

SYNDROME DE GOUGEROT SJÖGREN (SGS) PRIMITIF : CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET IMMUNOLOGIQUES D'UNE COHORTE DE 155 PATIENTS.

A. Boudjelida, A. Berrah.
Médecine interne CHU BAB EL OUED

Résumé :

Objectif : Décrire le profil épidémiologique, clinique, immunologique et évolutif des syndromes de Gougerot-Sjögren primitifs vus en médecine interne.

Patients et méthodes : Etude prospective d'une cohorte de 155 patients, le diagnostic a été fait à partir des nouveaux critères du SGS (critères européens révisés).

Résultats :

SGS primitif : 155 patients (140 femmes et 15 hommes: sex ratio : 9/1) âge moyen = 48.8 .délai diagnostic=76 mois, extrêmes (3-420 mois) ; la durée d'évolution du SGS =34 mois (3-180 mois); la durée du suivi en moyenne=42 mois, extrêmes (1-72 mois). Le syndrome sec reste isolé dans 16 % des cas. Le nombre moyen de manifestations systémiques est de 2.1 (+/- 1.6) : (phénomène de Raynaud 42%, atteintes articulaires 48%; neurologiques 39%, cutanées 21%, pulmonaires 26%,rénales13%, affections thyroïdiennes 20%.

Une hypergammaglobulinémie 61%, des facteurs rhumatoïdes 58%, des FAN de spécificité anti-SSA et anti-SSB sont mis en évidence dans respectivement 73%, 58% et 38% des cas. Au moins une nouvelle manifestation systémique apparaît dans le suivi dans 46% des cas. Six patients (4%) patients développent un lymphome.

Mots clés : Syndrome de gougerot sjogren primitif, xérostomie, xérophtalmie, manifestations systémiques,anticorps anti SSA, anti SSB , hypergammaglobulinémie, biopsie des glandes salivaires accessoires, cryoglobuline, lymphome.

Summary:

Objective : To describe the epidemiological, clinical, immunological and evolutionary primary sjogren syndrome seen in internal medicine.

Patients and methods : Prospective study of a cohort of 155 patients, the diagnosis was made based on the new criteria SGS (revised European criteria).

Results:

SGS primitive: 155 patients (140 women and 15 men: sex ratio: 9/1) mean age = 48.8. Diagnostic delay = 76 months, range (3-420 months), disease duration of 34 months SGS = (3 -180 months) follow-up time average = 42 months, range (1-72 months). Sicca syndrome remains isolated in 16% of cases. The average number of systemic manifestations is 2.1 (+ / - 1.6) (42% Raynaud's phenomenon, joint damage 48% 39% neurological, skin 21%, lung 26%, rénales13%, thyroid 20%. hypergammaglobulinemia 61% , 58% of rheumatoid factors, FAN specificity of anti-SSA and anti-SSB are highlighted in respectively 73%, 58% and 38% of cases. at least one new systemic manifestation appears in monitoring in 46% of cases. Six patients (4%) patients developed lymphoma.

Keywords : Primary Sjogren Syndrome, xerostomia, xerophthalmia, systemic manifestations, anti SSA and anti SSB, hypergammaglobulinemia, biopsy of salivary glands, cryoglobulinemia, lymphoma.

INTRODUCTION :

Le syndrome de Gougerot Sjögren (SGS), maintenant appelé dans l'ensemble de la littérature syndrome de Sjögren, est une affection auto-immune fréquente, puisqu'elle toucherait approximativement 0.5 à 1% de la population féminine, et serait la deuxième maladie auto-immune après la polyarthrite rhumatoïde (1, 2,3).

Elle est caractérisée par une infiltration lymphocytaire progressive des glandes exocrines réalisant une épithélite auto-immune (5) qui touche particulièrement les glandes salivaires et lacrymales à l'origine d'une xérostomie et d'une xérophtalmie.

Le spectre de la maladie s'étend d'une maladie auto-immune spécifique d'organe à un processus systémique avec des manifestations extraglandulaires diverses (5, 6, 7). Le SGS constitue un modèle physiopathologique d'évolution par étapes d'une prolifération lymphocytaire polyclonale bénigne vers une prolifération monoclonale maligne (8). Le pronostic du SGS est dominé par le risque de transformation lymphomateuse qui est 40 fois plus élevée par rapport à la population générale.

Patients et méthodes

Etude prospective, descriptive sur 05 années (Janvier 2003 à Décembre 2008).

Critères d'inclusion :

SGS répondant aux critères européens révisés de 2002 (9) (tableau 1). Tous les patients inclus présentaient au moins 4 des 6 critères.

Critères d'exclusion :

sarcoïdose, hépatite virale C (HVC), syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), lymphome préexistant, irradiation céphalique, maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), prise de médicaments anticholinergiques.

Protocole d'étude

Tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique complet avec des données épidémiologiques et cliniques : Une étude des manifestations glandulaires : Xérostomie, avec pratique systématique du test au sucre. Xérophtalmie, avec la pratique systématique d'un test de Shirmer complété par des colorations vitales (Rose Bengale ou Vert de lissamine). La recherche d'un gonflement parotidien ancien ou récent. Un examen somatique complet à la recherche de manifestations extra glandulaires : cutanées, articulaires, pulmonaires, cardiaques, rénales, digestives, neurologiques, lympho-ganglionnaires. Un bilan immunologique exhaustif avec recherche et titration des : Facteurs rhumatoïdes, facteurs anti nucléaires (FAN), Anticorps antiSS-A et SS-B, Anti thyroglobulines et anti peroxydases. Les fractions du complément : (C3 et C4 et CH50). ACC, APL, Cryoglobulinémie, β 2 microglobuline. Pratique d'une biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) avec analyse histologique selon classification de Chisholm et Mason

Analyse statistique.

L'analyse statistique fera appel aux calculs des moyennes, aux comparaisons de moyennes, au test Khi 2 (Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative). T de student, Fisher, Pearson, Spearman, Welch et aux analyses uni ou multi variées. Logiciel employé : SPSS 10.0.

RÉSULTATS :

L'étude porte sur 155 patients présentant un SGS primitif (SGSP) : Les patients sont généralement de sexe féminin : 140 femmes (90,3%) et 15 hommes (9,7%). Sex-ratio : 9,3. L'âge moyen au diagnostic est de 48.8 ans avec extrêmes allant de 23 à 85 ans, on note un pic de fréquence entre 45 et 65 ans ($n = 94$). Le délai moyen diagnostic par rapport au début de la symptomatologie est estimé à 76 mois (6.3 ans) avec des extrêmes allant de 3 à 420 mois. La durée moyenne d'évolution du SGSP est de (34 mois), les extrêmes (3-180 mois). Des antécédents familiaux de maladies dysimmunitaires sont retrouvés chez 37 patients (18%). Trois cas de Sjogren primitif multiplex familiaux sont identifiés. Le syndrome sec orculo-buccal; symptôme cardinal de la maladie représente le mode de révélation le plus fréquent du SGS dans notre série : 34% des cas ($n = 70$). Une manifestation systémique révèle le SGS dans 31% des cas ($n = 64$). Tous les patients présentent un SGS selon les critères de classification européenne révisée de 2002. Dans 48% des cas ($n = 98$), seuls 4 des 6 critères sont présents. Quarante-neuf patients (24%) présentent l'ensemble des critères. La xérophtalmie subjective est rapportée chez 138 patients (89%) et la xérostomie subjective chez 140 patients (90%). Une tuméfaction des glandes salivaires est présente dans 34 cas (22%) (Parotidiennes $n = 30$, sous maxillaires $n = 4$).

Tableau 1 : Critères de classification européens (Vitali C,1993)

Symptômes oculaires Oui à ≥ 1 des conditions ci-contre	Avoir tous les jours des yeux secs pendant plus de 3 mois Sensation récurrente de sable ou de gravier dans les yeux Instillation de larmes artificielles plus de 3x/jour
Symptômes oraux Oui à ≥ 1 des conditions ci-contre	Avoir une impression de bouche sèche depuis plus de 3 mois Gonflement récurrent ou persistant des glandes salivaires à l'âge adulte Boire fréquemment pour aider à avaler la nourriture sèche.
Symptômes oculaires ≥ 1 des conditions ci-contre	Test de Schirmer pathologique (≤ 5 min /5min) Coloration au rose Bengale pathologique (≥ 4 au score de van Bijsterveld > 4)
Atteinte des glandes salivaires ≥ 1 des conditions ci-contre	Scintigraphie parotidienne anormale Sialographie parotidienne anormale Sialométrie non stimulé (≤ 1.5 ml/15min)
Critères histologiques	Score focal $\geq b$ sur la biopsie d'une glande salivaire accessoire
Auto-anticorps ≥ 1 valeurs ci-contre	Anti-SSa/Ro ou anti-SSB/La positif(s) Anticorps anti-nucléaires positif Facteur rhumatoïde positif

L'atteinte salivaire objective a été recherchée chez tous nos patients par un test au sucre, positif chez 141 (91%) des cas. Une scintigraphie salivaire a été pratiquée chez 75 patients, confirmant l'hyposalie dans 82 % des cas. Un test de Shirmer est pratiqué chez 150 patients, était positif chez 127 patients (82%) ; et les colorations vitales ont objectivées une kerato-conjonctivite ponctuée chez 50 patients (32%). Une biopsie des glandes salivaires réalisée chez tous les SGSP, le focus score est supérieur ou égal à un dans 92% des cas (n=141), dans 98 cas le score de Chisholm était égal à 3, et dans 43 cas égal à 4. La sécheresse génitale xérose compliquée de prurit est retrouvée chez 45 patients (29%) des cas. Quarante-six patientes (30%) souffrent de sécheresse vaginale et 35 (76%) d'entre elles rapportent la notion de dyspareunie. Les manifestations extra glandulaires (tableau 2), sont dominées par les atteintes articulaires retrouvées chez soixante-quinze patients (48%); le plus souvent polyarticulaire et périphérique sous forme de polyarthralgies d'horaires inflammatoires.

Le phénomène de Raynaud est retrouvé chez 65 patients (42%) généralement peu sévère, sans nécrose digitale. Les atteintes cutanées les plus fréquemment retrouvées sont les purpuras vasculaires sur cryoglobulinémie (n= 10), les livédos (n=11), et les vascularites urticariennes (n=3).

Les manifestations pulmonaires concernent 41 patients (26%) ; dominées par les pneumopathies interstitielles chroniques diffuses 6% (n=10) ; la fibrose pulmonaire chez 9 patients ; la bronchiolite chez 5 patients ; la dilatation des bronches (DDB) chez 3 patients, et un cas de lymphome de MALT à localisation pulmonaire est colligé. Dix-neuf patients (12%) présentent des adénopathies, en général cervicales diffuses (n=8). Dans 3 cas les adénopathies superficielles sont associées à des adénopathies médiastinales et dans 2 cas à des adénopathies abdominales. Quatre patients ont présenté un pseudo lymphome caractérisé par des adénopathies superficielles diffuses associées à des adénopathies profondes. Une splénomégalie : est présente chez 11 patients. L'évolution du SGS primitif s'est compliquée d'un lymphome non hodgkinien (LNH) chez 6 patients (4%), en moyenne 56.4 mois après le diagnostic (extrêmes 2-156 mois). 4 lymphomes sont de type lympho-plasmocytaire (localisation : parotidienne, n=1, cervicale : jugulo-carotidienne et sus claviculaire, diffus (n=3). Un lymphome extra-glandulaire de la zone marginale de MALT (localisation pulmonaire), et un lymphome splénique à petites cellules.

Les complications neurologiques ont concerné 61 patients (39%). Elles constituent le mode de révélation du SGS primitif dans 10 cas (15%). Quarante patients (26%) souffrent de complications neurologiques périphériques et

21 de complications centrales (14%). Le tableau (3) détaille les manifestations neurologiques. Les manifestations rénales ont concerné 21 patients (13%) essentiellement atteintes tubulo-interstitielles ayant concernées 16 patients (10%). Les atteintes glomérulaires ont concerné 4 patients (2%). Un cas de cystite interstitielle est à révélation par des signes urinaires à type d'impériosité, dysurie et douleurs pelviennes. Les atteintes cardiaques ont concerné huit patients sur 155 (5%) ; la péricardite (petite abondance n=4, moyenne abondance n=2, et grande abondance avec signes de tamponnade n=2) étant l'atteinte cardiaque exclusive. Les thyroïdites d'Hachimoto : sont retrouvées dans 20% des cas. Les anomalies biologiques retrouvées (tableau 4) : facteurs anti-nucléaires sont isolés chez 113 patients (73%). Les anticorps anti-SSa sont présents chez 90 patients (58%). Les anticorps anti-SSb sont généralement associés aux anti-SSa, sont isolés chez 60 patients (38 %). Les facteurs rhumatoïdes sont isolés chez 90 patients (58%).

Une hypergammaglobulinémie est présente chez 95 patients (61%). Une cryoglobulinémie est isolée chez 44 patients (28%) ; symptomatique chez 41 patients (93%). Les anticoagulants circulants et/ou anticardiolipines sont isolés chez 26 patients (17%). Les leucopénies sont présentes au cours du suivi chez 17% des patients (n=26), les lymphopénies et les neutropénies chez 9% (n=14) et 5% (n=8). Les thrombopénies chez 15% (n=23). Les anémies de type inflammatoire sont fréquentes au décours du suivi (n=50, 32%). Une Gammopathie monoclonale est retrouvée chez 5 patients (3%). Une Hypocomplémentémie C3, C4 est constatée au cours de l'évolution chez 19 patients de la série (24%).

DISCUSSION :

Le profil général épidémiologique de nos patients (âge moyen : 48.8 et sex-ratio : 9/1) est comparable à celui retrouvé dans les grandes séries publiées ; on notera néanmoins que deux pics d'âge sont habituellement rapportés : l'un à 20-30 ans (10,11) absent dans notre série, et l'autre péri- ménopausique, retrouvé dans ce travail. D'autre part, le délai diagnostique de 76 mois retrouvé dans notre série et aussi en accord avec celui publié par les plus grandes séries de la littérature (6, 7, 11), démontrant la difficulté pour poser un diagnostic précoce dans cette affection. La fréquence globale des atteintes systémiques est diversement appréciée dans la littérature, selon qu'elles soient recherchées ou non systématiquement. La prévalence de différentes manifestations systémiques observées dans notre série comparée à celles des récentes séries de la littérature, est indiquée dans le tableau (5).

Tableau 2 : Les manifestations extra glandulaires de la cohorte

Manifestation extra-glandulaire	Au diagnostic		A l'issu du suivi (42 mois)	
	n	%	n	%
Phénomène de Raynaud	43	28	65	42
Manifestations articulaires	65	42	75	48
Manifestations cutanées (xérose exclue)	23	15	33	21
Manifestations neurologiques	20	13	61	39
Manifestations pulmonaires	13	8	41	26
Manifestations rénales	6	4	20	13
Adénopathies palpables périphériques	13	8	34	22
Manifestations musculaires	42	27	46	30
Manifestations neuro-psychiatriques	25	16	28	18
Manifestations digestives	23	15	31	20
Nombre de manifestations systémiques (moyenne et écart type)	1.4 +/-1.2		2.1 +/-1.6	

Tableau 3 : détail des manifestations neurologiques périphériques et centrales de la cohorte

Manifestations neurologiques périphériques	Effectif (n)	%
Polyneuropathies sensitivo-motrices axonales	18	45
Associées à une cryoglobulinémie	7	17
Sans cryoglobulinémie	11	28
Neuropathies sensitives	6	15
Multinévrite	4	10
Associée à une cryoglobulinémie	1	2
Sans cryoglobulinémie	3	8
Canal carpien	5	12
Atteinte du V	3	7
Atteinte du VIII	2	5
Atteinte du III	1	2
Atteinte du VII	1	2
Manifestations neurologiques centrales	21 patients	14%
Atteintes locales ou multifocales	n=16	10%
Accidents vasculaires cérébraux	3	
Pseudo-SEP cérébrale	4	
Myélites aiguës ou myélopathies chroniques	3	
Neuropathie optique rétrobulbaire	1	
Syndrome cérébelleux	1	
Syndrome thalamique	1	
Atteinte du motoneurone (SLA)	2	
Pseudo méningiome	1	
Atteintes diffuses	n= 5	3%
Meningoencephalites	2	
Troubles cognitifs sévères	1	
Comitialité	2	

Tableau 4 : Anomalies biologiques de la cohorte

Paramètre biologique	Effectif (n)	%
Facteur anti-nucléaire	113	73
Ro-SS-A	90	58
La-SS-B	60	38
Hypergammaglobulinémie	95	61
Facteur rhumatoïde	90	58
Cryoglobulinémie	44	28
Gammapathie monoclonale	5	3
Leucopénie	26	17
Lymphopénie	14	9
Neutropénie	8	5
Thrombopénie	23	15
Anémie inflammatoire	50	32
Anémie hémolytique	1	<1
Hypocomplémentémie c33cCcccCC3,C	19	24
Antiphospholipides	26	17
Hyperβ2microglobulinémie		

Le syndrome sec ne reste ainsi isolé que chez 16% de nos patients; et chez 38% l'atteinte est pluri-viscérale (au moins 3 organes), démontrant le caractère multi systémique de cette affection.

Le diagnostic est parfois difficile, notamment lorsque les premières manifestations sont extra-glandulaires, ce qui dans notre expérience est le cas dans plus de la moitié des cas. Les modes de révélation du SGS sont ainsi très divers. Notre étude confirme que le nombre moyen de manifestations systémiques double au cours du suivi (1.4 à 2.1). On note la fréquence des antécédents familiaux de maladies dysimmunitaires chez (18%) de nos patients ; se traduisant par l'existence des formes familiales de SGS comme déjà signalé dans la littérature, Pertovaara (5) faisait état de 12 cas sur trois générations. Notre série regroupe principalement 3 cas de SGS multiplex familiaux. Par ailleurs on retrouve essentiellement chez les parents de premier degré des maladies ou symptômes appartenant à la même constellation pathologique dysimmunitaire.

Concernant les atteintes glandulaires sont comparables à celles de la littérature, et l'absence du syndrome sec ne doit pas faire récuser le diagnostic de SGSP, et il faut savoir l'évoquer devant des manifestations extra-glandulaires (7). Les tuméfactions des glandes salivaires, généralement douloureuses et bilatérales d'évolution chronique ou au contraire par poussées successives, surviennent dans notre série, comme dans la littérature, dans 20 à 50% des cas (7,11, 12). Une parotidomégalie particulièrement volumineuse et nodulaire doit faire craindre une transformation lymphomateuse (13), nous en rapportons un cas dans notre étude.

Les tuméfactions sont dans notre série un témoin de l'évolutivité de la maladie : les patients présentent plus de manifestations extra-glandulaires et un risque accru de lymphome. Les atteintes articulaires représentent, dans notre série, comme dans la littérature, les manifestations cliniques extra-glandulaires les plus fréquentes car présentes chez 40% à 90% des patients (7,14, 15,16). Elles peuvent révéler le SGS dans près de 40% des cas (14, 16).

Elles touchent habituellement de manière symétrique les articulations périphériques et dans notre expérience sont associées à une arthrite fluxionnaire dans 18% des cas, fréquence peu rapportée dans la littérature (14). L'arthrite est généralement non érosive et non déformante. Les myalgies sont retrouvées avec des fréquences variables dans les séries. Selon Lindvall (40) 44% des patients souffrent de myalgies dont plus de la moitié réunissent les critères de L'ACR pour la fibromyalgie. Ostuni (17) dans une étude italienne récente retrouve 22% de fibromyalgie parmi ces 100 patients atteints de SGSP. Dans notre travail nous avons retrouvés 41 % de myalgies et 9% de fibromyalgie selon les critères de l'ACR 1990. Le phénomène de Raynaud. Généralement peu sévère, était observé chez 42% de nos patients (chiffre

comparable à ceux de la littérature), jamais compliqué de troubles trophiques. Comme dans la littérature (18, 19), le phénomène de Raynaud est un témoin de la diffusion systémique de la maladie, et sa présence lors du diagnostic double le risque d'apparition d'une nouvelle manifestation systémique. Les lésions cutanées décrites dans notre série (purpura, livédo, ulcération, urticaire) sont en effet essentiellement en rapport avec une vascularite et compliquent l'évolution de la maladie dans 21% des cas. Cette prévalence est globalement comparable aux données de la littérature (7, 19).

Les atteintes pulmonaires sont souvent méconnues car polymorphes dans leur présentation clinique. La prévalence de l'atteinte pulmonaire au cours du SGSP varie considérablement d'une étude à l'autre, notamment en raison des moyens mis en œuvre afin de détecter les atteintes infra-cliniques (20). La fréquence des manifestations pulmonaires dans notre série est de 26 % probablement sous-estimée à cause du caractère non systématique de certains examens para cliniques (exploration fonctionnelle respiratoire et scanner thoracique). A côté de la trachéobronchite sèche (n=7), le parenchyme pulmonaire peut également être concerné par la maladie : les pneumopathies interstitielles chroniques, parfois asymptomatiques, sont dans notre expérience présente au cours du suivi dans 10 cas. L'atteinte interstitielle peut constituer le mode de révélation de la maladie. L'évolution des atteintes interstitielles est mal connue, certaines restant stables au cours du temps, d'autre évoluant vers l'aggravation et la fibrose (n=9 dans notre étude). Le traitement des formes graves est mal codifié.

La prévalence des atteintes neurologiques est diversement appréciée dans la littérature puisque survenant dans 8 à 70% des cas (7, 21, 22,23). Elles sont respectivement dans notre cohorte de 32% et 14%. Cette discordance est probablement multifactorielle, pouvant être expliquée par le mode de recrutement (service de neurologie), l'utilisation de critères d'inclusion différents ou la réalisation ou non d'examens complémentaires systématiques (EMG, IRM,...). La plus grande étude récente de la littérature est la série de l'équipe de Ramos-Casals portant sur les manifestations cliniques et biologiques de 400 patients et dans laquelle des signes neurologiques sont retrouvés dans 9% des cas (7). Les atteintes neurologiques révèlent dans notre expérience le SGS dans 10% des cas. Elles sont très polymorphes : poly neuropathies sensitivomotrices axonales (12%), neuropathies sensitives, (4%), atteintes des nerfs crâniens (5%), accidents vasculaires cérébraux (2%), pseudo SEP cérébrale (3%), myélopathies (2%), neuropathie optique rétrobulbaire (n=1), méningo-encéphalites (n=2), troubles cognitifs sévères (n=1).

Ces tableaux cliniques rapportés dans notre série, sont classiques et conformes aux données de la littérature rapportées dans les mises au point récentes de De Sèze (22) et Soliotis (23). Signalons que dans un cas de méningo-encéphalite le syndrome sec orculo buccal est apparu six ans après. D'autres tableaux neurologiques plus rares (quelques cas colligés dans la littérature) révélant le SGS ont été répertoriés dans notre étude : atteinte du motoneurone avec tableau de SLA (n=2). La néphropathie interstitielle du SGSP est la conséquence d'une infiltration lymphocytaire de l'interstitium rénal ; l'expression la plus fréquente est, dans notre expérience et dans la littérature (24), une acidose tubulaire distale souvent latente. La prévalence de cette néphropathie varie considérablement d'une étude à l'autre (entre 3 et 48%), notamment en raison des moyens mis en œuvre afin de détecter les atteintes infra-cliniques (7,24). Les atteintes interstitielles avec tubulopathie concernent 17 patients (11%) de notre série, dépistés par des urines alcalines aux bandelettes urinaires systématiques, mais parfois à l'occasion de complications tel qu'une hypokaliémie (n=3), de néphrocalcinose (n=3), diabète insipide néphrologique (n=1) et parfois d'une insuffisance rénale (n=2). Les glomérulopathies sont rares dans notre série, liées parfois à une cryoglobuline et peuvent être révélatrices d'un lymphome. L'atteinte glomérulaire n'est jamais isolée et nous semble, comme le rapporte Goules (24), grave car menaçant le pronostic vital. Les cytopénies sont rarement cliniquement inquiétantes, sont fréquentes et peuvent être révélatrices du SGS (30% dans notre étude). Les leucopénies sont rapportées dans 17% des cas et les thrombopénies dans 13 % des cas dans les principales séries (25). Ces cytopénies sont, dans notre expérience, rarement symptomatiques. Les anémies hémolytiques autoimmunes (AHAI) à test de Coombs sont fréquentes dans l'étude de Ramos Casals (25) mais plus rares dans notre étude : 2 AHA et 23 AHA dans la série de Ramos Casals. Nous insisterons aussi sur la fréquence des tests coombs positifs sans anémie hémolytique dans la littérature (26). Les anti-phospholipides sont également fréquents dans notre cohorte, sont responsables de thromboses profondes (n=2) et d'avortement répétitif (n=1) en présence d'un anticoagulant circulant ; alors que chez les 20 patients avec anticardiolipines aucun accident thrombotique ou abortif n'a été répertorié, cette constatation est en accord avec les données de la littérature (39).

Les syndromes myélodysplasiques peuvent compliquer l'évolution du SGSP sont notés dans 3 cas dans cette étude, quelques cas dans la littérature sont rapportés, démontrant les liens solides de cette affection avec la dysmyélopoïèse (27).

La fréquence des lymphomes dans notre série est de 4 %, alors que dans la littérature sa fréquence varie entre 1 et 10% (5, 28,34). Elle est en réalité, selon Theander (28) intimement liée à la durée du suivi : elle augmente avec la durée d'évolution du SGS, passant de 6.4 % pendant les 5 premières années, à 11.1 % entre six et dix ans, et 20.8% après 10 à 15 ans. Seule une étude prospective a analysé l'incidence du lymphome en l'estimant à 5 % pour un suivi de 5 ans (29). Le risque relatif de lymphome au cours du SGSP est ainsi 40 fois plus important que chez les sujets contrôles appariés par l'âge (28). Les lymphomes non hodgkinien sont le plus souvent des lymphomes de bas grade de la zone marginale. Ainsi dans cette même étude, Royer (36) dénombrent : 12 lymphomes B de la zone marginale dont neuf lymphomes extra-ganglionnaires du MALT et trois lymphomes ganglionnaires ; quatre lymphomes B diffus à grandes cellules.

Contrairement à Royer et al, mais comme dans l'étude de Theander (28), nous rapportons moins de lymphomes extra nodaux de faible grade de malignité : seul 2 des 6 lymphomes sont, dans notre expérience, des lymphomes extra glandulaires de la zone marginale de MALT (localisation glandes salivaires, et pulmonaire). Les 4 autres lymphomes de notre étude sont de localisation (ganglionnaire: lymphome à grandes cellules n=3 ; splénique à petites cellules : n=1). Les atteintes cardiaques sont dominées par les péricardites présentes chez 2% de nos patients, cette atteinte est certainement peu fréquente et la survenue d'une péricardite ou de toute autre atteinte cardiaque n'étant tout simplement pas mentionnée dans les autres grandes séries publiées (5,7). Signalons parfois la gravité du tableau clinique de ces péricardites qui nécessitant un geste de drainage en cas de tamponnade (nous rapportons deux cas). Les atteintes thyroïdiennes auto-immunes sont fréquentes dans cette étude puisque retrouvés dans 20%; à type essentiellement de thyroïdite d'Hashimoto. Ces résultats rejoignent ceux des grandes séries de la littérature publiées notamment celle de Ramos Casals, et d'Arbonne (30,31) où ils trouvent 36% et 30% d'affections thyroïdiennes chez leurs patients atteints de SGSP.

Le profil immunologique est globalement comparable aux autres études (5, 7, 32). Les différences proviennent certainement des critères de diagnostic utilisés et des différences de méthodologie pour la recherche des anticorps. Seuls 10 % de nos patients n'ont ni anticorps anti-nucléaire, ni facteur rhumatoïde, ni hypergammaglobulinémie, ce sous-groupe immunonégatif se caractérise par une fréquence basse des manifestations extra glandulaires en accord avec l'étude de Garcia Carasso (7).

Au cours du suivi, les profils immunologiques sanguins changent peu (7,32): les facteurs anti-nucléaires, les facteurs rhumatoïdes, l'hypergammaglobulinémie, la cryoglobulinémie apparaissent au cours du suivi chez respectivement 14 (12%), 12 (13%), 15 (16 %) et 27 (61%) des patients. Notre étude souligne le sur risque de lymphome chez les patients qui présentent un SGS tardivement. Ramos-Casals(7) rapporte par contre dans une étude portant sur 13 patients de moins de 35 ans issus d'une cohorte de 144 patients un sur risque de lymphome chez les patients jeunes (23% vs 4%, p 0.02). A la lumière de nos résultats et des données de la littérature, les patients présentant des tuméfactions sévères des glandes salivaires, une vascularite, une lymphopénie T CD4+, une hypocomplémentémie et/ou une cryoglobulinémie sont des patients à haut risque de développer des manifestations systémiques graves et de lymphome ; ils pourraient être à considérer comme des candidats aux nouveaux traitements immunomodulateurs dirigés contre les lymphocytes B (rituximab, epratuzumab ou belimumab). L'intérêt du rituximab est par ailleurs établi en ce qui concerne les vascularites sur cryoglobulinémie (37).

Par ailleurs à l'état actuel des choses, nous insisterons sur le traitement local du syndrome sec qui peut être source du mal vécu du patient atteint de SGS et parfois à l'origine de complications gravissimes à type de cécité par lésions cornéennes.

Les traitements symptomatiques systémiques du syndrome sec font défaut dans notre pays ; et notre étude confirme le manque d'efficacité de certains médicaments classiques (Sulfarlem®, brohmexine).

CONCLUSION :

Au terme de notre étude et des données de la littérature, on peut conclure que le SGS est une maladie auto-immune systémique qui touche en général la femme de la cinquantaine et qui se caractérise par un retard diagnostique manifeste. La présence d'une xérostomie, d'une xérophtalmie, des facteurs anti-nucléaires (FAN), des anti-Ro/SS-A et du facteur rhumatoïde (FR) sont les caractéristiques les plus fréquentes. Nous notons que plusieurs autres manifestations non incluses dans les critères européens révisés comme l'atteinte articulaire (48%), le phénomène du Raynaud (42%), la thyroïdite auto-immune (11%), la vascularite cutanée (21%) et l'hypocomplémentémie (24%), l'hypergammaglobulinémie (61%) étaient fréquemment retrouvés.

Un des aspects les plus importants à relever dans notre étude est le nombre élevé des modes de présentation du SGS, qui est loin d'être univoque.

Les anti-malariques de synthèse qui aurait obtenu jusqu'à 70 p.100 de résultats favorables dans la cohorte de Kruize(38), ont été aussi efficaces dans notre étude sur les manifestations musculo-squelettiques ; et ils sont recommandés chez les patients ayant un taux élevé d'immunoglobuline (38) ; (dans notre étude le taux de gammaglobulines a chuté de 38% chez 50 patients sous Plaquenil). Les corticoïdes ont été utilisés essentiellement dans les localisations viscérales de la maladie.

Les complications menaçantes (vascularites, thrombopénie, agranulocytose, atteinte du SNC, etc.) réagissent bien aux corticoïdes utilisés en bolus. L'acidose tubulaire rénale s'améliore bien sous corticothérapie, en revanche les résultats sont inconstants dans les atteintes glomérulaires. L'atteinte pulmonaire paraît dans notre étude sensible aux corticoïdes ; Par ailleurs l'effet des corticoïdes semble bien limité vis-à-vis du syndrome sec oculobuccal et des neuropathies périphériques. Les immunosuppresseurs sont utilisés avec modération dans cette affection à potentiel oncogène élevé, ils ont été réservés dans cette étude aux formes graves et menaçantes pour le pronostic vital rebelles aux corticoïdes (atteintes SNC, atteintes glomérulaires), cependant l'utilisation du méthotrexate et de leflunomide semble efficace sur les atteintes articulaires résistantes aux anti-malariques. Les biothérapies (Rituximab) pourraient être considérées comme arme thérapeutique de choix dans les atteintes extra-glandulaires.

Cliniquement, deux modèles d'expression de la maladie peuvent être individualisés : un sous-groupe de patients avec une maladie limitée à l'atteinte glandulaire et avec une fréquence faible d'anomalies immunologiques et de manifestations extra-glandulaires ; deuxièmement, un sous-groupe de patients ayant des atteintes systémiques au-delà du syndrome sec avec une présence plus élevée d'anomalies immunologiques.

L'approche du syndrome sec doit être pluridisciplinaire impliquant des spécialités médicales diverses (rhumatologie, médecine interne ; stomatologie, dermatologie, psychiatrie, gynécologie, ophtalmologie...), qui doivent collaborer ensemble dans la prise en charge des patients. Une surveillance rigoureuse est de mise du fait du risque d'apparition de lymphome au cours de l'évolution.

Bibliographie :

1. Alamanos Y. et al. - Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(2): p. 187-91.
2. Dafni UG et al. - Prevalence of Sjogren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis* 1997; 56(9): p. 521-5
3. Ramos-Casals M., Rosas J., Camps M.T., Gil A., Del Pinto, Calvo-Alen J., Hidago C., Mico M.L., Beltran J., Belenger R., Pallares L. - Influence of the epidemiologic profile in the clinical and immunological expression of primary Sjogren's syndrome analysis of 1000 patients (the GEMESS cohort). In: *Ann Rheum Dis*; 2007; 2007. p. 479.
4. Moutsopoulos H.M., Kordossis T. - Sjogren's syndrome revisited: autoimmune epithelitis. *Br. J. Rheumatol* 1996; 33: 204-6.
5. Pertovaara M., Pukkala E., Laippala P., Miettinen A., Pasternack A. - A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjogren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(5): 467 - 72
6. Ecoffier EB., Tubery M., Adoue D., Durroux R., Jucher H., Ollier S., et al. - Manifestations systémiques du syndrome de Gougerot-Sjogren primaire. Nature et fréquence à propos de 34 cas. *Presse Med* 1997; 26:995-9.
7. Garcia-Carrasco M., Ramos-Casals M., Rosas J., Pallares L., Calvo-Alen J., Cervera R., Font J., Ingelmo M. - Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 270 - 80 (A).
8. Masaki Y. and S. Sugai - Lymphoproliferative disorders in Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 300-4.
9. Vitali C., Bombardieri S., Jonsson R., Moutsopoulos HM., Alexander EL., Carsons SE., Daniels TE., Fox PC., Fox RI., Kassan SS., Pillemer SR., Talal N., Weisman MH. - European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554 - 8.
10. Bowman SJ. et al. Estimating the prevalence among Caucasian women of primary Sjogren's syndrome in two general practices in Birmingham, UK. *Scand J Rheumatol* 2004; 33 (1): p. 39-43.
11. Fox RI. Howell FV., Bone RC., Michelson P. - Primary Sjogren's syndrome: Clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14: 77 - 105.
12. Bloch KJ., Buchanan WW., Wohl MJ., Bunim JJ. Sjogren's syndrome: A clinical, pathological and serological study of sixty-two cases. *Medicine* 1965; 44: 187.
13. Zufferey P., Meyer OC., Grossin M., Kahn MF. - Primary Sjogren's (SS) syndrome and malignant lymphoma. A retrospective cohort study of 55 patients with SS. *Scand J Rheumatol* 1995; 24(6): 342-5.
14. Casto-Poltronieri A., Alarcon-Segovia. Articular manifestations in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1983; 10(3): 485-8.
15. Kelly CA., Foster H., Pal B., Gardiner P., Malcolm AJ., Charles P., et al. - Primary Sjogren's syndrome in north east England: a longitudinal study. *Br J Rheumatol* 1991; 30(6): 437-42.
16. Pease CT., Shattles W., Barrett NK., Maini RN. - The arthropathy of Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 609 - 13 (B).
17. Ostuni P., Botsios C., Sfriso P., Punzi L., Chicco-Bianchi F., Semerano L., et al. - Fibromyalgia in Italian patients with primary Sjogren's syndrome. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 51-7.
18. Garcia-Carrasco M., Siso A., Ramos-Casals M., Rosas J., de la Red G., Gil V., Lasterra S., Cervera R., Font J., Ingelmo M. - Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol* 2002; 29(4): 726 - 30 (B).
19. Fauchais AL., Lambert M., Dubucquoi S., Hachulla E., Pasturel U., Queyrel V., Hebbard M., Prin L., Devulder B., Hatron PY. - Inaugural Raynaud's phenomenon is associated with a multisystemic involvement during follow-up in primary Sjogren's Syndrome - A report of 162 patients. *Int J of Angiology* 2004; 13(2): 1061-3.
20. Uffmann M., Kiener HP., Bankier AA., Baldt MM., Zontsich T., Herold CJ. - Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjogren's syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging* 2001; 16(4): 282-9.
21. Andonopoulos AP., Lagos G., Drosos AA., Moutsopoulos HM. - The spectrum of neurological involvement in Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 21 - 3 (A).
22. De Seze, J., S. Delalande., and P. Vermersch - Neurological manifestations in Sjogren's syndrome. *Rev. Med Interne* 2005 ; 26(8): p. 624-36.
23. Soliotis FC., Mavragani CP., Moutsopoulos HM. - Central nervous system involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 616 - 620.
24. Goules A et al. - Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjogren's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79(4): p. 241-9.
25. Ramos-Casals M et al. - Primary Sjogren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)*, 2002. 81(4): p. 281-9.
26. Manganelli P., Fieta P., Quaini F. - Hematologic manifestations of primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(4): 438-48.
27. Bouali F. et al. - Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. Prospective study (series of 40 patients). *Rev Med Interne* 2005; 26(10): p. 777-83.
28. Theander E. et al. - Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis*, 2006. 65(6): p. 796-803.
29. Kruijze AA., Hene RJ., Kallenberg CG., van Bijsterveld OP., van der Heide A., Kater L., Bijlsma JW. - Long-term followup of patients of Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39(2): 297-303.
30. Ramos-Casals M. et al. - Thyroid disease in primary Sjogren syndrome. Study in a series of 160 patients. *Medicine (Baltimore)*, 2000. 79(2): p. 103-8.
31. D'Arbonneau F., Ansart S., Le Berre R., Dueymes M., Youinou P., Pennec YL. - Thyroid dysfunction in primary Sjogren's syndrome: A long term followup study. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 804 - 9.
32. Ichigawa Y., Kinoshita M., Koga T., Oizumi K., Fujimoto K., Hayabuchi N. - Clinical and Immunological features of 106 patients with primary Sjogren's syndrome: comparison of patients with and without other specific autoimmune disease or anti-SSA antibodies. *Jap J of Rheumatol* 1993; 4(3): 153-64.
33. Ioannidis JP., Vassiliou VA., and Moutsopoulos HM. - Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46(3): p. 741-7.
34. Brito-Zeron P., Ramos-casals M., Bove A., Sentis J., Font J. - Predicting adverse outcomes in primary Sjogren's syndrome: Identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)* 2007. 6
35. Ramakrishna R., Chaudhuri K., Sturgess A., Manoharan A. - Hematological manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinicopathological study. *Q J Med* 1992; 83(303): 547-54.
36. Royer B., Cazals-Hatem D., Sibilia D., Sibilia J., Agbalika F., Cayuela JM., Soussi T., et al. - Lymphomas in patients with Sjogren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood* 1997; 90(2): 766-75.
37. Dass S BS., Vital EM., Ikeda K., Pease CT., Emery P. - Safety and efficacy of rituximab in Sjogren's syndrome: results of a randomized placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(Suppl II): 70.
38. Kruijze AA., Hene RJ., Kallenberg CG., van Bijsterveld OP., van der Heide A., Kater L., Bijlsma JW. - Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 360 - 4.
39. Fauchais AL., Lambert M., Launay D., Michon-Pasturel U., Queyrel V., Nguyen N., et al. - Antiphospholipid antibodies in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 74 patients. *Lupus* 2004; 13: 245-8.
40. Lindvall B., Bengtsson A., Ernerudh J., Eriksson P. - Sub clinical myositis is common in primary Sjogren's syndrome and is not related to muscle pain. *J. Rheumatol* 2002; 29(4): 717-25.