

Le syndrome de Goujerot-Sjögren primitif

Systemic manifestations in the primary Goujerot-Sjögren's syndrome

دراسة أعراض مرض السجوجرين

L. Essaadouni, Z. Tazi-Mezalek, H. Harmouche, M. Adnaoui, M. Aouni, A. Mohattane, A. Maaouni.

ملخص : إنها دراسة استيعادية لتقييم الأعراض البيولوجية والسريرية لمرض السجوجرين الابتدائي، استعملنا لتشخيص مرضانا المعايير الأوروبية الحديثة. لقد وثقنا ثلاثة وثلاثون مريضاً ذو مرض السجوجرين الابتدائي (32 امرأة ورجل واحد) ؛ معدل الأعمار : 45.3 سنة الأعراض التجمعية كانت حاضرة في 91 ٪ وكانت سبباً لإحالة المرضى إلى المستشفى في 42 ٪. تضمنت الحالات 85 ٪ لعلامات مفصلية، 21 ٪ لأعراض عضلية و 24 ٪ لظاهرة راينود كما وجدت أعراض رئوية في 45 ٪ من الحالات، إصابات في الجهاز العصبي 15 ٪ من الحالات وأعراض كلوية في 21 ٪ من الحالات. وجدت أعراض لأمراض الدم عند نصف المرضى وأجسام مضادة حيوية وثقت في 52 ٪ من الحالات وعامل الروماتيزم في 60 ٪ من الحالات. لقد أظهرت دراستنا هذه الأعراض التجمعية لمرض السجوجرين موجودة بكثرة في سلسلتنا وأن نسب مواصفاتها مطابقة للسلسلات الموثقة إلا بالنسبة لأعراض الجهاز العصبي التي هي نادرة عند مرضانا.

Résumé : Objectifs : rapporter des corrélations clinico-biologiques des manifestations systémiques lors du syndrome de Goujerot-Sjögren primitif (SGSP). Les critères européens préliminaires de 1993 sont utilisés pour le diagnostic.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective où les auteurs rapportent une série de 33 malades atteints d'un SGSP (32 femmes et 1 homme), d'âge moyen 45.3 ans.

Résultats : Les manifestations systémiques sont présentes dans 91% des cas. Elles sont révélatrices dans 42% des cas. Il s'agit de signes articulaires dans 85% et musculaires dans 21% des cas. L'atteinte pulmonaire est présente chez 45% des patients, l'atteinte neurologique chez 15% et l'atteinte rénale dans 21%. Le phénomène de Raynaud est retrouvé dans 24% des cas. Des manifestations hématologiques sont présentes chez 1 malade sur 2. Les anticorps antinucléaires sont retrouvés chez 52% des malades et le facteur rhumatoïde chez 60%.

Conclusion : Les manifestations systémiques sont fréquentes dans notre série. Leur fréquence est comparable avec les données de la littérature, excepté pour l'atteinte neurologique qui est moins fréquente.

Mots-clés : syndrome Goujerot-Sjögren, xérostomie, xérophtalmie

Abstract : Objective : To assess clinical and biological correlation of systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome (SS). The diagnosis of our patients used the preliminary european criteria established in 1993.

Material and methods: It's a retrospective study about thirty tree patients with primary SS are documented (32 women and 1 men; men age: 45, 3 years).

Results : The systemic manifestations are present in 91% and they were reasons for hospital referral in 42% of cases. They included 85% of particular signs, 21% of muscular manifestations and 24% of Raynaud phenomenon. Pulmonary involvements found in 45% cases, neurological manifestations in 15% and renal disorder in 30% cases. Antinuclear antibodies were found in 52% and rheumatoid factor in 60%.

Conclusion : Systemic manifestations are frequent in our series. There incidence are similar with the literature, except for the neurological involvement with is rare.

Key-words : Goujerot Sjögren's, xerostomia, xerophthalmia

Tiré à part : L. Essaadouni : service de médecine A. hôpital Ibn Sina. CHU de Rabat- Maroc.

Introduction

Le syndrome de Goujerot Sjogren primitif (SGSP) est une affection dysimmunitaire qui affecte surtout la femme après 40 ans [1-4]. Il s'agit d'une affection spécifique d'organe caractérisée par une infiltration lymphocytaire des glandes salivaires et lacrymales, dont la traduction clinique est un syndrome sec oculaire et buccal. En plus de cet aspect focalisé spécifique, la diffusion de cette affection inflammatoire chronique est possible et est très variable allant de la simple infiltration des glandes exocrines à l'atteinte polyviscérale sévère. Par ailleurs, le second aspect de gravité potentielle du SGSP est qu'il peut faire le lit d'un lymphome [5]. Le SGS secondaire se distingue du SGSP par association possible à d'autres connectivites comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie ou la dermatomyosite [3].

Nous nous proposons d'étudier les atteintes systémiques du SGSP à travers l'expérience d'un service de médecine interne.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective des dossiers de patients porteurs d'un SGSP diagnostiqués dans le service de médecine interne de l'hôpital Ibn Sina de Rabat, entre janvier 1985 et décembre 1997. Le diagnostic de SGSP est retenu selon les critères européens préliminaires de 1993 [7-8]. Les patients ayant au moins 4 critères ont un SGSP certain, ceux ayant 3 critères sont classés comme SGSP probable. Tous les patients ont également une analyse détaillée des signes pulmonaires, digestifs, cutanés, articulaires, neurologiques, ainsi qu'un bilan rénal. D'autres exportations paracliniques sont orientées par la symptomatologie clinique. Les patients ont par ailleurs bénéficié d'un bilan immunologique avec une électrophorèse des protéides sanguins, la recherche du facteur rhumatoïde, des anticorps antinucléaires et une biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA). La radiographie pulmonaire est réalisée chez tous les malades.

Résultats

Trente trois patients présentant un SGSP ont été hospitalisés durant la période étudiée. Vingt trois patients (70%) ont un SGSP certain, les 10 autres (30%) sont classés comme SGSP probable. Dans ces derniers cas, les critères faisant défaut sont le critère histologique (classé selon les stades de Schisohlm) dans six cas et le critère sérologique dans huit cas. Il s'agit de 32 femmes et un homme. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 45,3±12,5 ans (extrêmes : 20-77), avec un délai diagnostique de 4,1±1,4 ans (extrêmes : 3 mois-30 ans).

Signes révélateurs

Les manifestations glandulaires ont révélé l'affection chez 16 malades (48,5%). Il s'agit d'un syndrome sec (oculaire et/ou buccal) dans 13 cas et d'une hypertrophie parotidienne dans trois cas. Les manifestations systémiques sont révélatrices du SGSP chez 14 malades (42,2%). Il s'agit de manifestations articulaires dans sept cas (21%) et musculaires dans deux cas (6%). Deux patientes ont été hospitalisées d'emblée pour le bilan d'une atteinte polyviscérale avec des signes généraux, des polyarthralgies, une atteinte pulmonaire, musculaire et rénale. Enfin, la maladie est révélée par un purpura vasculaire, un phénomène de Raynaud et une fièvre au long cours dans un cas chacun. Chez 3 malades (9%), le motif d'hospitalisation est la présence d'un syndrome inflammatoire biologique persistant.

Manifestations systémiques

Elles sont présentes chez 30 malades (91%). L'atteinte systémique est unique dans trois cas (10%), double dans 13 cas (43%), triple chez 12 malades (40%) et quadruple dans deux cas. Vingt huit patient (84,8%) ont présenté des manifestations articulaires. Il s'agit d'arthralgies inflammatoires non destructrices touchant les grosses et petites articulations. De véritables arthrites sont observées chez un patient. Sept patientes (21,2%) présentaient des myalgies, dont 4 diffuses et 3 rhizoméliques. Les enzymes musculaires étaient normales dans tous les cas. L'électromyogramme, pratiqué chez 4 malades a été en faveur d'une atteinte neuromyogène non spécifique. La biopsie musculaire, réalisée chez 3 patientes, objectivait une myosite subaiguë dans deux cas et une atrophie musculaire dans un cas.

Les manifestations pulmonaires sont observées chez 10 patients (30,3%) à type de toux sèche et/ou de dyspnée d'effort. La radiographie pulmonaire a objectivé un syndrome interstitiel des bases chez 4 de ces malades. L'exploration fonctionnelle respiratoire montre l'existence d'un syndrome restrictif 5 fois. Une seule patiente ne présentant aucune manifestation respiratoire clinique, présentait une fibrose interstitielle diffuse radiologique au scanner thoracique, avec un syndrome restrictif pur à l'exploration fonctionnelle respiratoire.

Huit patients rapportaient un phénomène de Raynaud typique touchant les mains et les pieds (24%). Une patiente rapportait un acrosyndrome non spécifique des deux mains. La capillaroscopie n'a pas été réalisée chez ces patients. Les manifestations cutanées sont observées chez 4 malades (12%), dont 2 purpuras vasculaires des membres inférieurs, un cas de nodules sous cutanées et un cas d'érythème noueux inaugural et spontanément régressif.

L'atteinte neurologique était présente chez 5 patientes (15%)

à type de neuropathie sensitivomotrice avec paresthésies et aréflexie dans trois cas et de paralysie faciale unilatérale coïncidant avec le début du syndrome sec (parotidomégalie) dans deux cas. Dix patients (30,3%) présentaient des manifestations digestives à type de dysphagie aux solides et/ou d'épigastralgies en rapport dans un cas avec une oesophagite et dans deux cas avec une bulbite ulcéraire.

Chez 7 malades (21%) nous avons observé une acidose hyperchlorémique asymptomatique objectivée par les ionogrammes sanguin et urinaire. Une seule patiente présentait une protéinurie inférieure à 1g/j non explorée et résolutive.

Bilan biologique

Quinze patients présentaient une anémie inflammatoire (45%). Une leucopénie a été notée chez cinq malades (15%). Une thrombopénie profonde périphérique est apparue au cours de l'évolution de la maladie dans un cas. Une hypergammaglobulinémie supérieure à 16g/l a été retrouvée chez 25 malades (75%), toujours polyclonale. Un syndrome inflammatoire avec une VS > 50 mm à la première heure est retrouvé chez 22 malades (66%). Le facteur rhumatoïde recherché est positif dans 60% des cas et les anticorps antinucléaires dans 52% des cas. Les anti SSA et anti SSB sont présents chez deux malades parmi les quatre qui ont bénéficié de leurs recherches. Les anti RNP sont positifs chez deux malades. Les anti-DNA sont toujours négatifs.

La sérologie de l'hépatite C faite chez 50% des patients est positive dans six cas. Les transaminases sont normales dans tous les cas et la PCR n'a été réalisée chez aucun malade.

L'histologie des glandes salivaires est réalisée chez 31 malades. Elles retrouvent un stade 1 dans un cas (3%), un stade 2 dans neuf cas (27%), un stade 3 chez 16 malades (48,5%) et un stade 4 dans 17 cas (21,5%). Il existe une corrélation entre la diffusion des manifestations systémiques et le grade de sévérité de la sialadénite. L'atteinte de 3 organes ou plus est retrouvée dans 20% des stades 1 et 2 et dans 40% dans les stades 3 ou 4.

Evolution - Traitement

Les patients ont été suivis en moyenne pendant 28,44 mois (3-144). Six patients sont perdus de vue. Tous les patients ont reçu un traitement symptomatique du syndrome sec oculaire (larmes artificielles). Une corticothérapie avec des doses inférieures à 30 mg/j a été entreprise chez 25 malades avec amélioration de la symptomatologie systémique. L'évolution est stable chez 23 malades. Une patiente a développé un LMNH de bas grade de malignité à localisation parotidienne, diagnostiqué 18 mois après la découverte de SGSP. Cette patiente présentait un SGSP probable; le retard diagnostique

chez elle est de 5 ans. Une autre patiente est décédée dans les suites d'une hémorragie cérébro-méningée. Cette patiente présentait un SGSP probable avec xérostomie (stade 2 de Schisohlm), xérophtalmie et parotidomégalie. Elle est perdue de vue sous 30mg/j de prednisone durant 2 années, puis est re-admise dans un tableau de syndrome hémorragique diffus en rapport avec une thrombopénie périphérique profonde (plaquettes à 2000/mm³) type PTAL.

Discussion

La prévalence des atteintes systémiques est très variable au cours du SGSP dans les différentes séries de la littérature. Cette variabilité dépend du type de recrutement et des explorations utilisées pour leur mise en évidence [9-12]. Par ailleurs, la confirmation du diagnostic de SGSP présente encore aujourd'hui quelques difficultés, comme en témoigne l'absence de tests diagnostiques spécifiques. Toutes les études récentes [9-12] se basent sur les critères de classification européens de 1993 [7] révisés en 1996 [8], dont la sensibilité de 93,5 % et la spécificité de 94% en présence d'au moins 4 critères. Ces critères sont basés sur la présence d'un syndrome sec buccal et/ou oculaire, sur les données de la BGSA et sur la présence d'auto-anticorps. Reste cependant une difficulté concernant les patients qui présentent un tableau "glandulaire" incomplet mais avec des manifestations systémiques typiques et qui sont classés comme SGSP probable selon les critères de 1993. Nous avons maintenu cette distinction d'une part, car l'examen sérologique rajouté en 1996 manque chez certains de nos malades (l'étude étant rétrospective) et afin de comparer notre série aux autres données de la littérature qui se basent le plus souvent sur les critères de 1993.

La pathogénie de cette affection n'est pas complètement élucidée. Le rôle d'un agent infectieux, notamment viral (EBV), est au premier plan et jouerait le rôle déclenchant [13-14]. Ce virus pourrait en infectant les cellules épithéliales aboutir à la présentation d'auto antigènes et à la stimulation de lymphocytes hyper-réactifs par un terrain particulier. Ceci expliquerait l'infiltration lymphocytaire des différents organes touchés, ainsi que la possibilité de la transformation lymphomateuse de ces lymphocytes B hyper-stimulés qui peuvent acquérir des anomalies cytogénétiques.

Le SGSP apparaît souvent autour de l'âge de la ménopause, comme c'est le cas dans notre série, car 60% de nos malades ont entre 40 et 60 ans. La nette prédominance féminine (90%) est également retrouvée dans notre série (97%). Les manifestations systémiques font partie du tableau révélateur de la maladie chez 17 malades (46,6%) dans notre série. Elles seront retrouvées chez 90% des malades ultérieurement. En comparaison avec la littérature, elles sont

Tableau I : Fréquence des atteintes systémiques et comparaison de notre série avec la littérature. Résultats exprimés en %.

	Bloch N=62 [1]	Pease N=89 [2]	Kelly N=100 [9]	Markusse N=50 [10]	Vidal N=48 [11]	Bousquet N=34 [12]	NS N=33
Manifestations extra							
glandulaires	39	58	94	94	23	38	88
- Articulaires		2	-	54	13	9	21
- Musculaires	26	56	81	42	33	27	24
- Raynaud		-	43	48	27	24	12
- Pulmonaires	17	-	24	10	6	24	30
- Digestives		6	11	-	13	9	21
- Rénales	13	21	12	28	21	67	15
- Neurologiques							
Données biologiques							
- Anémie			10	2	4	9	45
- Leucopénie		25	6	42	17	15	15
- Thrombopénie			4	4	2	3	3
- Hypergamma		67	43	49	44	38	76
- FR		41	38		25	59	59
- AAN		83	40	17	48	27	52

NS : notre série

retrouvées dans 91% pour Bousquet et coll [12] et dans 65% pour Vidal et coll [11]. La comparaison de la prévalence des différentes manifestations systémiques entre notre série et les données de la littérature sont détaillées dans le tableau 1. Cette prévalence est identique dans les 2 groupes de malades certain et probable.

La prévalence de l'atteinte articulaire varie de 23 à 94%. Elle est très fréquente dans notre série (87,9%). Il s'agit essentiellement d'arthralgies inflammatoires, récidivantes et tenaces [15]. Les arthrites véritables sont rapportées dans un cas dans notre série (facteur rhumatoïde négatif); cette donnée est très rare dans la littérature [15]. L'atteinte musculaire est essentiellement représentée par les myalgies invalidantes présentes dans 2 à 54% des cas [16]. Les enzymes musculaires sont souvent normales, par contre, l'électromyogramme retrouve parfois des tracés myogènes anormaux. Dans notre série, 7 patients présentaient des myalgies avec une véritable forme polymyositique subaiguë dans deux cas.

L'atteinte neurologique centrale est retrouvée régulièrement entre 20 et 25% des cas [17]. Elle est présente essentiellement sous forme de déficits focalisés, de méningo-encéphalite ou de myélopathie [17]. Les troubles cognitifs ont été plus récemment reconnus allant des syndromes dépressifs, aux troubles mnésiques et à d'autres anomalies des fonctions supérieures. Ces manifestations doivent être systématiquement recherchées par des tests et des explorations neuropsychologiques spécialisées car elles peuvent être réversibles sous corticoïdes. Dans ces cas, le syndrome sec est souvent au second plan de la présentation initiale, retardant le diagnostic. Les stigmates de SGSP doivent donc être recherchés devant toute démence récente ou trouble inexpliqué des fonctions supérieures. L'IRM fournit des informations intéressantes chez ces

malades en mettant en évidence des hyper signaux en séquence T2. Nous n'avons relevé aucune anomalie clinique neurologique centrale dans notre série. Par contre on retrouve cinq neuropathies périphériques sensitivomotrices (15%) avec deux cas de paralysie faciale (6%). Cette atteinte neurologique périphérique est retrouvée dans 8 à 30% des cas dans les différentes séries [18-19]. Il s'agit de neuropathies sensitivomotrices distales dans 50% des cas, de neuropathies sensitives dans 20%, l'atteinte du nerf trijumeau est rapportée dans 7 à 10% des cas et semble assez caractéristique du SGSP [20].

Le poumon est l'une des cibles privilégiées du SGSP. Les manifestations respiratoires sont relativement fréquentes et classiques au cours du SGSP, présentent dans 42,4% dans notre série. Une fibrose interstitielle pulmonaire est retrouvée chez 10 patients (30%) dont 5 sont asymptomatiques au plan clinique. Les différentes données de la littérature signalent souvent une plus grande fréquence de l'atteinte pulmonaire pour [21-22]. La fréquence de la fibrose interstitielle diffuse est très variable et dépend des modes d'évaluation utilisés pour la mettre en évidence. Cette variabilité se traduit par une fréquence allant de 3 à 100%. Si l'on se limite à l'image radiologique standard, cette fibrose est retrouvée dans 15% des cas et si l'on prend en considération la présence d'un syndrome restrictif (étude de la diffusion du monoxyde de carbone), il est présent dans près de 66% des cas [21-22]. Ces études ne prennent pas en compte le tabagisme, ce qui en limite les résultats. Les formes révélatrices ne sont pas rares et le SGSP doit être évoqué devant une fibrose diffuse "idiopathique". En cas de SGS connu, cette atteinte pulmonaire devrait être recherchée systématique par 2 méthodes de références : la TDM thoracique et la diffusion du CO. La dyspnée d'effort est rare et la toux doit faire rechercher une atteinte autre que celle du parenchyme pulmonaire, car les manifestations respiratoires sont très variables et ne sont pas uniquement représentées par l'atteinte parenchymateuse ; il peut s'agir d'atteinte des voies aériennes supérieures ou sous glottiques ou d'affections trachéo-bronchiques invalidantes [23]. Ces manifestations respiratoires s'intègrent volontiers dans le cadre d'une atteinte pluri systémique comme c'est le cas dans notre série où 6 patients ont plus d'une manifestation systémique. Un patient a présenté un épanchement pleural récidivant. Ces épanchements sont assez rares lors du SGSP [23].

Le phénomène de Raynaud est rapporté chez 24,2% (8 patients) des patients de notre série. La corrélation entre la présence du phénomène de Raynaud et la plus grande diffusion systémique de la maladie est rapportée dans plusieurs publications [24-25]. Nous la retrouvons dans notre série car tous ces patient avec phénomène de Raynaud ont au moins une autre atteinte systémique. Chez deux patientes, il existe des anticorps anti-RNP, sans autre élément d'un

CREST syndrome, ni à l'admission ni dans le suivi. La capillaroscopie montre souvent une micro angiopathie organisée non spécifique et parfois des mégacapillaires.

L'atteinte rénale au cours du SGSP est le plus souvent une tubulopathie distale [26]. Celle-ci est souvent sans traduction clinique comme c'est le cas dans notre série. Elle peut s'accompagner au plan biologique d'une acidose hyperchlorémique spontanée ou provoquée par des épreuves d'acidification des urines. Elle peut se compliquer d'hypokaliémie plus ou moins sévère et d'anomalies du métabolisme phospho-calcique avec au maximum une hypercalciurie et une néphrocalcinose. Cette acidose hyperchlorémique est retrouvée dans la littérature dans 20 à 33% [26-27] et est présente chez sept de nos patients (21%) pour lesquels elle s'intègre dans le cadre d'une atteinte plurisystémique car cinq malades ont plus de deux autres manifestations systémiques. Cette observation est également rapportée dans la littérature.

Au plan digestif, la dysphagie est un symptôme fréquemment rapporté (70-75%) [1-5, 29]. Ses causes sont très variables, représentées essentiellement par la gêne à la déglutition occasionnée par la xérostomie. Il peut s'agir également de rétrécissement ou de replis œsophagiens. Ce symptôme est retrouvé chez six malades, relevant dans un cas d'une œsophagite [1,2]. L'atteinte pancréatique exocrine est classique, quoique rare. Nous ne rapportons aucun cas dans notre série et les observations sont disparates dans la littérature.

Les manifestations cutanées du SGSP comportent essentiellement le purpura et le vitiligo [1-5]. Le purpura correspond à une vascularite cutanée le plus souvent associée à un tableau de vascularite systémique avec manifestations neurologiques, fibrose pulmonaire et phénomène de Raynaud [30]. La biopsie cutanée objective souvent une vascularite leucocytoclasique. Ce tableau est retrouvé chez 3 de nos patients. On rapporte un cas d'érythème noueux régressif, manifestation régulièrement rapportée dans les séries, quoique peu classique.

Les manifestations hématologiques sont fréquentes au cours du SGSP. L'anémie est observée dans 25 à 40% des cas [1-5]. Il s'agit le plus souvent d'anémie inflammatoire non spécifique. Elle peut relever de divers mécanismes dans cette affection auto-immune pouvant correspondre à des anémies spoliatives secondaires à la prise d'AINS, à une maladie de Biermer ou encore à des anémies hémolytiques auto-immunes. Dans notre série, nous relevons 45,5% de cas d'anémies; toutes inflammatoires, se corrigeant sous traitement du SGSP. La leucopénie est présente dans notre série dans 15 % des cas et dans la littérature en moyenne dans 30% des cas [1-5]. Une lymphopénie est également souvent décrite, rapportée dans notre série dans 9% des cas. La thrombopénie est plus rare, signalée dans 9% des cas de la littérature [1, 31]. On la retrouve chez une de notre patiente

en rapport avec un PTAI. Cette association est exceptionnelle.

Au plan biologique, une hypergammaglobulinémie polyclonale est trouvée dans 60 à 70% des cas dans la littérature [1, 5]. Dans notre série, elle est présente dans 75% des cas. Elle est associée à un syndrome inflammatoire dans les 2/3 des cas. Ce syndrome inflammatoire est présent dans 66,6% des cas. On ne rapporte pas de gammapathie monoclonale. Celle ci peut être mise en évidence dans 47% des sérums des malades porteurs de SGSP, par des techniques sensibles [32].

Le facteur rhumatoïde est présent chez 58% de nos malades, chiffre équivalant à ceux rapportés dans la littérature (55-98%) [1, 33]. Sa présence n'est pas un élément prédictif d'évolution vers une polyarthrite rhumatoïde. Au plan immunologique, les anticorps antinucléaires sont présents chez 52% de nos malades. Les chiffres rapportés dans la littérature sont très variables allant de 35 à 97 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'une fluorescence homogène plus que mouchetée [1, 5, 33]. Les anticorps anti SSA sont présents dans 30 à 60% et les SSB dans 40% voir 100% par des techniques spécialisées [33]. Le taux de ces derniers serait corrélé à l'activité de la maladie. De Séze [34] rapporte dans une publication récente une corrélation positive entre les anticorps anti-alphafoadrine et l'existence d'anomalies neurologiques liées au SGSP.

L'association SGS et virus C est très discutée. La fréquence de cette association est très variable d'une série à l'autre, moins de 1% dans les séries américaines et environ 20% dans certaines séries françaises [35-38]. Le tropisme salivaire du virus C est important, il existe ainsi des syndromes secs (non SGSP) liés à une infiltration lymphoïde glandulaire s'intégrant dans le processus pathogénique de l'infection par VHC. La sérologie HCV est positive chez 4 de nos malades (12%). Ils ont tous un stade 2 ou 4 de Schisohlm à la BGSA, avec une hyper gammaglobulinémie, sans facteur rhumatoïde. Les antinucléaires sont positifs chez un malade.

Au plan évolutif, nous n'avons pas observé de nouvelles atteintes systémiques dans le suivi de la maladie, avec une stabilisation notamment de l'atteinte pulmonaire. Une patiente est décédée dans les suites d'une hémorragie cérébro-méningée secondaire à une thrombopénie profonde du PTAI et une malade a développé en 5 ans un lymphome malin de bas grade. Cette filiation est rapportée en premier par Talal et coll [39] puis est bien étudiée par Kassan et coll [40], où sur une période de 8 ans, 5% des SGSP ont développé un lymphome, soit 44 fois plus que dans la population générale. Il s'agit le plus souvent de lymphome ganglionnaire de type B, salivaire ou pulmonaire, quasi-exclusivement de bas grade, de type MALT ou monocytoïde. Les facteurs prédictifs de l'évolution vers un lymphome sont, au plan clinique : une hypertrophie des

parotides, une splénomégalie et des adénopathies (sans rapport initialement avec un lymphome) et, au plan biologique : une augmentation de la $\beta 2$ -microglobuline, une hypo-gammaglobulinémie, l'apparition d'une gammapathie monoclonale à IgM et la disparition du facteur rhumatoïde ou des auto-anticorps [38]. Notre patiente a développé un LMNH parotidien de bas grade de type monocytotoïde et n'avait aucun de ces éléments prédictifs.

Tous les patients reçoivent un traitement symptomatique. Celui-ci est souvent décevant pour la xérostomie et permet de soulager partiellement les signes de la xérophtalmie. On note souvent une amélioration des symptômes systémiques sous corticoïdes aux doses moyennes de 0,25 à 0,5 mg/kg/j, comme c'est le cas chez la moitié de nos malades. Leur efficacité sur le syndrome sec est parfois rapportée en cas de traitement précoce de la maladie [41]. L'utilisation des antipaludéens de synthèse est généralement réservée aux manifestations articulaires [42]. Cependant, certains travaux ont noté des résultats intéressants tant sur les signes subjectifs oculaires et

buccaux que sur les manifestations systémiques, avec un net bénéfice dans les formes avec hypergammaglobulinémie [43]. L'utilisation des immunosuppresseurs doit être réservée à des formes viscérales particulièrement sévères dans cette population, dont le risque de développer un processus lymphoprolifératif est majoré [30, 40].

Conclusion

L'évaluation de la fréquence des atteintes systémiques dans le SGSP est variable selon le recrutement et les méthodes d'investigations. Notre série se distingue par la grande fréquence de ces atteintes systémiques, expliquée par un recrutement dans un service de médecine interne. Il faut insister sur cette fréquence et penser à ce diagnostic surtout lorsque cette symptomatologie systémique est au premier plan. Un diagnostic précoce permet une approche thérapeutique plus efficace et des séquelles moins invalidantes.

Encadré 1 : Critères du SGSP du groupe de Consensus Américano-Européen.

- 1- symptômes oculaires : au moins 3 des critères ci-dessous :
 - a. sensation quotidienne, persistante et gênante d'yeux secs depuis plus de 3 mois
 - b. sensation fréquente de « sable dans les yeux »
 - c. utilisation de larmes artificielles plus de 3 fois par jours
- 2- symptômes buccaux : au moins 3 des critères ci-dessous :
 - a. sensation quotidienne de bouche sèche depuis plus de 3 mois
 - b. à l'âge adulte, épisodes récidivants ou permanents de gonflement parotidien
 - c. consommation fréquente de liquides pour avaler les aliments secs
- 3- signes objectifs d'atteinte oculaire : au moins un des 2 critères ci-dessous positifs :
 - a. test de Schirmer < 5 mm/5mn
 - b. score de Van Bijsterveld > 4 (après examen au vert Lissamine)
- 4- signes objectifs d'atteinte salivaire : au moins un des 3 tests ci-dessous positifs :
 - a. scintigraphie salivaire
 - b. scintigraphie parotidienne
 - c. flux salivaire sans stimulation < 1,5 ml/5 minutes
- 5- signes histologiques
 - a. sialadenite avec focus-score > 1 sur la biopsie de glandes salivaires accessoires (focus-score = nombre de foyer/mm² de tissu glandulaire, un foyer étant défini par l'agglomérat d'au moins 50 cellules mononucléées)
- 6- autoanticorps
 - a. présence d'autoanticorps anti-SSA (Ro) ou anti-SSB (La)

Syndrome de Sjögren = 4 de ces 6 critères avec au moins le critère 5 ou 6 présents

Critères d'exclusions

- antécédent d'irradiation cervicale
- infection par le VHC ou le VIH
- lymphome pré-existants
- sarcoïdose
- réaction du greffon contre l'hôte
- utilisation de médicaments anti-cholinergiques (après une période dépassant de 4 fois la demi-vie)

Références

1. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjogren's syndrome. A clinical, pathological and serological study of sixty two cases. *Medecine* 1965; 44: 187-231.
2. Pease CT, Shattles W, Charles PJ, Venables PJW. Clinical, serological, and HLA phenotypes subsets in Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 185-90.
3. Feltkamp T. Sjogren's syndrome to other autoimmune diseases. *N Eng J Med* 1992; 40: 105-7.
4. Shearn MA. Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1972; 2: 165-91.
5. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 507-657.
6. Mac Culey TL, Colins RD, Ball E, Colins ED. Nodal and extranodal lymphoproliferative disorders in Sjogren's syndrome. A clinical and immunological study. *Human Pathol* 1990; 21: 482-92.
7. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM et al. Preliminary criteria for classification of Sjogren's syndrome: results of a prospective concerted action supported by the European community. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340-7.
8. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM et al. Assessment of clinically defined cases: results of a prospective multicenter study. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 116-21.
9. Kelly CA, Foster H, Palet B et al. Primary Sjogren's syndrome in North England: a longitudinal study. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 437-42.
10. Markusse HM, Oudkerk M, Vroom TM, Breedveld FC. Primary Sjogren's syndrome: clinical spectrum and mode of presentation bases on an analysis of 50 patients from a department of rheumatology. *N Eng J Med* 1992; 40: 125-34.
11. Vidal E, Delaire L, Berdah JF et al. Signes systémiques du syndrome de Gougerot Sjogren's primitif. *Am Med Interne* 1994; 145: 168-74.
12. Bousquet E, Ecoiffier M, Tubery M et al. Manifestations systémiques du syndrome de Gougerot-Sjogren primaire. *Presse Med* 1997; 26: 995-9.
13. Fox RJ, Pearson G, Vaughan JH. Detection of Epstein-Barr virus associated antigens and DNA in salivary gland biopsies from patients with Sjogren's syndrome. *J Immunol* 1986; 137: 3162-8.
14. Wen S, Shimizu N, Yoshiyama H, Mizugaki Y, Hayatsu Y, Shinozaki F. Association of EBV with Sjogren syndrome. Differential EBV expression between epithelial cells and lymphocytes in salivary glands. *Am J Pathol* 1996; 149: 1511-7.
15. Castro-Poltronieri A, Alarcon-Segovia D. Articular manifestations of primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1983; 10: 485-8.
16. Vrethem M, Lindvall B, Holmgren H, et al. Neuropathy and myopathy in primary Sjogren's syndrome: neurophysiological, immunological and muscle biopsies results. *Acta Neurol Scand* 1990; 82: 126-31.
17. Alexander EL. Neurologic disease in Sjogren's syndrome: mononuclear inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle. A clinical review and update of immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 869-908.
18. Binder A, Snaith ML, Isenberg DA. Sjogren's syndrome: a study of its neurological complication *Br J Rheumatol* 1988; 27: 275-80.
19. Mellgren SL, Conn DL, Stevens JC, Dyck PJ. Peripheral neuropathy in primary Sjogren's syndrome. *Neurology* 1989; 39: 390-4.
20. Andonopoulos AP, Lagos SG, Drosos AA, Moutsopoulos HM. The Spectrum of neurological involvement in Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 21-3.
21. Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Mousopoulos HS. Respiratory manifestations in primary Sjogren's syndrome. A clinical, functional and histologic study. *Chest* 1985; 88: 226-9.
22. Leone J, Pennaforte JL, Hamon R et al. Manifestations pulmonaires du syndrome de Gougerot-Sjogren primitif. A propos de 8 cas dans une série de 35 patients. *Rev Med Interne* 1996; 17: 291-9.
23. Stimulant CV, Rose now EC, Divertive MB, Harrison EG. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Chest* 1976; 70: 354-61.
24. Provost TT, Watson R. Cutaneous manifestations of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 609-16.
25. Krauss A, Caballero-Urbe C, Jakez J, Villa AR, Alarcon-segovia D. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Association with other extraglandular manifestations. *J Rheumatol* 1992; 19: 1572-4.
26. Siamopoulos KC, Elisaf M, Drosos HA, Mauridis AA, Moutsopoulos HM. Renal tubular acidosis in primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1992; 11: 226-30.
27. Vitali C, Tavoni A, Viegi G, Begliomini E, Agnesi A, Bombardieri S. Lung involvement in Sjogren's syndrome: a comparaison between patients with primary and with secondary syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 455-61.
28. Kjellen G, Fransson SG, Lindstrom F, Sokjer H, Tibbling L. Esophageal function, radiography and dysphagia in Sjogren's syndrome. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 225-9.
29. Grande L, Lacima G, Ros E, Font J, Pera C. Esophagaeal motor function in primary Sjogren's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 378-81.

30. Mason AM, Gumpel JM, Golding PL. Sjogren's syndrome. A clinical review. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 2: 301-31.
31. Job-Deslandre C, Menkes JC. Syndrome de Gougerot-Sjogren avec thrombopénies traitées par assauts cortisoniques. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1985; 52: 337.
32. Moutsopoulos HM, Costello R, Drosos AA et al. Demonstration and identification of monoclonal proteins in the urine of patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 109-12.
33. Fox RI, Howell FV, Bone RC, Michelson P. Primary Sjogren's syndrome: clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14:77-105.
34. De Seze J, Dubuquoi S, Fauchais AL, Hachulla E, Hatron PY. Autoantibodies against alpha-fodrin in Sjogren's syndrome with neurological manifestations. *J Rheumatol* 2004; 31: 500-3.
35. Jorgensen C, Legouffe MC, Perney P et al. Sicca syndrome associated with hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1166-71.
36. Wattiaux MJ. Syndrome de Gougerot-Sjogren et virus de l'hépatite C: quelles liens ? *Presse Med* 1997; 26: 652-5.
37. Cacoub P, Raguin G, Veyssier P et al. Infection par le virus de l'hépatite C dans un service de médecine interne et les services de pathologie infectieuse en France. Résultats préliminaires d'une enquête épidémiologique nationale. *Presse Med* 1996; 25: 349-52.
38. Doffoel-Hantz V, Loustaud-Ratti V, Lozon E, Fauchais AL, Vidal E. Evolution of Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus when chronic hepatitis C is treated by interferon or the association of interferon/ ribavirin. *Rev Med Interne* 2005; 26: 88-94.
39. Talal N, Bunim JJ. The development of malignant lymphoma in the course of lymphoma in sick syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89: 888-92.
40. Kassan MS, Thomas TL, Moutsopoulos HM et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89: 888-92.
41. Fox PC, Datiles M, Atkinson JC et al. Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 149-56.
42. Fox RI, Dixon R, Gurrasi V, Krubel S. Treatment of Sjogren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective open label study. *Lupus* 1996; 5: S 31-s 36.
43. Kruize A, Hene RJ, Kallenberg CG et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: a two year double blind cross over trial. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 360-364.