies post-radiothérapeutiques la posologie de 1 comprimé 3 fois par jour peut être augmentée jusqu'à 2 comprimés 3 fois par jour. La pilocarpine est une molécule avec des propriétés parasymphomimétiques agissant sur les récepteurs M1, M2, M3, M4 et avec une plus grande affinité M5 (Dong et al., 1995). Elle possède des effets indésirables non négligeables, à type de sueurs (le plus fréquent), de syndrome grippal, de céphalées, de pollakurie, palpitations...

3.1.2. Conseils et règles hygiéno-diététiques

La prise en charge de la xérostomie passe par une bonne hydratation et un apport journalier suffisant en eau. Conseiller au patient qui ne s'hydrate pas assez d'augmenter sa ration hydrique et de boire en petite quantité sur l'ensemble de la journée. S'il en ressent le besoin, le patient peut en parallèle utiliser un brumisateur dans la journée pour hydrater la muqueuse buccale. Soumettre l'idée au patient de garder une bouteille d'eau près de lui la nuit pour boire quelques gorgées lorsque la bouche se fait sèche.

Les facteurs favorisants doivent être réduits voire éliminés, il en est ainsi pour l'alcool, le tabac, la caféine... Dans le cadre de l'arrêt du tabac, on peut proposer au patient de l'aider avec des substituts nicotiques : pastilles, gommes, spray, patchs...

Dans l'environnement du patient, il convient d'éviter les atmosphères enfumées. Veiller également à ce que l'air ambiant ne soit pas trop sec, notamment dans la chambre à coucher.

En dehors des traitements généraux, la sécrétion salivaire peut être stimulée mécaniquement par la mastication. Ceci n'est utile que si les glandes salivaires sont encore fonctionnelles et

peuvent encore produire de la salive. Pour se faire, recommander au patient de mâcher des chewing-gums sans sucre, édulcorés au xylitol, sorbitol, à l'acide citrique...

Une hygiène bucco-dentaire adaptée doit être mise en place. Le patient doit être sensibilisé au fait qu'il est plus susceptible de développer des candidoses, des caries, des affections parodontales... Ainsi il serait opportun pour le patient d'instaurer un suivi dentaire et des règles d'hygiène. Il est d'ailleurs recommandé aux patients atteints de sécheresse buccale de consulter leur dentiste tous les 3-4 mois. Ce dernier pourra mieux orienter le patient sur les éléments à mettre en place et proposer si besoin des actes dentaires. Pour ce qui est de la prévention du risque carieux, le dentiste pourra appliquer un vernis à base de fluor sur les dents du patient et/ou lui conseiller de recourir à l'utilisation de gel ou dentifrice enrichis en fluor. Pour augmenter l'exposition locale du gel fluoré, celui-ci pourra être disposé dans une gouttière que le patient portera une trentaine de minutes (Boisramé et al., 2016). Un détartrage régulier est nécessaire. Le brossage des dents doit être régulier, au minimum 2 par jour, le mieux étant que chaque repas soit succédé d'un brossage dentaire. Il peut être complété de l'utilisation du fil dentaire ou bien de brossette. Dans certains cas, le dentiste peut préconiser l'usage d'un gratte-langue. Si le patient veut compléter sa routine dentaire avec un bain de bouche, quelques précautions doivent lui être données. Il faut orienter le patient pour le choix du bon bain de bouche. S'il s'agit d'un bain de bouche pour usage régulier, il ne doit pas contenir d'alcool et encore moins d'antiseptiques qui déstructureraient la flore buccale. Des bains de bouche au bicarbonate de sodium peuvent être proposés pour éviter le développement de candidose buccale.

Pour le patient porteur d'une prothèse dentaire, celle-ci doit être bien adaptée afin d'éviter le risque de lésions. Un entretien quotidien est préconisé.

Le pharmacien peut également conseiller le patient dans la prise en charge de la chéilite, de l'halitose, des aphtes...

Au niveau alimentaire, il faut éviter la consommation d'aliments secs, sucrés, trop épicés ou salés et d'alcool. Pour les boissons, limiter la consommation de jus et liquides sucrés qui peuvent engendrer la formation de caries. Bien s'hydrater en buvant de l'eau au cours du repas pour faciliter la déglutition.

Le tableau ci-dessous, nous présente le schéma de prise en charge optimal de la xérostomie.

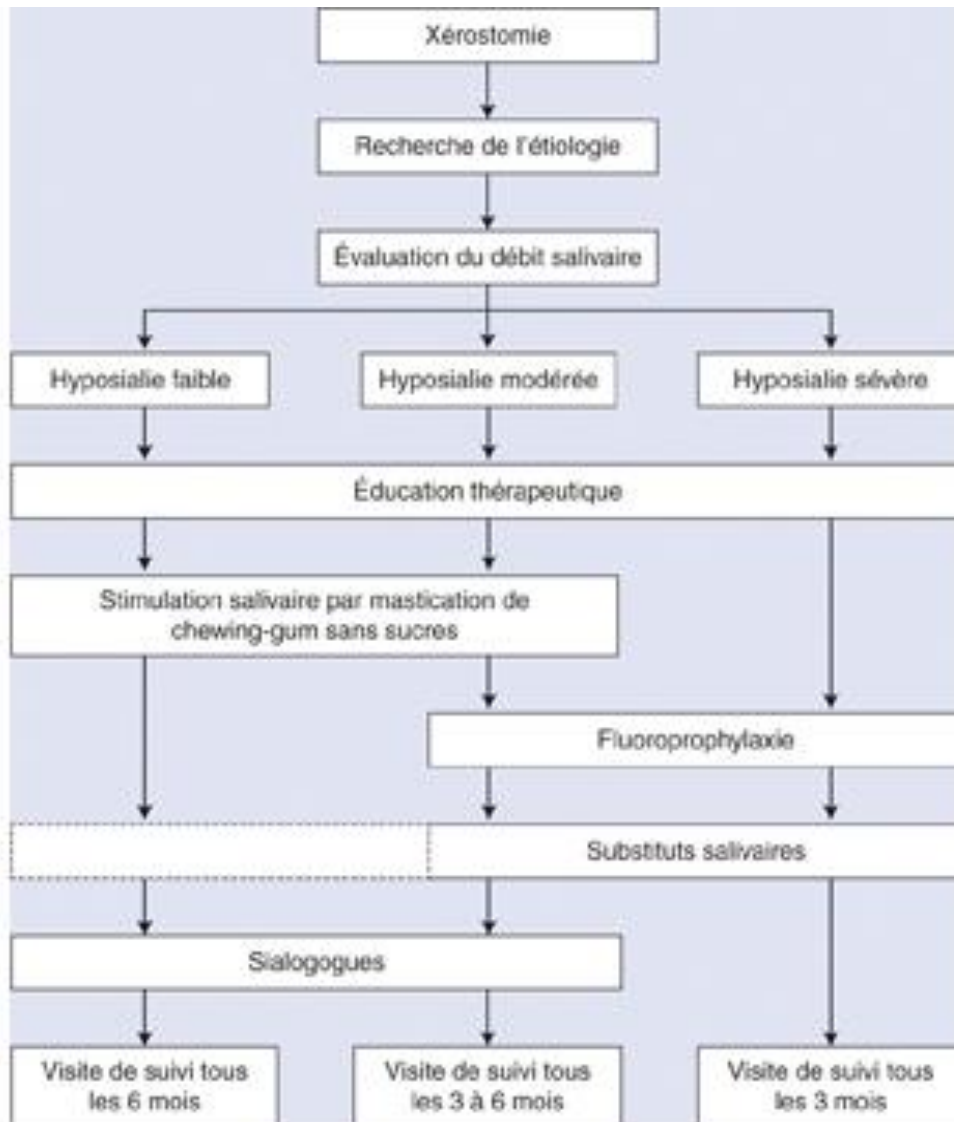


Figure 15 : Arbre décisionnel pour la prise en charge de la xérostomie, d'après Boisramé et collaborateurs (Boisramé et al., 2016).

3.2. Prise en charge de la xérophtalmie

3.2.1. Traitements locaux de la xérophtalmie

3.2.1.1. Les substituts lacrymaux

Pour répondre au mieux aux besoins des patients, plusieurs classes de substituts lacrymaux (Sonigo, 2009) existent sur le marché. Leur principale fonction est d'assurer un confort pour le patient en soulageant l'irritation oculaire. Les différentes classes se distinguent par les propriétés qu'elles possèdent : stabilisation du film lacrymal, diminution de l'osmolarité par effet de dilution, augmentation du volume des larmes, diminution de l'évaporation...

Dans l'arsenal thérapeutique, seront retrouvés des larmes artificielles, des polymères, des gels, de l'acide hyaluronique...

Un facteur à prendre en compte dans le choix du substitut lacrymal est sa rémanence, ceci a un impact sur le confort du patient et donc sur l'observance. Il est décrit que cet effet rémanent est dépendant de la viscosité du produit, et même qu'il est proportionnel à cette viscosité (Doan et Touati, 2013). Il faut toutefois noter la survenue d'un événement désagréable pour le patient lié à cette caractéristique visqueuse du produit. A l'instillation de ce genre de produit, une gêne visuelle intermittente à type de flou peut être mal tolérée par le patient, même s'il est transitoire.

Le sérum physiologique peut être utilisé dans la sécheresse oculaire. Il sert notamment à effectuer un lavage de la surface oculaire mais surtout, il sert à diluer le film lacrymal et entrainer ainsi la dilution des médiateurs inflammatoires. Un autre point positif, est le fait que son instillation ne provoque pas de troubles visuels. Toutefois, le sérum physiologique par sa faible viscosité possède une faible rémanence et son pouvoir de rétention hydrique est également médiocre. Le chlorure de sodium se présente aussi en concentration 1,4% comme cela est le cas dans les Larmes Artificielles Martinet®. Ces produits sont donc employés en cas de sécheresse oculaire minime (Fajnkuchen et al., 2008).

Les polymères de vinyle sont de consistance légèrement plus visqueuse que le chlorure de sodium et restent fluides. La rémanence de ces polymères est inférieure à d'autres produits mais ils bénéficient d'une bonne tolérance car ils n'ont pas d'impact sur la vision. Ils sont composés en règle générale de povidone, un agent lubrifiant et d'alcool polyvinylique pour améliorer la viscosité du produit. Les polymères de vinyle possèdent un avantage sur la catégorie décrite précédemment, du fait d'une viscosité un peu plus importante. En effet, dès que la viscosité est augmentée, les substituts sont plus stables sur la surface oculaire et donc la stabilité du film lacrymal est améliorée.

Les deux catégories décrites ci-avant ne peuvent être indiquées que pour des formes minimales de sécheresse oculaire. Elles ne sont pas réputées pour engendrer des sensations de gênes visuelles mais leur faible rémanence a pour conséquence de renouveler fréquemment l'instillation oculaire.

Les polymères de méthylcellulose possèdent une viscosité et un pouvoir de rétention hydrique élevés. Bien qu'ayant une viscosité inférieure, le plus utilisé de ces dérivés est l'hypermellose, présent notamment dans la référence Artelac®. Cette viscosité plus faible est contrebalancée par des propriétés émoullissantes et cohésives plus importantes par rapport à d'autres polymères de méthylcellulose (Baudouin et al., 2003).

Les gels de carbomères synthétiques sont composés de macromolécules hydrophiles. Ils forment un réseau 3D qui leur permet d'emmagasiner de grandes quantités d'eau dans leurs mailles. De manière générale, ces gels bénéficient d'une bonne tolérance mais leur viscosité peut entraîner un trouble visuel à l'instillation. Les gels de carbomères ont des propriétés bioadhésives 2 à 7 fois plus élevées que les substituts lacrymaux classiques. Ils sont indiqués en seconde intention dans le syndrome sec de sévérité moyenne (Habay et Pisella, 2014).

L'hydroxypropyl-guar, plus souvent nommé HP-guar est intéressant car présente une viscosité élevée. Ce produit au contact de l'œil forme une matière gélatineuse ce qui lui confère une grande rémanence. L'HP-guar présente des propriétés mucomimétiques, ce produit se fixerait de manière privilégiée sur des zones hydrophobiques, endommagées ou desséchées (Habay et Pisella, 2014). On retrouve notamment ce composant dans la gamme de produits Systane®.

L'acide hyaluronique a un comportement particulier que l'on peut qualifier comme analogue à la phase muqueuse. De base, ce produit présente une faible viscosité mais son avantage est sa grande élasticité lorsqu'il est confronté à des forces de cisaillements. Cette caractéristique est importante ici puisqu'à chaque clignement la viscosité s'accroît et augmente ainsi le temps de contact avec la surface oculaire (Baudouin et al, 2003). Ses propriétés lui confèrent une répartition excellente sur l'ensemble de la surface oculaire. De plus, l'acide hyaluronique a la capacité de retenir l'eau et de réduire alors l'évaporation des larmes. Il est utilisé dans la prise en charge des sécheresses oculaires sévères. Ce produit ne peut être prescrit que par un ophtalmologiste après examen.

Pour pallier à une sécheresse oculaire engendrée par un dysfonctionnement des glandes de Meibomius, il existe des émulsions lipidiques (Habay et Pisella, 2014). Dans la composition, on retrouve soit des lécithines en liposomes (ex : liposomes de lécithine de soja dans le Vyseo spray®), soit des phospholipides, des triglycérides ou de l'huile de ricin. Ces produits

ont pour but de recréer au mieux la couche lipidique du film lacrymal, ce qui diminue l'évaporation des larmes et augmente la stabilité du film.

3.2.1.2. Autres traitements locaux

La pilocarpine n'est pas utilisée sous forme topique car cette dernière ne possède pas d'effet sur la sécrétion lacrymale (Fajnkuchen et al., 2008).

La pommade vitamine A (Vitamine A Dulcis®) peut également être nécessaire dans la prise en charge de la xérophtalmie. Elle est intéressante par ses propriétés lubrifiantes et cicatrisantes. Par contre, de par sa consistance, elle est utilisée préférentiellement la nuit pour éviter de gêner la vision.

La ciclosporine A en collyre n'est pas commercialisée en ville, elle est disponible dans certaines pharmacies hospitalières en préparations magistrales ou alors en unidoses dans le cadre d'une ATU nominative (Autorisation Temporaire d'Utilisation). La ciclosporine à 0,05% est disponible en ATU nominative dans les indications suivantes : réservée aux patients atteints de kératoconjonctivite sèches graves d'origine immunoallergiques entrant dans le cadre du SGS primitif ou secondaire, de GVH (réaction du greffon contre l'hôte) chronique, ou de la rosacée oculaire.

La ciclosporine est une molécule immunomodulatrice ayant des propriétés immunosuppressives. Certaines études montrent qu'elle aurait également un effet anti-inflammatoire, ce qui pourrait être expliqué par le mécanisme décrit ensuite par le Vidal. Après l'administration locale, la ciclosporine est absorbée par les infiltrats lymphocytaires T présents au niveau de la cornée et de la conjonctive. A ce niveau, la ciclosporine inactive la phosphatase calcineurine. Ceci entraîne l'inhibition de la déphosphorylation du facteur de transcription NF-AT (Nuclear Factor of Activated T-Cells). Ce qui engendre un défaut de translocation du NF-AT vers le noyau et qui in fine bloque la libération de cytokines pro-inflammatoires dont l'interleukine 2 (IL-2) (Vidal). La ciclosporine a donc sa place dans le traitement de maladies à mécanisme immuno-inflammatoire comme le SGS.

Ikervis® est une émulsion sous forme de collyre contenant de la ciclosporine à 1mg/mL (Vidal). La prescription est réservée aux ophtalmologues et le traitement nécessite d'être réévalué tous les 6 mois. L'indication est selon le Vidal : « kératite sévère chez les patients

adultes présentant une sécheresse oculaire ne s'améliorant pas malgré l'instillation de substituts lacrymaux ». Ce produit n'est disponible qu'en rétrocession.

Il peut aussi être proposé de mettre en place des systèmes de bouchons lacrymaux obturant les voies lacrymales de façon transitoire ou permanente. Il existe les bouchons méatiques qui auront pour but d'obstruer les points lacrymaux et il y a également des bouchons intracanaliculaires. Le résultat attendu est d'empêcher l'élimination des larmes vers les fosses nasales en bloquant à ces niveaux. Ces bouchons constituent donc une barrière physique pour retenir les larmes déjà insuffisamment sécrétées.

Les corticoïdes locaux (ex : dexaméthasone), apportent de bons résultats dans la prise en charge de l'exacerbation des symptômes. Ils sont indiqués donc dans la poussée inflammatoire puisqu'ils permettent de diminuer le taux de cytokines inflammatoires. Leur utilisation se fera sur une courte période, jusqu'à environ 15 jours et il est conseillé de faire une décroissance progressive pour éviter tout effet rebond. Ils ont montré leur efficacité dans la diminution de certains symptômes comme la rougeur oculaire et l'irritation. De manière plus générale, il est dit qu'ils diminuent la sévérité de la kératoconjonctivite sèche (Fajnkuchen et al., 2008).

Dans les formes les plus rebelles, il peut être proposé de traiter le patient à l'aide d'un collyre à base de sérum autologue. Cette option de traitement est très limitée par les restrictions encadrant l'usage de produits dérivés du sang.

Il existe par ailleurs des dispositifs spécifiques comme les lunettes à chambre humide et les verres scléaux. Les premières sont des lunettes fermées ce qui a pour but de limiter l'évaporation des larmes mais aussi de maintenir un niveau d'humidité élevé. Les verres scléaux sont comme des lentilles de contact de grandes dimensions. Ces verres ne touchent pas la cornée ce qui explique qu'ils sont parfois prescrits pour protéger l'œil de la déshydratation.

3.2.2. Traitements généraux de la xérophtalmie

Pour que les molécules sécrétagogues aient une efficacité il doit y avoir un reliquat glandulaire fonctionnel.

Le Salagen® peut être utilisé aussi dans les sécheresses oculaires pour ses propriétés d'agoniste cholinergique se fixant sur les récepteurs M3. Il faut rester attentif à la survenue d'effets indésirables de type cholinergiques précisés ci-dessus. Son action sur la sécheresse oculaire est toutefois limitée aux doses tolérables. La posologie efficace se trouve aux alentours de 20 mg par jour. Le traitement doit être augmenté progressivement si l'on veut limiter l'exposition du patient aux effets indésirables de la pilocarpine.

Le recours aux tétracyclines se fait lorsque le patient présente une sécheresse secondaire à un dysfonctionnement des glandes de Meibomius. Le traitement de référence passe par des soins palpébraux. Il est recommandé de placer un gant de toilette chaud au moins 5 minutes sur la paupière, à la suite de quoi un massage est préconisé. Les tétracyclines sont bien évidemment intéressantes ici par leurs propriétés antibactériennes. Mais elles présentent dans certains tissus comme l'épithélium cornéen une composante anti-inflammatoire via la diminution de l'IL-1 et du TNF- α (Habay et Pisella, 2014).

3.2.3. Conseils et règles hygiéno-diététiques

Comme pour la prise en charge de la xérostomie il faut veiller à avoir un apport hydrique suffisant. De même, devant toute plainte de sécheresse oculaire, il faut se renseigner sur les médicaments pris par le patient.

Le contrôle de l'environnement joue un rôle peut être encore plus important que pour la sécheresse buccale. Le questionnement du patient sur ses habitudes est pertinent pour lui permettre d'identifier et éviter tout ce qui pourrait entraîner une irritation oculaire ou une augmentation de l'évaporation des larmes.

Conseiller au patient d'éviter si possible les atmosphères polluées ou enfumées. L'arrêt du tabac est fortement recommandé. L'usage de ventilateur ou air conditionné doit être limité. Il faut limiter l'exposition aux écrans lumineux. En cas de travail sur ordinateur, conseiller au patient de cligner régulièrement des yeux pour essayer de favoriser la sécrétion des larmes et faire des pauses.

Les pièces de vie doivent être aérer, ne pas surchauffer et en cas d'atmosphère sèche, l'emploi d'humidificateurs peut être utile.

Chez le patient porteur de lentilles de contact, il faut veiller à respecter le temps de port et un entretien rigoureux. Il vaut mieux éviter de porter les lentilles en permanence.

Le pharmacien peut conseiller le patient sur l'utilisation de substituts lacrymaux décrits ci-avant. Si le patient ne tolère pas bien l'effet flou des molécules à haute viscosité, il faut s'adapter en conseillant par exemple d'utiliser un produit à viscosité élevée le soir et dans la journée un produit plus fluide. Le conseil doit orienter vers des collyres sous format unidoses. Le problème des collyres en flacon, est la présence de conservateurs. En effet, les conservateurs sont tous, à des degrés différents, toxiques pour la surface oculaire (Baudouin et al, 2003). Ils peuvent entraîner une réaction locale allergique parfois sévère, voire même une sécheresse. Parmi les plus toxiques, on retrouve le chlorure de benzalkonium qui en plus appartient à la famille des ammoniums quaternaires (Tarfaoui et al., 2015) et donc possède des propriétés détergentes. Il convient donc de ne pas les utiliser dans le cadre de la sécheresse oculaire puisque leur utilisation répétée et prolongée serait délétère. Il existe deux solutions : soit les unidoses sans conservateurs ou alors les flacons –ABAK qui possède un filtre pour filtrer les conservateurs ou alors éviter leur présence.

Une autre approche consiste en la supplémentation alimentaire en acides gras poly-insaturés (AGPI). Ces compléments alimentaires sont en général composés d'acides gras essentiels : les oméga 3 et 6, d'anti-oxydants et de vitamines. Les oméga 3 et 6 jouent un rôle dans la production lacrymal notamment en amélioration la qualité de sécrétion de lipides par les glandes de Meibomius (Fajnkuchen et al., 2008). De plus, cette supplémentation en AGPI intervient dans la cascade inflammatoire en diminuant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. On peut alors conseiller au patient de consommer des poissons riches en oméga 3, de l'huile de colza, ou de noix. Des compléments alimentaires existent, comme le Lacry+®, le Dioptec®...

Ci-dessous, le schéma de prise en charge de la xérophtalmie.

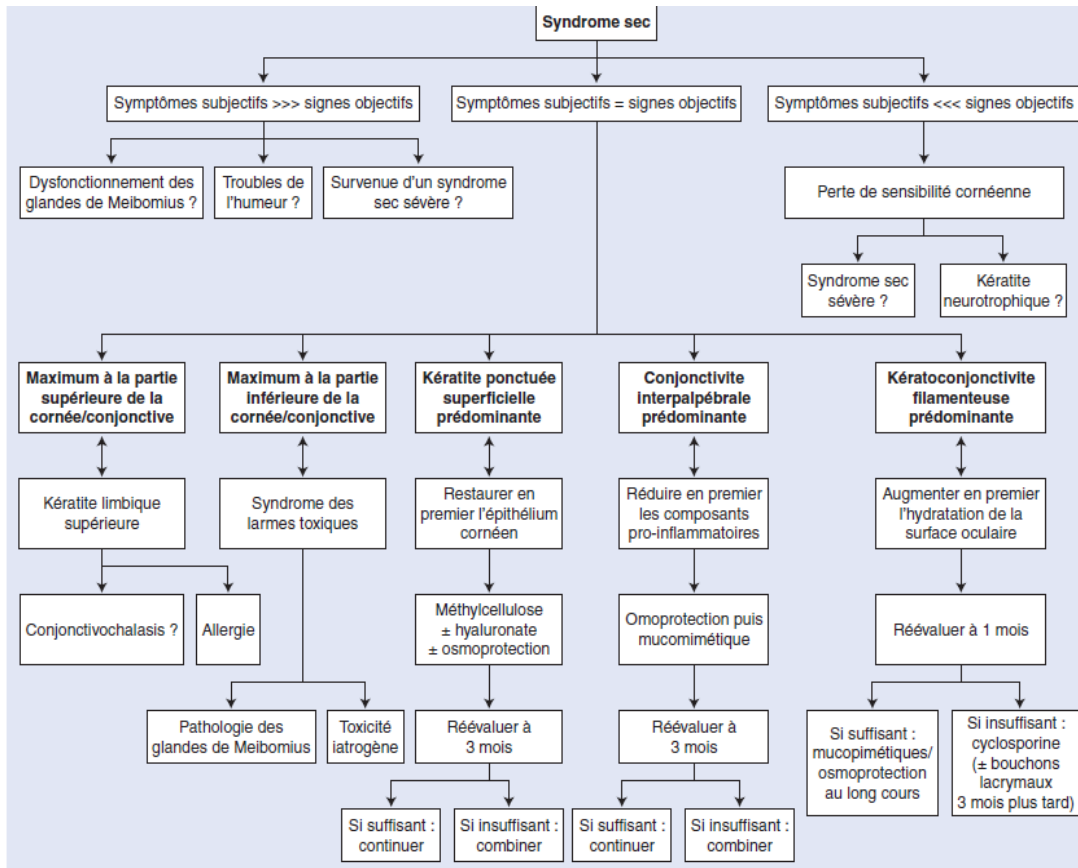


Figure 16 : Arbre décisionnel ; décision thérapeutique dans la sécheresse oculaire, d'après Habay et Pisella (Habay et Pisella, 2014).

Grâce à cet arbre décisionnel, il est aisé de se rendre compte de l'importance de faire la distinction entre les symptômes subjectifs et objectifs. Bien sûr, à l'officine cette distinction est impossible mais il est nécessaire d'interroger le patient et de l'orienter vers un spécialiste pour que le diagnostic soit posé. Cela permettra une prise en charge du patient plus adaptée.

Pour terminer ce travail, des fiches conseils ont été réalisées dans l'espoir d'aider l'équipe officinale dans la prise en charge de la xérostomie et de la xérophtalmie au comptoir.



La sécheresse oculaire (xérophtalmie)

Les symptômes : picotements, sensation de brûlures ou de gênes oculaires, rougeur, irritation, larmoiement paradoxal, port de lentilles difficile.

Les limites du conseil : associée à une sécheresse buccale, douleurs ou baisse d'acuité visuelle (urgence ++), si le diagnostic n'a jamais été établi.

Facteurs déclenchants/aggravants : diminution qualitative et/ou quantitative des larmes, certains médicaments (composante anticholinergique), certaines pathologies (ex Syndrome de Gougerot-Sjögren), pollution, climatisation, travail sur ordinateur, modification hormonale, alimentation déséquilibrée...

Règles hygiéno-diététiques :

- Bonne hydratation, apports satisfaisants en acides gras essentiels,
- Eviter les atmosphères sèches (bien aérer et utilisation d'humidificateurs), éviter le tabac,
- Ne pas porter les lentilles de contact de manière trop prolongée,
- Si l'exposition ou le travail sur écran ne peut être évité penser à faire des pauses et à cligner régulièrement des yeux.

Conseil :

- Larmes artificielles ou agents lubrifiants (en format unidose, sans conservateur) :
 - Chlorure de sodium : larmes artificielles Martinet®, Unilarm®...
 - Carbomère 980 : Aqualarm®, lacrifluid®...
 - Povidone : Aqualarm U.P®, Nutrivisc®...
 - Acide hyaluronique : Aqualarm U.P intensive®...
 - Spray : Vyseo spray®, Optone actimist®...
- Compléments alimentaires : Dioptec®, Lacy+®...



La sécheresse buccale (xérostomie)

Les symptômes : sensation de bouche sèche, collante; sensation de soif permanente, brûlures-inflammations muqueuse buccale et/ou gencives; difficultés élocution, mastication, déglutition, caries et candidoses fréquentes, mauvaise haleine, chéilite.

Les limites du conseil : associé à une sécheresse oculaire, xérostomie durable, gonflement des glandes salivaires, difficultés pour parler ou se nourrir, si le diagnostic n'a jamais été établi.

Facteurs déclenchants/aggravants : défaut de sécrétion quantitatif/qualitatif des glandes salivaires, iatrogénie (notamment ceux ayant une composante anticholinergique), post exposition radiothérapie, respiration buccale, consommation excessive de tabac et d'alcool, stress...

Règles hygiéno-diététiques :

- Bien s'hydrater, tout au long de la journée,
- Si les symptômes sont durables, orienter vers un dentiste pour établir un suivi régulier tous les 3 mois,
- Utiliser une brosse à dent souple, un dentifrice fluoré,
- Eviter les aliments secs, trop sucrés, trop salés, les jus, le tabac, le café et l'alcool
- Bien aérer l'atmosphère, et si besoin placer un humidificateur dans la chambre (respiration buccale nocturne),
- Pour stimuler la sécrétion de salive : chewing gum sans sucre au xylitol

Conseil : Agents lubrifiants/hydratants

- Sprays : Aequasyl®, Artisial®, Elgydium Clinic®...
- Gels : BioXtra® gel humectant, Gum Hydral®, GC Dry Mouth gel®
- Bain de bouche : Gum®, BioXtra®

Conclusion

La xérostomie et la xérophtalmie sont des symptômes fréquemment rencontrés, notamment chez les personnes âgées. Il est important que l'équipe officinale soit sensibilisée à ces symptômes puisqu'ils peuvent impacter la qualité de vie du patient (difficultés pour mastiquer, pour la phonation...) et entraîner un inconfort (douleurs, gênes oculaires...). Il se peut que la plainte rapportée par le patient soit subjective et pas vraiment due à un défaut de sécrétions des glandes lacrymales et salivaires; des tests existent pour pouvoir l'objectiver. Les étiologies sont diverses et peuvent avoir différents degrés de gravité, dans ce travail, nous nous sommes intéressés de plus près à la iatrogénie et au syndrome de Gougerot-Sjögren. Le pharmacien d'officine fait partie des professionnels de santé les plus accessibles pour les patient. Il a un rôle d'interrogatoire du patient et si besoin d'orientation vers un médecin mais également de délivrance de conseils. De nos jours, beaucoup de patients sont polymédiqués et de nombreux médicaments sont source de sécheresses oculaire et buccale. Le pharmacien peut jouer un rôle dans la détection de ces effets indésirables dont de nombreuses classes sont responsables : les médicaments à composante anticholinergique (anti-H1, antidépresseurs, neuroleptiques, benzodiazépines...), les diurétiques, les bêta-bloquants, les antalgiques opiacés... Ce sont des médicaments de prescription courante et fréquemment associés dans le cadre de polymédication. Lorsque cela est nécessaire, il faut orienter le patient vers son médecin généraliste et chez son dentiste pour le suivi de la xérostomie. En attendant, des substituts lacrymaux et salivaires peuvent être dispensés au patient. Les règles hygiéno-diététiques ont aussi leur place dans la prise en charge du patient. Toutefois, tout ceci permet de traiter les conséquences de l'hyposialie ou de l'hypolacrymie mais pas le problème de fond.

Annexes :

Annexe 1 : Questionnaire HAQ, site <http://www.rhumato.info/docs/HAQ.pdf>

INDICE FONCTIONNEL : HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Veuillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
Habillement, soins corporels				
Etes-vous capable de :				
-				
Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
-				
Vous laver les cheveux ?				
Se lever				
Etes-vous capable de :				
-				
vous lever d'une chaise				
-				
vous mettre au lit et vous lever du lit				
Les repas				
Etes-vous capable de :				
-				
couper votre viande				
-				
porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
-				
ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
La marche				
Etes-vous capable de :				
-				
marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
-				
monter 5 marches ?				
Hygiène				
Etes-vous capable de :				
-				
vous laver et vous sécher entièrement ?				
-				
prendre un bain ?				
-				
vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
Attraper				
Etes-vous capable de :				
-				
prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
-				
vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?				
Préhension				
Etes-vous capable de :				
-				
ouvrir une porte de voiture ?				
-				
dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
-				
ouvrir et fermer un robinet ?				
Autres activités				
Etes-vous capable de :				
-				
faire vos courses ?				
-				
monter et descendre de voiture ?				
-				
faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage.				

Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :

Canne	Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair, chausse-pied à long manche...)
Déambulateur	Ustensiles spécialement adaptés
Béquilles	Chaise spécialement adaptée
Fauteuil roulant	
Autres, préciser.....	Autres, préciser.....
Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :	
S'habiller et se préparer	Manger
Se lever	marcher
Veuillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :	
Siège de WC surélevé	Poignée ou barre de baignoire
Siège de baignoire	Instrument à long manche pour attraper les objets
Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)	Instrument à long manche
Autres, préciser.....	
Veuillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :	
Hygiène	Saisir et ouvrir des objets
Atteindre et attraper	Courses et tâches ménagères

Méthode de calcul :

A chaque question est allouée la note suivante :

- 0 = sans aucune difficulté
- 1 = avec quelques difficultés
- 2 = avec beaucoup de difficultés
- 3 = incapable de le faire

La cotation pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à plus forte note des questions de ce domaine. S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs questions d'un domaine particulier, la cotation est celle correspondant à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes).

La notion sur la nécessité de l'aide d'une tierce personne et / ou du recours à des appareils peut modifier ce système de cotation. Dans ce cas le score pour le domaine concerné doit être au moins égal à 2 (on attribue le score de 3 si la plus forte note est égale à 3 : dans tous les autres cas on attribue le score de 2).

L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8, mais moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier).

Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3.

Références bibliographiques :

FRIES J.F., SPITZ P., KRAINES R.G., HOLMAN H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980, 23, 137-145.

GUILLEMIN F., BRIANCON S., POUREIL J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : Adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Rev Rhum* 1991, 58, 459-465.

Annexe 3 : ESSDAI (Serrano et al., 2013)

Appendix – EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI).		
Constitutional domain (3)		
Please, be careful not to evaluate constitutional symptoms unrelated to the disease (such as fever of infectious origin, voluntary weight loss).		
No activity	Absence of the following symptoms:	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	Mild or intermittent fever (37.5°-38.5°C) / night sweats and/or involuntary weight loss of 5% to 10% of body weight	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	Severe fever (> 38.5°C) / night sweats and/or involuntary weight loss of > 10% of body weight	<input type="checkbox"/> 2
Lymphadenopathy domain (4)		
No activity	Absence of the following features:	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	Lymphadenopathy ≥ 1 cm in any nodal region or ≥ 2 cm in inguinal region	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	Lymphadenopathy ≥ 2 cm in any region or ≥ 3 cm in inguinal region, and/or splenomegaly (clinically palpable or assessed by imaging)	<input type="checkbox"/> 2
High activity	Current malignant B-cell proliferative disorder	<input type="checkbox"/> 3
Glandular domain (2)		
Please be careful not to evaluate increased glandular volume unrelated to the disease (such as lithiasis or infection).		
No activity	Absence of glandular swelling	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	Small glandular swelling with: • enlarged parotid (≤ 3 cm), or discrete submandibular or lachrymal swelling ^a	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	Major glandular swelling with: • enlarged parotid (> 3 cm), or important submandibular or lachrymal swelling ^a	<input type="checkbox"/> 2
Articular domain (2)		
Please be careful not to evaluate joint involvement unrelated to the disease, such as osteoarthritis.		
No activity	Absence of currently active articular involvement	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	Arthralgia in hands, wrists, ankles and feet accompanied by morning stiffness (> 30 min)	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	1 to 5 (of 28 total count) synovitis ^b	<input type="checkbox"/> 2
High activity	≥ 6 (of 28 total count) synovitis ^b	<input type="checkbox"/> 3
Cutaneous domain (3)		
Please be careful not to evaluate as "No activity" old and stable lesions that are more related to the damage (sequelae) than to the disease activity or cutaneous involvement unrelated to the disease.		
No activity	Absence of currently active cutaneous involvement	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	Erythema multiforme	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	Limited cutaneous vasculitis, including urticarial vasculitis ^c , purpura limited to feet and ankle, or subacute cutaneous lupus	<input type="checkbox"/> 2
High activity	Diffuse cutaneous vasculitis, including urticarial vasculitis ^c , diffuse purpura, or ulcers related to vasculitis	<input type="checkbox"/> 3

Respiratory domain (5)		
Please be careful not to evaluate as "No activity" stable and old lesions more related to the damage (sequelae) than with disease activity or respiratory involvement unrelated to disease (ex. cigarette smoking).		
No activity	Absence of currently active pulmonary involvement	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	Persistent cough or bronchial involvement with no radiographic abnormalities on common X-ray or evidence of interstitial lung disease at plain x-ray or high resolution computed tomography (HRCT) with: • No breathlessness, and • normal lung function test.	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	Moderately active pulmonary involvement, such as interstitial lung disease shown by HRCT with • shortness of breath on exertion (NHYA ² II) or abnormal lung function tests restricted to: 70% > DLCO ² > 40% or 80% > FVC ¹ > 60%	<input type="checkbox"/> 2
High activity	Highly active pulmonary involvement, such as interstitial lung disease shown by HRCT with: • shortness of breath on small exertion or rest (NHYA ² III, IV) or abnormal lung function tests: DLCO ² < 40% or FVC ¹ < 60%	<input type="checkbox"/> 3
Renal domain (5)		
Please be careful not to evaluate as "No activity" stable and old lesions that are more related to the damage (sequelae) than with disease activity and renal involvement unrelated to the disease. If a biopsy is performed, please classify the activity based primarily on histological characteristics.		
No activity	Absence of currently active renal involvement with: • proteinuria < 0.5 g/d, no hematuria, no leukocyturia, no acidosis, or • long-lasting stable proteinuria due to damage/sequelae	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	Evidence of specific renal activity involvement, limited to: • tubular acidosis without renal failure, or • glomerular involvement - with proteinuria (between 0.5 and 1 g/dL), and - without hematuria or renal failure (GFR ² > 60 mL/min)	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	Moderate renal activity: • tubular acidosis with renal failure (GFR ² < 60 mL/min), or • glomerular involvement: - with proteinuria between 1 and 1.5 g/d, and - no hematuria or renal failure (GFR ² > 60 mL/min)	<input type="checkbox"/> 2
High activity	High renal activity: • histological evidence: - glomerulonephritis, and/or - important interstitial lymphoid infiltrate • glomerular involvement: - proteinuria > 1.5 g/dL, and/or - hematuria, and/or - renal failure (GFR ² < 60 mL/min), or • histological evidence of: - proliferative glomerulonephritis, or - cryoglobulinemia related to renal involvement	<input type="checkbox"/> 3
Muscular domain (5)		
Please be careful not to evaluate muscle involvement unrelated to the disease, such as weakness due to corticosteroids.		
No activity	Absence of currently active muscle involvement	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	Mild active myositis shown by abnormal EMG or biopsy with: • no weakness and altered creatine kinase (N < CK ≤ 2N)	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	Moderately active myositis proven by abnormal EMG or biopsy with: • weakness (maximal deficit of 4/5), or elevated creatine kinase (2N < CK ≤ 4N),	<input type="checkbox"/> 2
High activity	Highly active myositis shown by abnormal EMG or biopsy with: • weakness (deficit ≤ 3/5) or elevated creatine kinase (> 4N)	<input type="checkbox"/> 3

Peripheral nervous system (PNS) domain (5)		
Please be careful not to evaluate as "No activity" stable and old lesions that are more related to the damage (sequelae) than to the activity or involvement of the peripheral nervous system unrelated to the disease.		
No activity	Absence of currently active PNS involvement	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	Evidence of mild active peripheral nervous system involvement, such as: • axonal peripheral polyneuropathy diagnosed by NCS/EMG, or • trigeminal (V) neuralgia	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	Evidence of moderately active involvement of the peripheral nervous system, such as: • motor and sensory axonal neuropathy diagnosed by NCS / EMG, without motor deficit, or • pure sensory neuropathy with presence of cryoglobulinemic vasculitis or • ganglionopathy with symptoms restricted to moderate ataxia, or • chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) ¹ with moderate functional disability (without motor deficit or moderate ataxia), or • peripheral cranial nerve involvement - except trigeminal nerve (V)	<input type="checkbox"/> 2
High activity	Evidence of highly active involvement of the peripheral nervous system, such as: • motor and sensory axonal neuropathy diagnosed by NCS/EMG with motor deficit \leq 3/5, or • peripheral nerve involvement attributed to vasculitis (mononeuritis multiplex), or • severe ataxia attributed to ganglionopathy ² or • CIDP ¹ with severe functional disability: motor deficit \leq 3/5 or severe ataxia	<input type="checkbox"/> 3
Central nervous system (CNS) domain (5)		
Please be careful not to evaluate as "No activity" stable and old lesions that are more related to the damage (sequelae) than to the disease activity or involvement of the central nervous system unrelated to the disease.		
No activity	Absence of currently active CNS involvement	<input type="checkbox"/> 0
Moderate activity	Moderately active CNS manifestations, such as: • involvement of cranial nerve or central origin, or • optical neuritis, or • multiple sclerosis-like syndrome with symptoms restricted to pure sensory impairment or proven cognitive impairment	<input type="checkbox"/> 1
High activity	Highly active CNS manifestations, such as: • cerebral vasculitis with cerebrovascular accident or transient ischemic attack • seizures, or • transverse myelitis, or • lymphocytic meningitis, or • multiple sclerosis-like syndrome with motor deficit.	<input type="checkbox"/> 2
Hematological domain (2)		
Please note: taking into account anemia, neutropenia and thrombocytopenia, only autoimmune cytopenia should be considered; do not evaluate cytopenia that is unrelated to the disease (such as vitamin or iron deficiency, and drug-induced cytopenia, e.g., lymphocytopenia associated with cyclophosphamide).		
No activity	Absence of auto-immune cytopenia	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	Cytopenia of auto-immune origin with: • neutropenia ¹ ($1,000 < \text{neutrophils} < 1,500/\text{mm}^3$), and/or anemia ² ($10 < \text{Hb} < 12 \text{ g/dL}$), or thrombocytopenia ¹ ($100,000 < \text{platelets} < 150,000/\text{mm}^3$), or lymphopenia ($500 < \text{lymphocytes} < 1,000/\text{mm}^3$)	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	Cytopenia of auto-immune origin with: • neutropenia ¹ ($500 < \text{neutrophils} < 1,000/\text{mm}^3$), or anemia ² ($8 < \text{Hb} < 10 \text{ g/dL}$), or thrombocytopenia ¹ ($50,000 < \text{platelets} < 100,000/\text{mm}^3$), or lymphopenia ($< 500/\text{mm}^3$)	<input type="checkbox"/> 2
High activity	Cytopenia of auto-immune origin with: • neutropenia ¹ (neutrophils $< 500/\text{mm}^3$), or anemia ² ($\text{Hb} < 8 \text{ g/dL}$) or thrombocytopenia ¹ (platelets $< 50,000/\text{mm}^3$)	<input type="checkbox"/> 3

Biological domain (1)		
No activity	Absence of any of the following biological alterations:	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	<ul style="list-style-type: none"> • Clonal component and/or hypocomplementemia (low C4 or C3 or CH50) or hypergammaglobulinemia or high IgG level between 1,600 and 2,000 mg/dL 	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	<ul style="list-style-type: none"> • Presence of cryoglobulinemia and/or hypergammaglobulinemia or high IgG level > 2,000 mg/dL, or recent^m onset of hypogammaglobulinemia or recent decrease of IgG level (< 500 mg/dL) 	<input type="checkbox"/> 2

N, normal (reference value); EMG, electromyography.

^aThe distinction between discrete or major swelling of submandibular or lacrimal gland volume is at the physician's discretion.

^bThe 28 articulations included in the calculation of the Disease Activity Score 28 are shoulders, elbows, wrists, metacarpophalangeal, proximal interphalangeal and knee joints.

^cLimited cutaneous vasculitis involves < 18% of body surface area (BSA), diffuse cutaneous vasculitis involves > 18% of BSA. BSA is defined using the rule of nines (used to assess the extent of burns) as shown below: palm (excluding fingers) = 1% BSA; each lower limb = 18%; each upper limb = 9%; trunk (frontal) = 18% BSA; trunk (dorsal) = 18% BSA.

For the diagnosis of interstitial lung disease, High Resolution Computed Tomography or plain radiography are necessary and must have been performed within the last two years.

^dNYHA (New York Heart Association functional classification).

^eDLCO (Lung Diffusion Capacity Testing).

^fFVC (Forced Vital Capacity).

^gGlomerular filtration rate (GFR) calculated through the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula.

^hPure sensory disability with ataxia and diffuse disability or abolition of sensory potential in nerve conduction study (NCS)

ⁱPolyradiculoneuropathy with suggestive clinical symptoms (sensorimotor deficit in the four limbs, proximal motor deficit, generalized areflexia, early sensory symptoms affecting the upper limbs, and/or associated with cranial nerve involvement), increased protein level and/or abnormal NCS (prolonged motor distal latency, reduced nerve conduction velocity, prolonged F wave latency, conduction blockade and/or temporal dispersion).

^jNeutropenia of unknown etiology.

^kAnemia with positive Coombs' test and increased reticulocyte count

^lThrombocytopenia of peripheral origin with no other known etiology, or in case of difficult to perform identification of anti-platelet autoantibodies and/or presence of megakaryocytes in bone marrow aspirate and/or associated autoimmune anemia.

^mIn the last six months.

Bibliographie :

- Atig A, Alaoua A, Khalifa M, Jazia EB, Ghannouchi N, Krifa A, et al. Apport de la biopsie des glandes salivaires accessoires dans le diagnostic du syndrome sec. <http://www.em-premium.com/data/revues/02488663/v31sS1/S0248866310002225/> [Internet]. 26 mai 2010 [cité 29 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/252940/resultatrecherche/11>
- Baudouin C, Pisella P-J, Brignole F. Traitements actuels de la xérophtalmie dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. <http://www.em-premium.com/data/revues/02488663/v0025i05/03003795/> [Internet]. 2003 [cité 10 mai 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/24972/resultatrecherche/8>
- Benasr M, Jaziri F, Rouached L, Sami T, Abdelghani KB, Abdallah TB. Manifestations extraglandulaires du syndrome de Gougerot-Sjögren. À propos de 95 patients. <http://www.em-premium.com/data/revues/02488663/v37sS1/S0248866316300637/> [Internet]. 26 mai 2016 [cité 27 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1057588/resultatrecherche/1>
- Bernard J-A, Ritleng P, Ducasse A, Ameline V, Mann F. Physiologie de l'excrétion des larmes : les voies lacrymales. <http://www.em-premium.com/data/traites/op/21-44159/> [Internet]. 11 juin 2008 [cité 29 sept 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/168522>
- bioXtra. bioXtra Gel Buccal Bouche Sèche [Internet]. Bioxtra. 2018 [cité 29 mai 2018]. Disponible sur: <http://bioxtra.info/fr/products/bioxtra-gel-buccal-bouche-seche/>
- Bisch F. Les larmes, en avoir ou pas ! <http://www.em-premium.com/data/revues/18789730/00010001/31/> [Internet]. 12 avr 2010 [cité 23 sept 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/248767/resultatrecherche/100>
- Bodineau-Mobarak A, Folliguet M. 5/6 – Prise en charge d'une hyposialie. <http://www.em-premium.com/data/revues/12686034/00130073/43/> [Internet]. 1 oct 2008 [cité 23 sept 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/184589/resultatrecherche/1>
- Boisramé S, Remaud M, Pers J-O. Conduite à tenir devant une sécheresse buccale. <http://www.em-premium.com/data/traites/mb/28-41613/> [Internet]. 5 août 2016 [cité 23 sept 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1072614/resultatrecherche/18>
- Bordron A, Charras A, Dantec CL, Renaudineau Y. Épigénome et syndrome de Gougerot-Sjögren. <http://www.em-premium.com/data/revues/02488663/unassign/S0248866317306367/> [Internet]. 22 nov 2017 [cité 28 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1177371/resultatrecherche/8>
- Borie R, Crestani B. Manifestations respiratoires du syndrome de Gougerot-Sjögren.

- <http://www.em-premium.com/data/traites/po/06-64781/> [Internet]. 27 juin 2014 [cité 23 sept 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/905299/resultatrecherche/44>
- Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Jousse-Joulin S. Apport de l'échographie des glandes salivaires dans la prise en charge du syndrome de Sjögren : où en sommes-nous ? <http://www.em-premium.com/data/revues/02488663/v37i3/S0248866315010346/> [Internet]. 25 févr 2016 [cité 29 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1035703/resultatrecherche/27>
- Creuzot-Garcher C. Examen de la sécrétion lacrymale. <http://www.em-premium.com/data/traites/op/21-44021/> [Internet]. 2006 [cité 26 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/51329>
- Creuzot-Garcher C. La sécheresse oculaire liée aux médicaments systémiques. <http://www.em-premium.com/data/revues/01815512/v32i1/S018155120800003X/> [Internet]. 26 févr 2009 [cité 26 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/201995/resultatrecherche/19>
- Devoize L, Dallel R. Salivation. <http://www.em-premium.com/data/traites/mb/28-54753/> [Internet]. 23 déc 2016 [cité 12 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1098190/resultatrecherche/1>
- Doan S, Touati M. Œil sec. <http://www.em-premium.com/data/traites/tm/tm-58922/> [Internet]. 24 sept 2013 [cité 23 sept 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/839704/resultatrecherche/68>
- Dong GZ, Kameyama K, Rincken A, Haga T. Ligand binding properties of muscarinic acetylcholine receptor subtypes (m1-m5) expressed in baculovirus-infected insect cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 juill 1995;274(1):378-84.
- Fajnkuchen F, Sarda V, Chaine G. Œil sec. <http://www.em-premium.com/data/traites/op/21-41122/> [Internet]. 6 févr 2008 [cité 30 avr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/69373/resultatrecherche/50>
- Faure C, Audo I. Iatrogénie oculaire des médicaments systémiques. <http://www.em-premium.com/data/traites/tm/tm-58933/> [Internet]. 10 août 2016 [cité 23 sept 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1073137/resultatrecherche/30>
- François H, Mariette X. Atteinte rénale au cours du syndrome de Sjögren. <http://www.em-premium.com/data/traites/nep/18-68843/> [Internet]. 16 mars 2017 [cité 15 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1107536/resultatrecherche/1>
- Gálvez J, Sáiz E, López P, Pina MF, Carrillo A, Nieto A, et al. Évaluation diagnostique et critères de classification du syndrome de Sjögren. <http://www.em-premium.com/data/revues/11698330/v76i1/S1169833008003402/> [Internet]. 12 janv 2009 [cité 8 janv 2017]; Disponible sur: <http://www.em->

premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/198229/resultatrecherche/2

Gondran G, Fauchais A-L, Hachulla E, Lambert M, Ly K-H, Queyrel V, et al. Évolution de l'infiltrat lymphocytaire au sein des glandes salivaires accessoires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif : à propos de 47 patients. <http://www.em-premium.com/data/revues/02488663/v31sS1/S0248866310005771/> [Internet]. 26 mai 2010 [cité 29 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/252829/resultatrecherche/40>

Guern VL, Mouthon L. Syndrome de Gougerot-Sjögren et lymphomes : de la physiopathologie au traitement. <http://www.em-premium.com/data/revues/07554982/v40i12sP1/S0755498211004155/> [Internet]. 12 déc 2011 [cité 8 janv 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/679418/resultatrecherche/211>

Habay T, Pisella P-J. Œil sec. <http://www.em-premium.com/data/traites/op/21-64885/> [Internet]. 9 déc 2014 [cité 23 sept 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/943970/resultatrecherche/13>

Hajri S, Barbouch S, Chermiti M, Harzallah A, Aouadia R, Ben HF, et al. L'atteinte rénale au cours du syndrome de Sjögren primitif : étude comparative. <http://www.em-premium.com/data/revues/17697255/v12i5/S1769725516303509/> [Internet]. 20 sept 2016 [cité 8 janv 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1081039/resultatrecherche/58>

Hammami S, Bennaser M, Arfa S, Klii R, Kechida M, Zrour S, et al. Association une sarcoidose et syndrome de Gougerot Sjogrenest-elle fortuite ? <http://www.em-premium.com/data/revues/11698330/v83sS1/S1169833016306780/> [Internet]. 3 janv 2017 [cité 15 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1100355/resultatrecherche/9>

Hatron P-Y. Syndrome de Gougerot-Sjögren. <http://www.em-premium.com/data/traites/tm/tm-73132/> [Internet]. 7 avr 2016 [cité 23 sept 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1044651/resultatrecherche/20>

Hoang-Xuan T, Hannouche D. Oeil sec. <http://www.em-premium.com/data/traites/mg/tm-17741/> [Internet]. 1998 [cité 29 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/2691/resultatrecherche/3>

Humbert S, Quéllec AL, Gil H, Méaux-Ruault N, Magy-Bertrand N. Différences clinicobiologiques entre les syndromes de Gougerot-Sjögren isolés et ceux associés à d'autres maladies auto-immunes : étude bicentrique de 206 patients. <http://www.em-premium.com/data/revues/02488663/v34sS1/S0248866313003901/> [Internet]. 25 mai 2013 [cité 29 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/811731/resultatrecherche/180>

Jaziri F, Benasr M, Rouached L, Skouri W, Sami T, Abdallah TB, et al. Pneumopathie interstitielle dans le syndrome de Gougerot-Sjögren : caractéristiques cliniques et immunologiques. <http://www.em-premium.com/data/revues/02488663/v37sS1/S0248866316300595/> [Internet]. 26

mai 2016 [cité 18 nov 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1057898/resultatrecherche/1>

Katz P. Exploration des Pathologies des Glandes Salivaires - Dr. Philippe KATZ [Internet]. Institut d'Explorations Fonctionnelles des Glandes Salivaires. 2015 [cité 14 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.glandesalivaires.com/>

Kechida M, Mateur H, Arfa S, Yaakoubi S, Klii R, Hammami S, et al. Manifestations pulmonaires au cours du syndrome de Sjögren. <http://www.em-premium.com/data/revues/02488663/v37sS1/S0248866316300613/> [Internet]. 26 mai 2016 [cité 15 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1057900/resultatrecherche/1>

Labbé A, Brignole-Baudouin F, Baudouin C. Méthodes d'évaluation de la surface oculaire dans les syndromes secs. <http://www.em-premium.com/data/revues/01815512/00300001/76/> [Internet]. 8 mars 2008 [cité 22 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/113389/resultatrecherche/3>

Maalouf T, George J-L. Chirurgie de la sécrétion lacrymale. <http://www.em-premium.com/data/revues/01815512/00280004/427/> [Internet]. 8 mars 2008 [cité 14 mai 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/113002/resultatrecherche/3>

Maalouf T, Trechot P, Raspiller A. Iatrogénicité oculaire des traitements systémiques. <http://www.em-premium.com/data/traites/mg/tm-17760/> [Internet]. 1998 [cité 29 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/2703/resultatrecherche/19>

Mariette X. Les syndromes secs médicamenteux. <http://www.em-premium.com/data/revues/11698330/v0069i04/02003137/> [Internet]. 2002 [cité 26 sept 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/8462/resultatrecherche/6>

Mariette X. Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren. <http://www.em-premium.com/data/revues/02488663/v31sS1/S0248866310001074/> [Internet]. 26 mai 2010 [cité 8 janv 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/252822/resultatrecherche/206>

Martel C, Jauberteau M-O, Vidal E, Fauchais A-L. Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. <http://www.em-premium.com/data/revues/02488663/v35i8/S0248866313011442/> [Internet]. 12 juill 2014 [cité 8 janv 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/908528/resultatrecherche/178>

Mebarki S, Trivalle C. Échelles d'évaluation de l'effet anticholinergique des médicaments. <http://www.em-premium.com/data/revues/16274830/v12i69/S1627483012000499/> [Internet]. 6 juin 2012 [cité 31 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/727500/resultatrecherche/19>

Milin M, Cornec D, Chastaing M, Griner V, Berrouguet S, Nowak E, et al. Le syndrome sec est associé à la fatigue, l'anxiété, la dépression et l'altération de la qualité de

- vie, de façon identique chez les patients atteints ou non de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. <http://www.em-premium.com/data/revues/11698330/v84i4/S1169833017301047/> [Internet]. 4 juill 2017 [cité 27 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1125466/resultatrecherche/33>
- Muselier A, Creuzot-Garcher C. Examen de la sécrétion lacrymale. <http://www.em-premium.com/data/traites/op/21-63262/> [Internet]. 18 avr 2014 [cité 23 sept 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/888849/resultatrecherche/45>
- Muster D. Sialomodulateurs. <http://www.em-premium.com/data/traites/mb/28-51692/> [Internet]. 2009 [cité 29 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1098154/resultatrecherche/5>
- Muster D, Valfrey J, Kuntzmann H. Médicaments psychotropes en stomatologie et en odontologie. <http://www.em-premium.com/data/traites/mb/28-53172/> [Internet]. 2008 [cité 31 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1097962/resultatrecherche/5>
- Nocturne et Mariette. Du syndrome de Gougerot Sjögren aux lymphomes. <http://www.em-premium.com/data/revues/02488663/v37sS1/S024886631630248X/> [Internet]. 26 mai 2016 [cité 6 mars 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1057882/resultatrecherche/1>
- Olver J. Anatomie et physiologie du système lacrymal. <http://www.em-premium.com/data/traites/op/21-44840/> [Internet]. 2006 [cité 29 sept 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/38641>
- ONMEDA, France aufeminin com S 75002 Paris. Le syndrome de Gougerot-Sjögren : les causes [Internet]. [onmeda.fr](http://www.onmeda.fr). 2014 [cité 28 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.onmeda.fr/maladies/syndrome-de-gougerot-les-causes-677-2.html>
- Oprea L, Tiberghien A, Creuzot-Garcher C, Baudouin C. Influence des hormones sur le film lacrymal. <http://www.em-premium.com/data/revues/01815512/00270008/933/> [Internet]. 8 mars 2008 [cité 19 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/112895/resultatrecherche/2>
- Ortholan C, Benezery K, Bensadoun R-J. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : les glandes salivaires. <http://www.em-premium.com/data/revues/12783218/v14i4-5/S1278321810000752/> [Internet]. 3 août 2010 [cité 12 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/261239/resultatrecherche/11>
- Papo T. Conduite à tenir en présence d'un syndrome sec. <http://www.em-premium.com/data/traites/tm/tm-66054/> [Internet]. 12 août 2014 [cité 26 sept 2016]; Disponible sur: zotero://attachment/214/
- Pellat B. Salives et milieu buccal. <http://www.em-premium.com/data/traites/mb/28-53724/> [Internet]. 2 juin 2010 [cité 26 sept 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/251000/resultatrecherche/1>

- Pers J-O, Pottier LL, Devauchelle V, Saraux A, Youinou P. Les lymphocytes B dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. <http://www.em-premium.com/data/revues/02488663/00290012/0800088X/> [Internet]. 26 nov 2008 [cité 8 janv 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/190992/resultatrecherche/223>
- Pisella P-J, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Rapport SFO 2015 - Surface oculaire [Internet]. Rapport SFO 2015 - Surface oculaire. 2015 [cité 30 avr 2017]. Disponible sur: http://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100012.html
- Pointreau Y, Lizée T, Bensadoun R-J, Boisselier P, Racadot S, Thariat J, et al. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers des voies aérodigestives supérieures. Dose de tolérance des tissus sains : glandes salivaires et mandibule. <http://www.em-premium.com/data/revues/12783218/v20i6-7/S1278321816302232/> [Internet]. 21 sept 2016 [cité 12 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1081679/resultatrecherche/8>
- Roguedas-Contios A-M, Brenaut E, Cornec D, Devauchelle V, Misery L. Le dermatologue peut-il suspecter facilement un syndrome de Gougerot-Sjögren ? <http://www.em-premium.com/data/revues/01519638/v142i12sS/S0151963815010017/> [Internet]. 27 nov 2015 [cité 29 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1018905/resultatrecherche/6>
- Rouers M, Dubourg S, Bornert F, Truntzer P, Antoni D, Couchot J, et al. État buccodentaire des patients avant radiothérapie des voies aérodigestives supérieures : analyse prospective de 48 patients. <http://www.em-premium.com/data/revues/12783218/v20i3/S1278321816300415/> [Internet]. 27 mai 2016 [cité 29 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1058250/resultatrecherche/5>
- Saraux A. Approche thérapeutique du syndrome de Gougerot-Sjögren. <http://www.em-premium.com/data/revues/02488663/v31sS1/S0248866310001086/> [Internet]. 26 mai 2010 [cité 8 janv 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/252739/resultatrecherche/115>
- Sellami M, Hachicha I, Jaziri O, Hdiji N, Baklouti S. Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (SGS). <http://www.em-premium.com/data/revues/11698330/00730010/06009987/> [Internet]. 6 déc 2006 [cité 8 janv 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/54999/resultatrecherche/104>
- Sellier S, Courville P, Joly P. Dyspareunie et syndrome de Sjögren. <http://www.em-premium.com/data/revues/01519638/01330001/17/> [Internet]. 26 mars 2008 [cité 29 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/130307/resultatrecherche/2>
- Serrano ÉV, Valim V, Miyamoto ST, Giovelli RA, Paganotti MA, Cadê NV. Transcultural adaptation of the “EULAR Sjögren’s Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)” into Brazilian Portuguese. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*. nov 2013;53(6):483-93.

- Sonigo B. 5/6 Soins des yeux et traitement chez la personne âgée. <http://www.em-premium.com/data/revues/12686034/00140079/45/> [Internet]. 9 oct 2009 [cité 29 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/228240/resultatrecherche/1>
- Tang F, Wang J, Tang Z, Kang M, Deng Q, Yu J. Accuracy of McMonnies Questionnaire as a Screening Tool for Chinese Ophthalmic Outpatients. *PLoS One* [Internet]. 13 avr 2016 [cité 28 mai 2018];11(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4830624/>
- Tarfaoui N, Majzoub S, Nochez Y, Pisella P-J. Pathologies iatrogènes de la cornée et de la conjonctive. <http://www.em-premium.com/data/traites/op/21-44020/> [Internet]. 26 mars 2015 [cité 29 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/964959/resultatrecherche/1>
- Teyeb Z, Ouni AE, Gharbi E, Larbi T, Bouslema K, Hamzaoui S, et al. Atteinte pulmonaire au cours du syndrome de Sjögren : série de vingt-trois patients. <http://www.em-premium.com/data/revues/02488663/v37sS1/S0248866316300625/> [Internet]. 26 mai 2016 [cité 15 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1057899/resultatrecherche/6>
- Thariat J, Racadot S, Pointreau Y, Boisselier P, Grange J-D, Graff P, et al. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers des voies aérodigestives supérieures : dose de tolérance de l'œil et des voies optiques. <http://www.em-premium.com/data/revues/12783218/v20i6-7/S1278321816303560/> [Internet]. 21 sept 2016 [cité 22 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1081682/resultatrecherche/7>
- Toledano I, Graff P, Serre A, Bensadoun R-J, Ortholan C, Calais G, et al. Xérostomie tardive après radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité des cancers des voies aérodigestives supérieures : étude 2004-03 du Groupe oncologie et radiothérapie de la tête et du cou (Gortec). <http://www.em-premium.com/data/revues/12783218/v14i6-7/S1278321810005950/> [Internet]. 24 sept 2010 [cité 22 mars 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/266717/resultatrecherche/102>
- Urbanski G, Mahieu R, Lozac'h P, Fontaine C, Guérin AH, Omarjee L, et al. Caractéristiques de la fatigue au sein d'une population de syndromes de Sjögren. <http://www.em-premium.com/data/revues/02488663/v35sS2/S0248866314009552/> [Internet]. 2 déc 2014 [cité 22 mars 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/942336/resultatrecherche/22>
- Vaede D, Baudouin C, Warnet J-M, Brignole-Baudouin F. Les conservateurs des collyres : vers une prise de conscience de leur toxicité. <http://www.em-premium.com/data/revues/01815512/v33i7/S0181551210002184/> [Internet]. 27 sept 2010 [cité 13 nov 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/266993/resultatrecherche/1>
- Vergez S, Vairel B, Bonneau GD, Astudillo L. Pathologies salivaires médicales. <http://www.em-premium.com/data/traites/or/20-60875/> [Internet]. 23 janv 2014 [cité 23 sept 2016]; Disponible sur: <http://www.em->

premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/866206/resultatrecherche/139

Vidailhet B, Robin O, Polo A, Bravetti P, Mahler P. Salivation. <http://www.em-premium.com/data/traites/mb/28-53353/> [Internet]. 20 nov 2008 [cité 28 sept 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/189306/resultatrecherche/1>

Vidal. VIDAL - AEQUASYAL spray buccal [Internet]. AEQUASYAL SPRAY BUCCAL. [cité 29 mai 2018a]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/parapharmacie/72496/aequasyal_spray_buccal/aequasyal_spray_buccal/

Vidal. VIDAL - ARTISIAL sol p pulv endobucc - Indications [Internet]. ARTISIAL SOL P PULV ENDOBUCC. [cité 29 mai 2018b]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/artisial-1476-indications.htm>

Vidal. VIDAL - BISOLVON 8 mg cp - Indications [Internet]. BISOLVON 8 MG CP. [cité 31 mai 2018c]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/bisolvon-74482-indications.htm>

Vidal. VIDAL - Ciclosporine [Internet]. CICLOSPORINE. [cité 31 mai 2018d]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/4024/ciclosporine/>

Vidal. VIDAL - GC DRY MOUTH gel citron [Internet]. GC DRY MOUTH GEL CITRON. [cité 31 mai 2018e]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/parapharmacie/95518/gc_dry_mouth_gel_citron/gc_dry_mouth_gel_citron/

Vidal. VIDAL - GENESERINE 3 sol buv - Fiche abrégée [Internet]. GENESERINE 3 SOL BUV. [cité 31 mai 2018f]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/geneserine_3-7409.htm

Vidal. VIDAL - GUM HYDRAL gel humectant bouche sèche [Internet]. GUM HYDRAL GEL HUMECTANT BOUCHE SÈCHE. [cité 31 mai 2018g]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/parapharmacie/147298/gum_hydral_gel_humectant_bouche_seche/gum_hydral_gel_humectant_bouche_seche/

Vidal. VIDAL - IKERVIS 1 mg/ml collyre émuls en récipient unidose - Synthèse [Internet]. IKERVIS 1 MG/ML COLLYRE ÉMULS EN RÉCIPIENT UNIDOSE. [cité 31 mai 2018h]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/ikervis-154665.htm>

Vidal. VIDAL - SULFARLEM S 25 mg cp enr - Indications [Internet]. SULFARLEM S 25 MG CP ENR. [cité 31 mai 2018i]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/sulfarlem_s-15711-indications.htm

Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag.* 22 déc 2014;11:45-51.

Warcoïn E, Clouzeau C, Brignole-Baudouin F, Baudouin C. Hyperosmolarité : effets intracellulaires et implication dans la sécheresse oculaire. <http://www.em-premium.com/data/revues/01815512/v39i7/S0181551216301693/> [Internet]. 14

sept 2016 [cité 29 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1079763/resultatrecherche/1>

Weglinski L, Manceau P, Thomas-Pohl M, Breton FL, Amarenco G. Évaluation prospective de l'impact des anticholinergiques sur la sécheresse buccale et oculaire chez 35 patients atteints de sclérose en plaque avec hyperactivité vésicale neurogène. <http://www.em-premium.com/data/revues/11667087/unassign/S1166708716306613/> [Internet]. 8 déc 2016 [cité 22 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1097579/resultatrecherche/3>

Youinou P, Pers J-O. Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif : une actualisation. <http://www.em-premium.com/data/revues/11698330/v83i3/S1169833016000521/> [Internet]. 10 mai 2016 [cité 8 janv 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.ezproxy.normandie-univ.fr/article/1054848/resultatrecherche/7>

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



VALLOIS Eva

Les syndromes secs : cas particuliers du syndrome de Gougerot-Sjögren, iatrogénie et conseil à l'officine.

Th. D. Pharm., Rouen, 2018, 107 p.

RESUME

Les sécheresses oculaire et buccale sont des symptômes rencontrés fréquemment dans la population générale.

Parmi les étiologies du syndrome sec, sont retrouvées certaines pathologies, des situations physiologique (stress, vieillissement...), la iatrogénie, des facteurs environnementaux...

Du fait des symptômes pouvant être douloureux et invalidants pour le patient, le pharmacien d'officine doit être en mesure d'orienter et conseiller le patient.

Le pharmacien joue un rôle dans l'analyse des ordonnances pour mettre en évidence une origine iatrogène ou même des interactions médicamenteuses (type association de molécules anticholinergiques).

MOTS CLES : Syndrome sec – Xérostomie – Xérophtalmie – Syndrome de Gougerot-Sjögren – iatrogénie.

JURY

Président : Mr VAUGEOIS Jean-Marie, Professeur de Pharmacologie.

Membres : Mr GARGALA Gilles, MCU-PH (HDR) de Parasitologie.

Mme BARJONNET Valérie, Docteur en Pharmacie.

DATE DE SOUTENANCE : 5 Juillet 2018