



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

AAN	:	Anticorps anti nucléaires
ACR	:	American college of rheumatology
ADP	:	Adénopathie
AECG	:	Le groupe du consensus américano européen
AEG	:	Altération de l'état général
AVC	:	Accident vasculaire cérébral
BAV	:	baisse de l'acuité visuelle
BGSA	:	biopsie des glandes salivaires accessoires
CRP	:	Protéine C réactive
CV	:	Champs visuel
DDB	:	Dilatation de bronches
EBV	:	Epstein barr virus
ECA	:	Enzyme de conversion de l'angiotensine
EFR	:	Exploration fonctionnelle respiratoire
EMG	:	Electromyogramme
FR	:	Facteur rhumatoïde
HCV	:	Virus de l'hépatite C
HLA	:	Human leucocyte antigens
HTAP	:	Hypertension artérielle pulmonaire
HTA	:	Hypertension artérielle
HTLV	:	Human T lymphotropic virus
IFI	:	Immunofluorescence indirect
IFN	:	Interféron
Ig	:	Immunoglobuline
IL	:	Interleukine
IPP	:	les interphalangiennes proximales
IPD	:	les interphalangiennes distales

IRM	:	Imagerie par résonance magnétique
LES	:	Lupus érythémateux systémique
LMNH	:	Lymphome malin non hodgkinien
MCP	:	Métacarpo phalangiennes
PBR	:	ponction biopsie rénale
PR	:	Polyarthrite rhumatoïde
SB	:	Substance blanche
SEP	:	Sclérose en plaque
SGS	:	Syndome de Gougerot -Sjörger
SGSp	:	Syndome de Gougerot -Sjörger primitif
SGSs	:	Syndome de Gougerot -Sjörger secondaire
SI	:	Sacro iliaques
TDM	:	Tomodensitométrie
TGF-B	:	Transforming growth factor
TNF	:	Tumor necrosis factor
VC	:	Vision des couleurs
VS	:	Vitesse de sédimentation



PLAN



INTRODUCTION.....	1
PATIENTS ET METHODES.....	4
I-Méthodologie.....	5
1-Type d'étude.....	5
2-Lieu de l'étude.....	5
3-Durée de l'étude.....	5
4-Population.....	5
II-Paramètres étudiés.....	6
1-Paramètres cliniques et para cliniques	6
2-Paramètres immunologiques.....	6
3-Critères diagnostiques utilisés.....	7
III-Analyse statistique.....	7
IV- Aspects éthiques.....	7
RESULTATS.....	8
I-Données sociodémographiques	9
1- Age.....	9
2- Sexe.....	10
3- Origine.....	11
4-Situation familiale.....	11
5-Niveau socio économique.....	12
II-Données cliniques	12
1-Antécédents.....	12
2-Manifestations cliniques	14
A- Circonstances de découverte.....	14
B-Délai de consultation.....	15
C-Signes cliniques.....	16
III- Données des examens para cliniques	23
1-Bilan biologique.....	23
A-Bilan inflammatoire.....	23
B-Bilan hématologique.....	23
C-Bilan rénal.....	24
2-Bilan radiologique.....	24

A-Atteintes articulaires.....	24
B- Atteintes neurologiques.....	25
C- Atteintes cardio-respiratoires.....	27
3-Exploration glandulaire.....	28
A-Exploration des glandes lacrymales.....	28
B-Exploration du syndrome sec buccal.....	29
4-Autres bilans	30
IV- SGS primitif et secondaire.....	31
V-Bilan immunologique	34
1-Résultats globaux des auto-anticorps.....	34
2-Auto-anticorps et formes cliniques.....	37
3-Auto-anticorps et SGS primitif.....	38
4-Auto-anticorps et SGS secondaire.....	41
5-Auto-anticorps et critères diagnostiques.....	44
6-Autoanticorps et formes évolutives.....	45
A-A cours terme.....	45
B-A moyen terme.....	47
C-A long terme.....	49
DISCUSSION.....	50
I-Historique.....	51
II-Physiopathologie.....	52
III-Données épidémiologiques.....	57
IV- Expression clinico paraclinique.....	59
1-Manifestations glandulaires.....	59
2-Manifestations extra-glandulaires.....	66
V-Pathologies associées.....	81
VI-Critères diagnostiques.....	83
VII- Evolution et pronostic.....	86
CONCLUSION.....	88
ANNEXES.....	90
RESUME.....	97
BIBLIOGRAPHIE.....	101



INTRODUCTION

Le syndrome de Gougerot Sjögren (SGS) est une connectivite caractérisée par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines [1], et des manifestations systémiques de nature immuno-inflammatoire. Cette infiltration est prédominante au niveau des glandes salivaires et lacrymales, responsable d'une sécheresse buccale et oculaire.

Le SGS est dit, par définition, primitif lorsque la xérophtalmie et la xérostomie ne sont pas associées à une maladie systémique clairement définie mais à des manifestations générales dont certaines sont particulièrement fréquentes et évocatrices (polyarthrite, fibrose pulmonaire, atteinte neurologique). Le SGS est qualifié de secondaire lorsqu'il est associé à d'autres maladies systémiques clairement définies [2].

Sur le plan épidémiologique, on assiste à une augmentation de la fréquence du SGS, sans doute en rapport avec une meilleure connaissance de la maladie mais aussi avec la variabilité des critères diagnostiques [3].

L'origine de cette affection, comme la plupart des maladies auto-immunes, est inconnue. Sa pathogénie semble impliquer des facteurs génétiques, un infiltrat lymphoplasmocytaire, des cellules épithéliales, des auto-anticorps et des virus [4].

Au plan clinique, le syndrome sec caractéristique du SGS peut-être fruste voire même absent et les manifestations systémiques extra glandulaires peuvent être la principale circonstance de découverte de cette connectivite [5].

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments, clinique, histologique et immunologique [6].

Le SGS est caractérisée par la présence assez fréquente d'auto-anticorps dont la valeur diagnostique est indiscutable, et dont certains témoignent de l'activité de la

maladie [1]. Par ailleurs, ces auto-anticorps peuvent avoir une corrélation avec certaines atteintes d'organes ainsi que certaines formes évolutives [3].

Le but de notre travail était d'étudier principalement le profil immunologique du SGS, et secondairement les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutives de cette maladie chez une population adulte au niveau du CHU de Marrakech.



*PATIENTS ET
METHODES*



I. Méthodologie :

1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale rétrospective à visée descriptive, réalisée à partir de dossiers cliniques et paracliniques des patients suspects ou suivis pour un syndrome de Gougerot Sjögren au niveau du CHU de Marrakech.

2. Lieu de l'étude :

❖ L'étude s'est déroulée au niveau des services de :

- Médecine interne ;
- Rhumatologie ;
- Laboratoire d'immunologie.

3. Durée de l'étude :

L'étude s'est étalée sur une période de 2 années : de janvier 2012 à janvier 2014.

4. Population:

a-Critères d'inclusion :

- Patients admis en consultation et/ou hospitalisés pour suspicion de SGS.
- Patients dont le bilan immunologique réalisé au laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech est évocateur du SGS.

b-Critères d'exclusion :

- Patients ne répondant pas aux critères diagnostiques du SGS.
- Patients dont des dossiers cliniques étaient inexploitable.

II. Paramètres étudiés :

1. Paramètres cliniques et paracliniques:

Le recueil des données cliniques des patients a été fait à l'aide d'un questionnaire (annexe1) comportant les données :

- ✚ Socio-démographiques : âge, sexe, NSE, statut familial ;
- ✚ Cliniques : antécédents, manifestations cliniques ;
- ✚ Paracliniques : bilan inflammatoire, test de schirmer, BGSA, bilan hématologique , imagerie et autres.
- ✚ Evolutives : nous avons défini :
 - Une rémission complète par la disparition des signes cliniques et biologiques.
 - Une rémission partielle par une régression incomplète des signes cliniques et/ou biologiques.
 - Une rechute par une réapparition des signes cliniques après une rémission complète ou partielle de la maladie.

2. Paramètres immunologiques :

L'exploration immunobiologique a consisté en :

- la recherche d'anticorps antinucléaires(AAN), réalisée par la technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules Hep2 (lames Kallstad, Biorad, seuil=1/160).
- La détermination des spécificités anti antigéniques nucléaires extractibles ou anti ENA (anti SSA, anti SSB, anti Sm) réalisée grâce à la combinaison des techniques immunodot (D-Tek, AESKU) et ELISA (ENA profile, Biorad).

- La recherche du FR réalisée grâce à une technique d'agglutination (latex et Waler Rose , seuil=8UI/ml).
- La détection des AC anti DNA natifs à l'aide d'une technique Immuno-enzymatique de type ELISA et une technique d'immunofluorescence indirecte (lames crithidia luciliae, seuil 1/5).
- La recherche d'autres auto-AC selon les manifestations cliniques des patients, moyennant des méthodes du laboratoire adaptées.

3. Critères diagnostiques utilisés :

Le diagnostic du SGS a été retenu sur la base des critères de l'AECG (annexe 2). Le SGS est dit primitif si le syndrome sec n'est pas associé à une autre maladie systémique, et il est dit secondaire quand il est associé à une ou plusieurs maladies systémiques bien définies.

❖ Concernant les maladies associées :

- Le diagnostic de lupus a été retenu sur les critères de l'ACR.
- Le diagnostic de la PR a été retenu sur les critères de l'ACR.

III. Analyse statistique :

La saisie des données cliniques , paracliniques et immunologiques des patients a été faite sur une base de données excel et l'analyse statistique concernant les différentes variables a été réalisée moyennant le tableau excel et le logiciel épi info 7, le test statistique était considéré significatif si $p < 0,05$.

IV. Aspects éthiques :

Le recueil et l'exploitation des données socio-démographiques et cliniques des patients ont été menés en respectant les règles de l'éthique médicale quant à l'anonymat des patients et la confidentialité de leurs données.



RESULTATS



I. Données socio-démographiques:

Durant la période de notre étude, 80 patients ont été colligés.

1. Âge :

La moyenne d'âge de nos patients au moment du diagnostic était de $47,5 \pm 13$ ans avec des extrêmes de 15 et 75ans.

La tranche d'âge de 45 à 54 ans représentait plus du 1/3 des cas (35%), et l'ensemble des tranches d'âge comprises entre 15 et 44 ans représentait 32,2% des cas (diagramme -1).

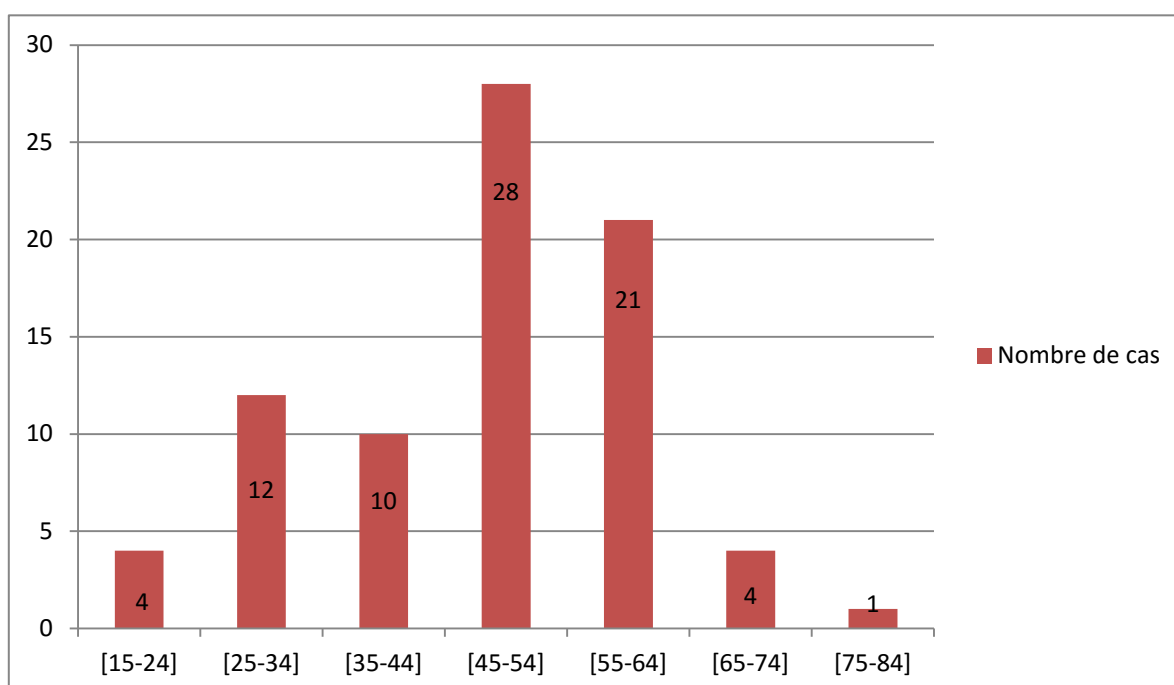


Diagramme 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

2. Sexe:

Dans notre étude, 76 cas (95%) étaient de sexe féminin et 4 de sexe masculin (5%), avec un sexe ratio F/H de 19/1.

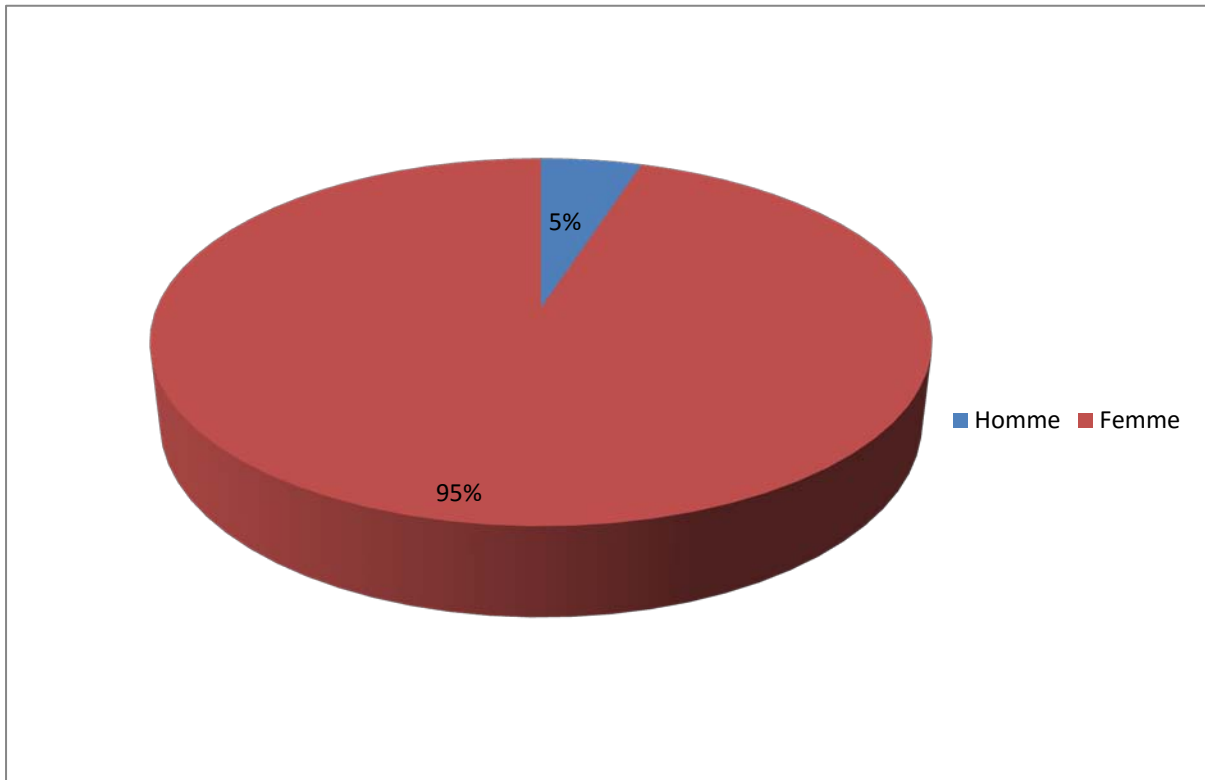


Diagramme 2 : Répartition de nos patients selon le sexe.

3. Origine :

La majorité de nos patients était issue de Marrakech, représentant 85% des cas (n=63), le reste des patients relevait des autres villes du Centre et du Sud du Maroc (diagramme – 3).

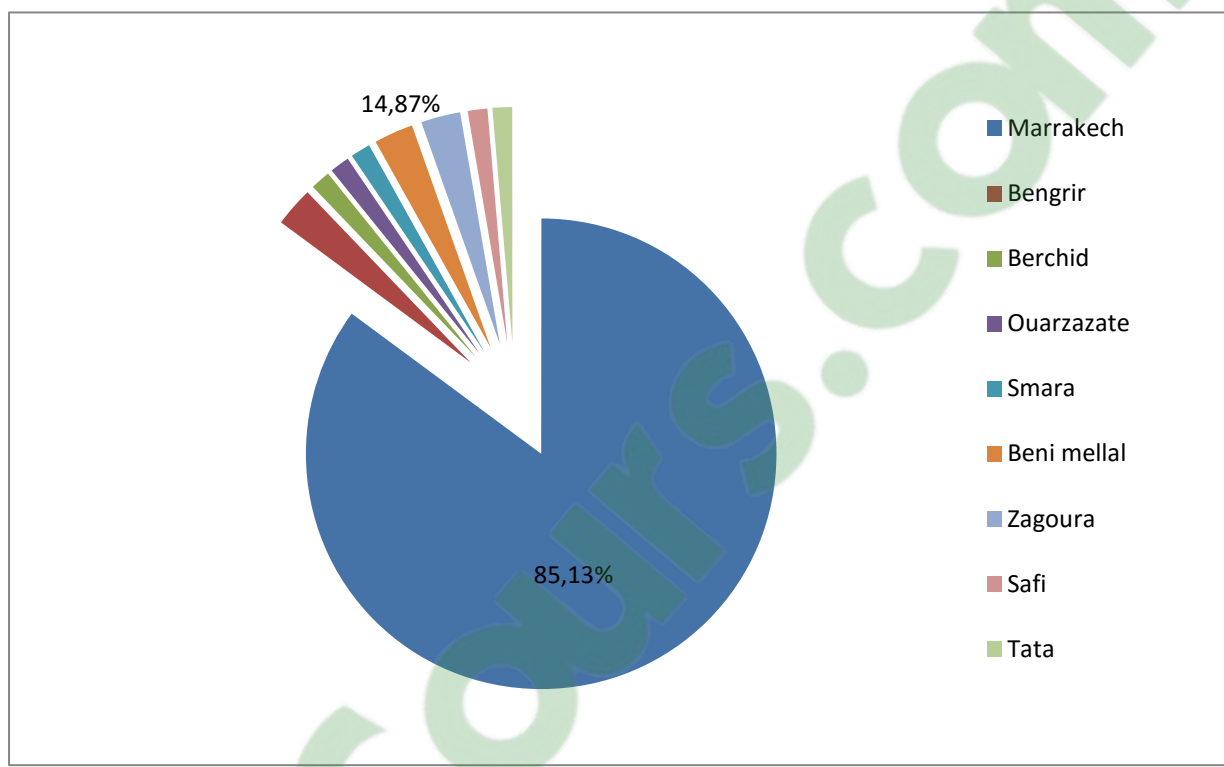


Diagramme 3 : Répartition des patients selon leur origine.

4. Situation familiale:

Chez les 75 cas (93,75%) dont la situation familiale a été précisée, 65% (n=52) étaient mariés et 21% (n=17) étaient célibataires (diagramme– 4).

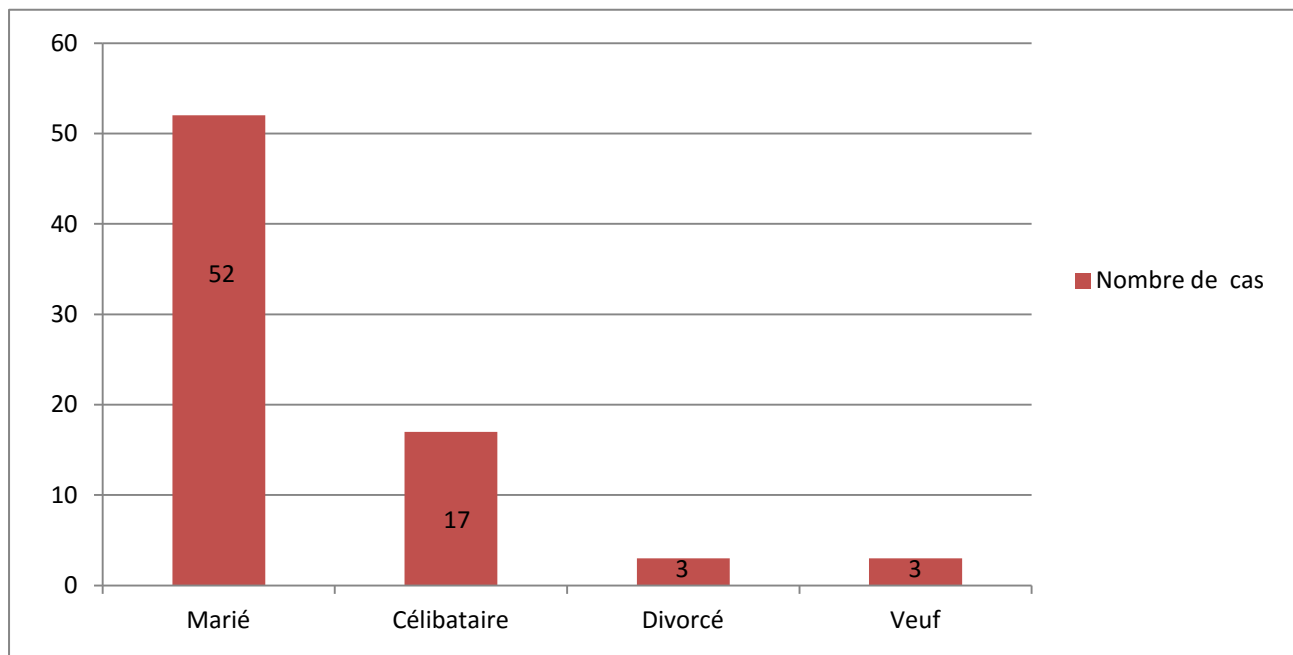


Diagramme 4 : Répartition des patients selon la situation familiale.

5. Niveau socio économique :

Parmi les 44 patients dont le NSE a été documenté, 40 cas (90%) étaient considérés de niveau moyen, et 4 cas (5%) avaient un bas NSE.

II. Données cliniques:

Parmi les patients de notre série, et selon la classification clinique communément admise, 46 cas (57,5%) étaient classés comme SGS primitif (SGSp), et 34 cas (42,5%) comme SGS secondaire (SGSs).

1. Antécédents:

Les antécédents (ATCDs) personnels et familiaux relevés chez les patients sont répartis comme suit (diagramme -5 et tableau -1):

a) Personnels :

- ✓ Autre maladie auto immune : 10 cas (12,5%) dont 6 cas de LES et 2 cas de PR;
- ✓ Prise médicamenteuse : 30 cas (37,5%) [9 sous inhibiteur calcique, 6 sous corticoïdes, 5 sous levothyrox, 4 sous antipaludéens de synthèse] ;
- ✓ Hypertension artérielle : 12 cas (15%) ;
- ✓ Zona traité : 2 cas ;
- ✓ Avortement : 17 cas (22,4%) ;
- ✓ Antécédents chirurgicaux : 21 cas (26,25%) [Chirurgie gynécologique (n=8), chirurgie viscérale (n=10), chirurgie oculaire (n=4), chirurgie ORL (n=4)].

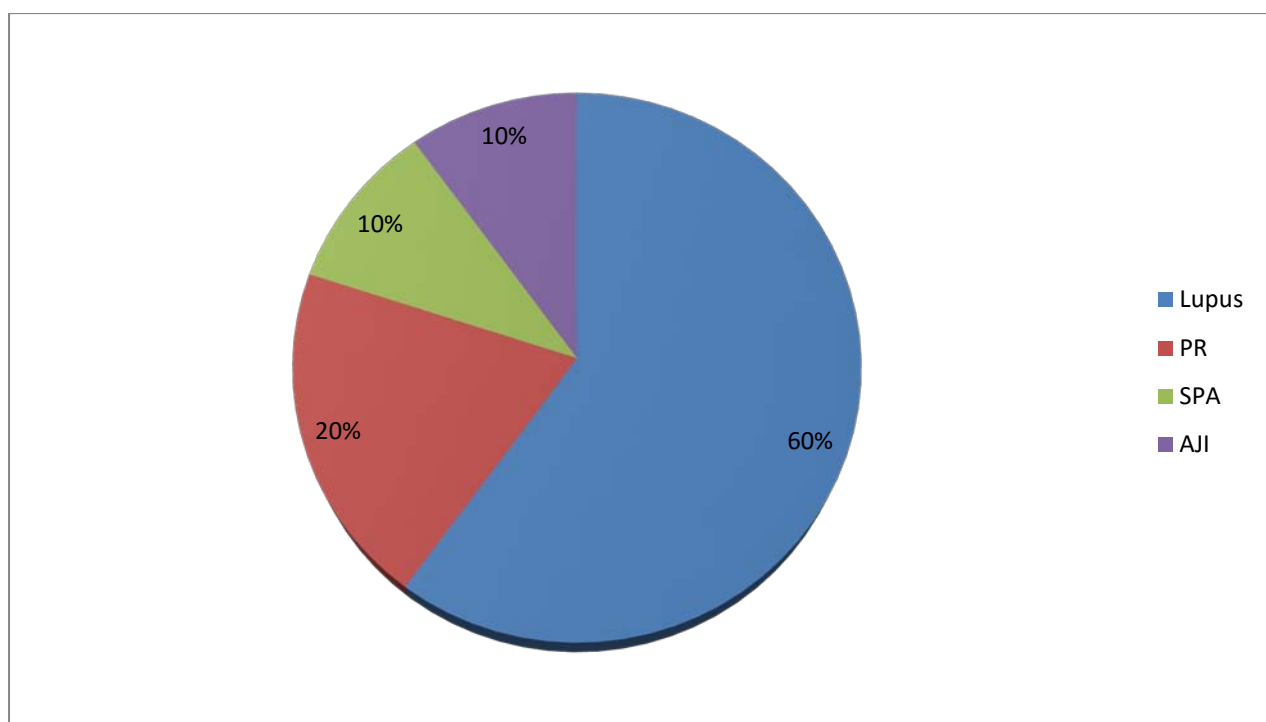


Diagramme 5: Répartition des cas de maladies auto immunes associées chez nos patients.

Tableau 1 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux.

Type d'antécédents	Nombre de cas	Pourcentage
Prise médicamenteuse	30	37,5
HTA	12	15
Diabète	4	5
Nodule ou goitre	3	3,75
Hypothyroïdie	2	2,5
Asthme	2	2,5
Rhumatisme psoriasique	1	1,25
SEP	1	1,25
Stérilité primaire	1	1,25
Ménopause précoce	3	3,75
Insuffisance surrénalienne	1	1,25

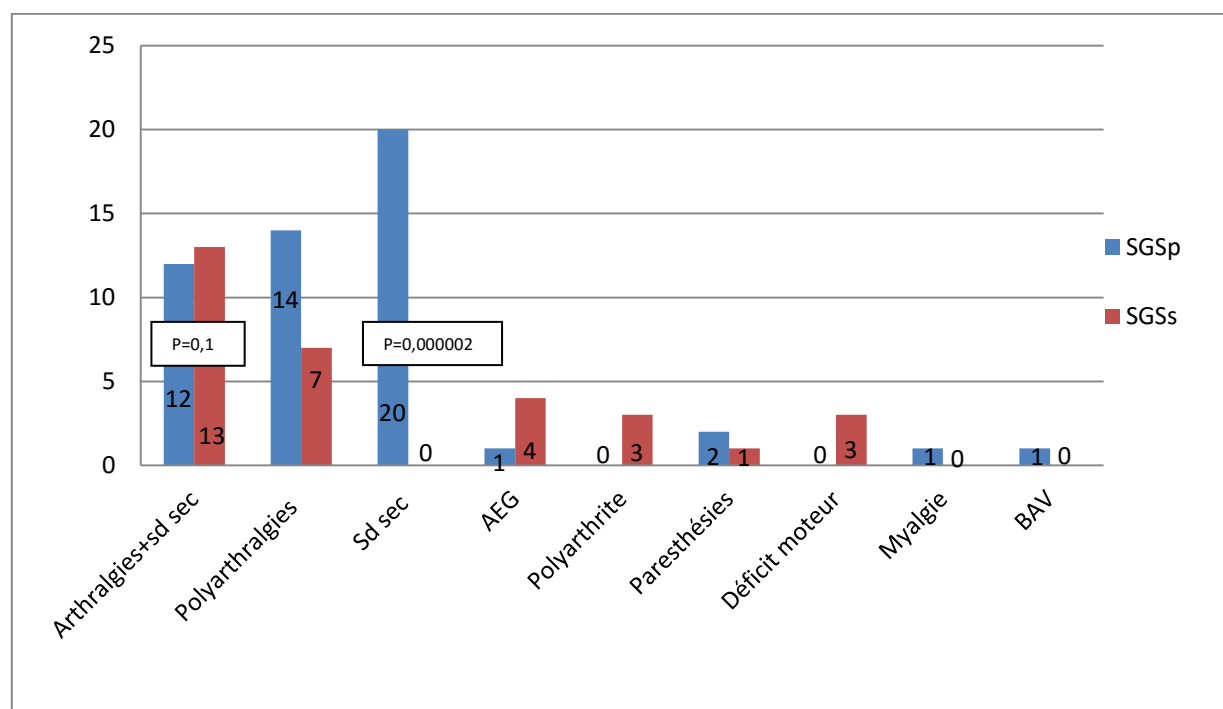
b) Familiaux :

- ✚ Rhumatisme inflammatoire : 2 cas ;
- ✚ Cirrhose biliaire primitive : 1 cas .

2. Manifestations cliniques :

A. Circonstances de découverte :

Les manifestations révélatrices de la maladie dans notre série étaient polymorphes, dominées par l'association du syndrome sec et des polyarthralgies inflammatoires, observée chez 25 patients (31,25%), suivie de polyarthralgies inflammatoires seules, notées chez 21 patients (26,25%) (diagramme -6).



AEG : altération de l'état général ; BAV : baisse de l'acuité visuelle.

Diagramme 6: Répartition des manifestations cliniques révélatrices chez les patients.

B. Délai de consultation:

La durée moyenne des manifestations cliniques avant la première consultation était de 36,9 mois, et 72,5% (n=58) des cas ont consulté durant les deux premières années de l'apparition des signes cliniques (diagramme -7).

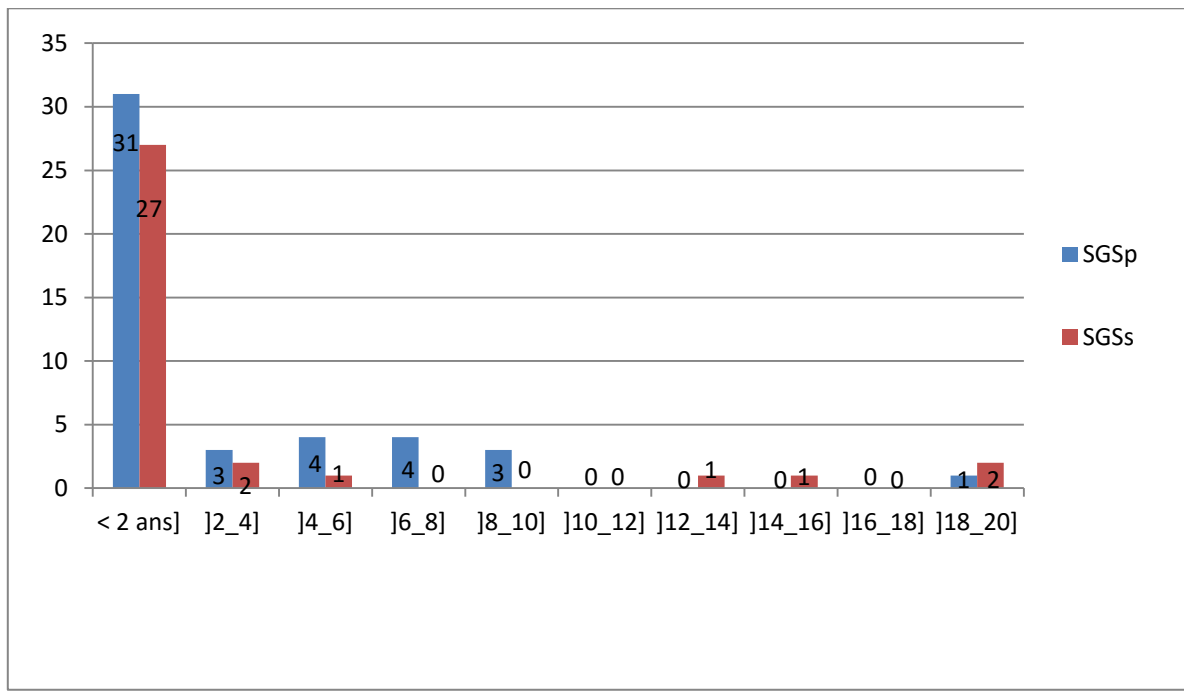


Diagramme 7 : Répartition des patients selon le délai de consultation.

Pour les cas de SGSp, ce délai était de 37,6 mois (extrêmes de 2–240 mois), et de 36,2 mois chez les cas de SGSs (extrêmes de 1– 240 mois).

C. Signes cliniques :

a) Signes généraux :

Les signes généraux étaient présents dans 48,75% des cas (n=39) dont 21 avaient un SGSp et 18 avaient un SGSs. Ils étaient dominés par l'asthénie (34 cas ; 42,5%), et l'amaigrissement (17 cas ; 21,25%) (diagramme-8).

La répartition des signes généraux selon le type de SGS, rapportée dans le diagramme-8, a montré la prédominance de l'asthénie dans les deux catégories du SGS.

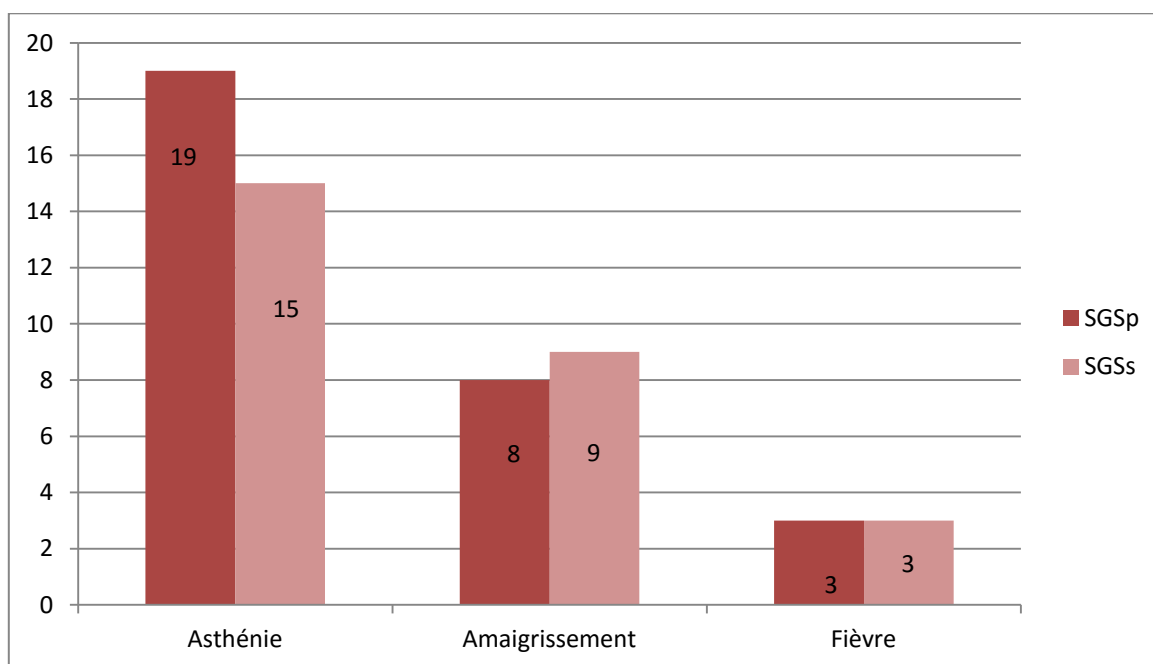


Diagramme 8 : Répartition des signes généraux chez les patients de notre série.

b) Manifestations oculaires et buccales :

Les manifestations oculaires étaient présentes chez 72 patients (90%) dont 43 avaient un SGSp et 29 avaient un SGSs. La présence de la sécheresse oculaire et de la sensation de sable était statistiquement significative chez les patients ayant un SGSp contre ceux ayant un SGSs avec 43 vs 29 cas ($p=0,02$) et 37 vs 17 cas ($p=0,0008$) respectivement. Nous n'avons pas noté de différence significative quant à la sensation de voile, présente dans 6 cas de SGSp et 4 cas de SGSs (diagramme-9).

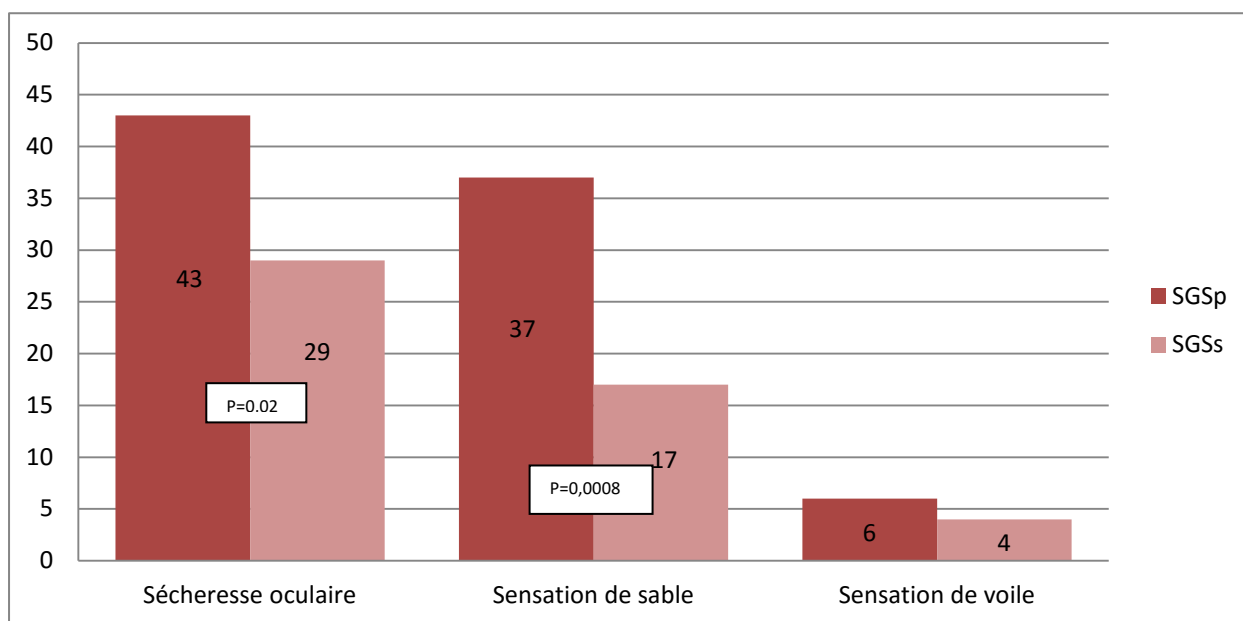
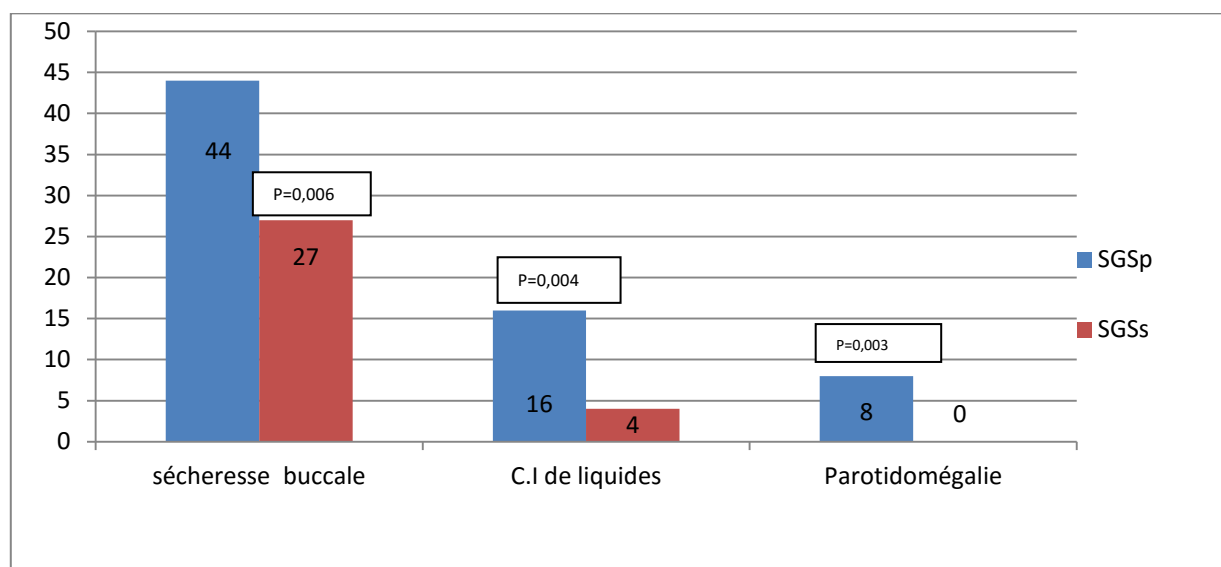


Diagramme 9 : Répartition des manifestations oculaires chez les patients selon le type du SGS.

Les manifestations buccales étaient présentes chez 72 patients (90%). La sécheresse buccale était retrouvée dans 88,75% des cas, la parotidomégalie dans 10% des cas et la consommation importante de liquides dans 25% des cas.



C.I : consommation importante.

Diagramme 10 : Répartition des signes buccaux chez les patients selon le type du SGS.

Tableau 2 : Répartition des patients selon les associations des signes oculaires et buccaux.

Manifestations oculaires et buccales	SGSp	SGSs	p
Sécheresse oculaire+sensation de sable+sécheresse buccale	16	13	NS
Sécheresse oculaire+ sécheresse buccale	3	8	NS
Sécheresse oculaire+sensation de sable+sécheresse buccale+CI liquides	9	1	0,008
Sécheresse oculaire+ sensation de sable+ sécheresse buccale+parotidomégalie	6	0	0,01
Sécheresse oculaire seule	2	2	-
Sécheresse buccale seule	1	1	-
Sécheresse buccale + CI liquides	2	1	NS
Sécheresse oculaire+sensation de sable+sensation de voile+sécheresse buccale+CI liquides	2	1	NS
Sécheresse oculaire+ sensation de sable	0	1	NS
Sécheresse oculaire+sécheresse buccale+CI liquides	1	0	NS
Sécheresse oculaire+sensation de sable+sécheresse buccale+parotidomégalie+CI liquides	1	0	NS
Sécheresse oculaire+sensation de sable+sensation de voile+sécheresse buccale	1	1	-
Sécheresse oculaire+sensation de sable+sensation de voile+sécheresse buccale+parotidomégalie	1	0	NS
Sécheresse oculaire+sensation de voile+sécheresse buccale	0	1	NS
Sécheresse oculaire+sensation de voile+CI liquides	0	1	NS
Tous les signes oculaires et buccaux	1	0	NS

NS : non significatif.

c) Manifestations cutanées :

Les manifestations cutanées étaient présentes chez 32 patients (40%) dominées par l'érythème malaire, la photosensibilité (n=12; 15%) et la chute de cheveux (n=10 ; 12,5%). La répartition des différentes manifestations cutanées chez nos patients selon le type du SGS est rapportée dans le tableau-3.

Tableau 3: Répartition des patients selon les lésions cutanées.

Signes cutanés	SGSp	SGSs	p
Erythème malaire	1	11	0,002
Photosensibilité	3	9	NS
Chute de cheveux	4	6	NS
Sclérodactylie	0	5	0,02
Lésions des muqueuses	1	3	NS
Erythème noueux	3	0	NS
Raynaud	0	3	NS
Livedo	1	1	-
Purpura	0	1	NS

d) Manifestations rhumatologiques :

Les manifestations articulaires étaient retrouvées chez 68 patients (85%) dont 35 avaient un SGSp et 33 avaient un SGSs. Les polyarthralgies inflammatoires étaient retrouvées chez 68 patients (85%) et l'arthrite chez 13 patients (16,25%).

La répartition des types d'articulations atteintes selon le caractère primitif ou secondaire du SGS est rapportée dans le tableau-4.

Tableau 4 : Fréquence de l'atteinte des différentes articulations dans notre série.

Manifestations articulaires	Arthralgies (n=68)			Arthrite (n=13)		
	SGSp (n=35)	SGSs (n=33)	p	SGSp (n=3)	SGSs (n=10)	p
Genoux	33	32	NS	3	10	0,04
Chevilles	30	28	NS	2	8	0,05
Poignets	27	29	NS	1	5	NS
Coudes	26	24	NS	0	7	0,006
IPP	15	18	NS	0	1	NS
MCP	14	15	NS	0	1	NS
Epaule	13	10	NS	0	0	-
Hanches	10	8	NS	0	0	-
Sacro-iliaques	0	1	NS	0	0	-
IPD	0	0	-	0	1	NS

e) Manifestations rénales :

Les manifestations rénales étaient retrouvées chez 6 patients (7,5%) dont 5 avaient des œdèmes des membres inférieurs (2 cas de SGSp et 3 cas de SGSs) et 1 avait une protéinurie à la bandelette urinaire (1 cas de SGSs).

f) Manifestations neurologiques :

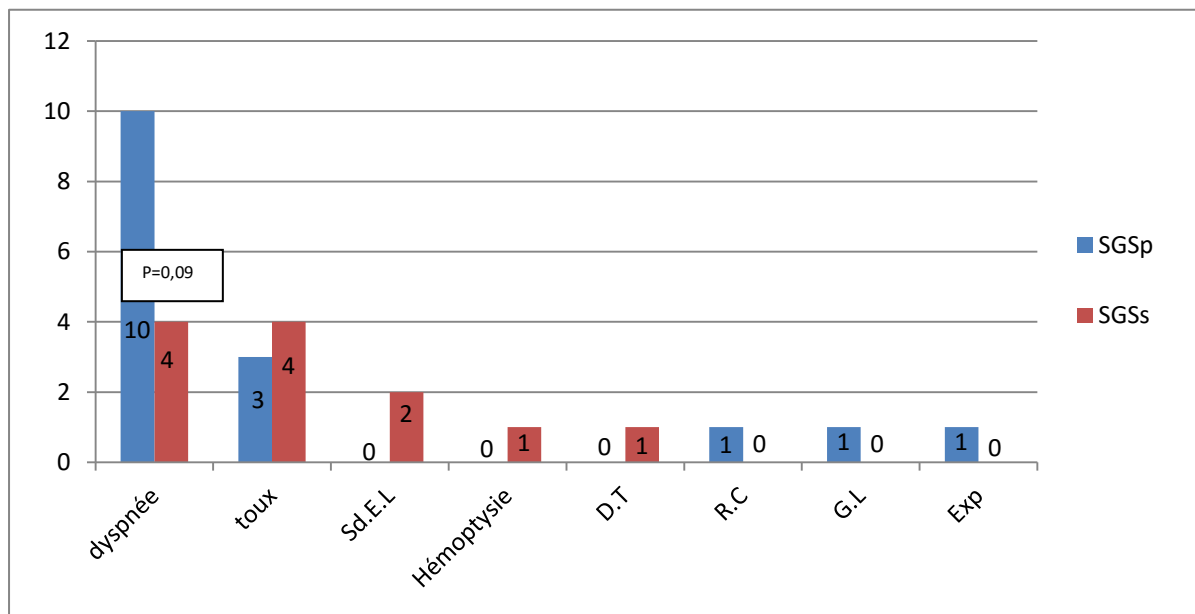
Les manifestations neurologiques étaient présentes chez 39 patients (48,75%). La neuropathie périphérique était la manifestation la plus fréquente, retrouvée chez 31 patients (38,75%), les autres types de manifestations neurologiques sont mentionnés dans le tableau-5.

Tableau 5 : Répartition des signes neurologiques chez les patients de notre série.

Manifestations neurologiques (n=39)	SGSp (n=21)	SGSs (n=18)	p
Neuropathie périphérique	18	13	NS
Céphalées	5	4	NS
Déficit moteur	2	4	NS
Syndrome tétrapyrâmidal	2	1	NS
Syndrome cérébelleux	1	0	NS
Troubles mnésiques	0	1	NS
Irritabilité	0	1	NS
Vertige	1	0	NS
convulsions	0	1	NS
Syndrome méningé	0	0	-

g) Manifestations respiratoires :

Les manifestations respiratoires étaient retrouvées chez 19 patients (23,7%) dont 11 avaient un SGSp. La dyspnée était présente chez 14 patients (17,5%), la toux chez 7 patients (8,75%), l'hémoptysie chez 1 patient et le syndrome d'épanchement liquidien chez 2 patients (diagramme-11).



Sd.E.L : syndrome d'épanchement liquidien ; D.T : douleur thoracique ; R.C : râles crépitants ; G.L : gêne laryngée ; Exp : Expectorations.

Diagramme 11 : Répartition des manifestations respiratoires chez les patients selon le type du SGS.

h) Autres manifestations :

Diverses autres manifestations cliniques ont été retrouvées chez 21 patients (26,25%) dont 9 avaient un SGSp et 12 avaient un SGSs (tableau-6).

Tableau 6 : Fréquence des autres manifestations cliniques selon le type du SGS.

Autres manifestations cliniques	Nombre total de cas	SGSp	SGSs
Myalgies	6	2	4
Dysphagie	3	1	2
Troubles psychiatriques	3	1	2
Goitre	4	3	1
Palpitations	2	1	1
Assourdissement des bruits cardiaques	1	0	1
Dyspareunie	1	0	1
BAV	1	1	0

III. Données des examens para cliniques:

1. Bilan biologique :

A. Bilan inflammatoire :

- ✚ Le syndrome inflammatoire était observé chez 60 patients (75%), dont 31 avaient un SGSp et 29 avaient un SGSs ($p=0,7$).
- ✚ La vitesse de sédimentation (VS), explorée chez 79 cas, était normale chez 24 patients (30%), supérieure à 50 mm à la première heure chez 20 patients (25%), supérieure à 100 mm à la première heure chez 4 patients (5%).
- ✚ La CRP était dosée chez tous nos patients. Elle était normale chez 38 d'entre eux (47,5%), comprise entre 6 et 40 mg/l chez 35 patients (43,75%) et supérieure à 40 mg/l chez 7 patients (8,75%).
- ✚ L'électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP), réalisée chez 19 patients (23,75%), avait objectivé une hypergammaglobulinémie chez 5 patients (26%).
- ✚ Le dosage des fractions C3, C4 et CH50 du complément était réalisé chez 7 patients (8,75%). Il était diminué chez 2 d'entre eux.

B. Bilan hématologique :

Une atteinte hématologique était retrouvée chez 21 patients (26,25%) dont 7 avaient un SGSp et 14 avaient un SGSs. Elle était dominée par la lymphopénie, retrouvée chez 13 patients (diagramme-12).

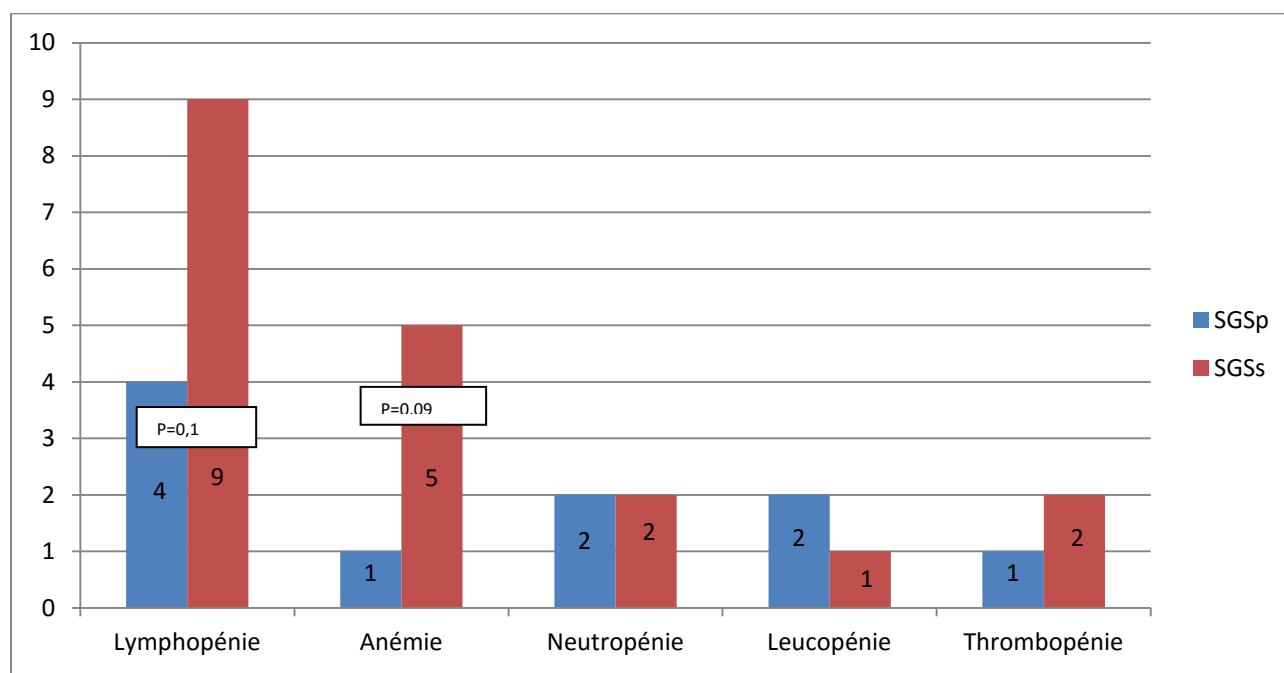


Diagramme 12 : Répartition des atteintes hématologiques chez nos patients selon la catégorie du SGS.

C. Bilan rénal :

- ✚ L'atteinte rénale était présente chez 10 patients (12,5%) dont 1 avait un SGSp et 9 avaient un SGSs ($p=0,008$), objectivée par une protéinurie de 24h positive chez 10 patients (12,5%), associée à une insuffisance rénale chez 4 patients (5%).
- ✚ La ponction biopsie rénale, réalisée chez 5 patients (6,25%), a objectivé une glomérulonéphrite lupique stade 3 chez 2 patients, une glomérulonéphrite stade 4 chez 1 patient et une glomérulonéphrite stade 5 chez 2 patients.

2. Bilan radiologique :

A. Atteinte articulaire :

L'atteinte articulaire était retrouvée chez 22 patients (27,5%) dont 11 avaient un SGSp et 11 un SGSs.

Tableau 7 : Fréquence des différentes atteintes articulaires selon le type SGS

Atteinte articulaire	Nombre de cas	Pourcentage	SGSp	SGSs
Chondropathie radiocarpienne	1	4,5	1	0
Déminéralisation en bande des mains	10	45,4	3	7
Pincement articulaire des mains	1	4,5	0	1
Erosion osseuse des mains	1	4,5	0	1
Déminéralisation des pieds	4	18,2	0	4
Erosion osseuse des pieds	4	18,2	0	4
Chondropathie fémorotibiale	1	4,5	1	0
Pincement coxofémoral	1	4,5	0	1
SI larges	2	9	0	2
Sacro iléite	2	9	1	1

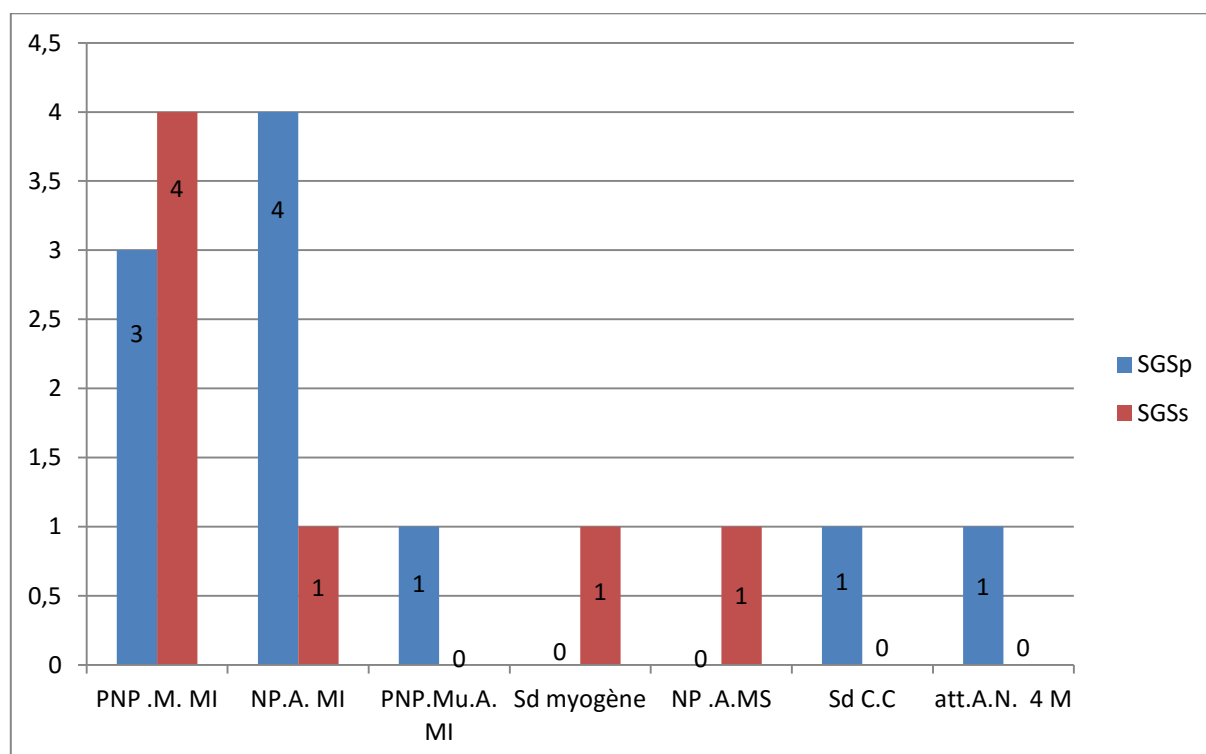
B. Atteinte neurologique :

- ✚ L'atteinte neurologique a été observée chez 26 des 39 patients symptomatiques (66,7%), elle était objectivée chez 14 des 21 cas de SGSp symptomatiques (66,7%) et chez 12 des 18 cas de SGSs symptomatiques.
- ✚ La TDM cérébrale, réalisée chez 4 patients (10%), était anormale chez 2 d'entre eux (50%) (1 atrophie cérébrale, 1 AVC ischémique).
- ✚ L'IRM cérébrale, réalisée chez 19 patients (48,7%), était anormale chez 15 d'entre eux (79%) dont 7 avaient un SGSp et 8 avaient un SGSs (tableau- 8).

Tableau 8 : Répartition des anomalies observées à l'IRM cérébrale chez les patients de notre série.

IRM cérébrale	Nombre de cas	SGSp	SGSs
Anomalie du signal de la SB	3	2	1
Lésions démyélinisantes sus tentorielles	3	1	2
Atrophie diffuse	3	1	2
Lésion inflammatoire	2	0	2
Arachnoidocèle endosellaire	2	2	0
Atteinte frontopariétale du neurolupus	1	0	1
Microadénome hypophysaire	1	1	0

- ✚ L'EMG, réalisé chez 23 patients (59%), était pathologique dans 17 cas (74%) dont 5 avaient une atteinte centrale associée, dont 3 avaient un SGSp. La polyneuropathie mixte des membres inférieurs était l'anomalie la plus fréquente, retrouvée dans 7 cas (41,2%) (diagramme-13)

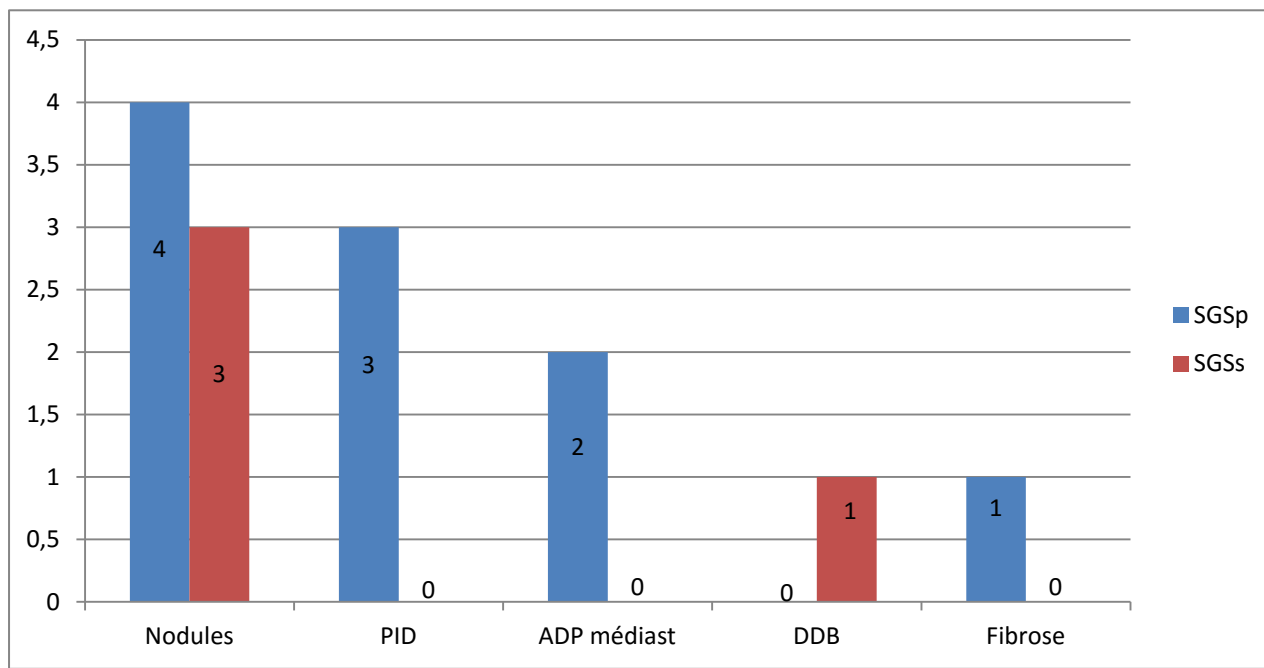


PNP.M.MI : polyneuropathie mixte des membres inférieurs ; NP.A.MI : neuropathie axonale des MI, polyneuropathie multiple axonale des MI, NP.A.MS : neuropathie axonale du membre supérieur ; Sd C.C : syndrome du canal carpien ; att. A.N 4M : atteinte axonale neurogène des 4 membres.

Diagramme 13 : Répartition des patients selon le résultat de l'EMG et le type de SGS

C. Atteinte cardio-respiratoire :

- ✚ L'atteinte respiratoire était retrouvée chez 16 patients (20%) dont 9 avaient un SGSp (n=9/46) et 7 avaient un SGSs (n=7/34).
- ✚ La radiographie thoracique était anormale chez 16 patients, objectivant une pleurésie dans 4 cas (25%) et un syndrome interstitiel dans 13 cas (81,25%).
- ✚ La TDM thoracique pratiquée chez 16 patients dont 9 avaient un SGSp et 7 avaient un SGSs, et elle était anormale chez 11 patients (68,75%) dont 8 avaient un SGSp et 3 avaient un SGSs (diagramme-14).



PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; ADP médiast : adénopathies médiastinales ; DDB : dilatation de bronches.

Diagramme 14 : Répartition des anomalies de la TDM thoracique chez les patients selon le type du SGS.

- ✚ L'EFR, réalisé chez 9 patients (56,25%), a objectivé un syndrome restrictif, une atteinte des petites voies aériennes et un trouble ventilatoire sévère dans 3, 2 et 1 cas respectivement.
- ✚ L'atteinte cardiaque était objectivée chez 5 patients, à type d'une hypertension artérielle pulmonaire avec une dilatation des cavités droites dans 1 cas, une cardiopathie hypokinétique dans 1 cas, un épanchement péricardique de moyenne abondance dans 2 cas et une insuffisance mitrale modérée dans 1 cas.

3. Exploration glandulaire :

A. Exploration des glandes lacrymales :

Le test de Schirmer, réalisé chez 58 patients (72,5%), était positif chez 55 d'entre eux (68,75%), dont 34 (61,8%) avaient un SGSs et 21 (38,2%) avaient un SGSp (diagramme-15).

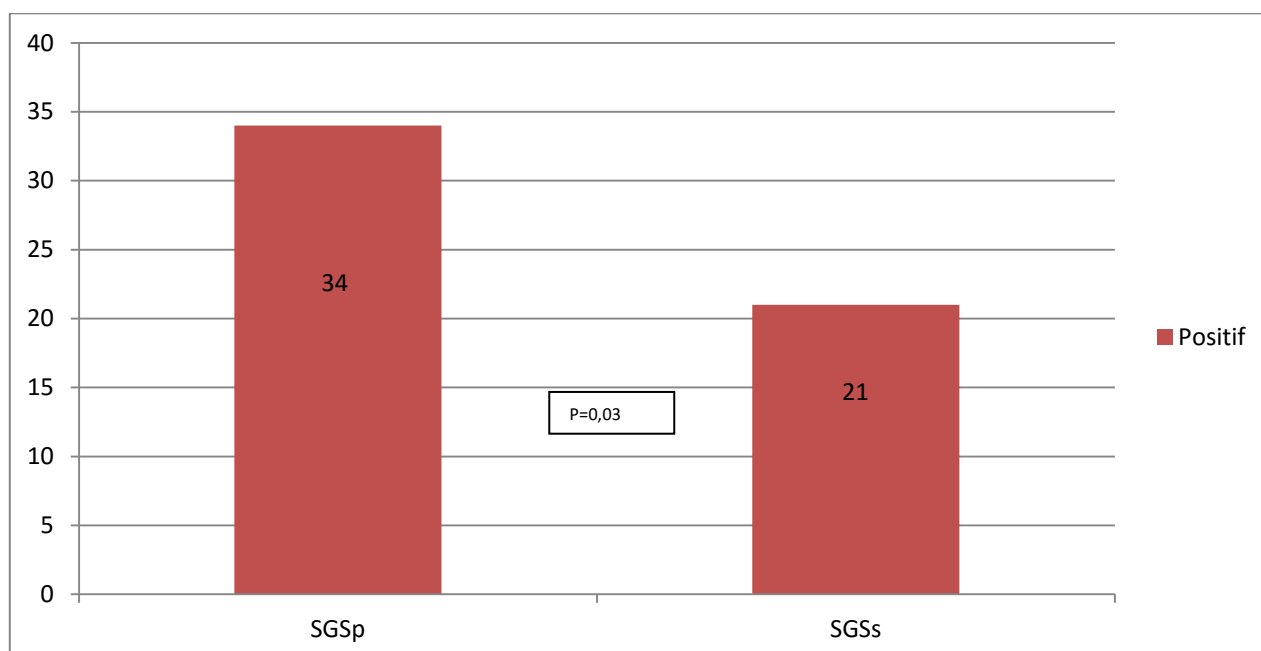


Diagramme 15 : Répartition des patients selon la positivité du test de schirmer et le type du SGS.

Par ailleurs, l'examen ophtalmologique, réalisé chez tous nos patients, était anormal chez 8 d'entre eux (10%), objectivant une altération du champs visuel et de la vision des couleurs chez 4 patients, une vascularite rétinienne chez 1 patient, une atteinte axonale avec une atrophie optique chez 1 patient, une neuropathie optique bilatérale chez 1 patient et une kératite bilatérale chez 1 patient.

B. Exploration du syndrome sec buccal:

- ✚ La BGSA a été faite chez 72 patients. Elle a objectivé des anomalies chez 71 d'entre eux, dont plus du 1/3 avaient un stade 4 et plus de la moitié avaient un stade 3 selon la classification de Chisholm et Mason (diagramme-16).

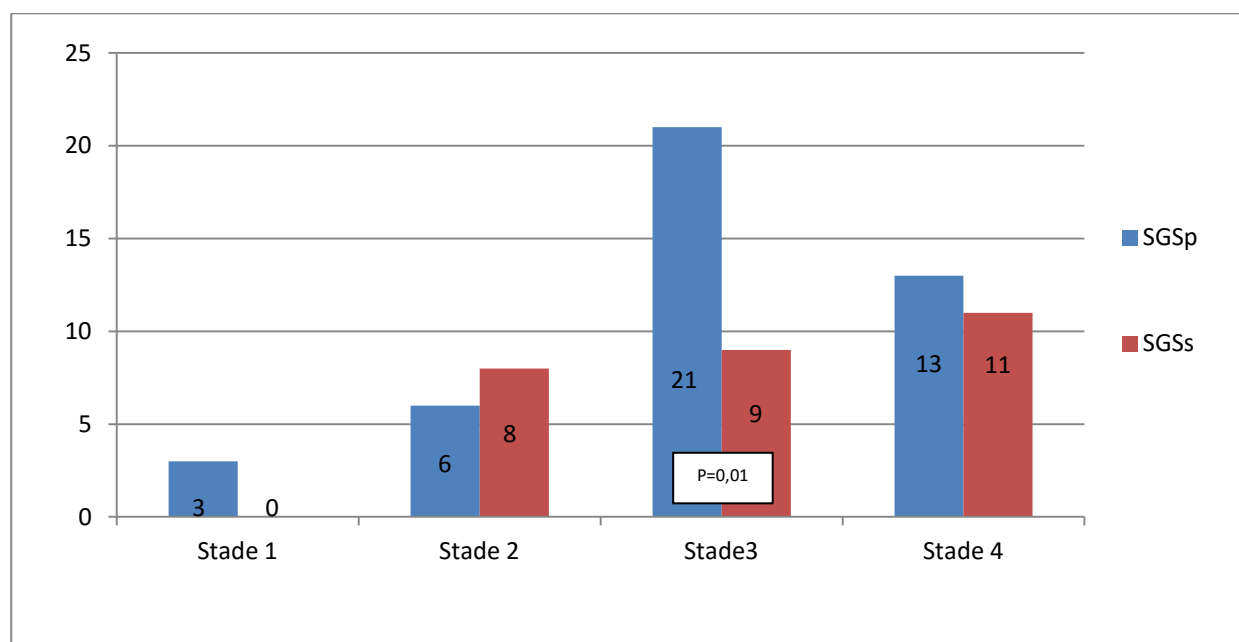


Diagramme 16 : Répartition des patients selon le résultat de la BGSA et le type du SGS.

- ✚ Le flux salivaire, réalisé chez 1 patiente, était positif.

4. Autres bilans :

- ✚ La biopsie musculaire, réalisée chez 5 patients avait objectivé une myosite chez 4 patients et une dystrophie sans signes de vascularite chez 1 patient.
- ✚ La biopsie cutanée, réalisée chez 3 patients, avait objectivé une panniculite lupique chez 2 d'entre eux et une dermohypodermite granulomateuse de type sarcoïdosome chez 1 patient.
- ✚ L'atteinte thyroïdienne (goitre ou nodule thyroïdien) était objectivée chez 4 patients (5%) dont le bilan hormonal était normal.
- ✚ L'atteinte hépatique était présente chez 3 patients (3,75%) à type d'hépatite virale C, d'hépatite chronique et de cholangite destructrice à la ponction biopsie du foie.
- ✚ Le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, réalisé chez 2 patients était positif (en faveur de la sarcoïdose).

Tableau 9: Tableau récapitulatif des principales atteintes systémiques.

Type d'atteinte	Nombre	Pourcentage
Atteinte rhumatologique	68	85
Signes généraux	39	48,75
Atteinte cutanée	32	40
Atteinte neuropsychiatrique	29	36,25
- atteinte centrale	9	11,25
- atteinte périphérique	12	15
- atteinte centrale et périphérique	5	6,25
- atteinte psychiatrique	3	3,75
Atteinte hématologique	21	26,25
Atteinte respiratoire	16	20
Atteinte rénale	10	12,5
Atteinte ophtalmique	8	10
Atteinte cardiaque	5	6,25
Atteinte thyroïdienne	4	5
Atteinte hépatique	3	3,75
Total	74	92,5

IV. SGS primitif et SGS secondaire :

Notre série a comporté 46 patients classés SGSp, les données cliniques relatives à ces patients sont rapportées dans le tableau 10.

Tableau 10 : Manifestations systémiques chez les patients ayant un SGSp.

Type d'atteinte	Nombre	Pourcentage
Atteinte rhumatologique	35	76
Signes généraux	21	45,6
Atteinte neuropsychiatrique	15	32,6
- atteinte centrale	4	
- atteinte périphérique	7	
- atteinte centrale et périphérique	3	
Atteinte cutanée	13	28,3
Atteinte respiratoire	9	19,5
Atteinte hématologique	7	15,2
Atteinte oculaire	7	15,2
Atteinte thyroïdienne	4	8,7
Atteinte hépatique	3	6,5
Atteinte rénale	1	2,2
Atteinte cardiaque	1	2,2
Total	40/46	87

Par ailleurs, 34 patients ont été classés SGSs (tableau 11) et leurs données cliniques sont rapportées dans le tableau 12.

Tableau 11 : Répartition des patients selon les pathologies associées.

Pathologies auto immunes associées	Nombre de cas	Pourcentage
Lupus	18	52,9
PR	9	26,4
polymyosite	2	6
sclérodemie	1	2,9
Syndrome de sharp :		
-Lupus+polymyosite	1	2,9
-Lupus+dermatomyosite	1	2,9
-PR+sclérodemie	2	6
Total	34	42,5

Tableau 12 : Manifestations systémiques chez les patients avec un SGSs.

Type d'atteinte	Nombre de cas	Pourcentage
Atteinte rhumatologique	33	97
Signes généraux	18	53
Atteinte neuropsychiatrique	14	41
-atteinte centrale	5	
- atteinte périphérique	5	
- atteinte centrale et périphérique	2	
Atteinte cutanée	19	56
Atteinte respiratoire	7	20
Atteinte hématologique	14	41
Atteinte oculaire	1	3
Atteinte thyroïdienne	0	0
Atteinte hépatique	0	0
Atteinte rénale	9	26
Atteinte cardiaque	4	11
Total	34/34	100

V. Bilan immunologique :

1. Résultats globaux des auto-anticorps:

✚ Les AAN, recherchés chez tous les patients, étaient positifs chez 45 d'entre eux (56,25%). L'aspect en IFI était de type moucheté chez 25 patients (55,6%), de type mixte chez 15 (33,3%) et homogène chez 5 autres patients (11,1%). Le titre de ces AAN est rapporté dans le tableau 13.

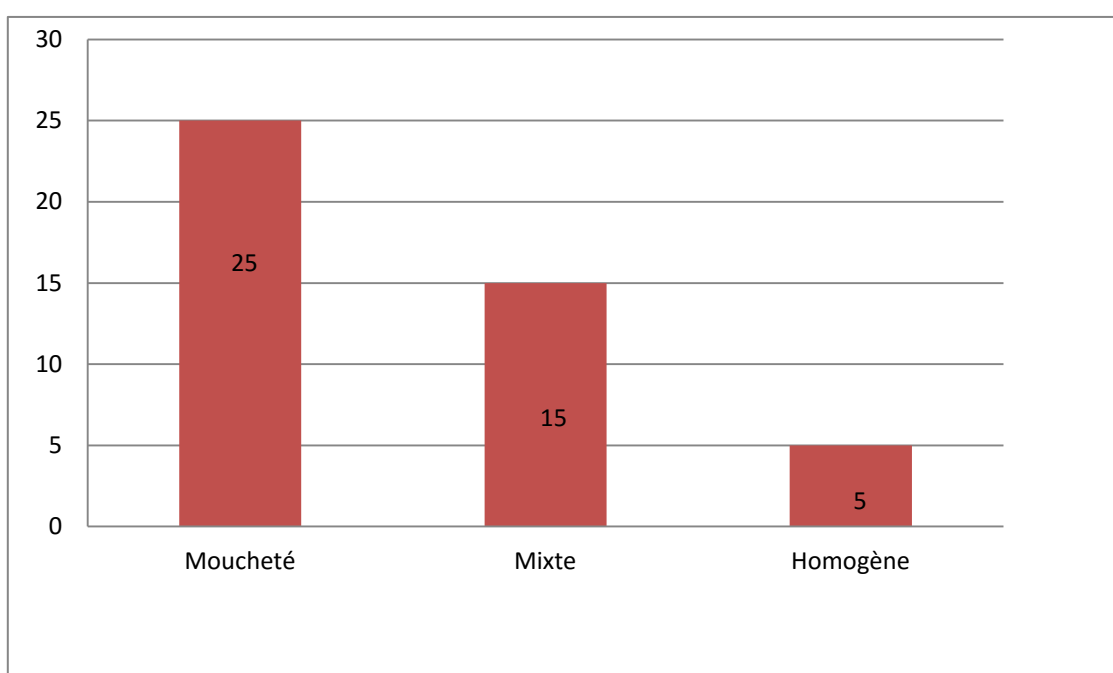


Diagramme 17 : Répartition des patients selon l'aspect de la fluorescence des AAN.

Tableau 13: Répartition des patients selon le titre des AAN.

Titre des AAN	Nombre de cas	Pourcentage
1/160	10	22,3
1/320	6	13,3
1/640	9	20
1/1280	20	44,4
Total	45	56,25

✚ Les AC anti ENA étaient présents chez 28 patients. Leurs spécificités sont réparties comme suit:

- ✓ Les AC anti SSA, recherchés chez 77 patients, étaient positifs chez 28 d'entre eux (36,4%).
- ✓ Les AC anti SSB, recherchés chez 77 patients, étaient positifs dans 8 cas (10,4%).
- ✓ Les AC anti Sm, recherchés chez 76 patients, étaient positifs chez 4 d'entre eux (5,2%) (tableau-14) ;

Tableau 14 : Répartition des AC anti antigène nucléaires extractibles chez nos patients :

Anti ENA	Nombre de cas	Pourcentage
Anti SSA	28	36,4
Anti SSB	8	10,4
Anti Sm	4	5,2
Total	28	36,4

Tableau 15 : Profils des AC anti ENA dans notre série.

Profil des anti ENA	Nombre de cas	Pourcentage
SSA	28	100
SSA+SSB	8	28,57
Sm	4	14,28
Sm+SSA	2	7,14
Sm+SSA+SSB	2	7,14
SSB	0	0
Sm+SSB	0	0

✚ Autres auto-AC :

- Les AC anti DNA natifs, recherchés chez 67 patients par le test ELISA , étaient positifs dans 29,8% des cas (n=20). Leur titre est rapporté dans le tableau 16.

Tableau 16 : Répartition des patients selon le titre des AC anti DNA.

Titre des anti DNA	Nombre de cas	Pourcentage
>300	11	55
<100	8	40
100-300	1	5

- Les AC anti cardiolipines (aCL), recherchés chez 12 patients (15%), étaient positifs dans 3 cas (25%).
- Les AC anti bêta2glycoprotéines (B2GP1), recherchés chez 11 patients (13,75%), étaient positifs dans 2 cas (18%).
- Les AC anti CCP, recherchés chez 36 patients, étaient positifs dans 7 cas (19%).

- Le facteur rhumatoïde, recherché chez 37 patients, était positif chez 13 d'entre eux (35%).

Tableau 17 : Répartition des patients selon la positivité des AC .

Cas positifs	AC anti cardiolipines	AC anti bêta2 glycoprotéines	AC anti CCP	FR
Nombre	3	2	7	13
Pourcentage	25	18	19	35

2. Auto-anticorps et formes cliniques :

Dans notre série, les différentes manifestations cliniques et paracliniques chez les patients ayant des auto-anticorps positifs sont représentées dans le tableau 18.

Tableau 18 : Auto-anticorps et atteinte d'organes.

Manifestations clinico-paracliniques	AAN (n=45)	AC anti SSA (n=28)	AC anti SSB (n=8)	FR (n=13)
Signes généraux	25 (55%)	14 (50%)	3 (37,5%)	6 (46%)
Syndrome sec buccal	38 (84%)	22 (78,5%)	5 (62,5%)	10 (77%)
Syndrome sec oculaire	39 (86,6%)	24 (85,7%)	7 (87,5%)	10 (77%)
Atteinte cutanée	22 (49%)	17 (60,7%)	5 (62,5%)	3 (23%)
Atteinte articulaire	39 (86,6%)	25 (89%)	8 (100%)	12 (92,3%)
Atteinte hématologique	16 (35,5%)	15 (53,6%)	3 (37,5%)	2 (15,4%)
Atteinte neurologique	16 (35,5%)	10 (35,7%)	1 (12,5%)	2 (15,4%)
Atteinte respiratoire	6 (13%)	5 (17,8%)	2 (25%)	3 (23%)
Atteinte rénale	6 (13%)	4 (14,3%)	0	1 (7,7%)
Atteinte cardiaque	4 (9%)	4 (14,3%)	1 (12,5%)	0
Atteinte ophtalmologique	2 (4%)	2 (7%)	0	0
Atteinte hépatique	2 (4%)	0	0	2 (15,4%)
Atteinte thyroïdienne	3 (6,6%)	1 (3,5%)	1 (12,5%)	0

Pour les patients ayant un SGSp, les manifestations clinico-paracliniques selon la positivité des AC sont rapportées dans le tableau 19.

Tableau 19: Auto-anticorps et atteinte d'organes au cours du SGSp.

Manifestations clinico-paracliniques	AAN (n=16)	AC anti SSA (n=5)	AC anti SSB (n=2)	FR (n=4)
Signes généraux	8	1	1	2
Syndrome sec buccal	14 (87,5%)	4	1	4
Syndrome sec oculaire	14	5	2	4
Atteinte cutanée	4	1	1	1
Atteinte articulaire	11 (68,75%)	3	2	4
Atteinte neurologique	6	2	0	1
Atteinte respiratoire	0	0	0	0
Atteinte rénale	1	0	0	1
Atteinte cardiaque	0	0	0	0
Atteinte ophtalmologique	1	1	0	0
Atteinte hématologique	3	2	1	1
Atteinte hépatique	2	0	0	2
Atteinte thyroïdienne	1	0	0	0

3. Auto-anticorps et SGSp:

- ✚ Les AAN, recherchés chez tous les patients, étaient positifs chez 16 d'entre eux (34,8%). L'aspect était moucheté chez 12 patients (75%), mixte chez 1 patient (6,25%) et homogène chez 3 patients (18,75%).

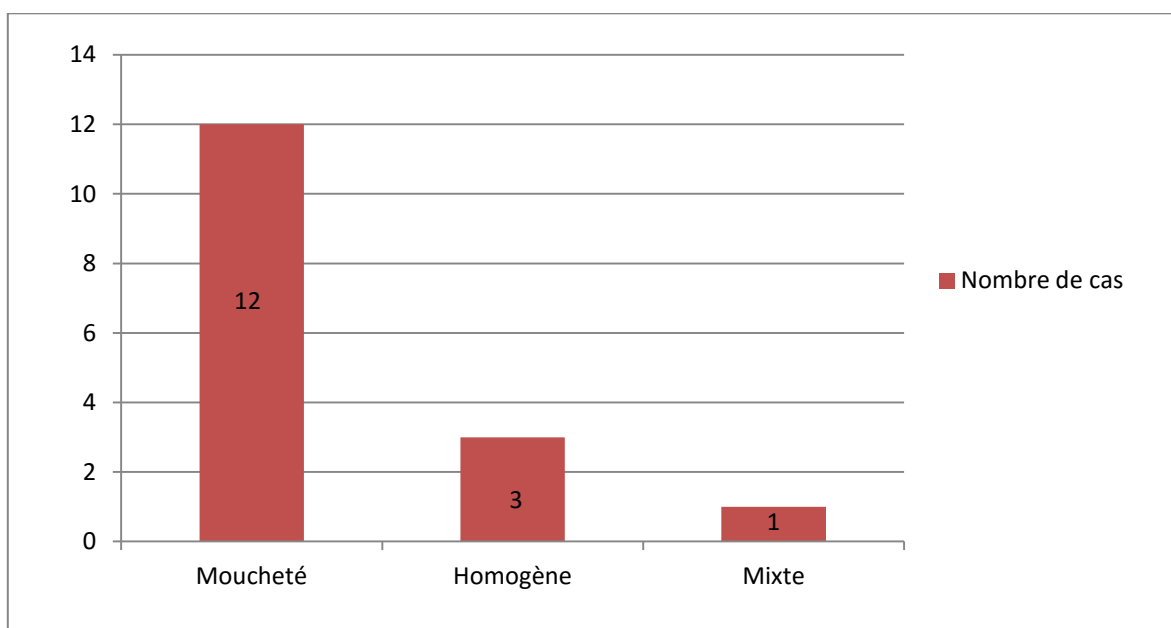


Diagramme 18 : Répartition des patients selon la fluorescence des AAN.

- ✚ Les AC anti SSA, recherchés chez 43 patients (93,5%), étaient positifs chez 5 patients (11,6%).
- ✚ Les AC anti SSB, recherchés chez 43 patients (93,5%), étaient positifs chez 2 patients (4,6%).

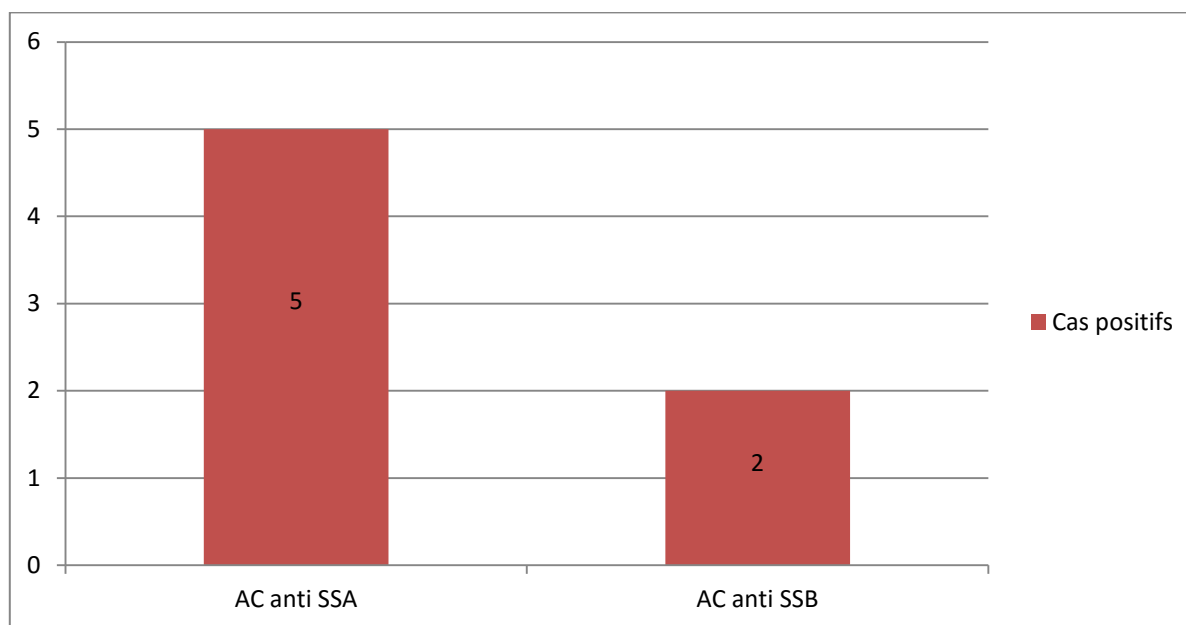


Diagramme 19 : Répartition des patients selon la positivité des AC anti SSA et anti SSB.

- Les AC anti DNA natifs, recherchés chez 33 patients (71,7%), étaient positifs chez 2 d'entre eux (6%).
- Les AC anti Sm, recherchés chez 42 patients (91,3%), étaient négatifs.
- Les AC anti cardiolipines, recherchés chez 1 patient (2,2%), étaient négatifs.
- Les AC anti bêta2glycoprotéines, recherchés chez 1 patient (2,2%), étaient négatifs.
- Les AC anti CCP, recherchés chez 17 patients (37%), étaient positifs chez 1 patient.
- Le facteur rhumatoïde, recherché chez 20 patients (43,5%), était positif chez 4 d'entre eux (20%).

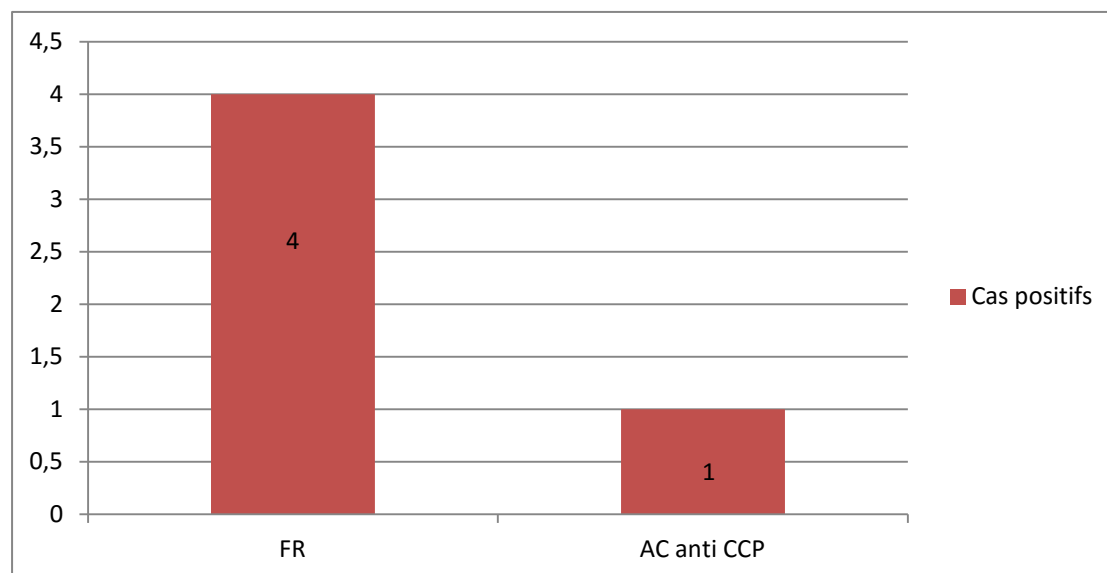


Diagramme 20 : Répartition des patients selon la positivité du FR et des AC anti CCP.

Dans le SGSp, la BGSA était pathologique dans 14 des 16 cas ayant des AAN positifs, dans tous les cas ayant des AC anti SSA ou des AC anti SSB positifs et dans 3 des 4 cas ayant un facteur rhumatoïde positif (diagramme-21).

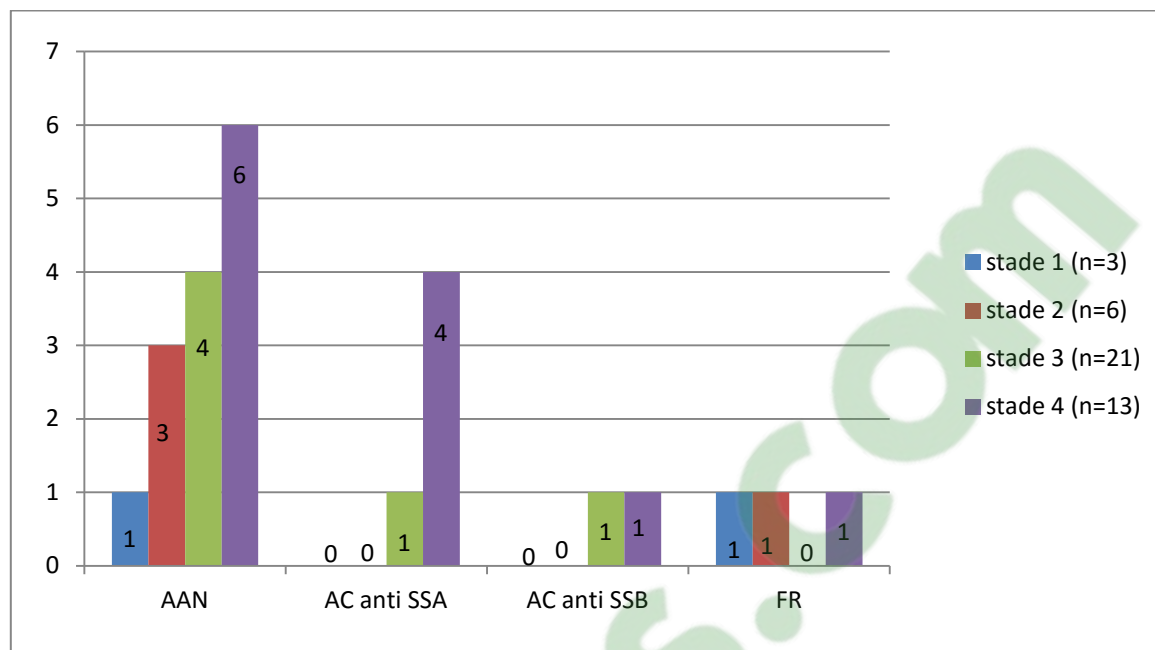


Diagramme 21 : Auto-AC et stades de BGSA au cours du SGSp.

4. Auto-anticorps et SGSs :

- Les AAN, recherchés chez tous les patients, étaient positifs chez 29 d'entre eux (85%). L'aspect était moucheté chez 13 patients (44,8%), mixte chez 14 patients (48,3%) et homogène chez 2 patients (6,9%).
- Les AC anti SSA, recherchés chez tous les patients, étaient positifs chez 23 d'entre eux (67,6%).
- Les AC anti SSB, recherchés chez tous les patients, étaient positifs chez 6 d'entre eux (17,6%).
- Le facteur rhumatoïde, recherché chez 17 patients (50%), était positif chez 9 d'entre eux (53%).

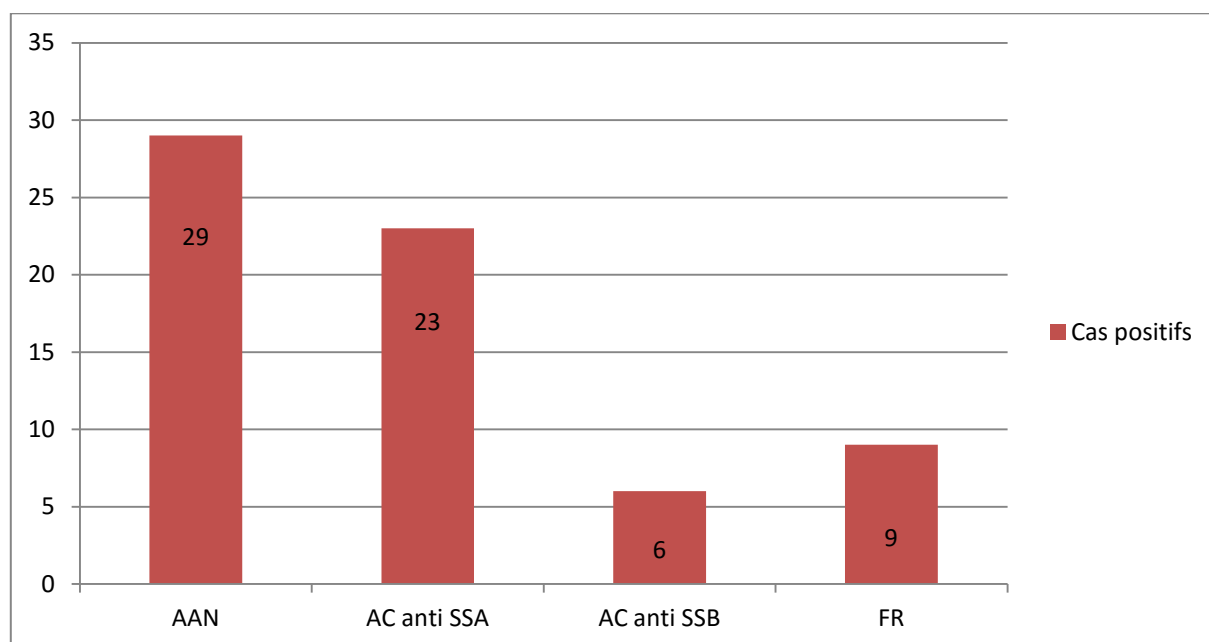


Diagramme 22 : Répartition des patients ayant un SGS selon la positivité des AC .

- Les AC anti DNA natifs, recherchés chez tous les patients, étaient positifs chez 18 d'entre eux (53%).
- Les AC anti Sm, recherchés chez tous nos patients, étaient positifs chez 4 d'entre eux (11,7%).
- Les AC anti cardiolipines (aCL), recherchés chez 11 patients, étaient positifs chez 3 d'entre eux (27%).
- Les AC anti bêta2glycoprotéines (B2GP1), recherchés chez 10 patients, étaient positifs chez 2 d'entre eux (20%).
- Les AC anti CCP, recherchés chez 19 patients (56%), étaient positifs chez 6 d'entre eux (31%).

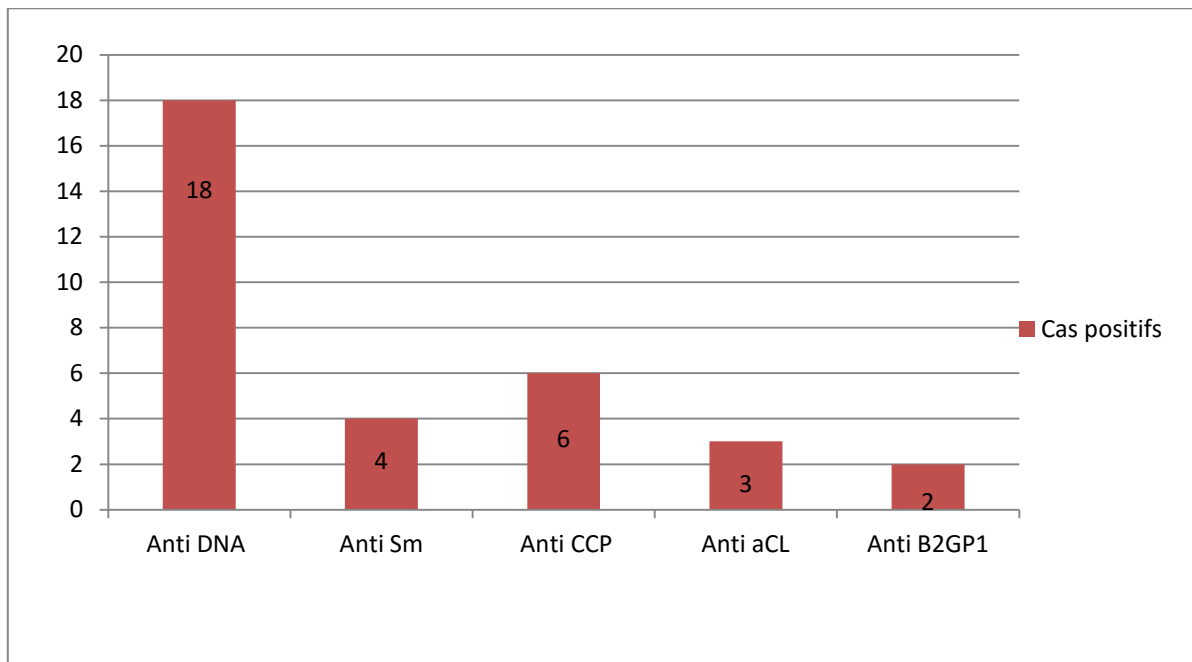


Diagramme 23 : Répartition des patients ayant un SGSs selon le type et la positivité des AC .

Dans le SGSs, la BGSA était pathologique dans 24 des 29 cas ayant des AAN positifs, dans 18 des 23 cas ayant des AC anti SSA positifs, dans 4 des 6 cas ayant des AC anti SSB positifs et dans tous les cas ayant un facteur rhumatoïde positif (diagramme-24).

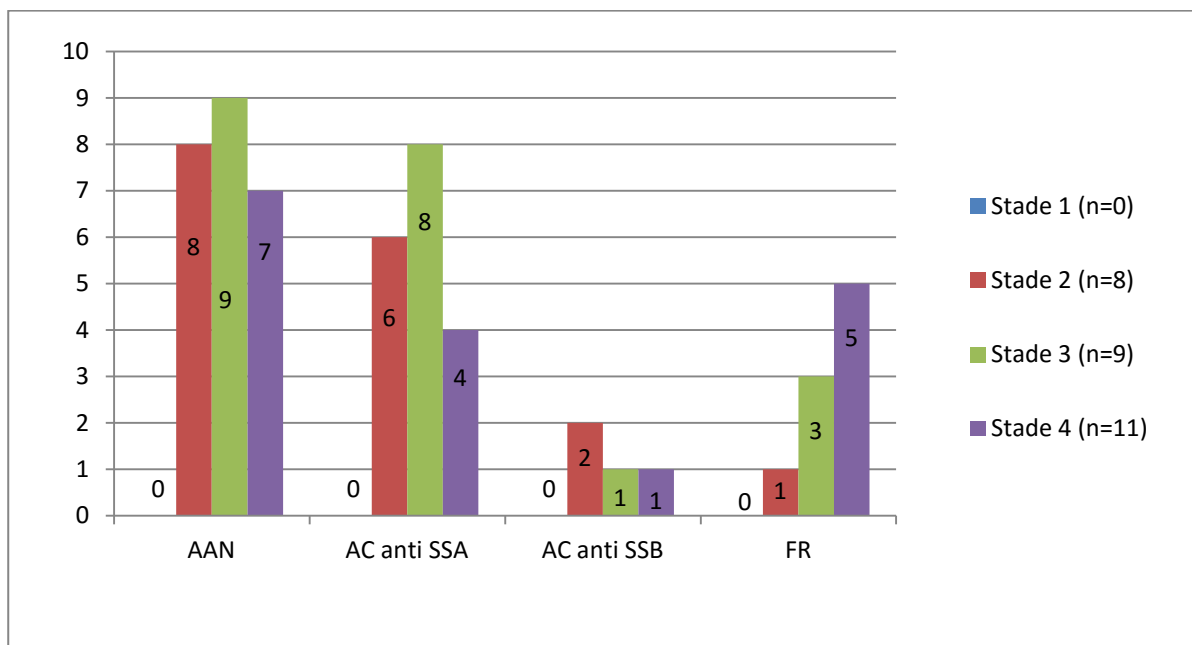


Diagramme 24 : Auto-AC et stades de BGSA au cours du SGSs.

5. Auto-anticorps et critères diagnostiques :

Le diagnostic du SGS dans notre étude était basé sur les critères du groupe du consensus américano européen de 2002, basées sur des critères clinique, immunologique et histologique. La corrélation entre les auto-AC et les autres critères diagnostiques est rapportée dans les diagrammes 25 et 26.

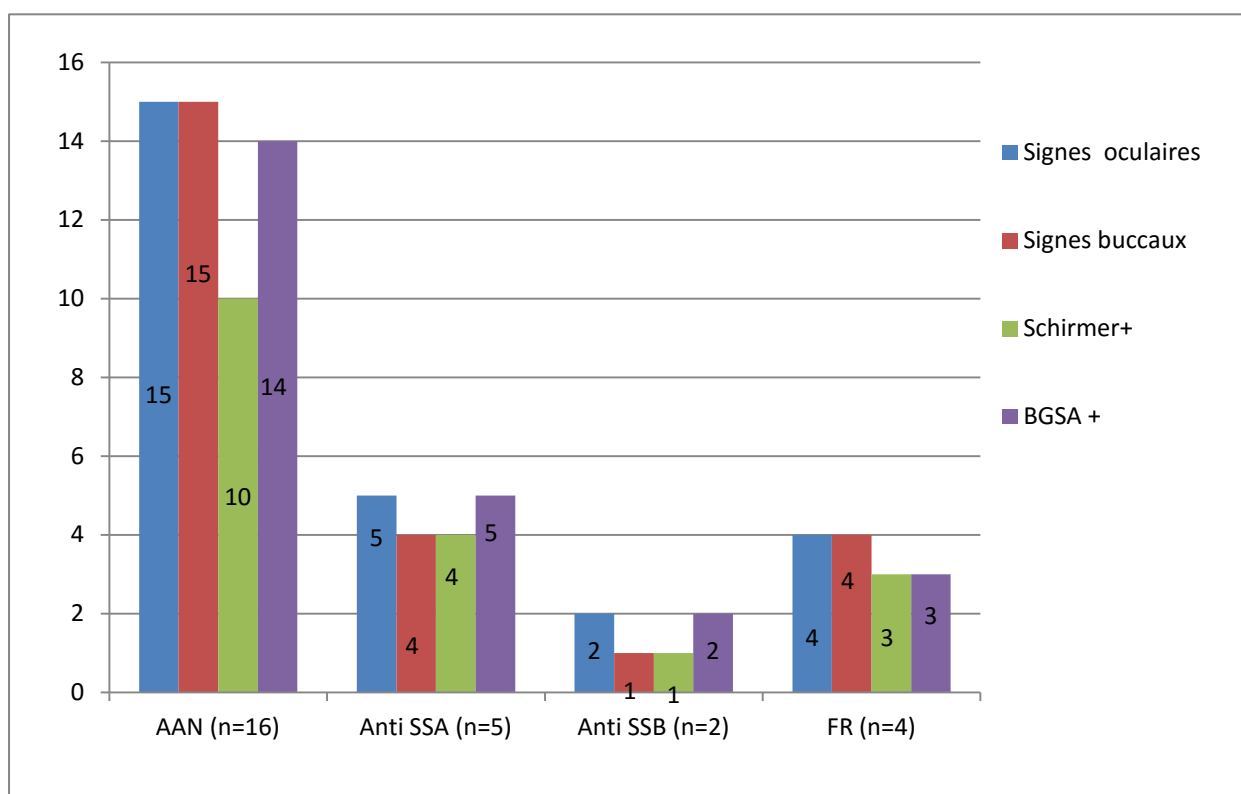


Diagramme 25 : Auto-AC et critères diagnostiques chez les patients ayant un SGSp.

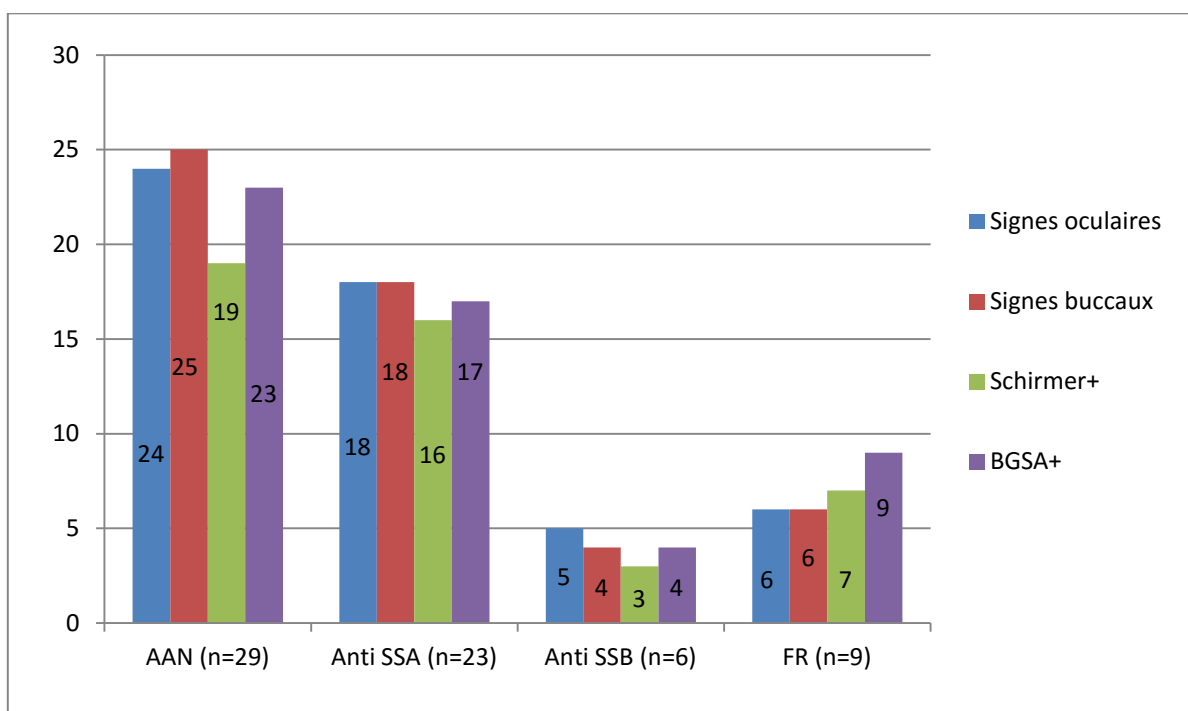


Diagramme 26 : Auto-AC et critères diagnostiques chez les patients ayant un SGSs.

6. Auto-AC et formes évolutives:

A. A cours terme :

Après un délai de moins d'un mois, nous avons observé :

- une rémission complète chez 41 patients.
- une rémission partielle chez 38 patients.
- une aggravation du tableau clinique chez une patiente.

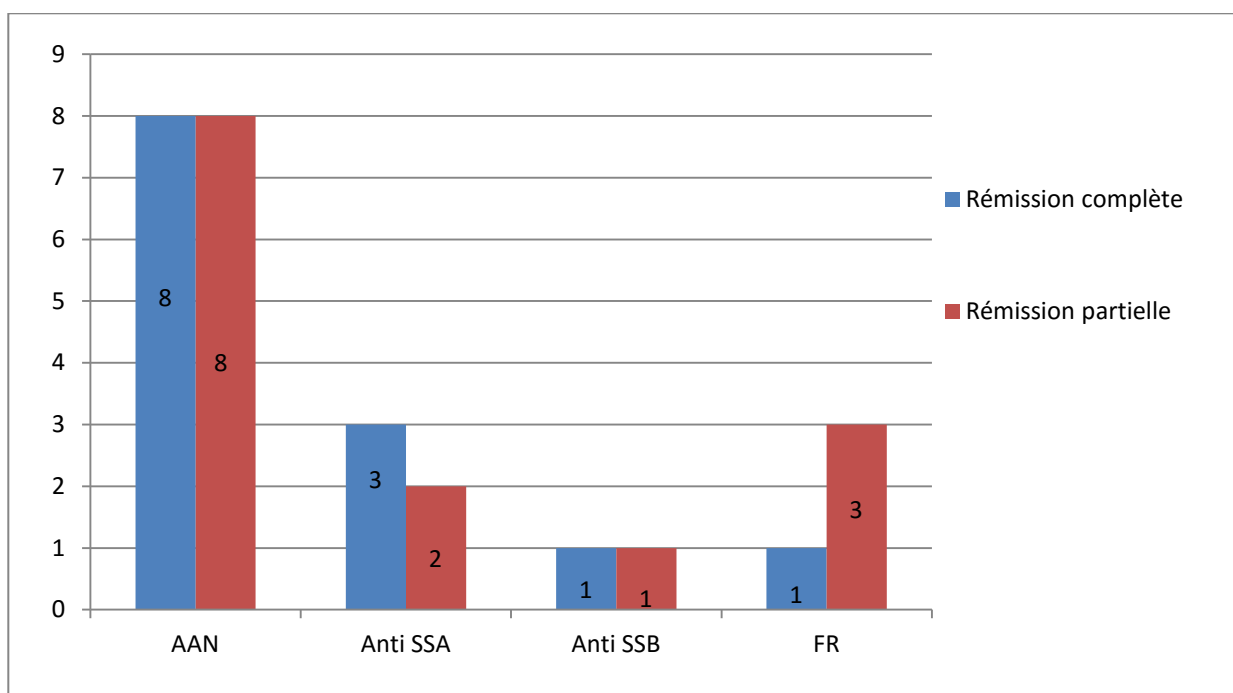


Diagramme 27 : Auto-AC et évolution à cours terme dans la catégorie du SGSp.

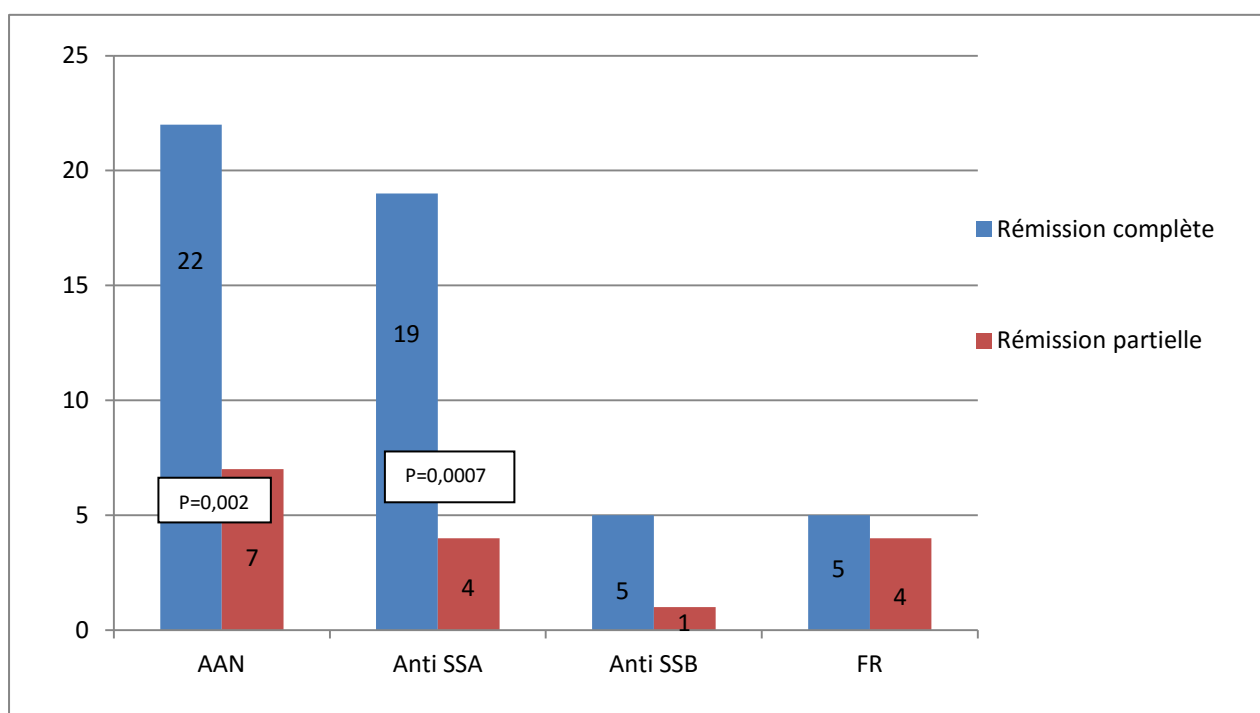


Diagramme 28 : Auto-AC et évolution à cours terme dans la catégorie du SGSs.

B. A moyen terme :

Après une évolution de 12 mois, un contrôle de la maladie a été obtenu chez 38 patients (47,5%), et une rechute a été observée chez 42 patients (52,5%) (diagramme-29).

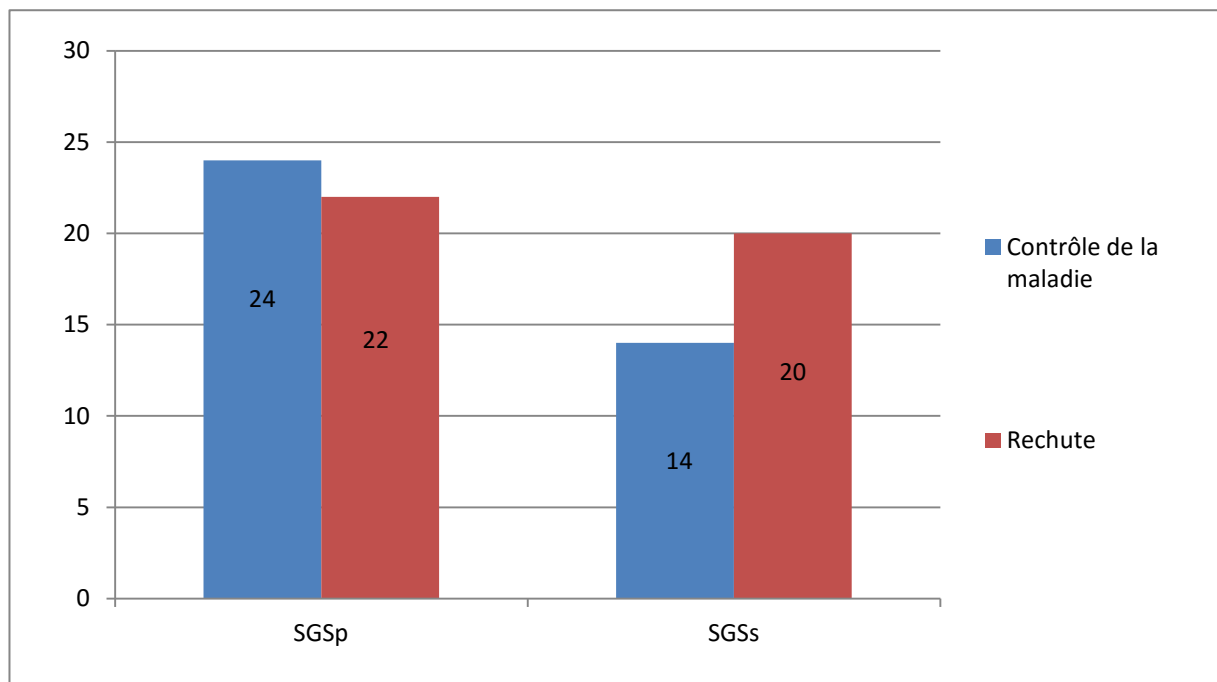


Diagramme 29 : Comparaison du taux de rechute et du contrôle de la maladie selon le type du SGS.

Les rechutes étaient réparties entre celles à même tropisme et celles à nouvelles atteintes, et leur association aux auto-AC est rapportée dans les diagrammes 30 et 31.

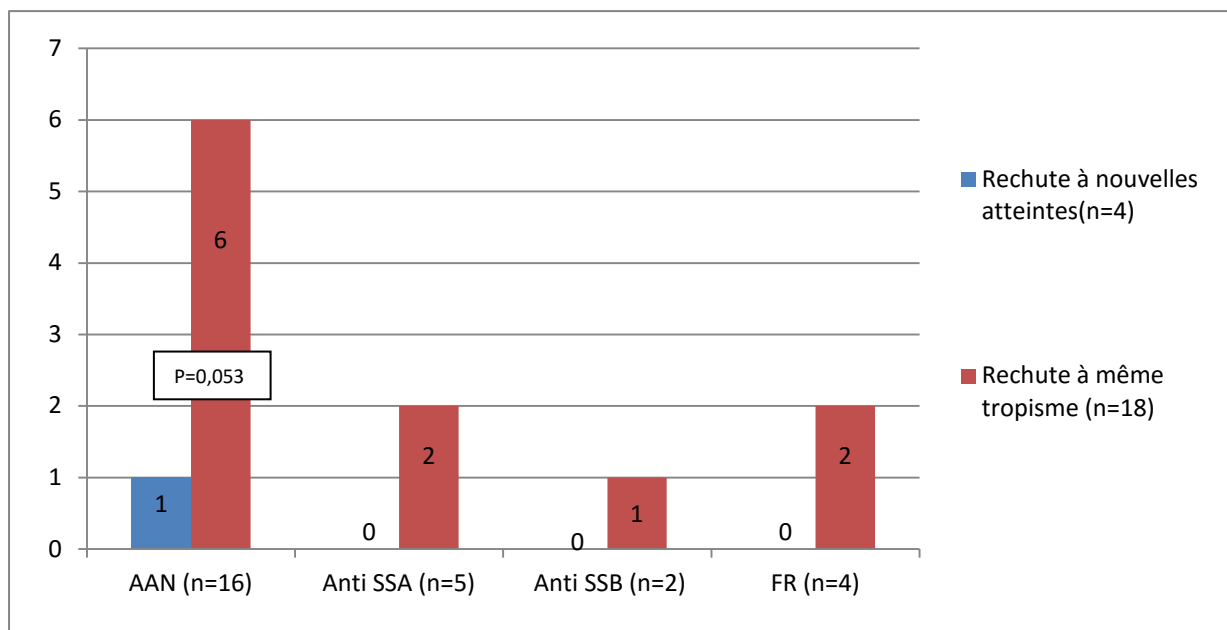


Diagramme 30 : Répartition des auto-AC chez les cas de SGSp en rechute.

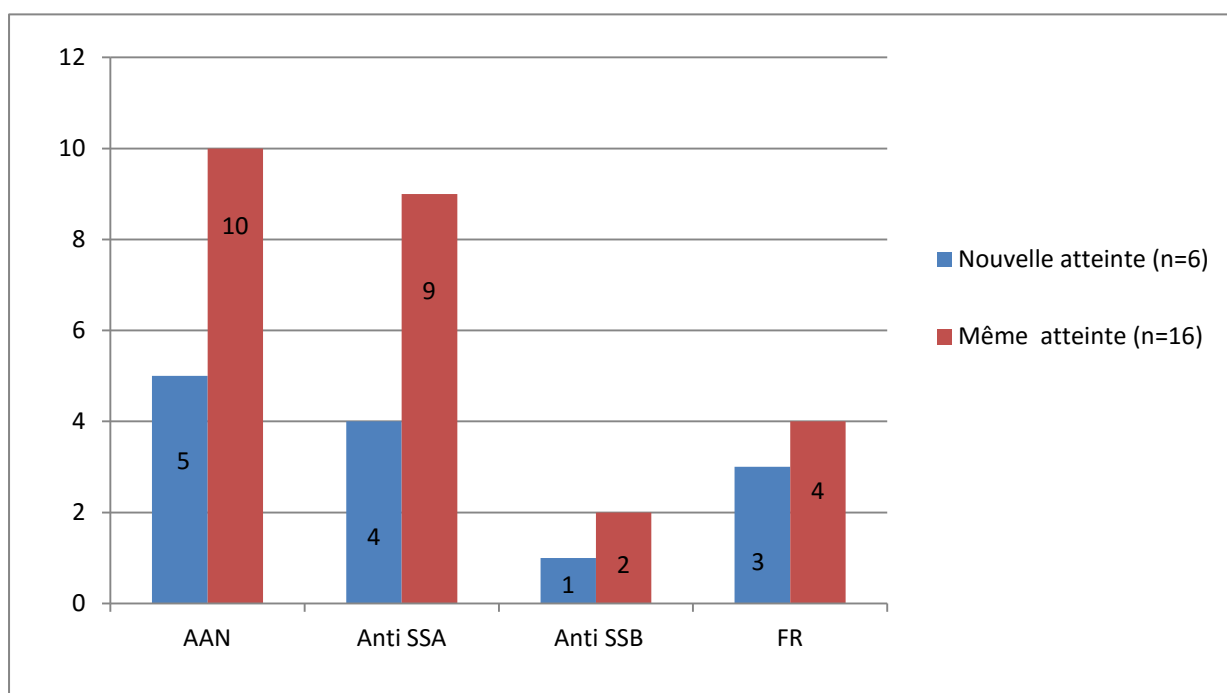


Diagramme 31 : Répartition des auto-AC chez les cas de SGSs en rechute.

Tableau 20 : Auto -AC et nouvelles atteintes au cours du SGSs.

Nouvelle atteinte	AAN	AC anti SSA	AC anti SSB	FR
Articulaire	1	1	0	1
Neurologique	2	2	1	1
Psychiatrique	2	2	0	0
Vasculaire (ulcération de la pupule des orteils)	1	0	0	1

C. A long terme :

74 patients ont été suivis pendant une durée minimale de 18 mois et 6 patients ont été perdus de vue dont 4 avaient un bilan immunologique positif. Nous n'avons relevé aucun cas de LMNH ni de décès.

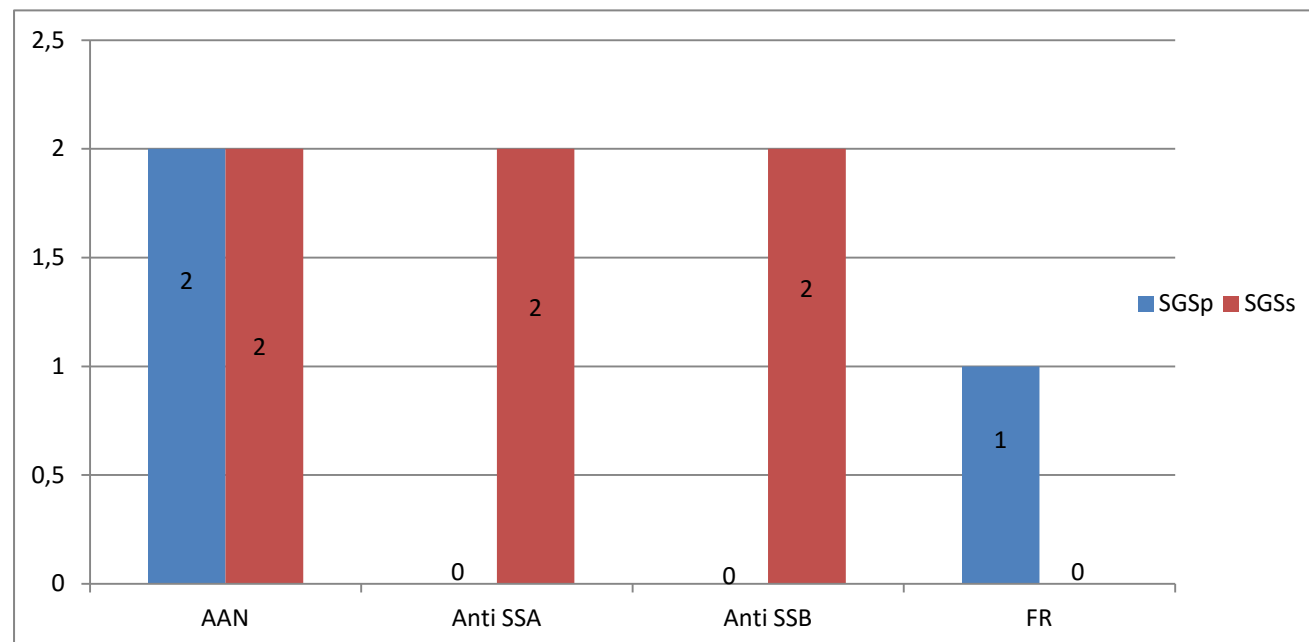


Diagramme 32 : Répartition des auto-AC chez les patients perdus de vue selon le type du SGS.



DISCUSSION



I. Historique :

La première description du syndrome de Gougerot Sjögren remonte à 1888 lorsque Johann Mikulicz a rapporté à la Société pour la Médecine scientifique de Königsberg le cas d'un agriculteur prussien de 42 ans ayant une hypertrophie douloureuse bilatérale des glandes lacrymales, parotidiennes et sous maxillaires. Les glandes ont été excisées chirurgicalement et l'analyse histologique a montré dans les trois glandes un infiltrat à petites cellules rondes faisant suspecter un lymphome [7].

En 1926 le dermatologue français Gougerot avait décrit trois cas de sécheresse buccale s'intégrant dans un syndrome sec étendu, touchant les conjonctives, la bouche, le larynx, la muqueuse nasale et vaginale [8,9].

En 1933, Henrich Sjögren, un ophtalmologiste suédois, avait décrit les caractères définitifs du syndrome qui porta son nom [9]. Il avait montré que le syndrome sec oculaire est la composante ophtalmologique d'une maladie qui touche d'autres glandes exocrines, essentiellement les glandes salivaires, en étant associée à une polyarthrite. Il avait décrit également les caractéristiques de l'atteinte oculaire, en précisant l'aspect de la « kérato conjonctivite sèche » et mis au point le test au rose Bengale, qui fut longtemps utilisé comme test diagnostique.

En 1954, Morgan et Castleman ont démontré qu'un sous-groupe de patients avec syndrome de Mikulicz avait une maladie auto-immune avec un infiltrat histologique identique aux patients atteints d'un syndrome de Sjögren. Ils en avaient conclu que la maladie de Mikulicz et le syndrome de Sjögren représentaient une seule et même entité [10].

Des études faites par Talal en 1964, avaient montré que les patients souffrant d'un SGS avaient un risque augmenté de développer un lymphome et que des populations monoclonales de lymphocytes B étaient un facteur de risque intrinsèque du SGS [11]. La période immunologique insista sur le rôle du facteur rhumatoïde, des antinucléaires et la présence, dans le SGS, d'anticorps particuliers que sont l'anti-Ro (SSA) et l'anti-La (SSB) et plus récemment les anticorps anti-fodrine, protéine du cytosquelette. A côté de l'immunité humorale se développèrent les concepts de l'immunité cellulaire avec le rôle des gènes d'histocompatibilité, des cellules T et des cellules natural killer [12].

II. Physiopathologie :

Le syndrome de Gougerot Sjögren constitue un excellent modèle d'étude des maladies auto-immunes car les organes intéressés par le processus (glandes salivaires accessoires) et les cellules impliquées sont aisément accessibles et se prêtent assez facilement à l'analyse.

L'origine de cette affection, comme la plupart des maladies auto-immunes, est inconnue [13].

Dans l'état actuel des connaissances, il est difficile de procéder autrement qu'en envisageant successivement les facteurs génétiques, l'infiltrat lymphoplasmocytaire, les cellules épithéliales, les auto-anticorps et les virus, sans pour autant établir de liens assurés entre ces multiples partenaires de la physiopathologie du SGS [14].

Cependant, même si la façon dont s'associent ensemble les différentes pièces du puzzle n'est pas encore connue, les différents éléments en présence sont de mieux en mieux individualisés [13].

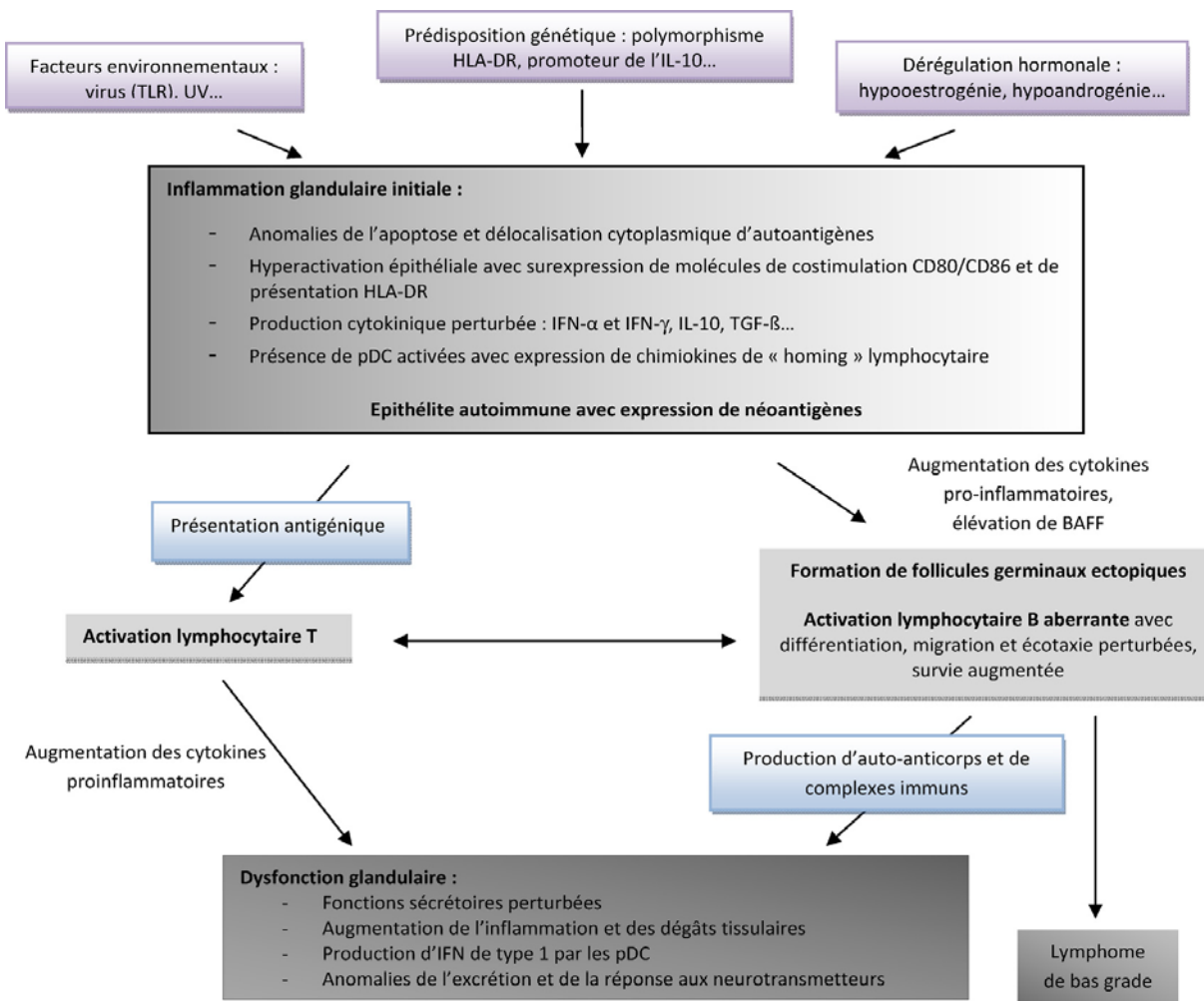


Figure 1 : Schéma physiopathologique simplifié reconstituant la séquence des événements susceptibles de se dérouler au cours du syndrome de Gougerot Sjögren [15].

1. Facteurs génétiques :

L'existence de plusieurs patients atteints de SGS au sein d'une même famille est exceptionnelle. En revanche, près d'un tiers des apparentés au premier degré de sujets ayant un SGS sont atteints d'une autre maladie auto-immune (PR, LES, thyroïdite auto-immune ...) [16]. Il existe un lien entre l'haplotype A1 B8 DR3 DQ2 et le SGS dans la population caucasienne. Ces antigènes d'histocompatibilité ne représentent que l'un des éléments de la prédisposition des porteurs du SGS aux autres maladies auto-immunes [17].

Il a été montré que cet haplotype était en fait lié à la présence d'anticorps anti-SSB et non à la maladie [18].

D'autres équipes ont démontré une association entre le SGS et l'antigène HLA DR15 ou la présence d'une hétérozygotie DR3 DR15 [19], par ailleurs, le DR3 est associé à l'existence d'une diversification épitopique et présence conjointe d'anticorps anti-SSA et anti-SSB [18]. L'activité des cellules infiltrant les glandes est attestée par la présence de marqueurs de surface, notamment HLA-DR et récepteurs de l'IL-2 (CD25) [13].

2. Rôle des virus :

Plusieurs auteurs ont rapporté que le génome et les protéines de l'EBV étaient plus fréquemment retrouvés dans les glandes salivaires des patients souffrant d'un SGS que dans celles des témoins. Ce génome est, par exemple, détecté par hybridation in situ dans les cellules épithéliales salivaires de 50 % des malades et de seulement 8 % des témoins [20].

D'autre part, il a été démontré que, chez des patients atteints de SGS primitif en zone d'endémie pour HTLV-I, la fréquence d'une sérologie positive pour HTLV-I était de l'ordre de 25 %, alors qu'elle n'était que de 5 à 6 % dans la population générale [21]. En dehors des zones d'endémie, chez des patients séro-négatifs pour HTLV-I, le gène tax de ce virus est faiblement représenté (1 cellule sur 100 000) dans les glandes salivaires de 30 % des patients atteints et de 4 % des témoins [22].

Par ailleurs, le tropisme salivaire de l'HCV est maintenant bien démontré : le virus de l'hépatite c (HCV) est présent dans la salive d'environ la moitié des malades ayant une virémie plasmatique positive, et un infiltrat lymphoïde salivaire, identique à celui observé dans le SGS a été décrit chez la moitié des porteurs d'une hépatite C chronique, mais jamais associé à la présence d'auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB [23].

3. Cellules sanguines :

a. Cellules épithéliales :

Dans les glandes exocrines, on distingue des cellules épithéliales canaliculaires et des cellules épithéliales glandulaire ou acini responsables des fonctions exocrines. Dans le SGS c'est essentiellement une altération morphologique et fonctionnelle des acini qui est observée. Dans les cellules épithéliales des acini des patients atteints de SGS il y aurait une délocalisation de l'antigène SSB (La) du noyau vers le cytoplasme voir même lamembrane, ce qui le rendrait potentiellement antigénique [13]. Ces modifications spécifiques de la cellule épithéliale ont valu le terme d'épithélite auto-immune utilisée pour définir la maladie [24].

b. Lymphocytes :

Le rôle de ces lymphocytes TCD4 « helper » est de favoriser la réaction immunitaire après avoir reconnu différents antigènes glandulaires plus ou moins spécifiques, dont les antigènes SSA/Ro, SSB/La et la fodrine [25]. Les lymphocytes T CD8, moins abondants, contiennent du granzyme et peuvent donc avoir une action cytotoxique [26].

Les lymphocytes B secrètent des anticorps anti-SSA, anti-SSB et du facteur rhumatoïde L'infiltration salivaire des lymphocytes B peut se faire sur des modes oligoclonal [13]. Cette restriction oligoclonale pourrait être un facteur prédisposant à l'apparition d'un lymphome [27].

c. Cytokines :

L'interleukine 2 et l'interféron γ sont secrétés par les lymphocytes T salivaires, les cytokines de types TH2 (l'interleukine 6 et l' interleukine 10) sont également secrétées par les lymphocytes T salivaires favorisant probablement l'activité des lymphocytes B glandulaires sécréteurs d'autoanticorps. Par ailleurs, il existe une augmentation des monokines : interleukine 1, interleukine 6 et TNF- α [13].

4. Anomalies de l'apoptose :

Une augmentation de l'apoptose par la voie Fas-Fas ligand a été récemment observée dans les cellules épithéliales salivaires et pourrait être responsable de la destruction de ces cellules [28,29].

En revanche, l'apoptose est diminuée au sein des nodules lymphoïdes infiltrant les glandes salivaires car les lymphocytes des nodules expriment fortement l'antigène bcl2, ce qui les protégerait de l'apoptose. De plus, Sumida et al. [29] ont démontré que les cellules T exprimant Fas ligand, et donc potentiellement impliquées dans l'apoptose des cellules épithéliales.

Ces anomalies de l'apoptose seraient des anomalies intrinsèques des cellules épithéliales et non induites par l'infiltrat lymphocytaire. En effet, elles sont présentes dans un modèle murin de SGS : les souris NOD.scid dépourvues d'infiltration lymphoïde [30], ce qui justifie d'autant plus le terme d'épithélite auto-immune pour définir la maladie [24]. Cependant, l'augmentation de l'apoptose par la voie Fas-Fas ligand reste controversée. Récemment, le groupe de Johnson n'a pas retrouvé d'augmentation de l'apoptose induite par Fas dans les glandes salivaires des patients atteints de SGS [31].

5. Voie des interférons :

Au cours du SGS, l'analyse du transcriptome (deux études ont concerné les glandes salivaires [32,33], une troisième les cellules mononucléées du sang périphérique [34] a démontré, comme dans le lupus, l'augmentation d'expression des gènes induits par les interférons.

Certains facteurs de susceptibilité génétique peuvent également favoriser l'activation de la voie des interférons, en modulant la réponse interféron, comme le polymorphisme du gène IRF-5 (manuscrit soumis), également associé, et de manière répliquée dans différentes études, au Lupus Erythémateux Systémique [35].

D'autres polymorphismes génétiques, comme ceux du système HLA, du TNF- α et du TGF- β , contribuent également à la pérennisation de la réponse IFN [36,37].

III. Données épidémiologiques :

1. Prévalence et incidence :

- La prévalence du SGS varie entre 0,6 et 4% dans la population générale. En effet, cette prévalence varie également entre les pays (tableau-21). Cette variabilité importante de la fréquence est en partie due aux différences entre l'âge des groupes étudiés, aux critères de classification utilisés et aux méthodes employées pour apprécier l'insuffisance de sécrétion des glandes salivaires et lacrymales [9].
- L'incidence du SGS est estimée à 2 cas pour 1000 habitants par an en France [38]. C'est la connectivite la plus fréquente après la polyarthrite rhumatoïde [39].
- L'incidence annuelle du SGSp selon une étude rétrospective américaine réalisée entre 1976 et 1992 était estimée à 3,9 par 100,000 cas [40]. Une autre étude grecque réalisée entre 1982 et 2003 avait rapporté une incidence de 5,3 par 100,000 cas [39].

Tableau 21 : Tableau comparatif de la prévalence du SGSp dans différents pays.

Auteur	Pays	Critères utilisés	Prévalence
Ildiko Fanny [41]	Hongrie	AECG	0,2-1,4%
Kvarnstrom [42]	Suède	AECG	0,01-0,6%
Birlik [43]	Turquie	AECG	0,1-0,45%
Sven Johnsen [44]	Norvège	AECG	0,02-4%
Carla Maldini [45]	France	AECG	0,01-0,09%
Isabel Moreira [46]	Portugal	AECG	0,1-0,6%
Zhao et al [47]	Chine	AECG	0,33-0,77%
Ming chi lu [48]	Taiwan	AECG	0,05-4,8%
ibn yacoub [49]	Maroc	AECG	0,09%
Zhang et al [50]	Chine	Copenhague	0,77%
Bjerrum [51]	Danmark	Copenhague	0,2%-0,8%

Tableau 22 : Tableau comparatif de la prévalence du SGSs dans différents pays.

Auteur	Pays	Prévalence
Manoussakis et al [52]	Grèce	9,2%
Pan et al [53]	Chine	6,5%
Carmona et al [54]	Espagne	17%
Avouac et al [55]	France	14%
Cimmino et al [56]	Italie	17,5%

2. Age et sexe :

Le SGS est une maladie du sujet jeune avec une forte prédominance féminine, et le diagnostic est souvent posé durant la quatrième et la cinquième décennie de la vie. Cependant il n'est pas exceptionnel d'observer des cas de SGS chez les sujets âgés ou chez les sujets de sexe masculin [3].

Tableau 23 : Moyenne d'âge et sexe ratio chez des populations atteintes du SGS selon les séries.

Auteur	Pays	Nombre	Moyenne d'âge au moment du diagnostic	Sexe		Ratio
				F	H	
Ildiko [41]	Hongrie	547	49	487	60	8/1
Zhao et al [47]	Chine	483	49	456	27	17/1
Ming chi lu [48]	Taiwan	389	54	350	39	9/1
Pilar brito [57]	Espagne	300	57,1	278	22	12/1
Fauchais [58]	France	445	53,6	400	45	9/1
Moreira [46]	Portugal	93	47,2	90	3	30/1
Ibn yacoub [49]	Maroc (Rabat)	57	53,73	51	6	8/1
Notre série	Maroc (Marrakech)	46	50	44	2	22/1

Tableau 24 : Moyenne d'âge et sexe ratio chez des populations atteintes du SGSs selon les séries.

Auteur	Pays	Nombre	Moyenne d'âge au moment du diagnostic	Sexe		
				F	H	Ratio
Gilboe [59]	Norvège	162	48,3+/-2,5	144	18	8/1
Yang et al [60]	Chine	55	31+/-12	54	1	54/1
Hernandez [61]	Mexique	73	49,3	71	2	35/1
Notre série	Maroc (Marrakech)	34	45	32	2	16/1

IV. Expression clinico-paraclinique:

Le début du SGS est le plus souvent très insidieux, monosymptomatique, et le diagnostic est posé 6 à 8 ans après les premières manifestations [62,63].

1. Manifestations glandulaires :

L'atteinte des glandes exocrines est quasiment constante au cours de la maladie. Le syndrome sec est retrouvé chez 95% des patients et touche majoritairement les glandes lacrymales (xérophtalmie) et salivaire (xérostomie) [64].

a. le syndrome sec oculaire :

La xérophtalmie se manifeste par l'absence de larmes à l'origine d'une gêne oculaire persistante avec sensation de corps étrangers et l'apparition de sécrétions collantes et épaisses le matin au réveil. Le risque est l'apparition d'une kératoconjunctivite sèche avec ulcération cornéenne. Les ulcères aseptiques ou abcédés peuvent dans certains cas récidiver et progresser vers la cécité [65].

Le test de Schirmer est le test objectif le plus utilisé pour quantifier une diminution voire disparition de la sécrétion lacrymale. Il est réalisé avec une bandelette de papier buvard, de largeur (5 mm) et de longueur (35 mm) standardisées. L'une des extrémités est repliée sur 5 mm et est placée dans la moitié externe du cul-de-sac conjonctival inférieur. La longueur de papier imprégnée par les larmes est mesurée après 5 minutes. Un test de Schirmer inférieur à 5 mm fait partie des critères diagnostiques du SGS [66].



Figure 2 : Technique de réalisation du test de schirmer.

Le rose Bengale et son successeur, le vert de Lissamine, sont très utiles au diagnostic des lésions de la surface oculaire au cours d'un syndrome sec. Ce test est légèrement douloureux. Il est facile de les faire apparaître en instillant dans le cul-de-sac conjonctival une goutte de Rose Bengale 0.5-1% ou du vert Lissamine. Le colorant se dépose au niveau des territoires de conjonctive et de cornée non protégés par le composant muqueux des larmes. Il se forme 2 triangles rouges brillants à base limbique, visibles à la simple inspection. L'aspect le plus caractéristique se voit lorsque la cornée se colore également sur les deux tiers inférieurs. Une coloration étendue est spécifique du SGS [67].

D'autres tests d'exploration du syndrome sec oculaire existent mais leur utilisation dépend du plateau technique, tels que :

❖ **Le break up time (BUT) :**

Ce test apprécie la stabilité du film lacrymal, il consiste à mesurer le temps en secondes entre l'ouverture des paupières et la visualisation de la première rupture du film lacrymal. Il est le reflet de l'évaporation lacrymale. Pour déterminer le BUT, on instille une goutte de fluorescéine et l'on demande au patient de cligner des yeux, puis de maintenir les paupières ouvertes aussi longtemps que possible. L'œil est examiné en s'aidant de la lumière bleue. On recherche la survenue d'une rupture du film lacrymal qui apparaît sous la forme d'une zone sombre sur la cornée. La valeur normale du BUT est supérieure à 10 secondes, un raccourcissement du BUT est le témoin d'une instabilité du film lacrymal. Ce test n'est pas spécifique du SGS, mais fait partie du bilan de toute sécheresse oculaire [65].

❖ **Inspection du ménisque lacrymal :**

En situation normale de production lacrymale, un ménisque lacrymal mesurant environ 0,5 mm siège entre le bord de la paupière inférieure et la conjonctive bulbaire. Chez les sujets présentant un déficit de la sécrétion lacrymale, ce ménisque est souvent réduit [65].

❖ **Imprégnation par la fluorescéine :**

La fluorescéine est un colorant vital, non toxique pour l'épithélium, mettant en évidence des zones d'altérations épithéliales au sein de la surface oculaire, comme une kératite ponctuée superficielle ou des ulcères cornéens. Elle souligne également les débris épithéliaux et muqueux. Au cours du SGS, la kérato-conjonctivite sèche se manifeste fréquemment sous la forme d'une kératite ponctuée superficielle. L'importance de la kératite est un excellent reflet de la sévérité du syndrome sec [65].

Les syndromes secs oculaires associés au SGS primitif sont plus sévères que les formes liées au SGS secondaire. Par ailleurs sur le plan évolutif, les formes liées au SGS_p sont stables, tandis que celles associées au SGS_s suivent une évolution parallèle à l'affection causale, avec la

survenue possible de phase de quasi-normalisation de la fonction lacrymale [68].

b. Le syndrome sec buccal :

La xérostomie se manifeste par une sensation de bouche sèche, gênant l'élocution ou la déglutition. La prise d'aliments secs n'est possible qu'en ingérant simultanément de l'eau. La sécheresse buccale occasionne la survenue d'infections mycotiques, de parodontopathies avec déchaussements dentaires. Des épisodes de parotidomégalie touchent 30% des patients [69]. Les tests d'exploration sont nombreux, à savoir:

❖ **Echographie parotidienne :**

Cet examen est d'accès plus facile et moins coûteux. Il a une bonne corrélation avec le score de sialographie conventionnelle et le score focal de l'examen histologique [70]. Plusieurs publications récentes suggèrent que l'échographie peut être un outil d'aide au diagnostic du SGS. Wernicke et coll. ont examiné les glandes salivaires principales de 316 patients souffrant de maladies rhumatismales dont 57 d'entre eux avaient un SGS primitif, 33 un SGS secondaire. Une sensibilité de 63,1 % et une spécificité de 98,7 % ont été rapportées. Un aspect hétérogène des glandes salivaires était fortement associé à la positivité des anticorps antinucléaires, anti-SSA/SSB. Les auteurs concluent qu'une échographie des glandes salivaires principales constitue un outil utile au diagnostic du SGS [71].

❖ **Biopsie des glandes salivaires :**

Il s'agit de l'examen complémentaire le plus important. La biopsie se fait dans la grande majorité des cas au niveau de la partie muqueuse de la lèvre inférieure pour obtenir de 5 à 10 glandes salivaires accessoires [1]. L'image histologique classique du SGS est un infiltrat lymphocytaire. Il faut cependant différencier entre des lésions lymphoépithéliales bénignes siégeant essentiellement dans la glande parotide et la sialadénite lymphocytaire focale touchant plutôt les autres glandes salivaires majeures et mineures.

Les lésions lymphoépithéliales bénignes représentent aussi bien la prolifération du tissu lymphoïde intraparotidien que l'infiltration glandulaire par des lymphocytes. Ce type de lésions n'est observé que dans environ 40% des patients avec SGS [72]. La sialadénite lymphoplasmocytaire focale est la caractéristique histopathologique essentielle. Elle consiste en un infiltrat lymphocytaire primaire dans une glande par ailleurs normale. Elle est caractérisée par un agrégat focal de 50 lymphocytes ou plus adjacent à des acini normaux. Le nombre d'agrégats contenant plus de 50 lymphocytes est compté et on établit un score en fonction du nombre de ces agrégats par 4 mm² [73]. Un score focal égal ou supérieur à 1 correspond au diagnostic d'une atteinte de la glande salivaire dans le cadre d'un SGS selon les critères européens. Une autre quantification de l'infiltration lymphoplasmocytaire des glandes salivaires accessoires a été mise au point par Chisholm et Mason et est utilisée dans la littérature. Un stade 3 selon Chisholm et Mason correspond à un score focal de 1, alors que le stade 4 correspond à un score focal > 1.

Tableau 25 : Stades de la BGSA selon Chisholm et Mason.

Stade	Infiltrat (un foyer est un agglomérat de plus de 50 cellules mononucléées)
0	Absence d'infiltrat
1	Infiltrat léger sans foyer
2	Infiltrat moyen sans foyer ou moins d'un foyer par 4mm ²
3	Un foyer par 4mm ²
4	Plus d'un foyer par 4mm ²

❖ **Sialométrie :**

Les sécrétions sont collectées soit sans stimulation (au repos) soit après stimulation gustative ou mécanique des glandes. La collection de la salive de l'ensemble de la cavité buccale sans stimulation est un bon test d'identification des personnes avec une fonction sécrétoire abaissée

[74]. La valeur seuil est de 1.5ml/15min correspondant à 1.5g/15min. la collection sélective de la salive peut révéler une hyposécrétion des glandes submandibulaires et sublinguales qui s'observe précocement au cours du SGS [73].

❖ **Sialographie des parotides :**

Elle peut mettre en évidence des anomalies fréquentes précédant la xérostomie. Cet examen radiologique consiste à opacifier les glandes parotides sous pression hydrostatique en injectant un produit de contraste hydrosoluble (lipiodol) après cathétérisation du canal de Sténon. C'est un examen long, techniquement délicat et parfois douloureux pour le patient [67].

❖ **Scintigraphie des glandes salivaires :**

La scintigraphie des glandes salivaires a un double intérêt : diagnostic et pronostic. Elle permet de mesurer la fixation d'un radioisotope, le technétium ^{99m}Tc , sélectivement capté par les glandes salivaires et son élimination dans la salive. L'examen peut être complété par l'étude du taux de radioactivité excrété dans la salive. C'est une méthode caractérisée par son innocuité et l'absence de désagrément pour le patient [75,76].

Dans la série de Zhao et al [47], la xérophtalmie était présente chez 60,5 % des cas, la xérostomie chez 77,2% des cas, et la parotidomégalie chez 20,32%. Dans cette même étude, le test de Schirmer était positif dans 90,9% des cas et une BGSA positive dans 85,8% des cas. Dans la série de Garcia [77], la xérophtalmie était présente chez 93% des cas, la xérostomie chez 98% des cas et la parotidomégalie chez 18% des cas.

Dans notre série, la xérophtalmie était présente chez 90% des patients, chez 93,5% de ceux ayant un SGS primitif, la xérostomie était présente chez 90 % des cas et chez 95,6% de ceux ayant un SGS primitif. La parotidomégalie était présente chez 10% des patients et chez 17,4% de ceux ayant un SGS primitif. Le test de Schirmer était positif dans 97% (n=34/35) des cas de SGS primitif. La BGSA était positive dans 97,7% (n=43/44) des cas du SGS primitif.

Tableau 26 : Fréquence du syndrome sec et de la positivité des tests objectifs du SGSp selon les séries.

Les séries	Nombre de cas	Xérophtalmie	Xérostomie	Test de Schirmer positif	BGSA anormale
Botsios et al [78]	21	16 (76,1%)	15 (71,4%)	17 (80%)	11 (52,3%)
Zhao et al [47]	483	292 (60,5%)	373 (77,4%)	381/419 (90,9%)	260/303 (85,8%)
Ramos et al [64]	1010	968 (96%)	975 (96,5%)	898/956 (94%)	449/561 (79%)
Notre série	46	43 (93,5%)	44 (95,6)	34/35 (97%)	43/44 (97,7%)

Concernant le SGSs, la xérophtalmie était retrouvée présente dans 67,3% ; 57,5% ; 100% et 85,3% des cas selon la série de Yang et al, Hernandez, Galvez et al et notre série respectivement. La xérostomie était présente dans 78,2% ; 53,4% ; 83,3% et 79,4% des cas selon les mêmes séries (tableau-27).

Tableau 27 : Fréquence du syndrome sec et de positivité des tests objectifs du SGSs selon les séries.

Séries	Nombre de cas	Xérophtalmie	Xérostomie	Test de schirmer positif	BGSA anormale
Yang et al [60]	55	37 (67,3%)	43 (78,2%)	52 (94,5%)	27/28 (96%)
Hernandez [61]	73	42 (57,5%)	39 (53,4%)	38 (52%)	-
Galvez et al [6]	12	12 (100%)	10 (83,3%)	11 (91,6%)	7 (58,3%)
Notre série	34	29 (85,3%)	27 (79,4%)	21/23 (91,3%)	28/28 (100%)

2. Manifestations extra-glandulaires :

Les manifestations extra-glandulaires sont fréquentes, touchant 70% environ des malades. Elles sont parfois graves et mettent en jeu le pronostic vital. Leur diversité fait du SGS une véritable maladie de système [79].

Tableau 28 : Fréquence des manifestations systémiques au cours du SGS selon les séries [80].

Symptômes	Bloch 1965 (n=62)	Schearn 1971 (n=100)	Valley 1973 (n=169)	Pease 1989 (n=89)	Kelly 1991 (n=100)	Markusse 1992 (n=50)	Vital 1994 (n=48)	Notre série 2015 (n=80)
Arthralgies (%)	39	62	-	58	94	94	23	85
Myalgies (%)	-	-	-	2	-	54	13	7,5
Raynaud (%)	26	21	37	56	81	42	33	3,75
Atteinte pulmonaire (%)	-	15	17	-	43	8	27	20
Atteinte cutanée (%)	17	24	1	19	31	48	21	40
Atteinte Neurologique (%)	21	-	15	21	12	28	21	36,25
Atteinte rénale (%)	13	-	-	6	11		13	12,5

A. Signes généraux :

Parmi les symptômes généraux, l'asthénie est une plainte très fréquente et presque constante. Sa pathogénie n'est pas bien établie, mais elle pourrait être secondaire à des troubles du sommeil dû à la xérostomie à une inflammation chronique ou encore à une hypothyroïdie. La fatigue est, entre autres, un symptôme de la dépression. Il a été montré également que la fatigue est un bon indicateur de l'activité du SGS [81].

Dans la série de Ibn yacoub [49], la prévalence de l'asthénie dans le SGSp était de 87,5% alors qu'elle était de 68% dans la série de Giles et al [82]. Dans notre série, l'asthénie était présente dans 42,5% des cas.

Dans une série de Costantino Botsios [78], la fièvre était présente dans 19,1% des cas. Dans notre série, elle était présente dans 13% des cas.

B. Manifestations articulaires :

L'atteinte articulaire touche 50 à 75% des patients [69]. Il s'agit de polyarthralgies symétriques et distales. Cette polyarthrite n'est jamais érosive, touchant notamment les interphalangiennes proximales, les métacarpophalangiennes, les poignets, parfois les grosses articulations, de rythme inflammatoire.

Sur les radiographies on trouve une ostéoporose juxta-articulaire [83], parfois un discret pincement de l'interligne, mais jamais d'érosion ni de destruction, ce qui permet d'établir la différence entre les manifestations articulaires du SGS primitif et celles d'une

Polyarthrite Rhumatoïde associée à un SGS [9].

Dans une étude de Ildiko [41], l'atteinte articulaire était retrouvée dans 48,1% des cas de SGSp (n=260/547). Dans une autre étude de Botsios et al [78], cette atteinte était retrouvée dans 71,5% des cas de SGSp (n=15/21).

Dans une étude de Yang et al [60], l'atteinte articulaire était retrouvée dans 74,5% des cas de SGSs (n=41/55).

Dans notre série, les polyarthralgies inflammatoires étaient présentes dans 85% des cas de SGS, dans 76% des cas de SGS primitif et dans 97% des cas de SGSs. L'arthrite était présente dans 16,25% des cas. Les grosses articulations à savoir les chevilles, genoux et coudes étaient les plus touchées.

C. Manifestations cutanées :

a) Phénomène de Raynaud :

Dans les SGS primaires, 13 à 30% des patients ont un phénomène de Raynaud [84].

Le syndrome de Raynaud est fréquent et il est le plus souvent d'apparence bénigne. Il doit attirer l'attention quand il est d'apparition tardive, asymétrique, et de topographie aberrante" (pieds, oreilles, nez). Des nécroses et des ulcérations en "carte de géographie"

sont très évocatrices de vasculopathie thrombosante et elles sont de mauvais pronostic.

Et le plus souvent, elles sont le témoin d'une maladie systémique [79]. Le phénomène de Raynaud est souvent associé à d'autres manifestations extraglandulaires et sa présence lors du diagnostic constitue un facteur prédictif d'activité du SGS et de risque de diffusion plurisystémique de la maladie [85].

Les patients avec un phénomène de Raynaud ont une incidence significativement augmentée de fibrose pulmonaire, d'arthrite non érosive, de vasculite, de facteur anti-nucléaire (FAN), d'anticorps anti-SSA et anti-SSB par rapport aux patients sans phénomène de Raynaud [84,86].

Dans une étude de Ildiko [41] englobant 547 cas de SGSp, 39,9% des cas avaient un phénomène de Raynaud et 25% avaient une vasculite.

Concernant le SGSs, le phénomène de Raynaud était retrouvé dans 30,9% des cas selon une étude de Yang et al (n=17/55) [60]. Contrairement à notre série où il a été retrouvé chez 3 patients uniquement.

b) Purpura :

Les lésions purpuriques des membres inférieurs sont indistinguables des lésions du purpura hypergammaglobulinémique bénin de la maladie de Waldenström qui est associé avec le SGS dans environ 25-30% des cas [87]. L'éruption cutanée peut survenir en même temps que le syndrome sec ou de nombreuses années après son installation, il peut aussi le précéder. Il se présente sous l'aspect de pétéchies siégeant sur les membres inférieurs, dont l'apparition par poussées est souvent provoquée par l'exercice. Ces éruptions s'effacent en trois à quatre jours et peuvent être

extensives ou confluentes, très douloureuses laissant des traces pigmentées [9].

Dans une étude de Botsios [78], le purpura était retrouvé dans 14,2% des cas de SGSp (n=3/21). Dans une autre étude, celle de Zhao et al [47], le purpura était retrouvé dans 7,7% des cas de SGSp (n=37/483). Par contre, cette atteinte cutanée n'a été retrouvée chez aucun cas de SGSp dans notre série.

c) Sécheresse cutanée :

La xérose cutanée est une plainte fréquente des patients atteints du SGS, elle varie entre 23 à 67% [88]. Ces patients se plaignent aussi d'une sécheresse des lèvres et d'une perlèche. On retrouve aussi la sensation de douleur et de brûlure de la langue et de la muqueuse buccale pouvant être une manifestation de candidose [89]. La xérose cutanée sévère est souvent accompagnée d'un prurit. Le mécanisme responsable de la xérose est inconnu.

D'autres manifestations cutanées ont été rapportées : érythème des paupières, vitiligo, alopecie et lymphome cutanées [89]. Des cas d'amylose cutanées nodulaire localisée ont été récemment rapportés avec présence de substance amyloïde et d'Ig de chaînes légères [90].

D. Manifestations respiratoires :

L'atteinte respiratoire au cours du SGS est classiquement plus rare et moins sévère dans le SGS primitif que dans le SGS secondaire. Elle est parfois révélatrice de la maladie. Sa fréquence très diversement appréciée, en fonction des méthodes utilisées pour la détecter [91]. On peut parfois observer une toux qui est une manifestation fréquente au cours du SGS, pouvant affecter 10 à 50 % de patients. Il s'agit d'une toux sèche, qui peut précéder le diagnostic de SGS de plusieurs années. Habituellement attribuée à la sécheresse de la muqueuse bronchique, les mécanismes en sont à la fois multiples et mal compris [92,93].

Une atteinte pulmonaire cliniquement significative affecte moins de 10% des patients. En revanche, le scanner thoracique détecte des anomalies pulmonaires chez 30 à 60% des patients n'ayant aucune plainte respiratoire et des anomalies des épreuves fonctionnelles respiratoires peuvent être observées chez 75% des patients [94].

Dans une étude de Ildiko [41], l'atteinte pulmonaire à type de fibrose était présente dans 6,2% des cas de SGSp.

Dans l'étude de Kvanstrom [42], l'atteinte respiratoire était retrouvée dans 1% des cas de SGSp à type d'atteinte interstitielle. Par contre, Fauchais [58] avait objectivé une atteinte pulmonaire dans 12% des cas de SGS primitif. Dans une autre étude, Manuel Ramos [64] a mis en évidence une atteinte pulmonaire dans 11% des cas de SGSp.

Dans une étude de zhao et al [47], l'atteinte respiratoire était présente dans 29,6% des cas de SGSp, dont l'atteinte interstitielle était présente dans 18,6% des cas, une HTAP dans 10,6%, des nodules pulmonaires dans 9,5% et une atteinte pleurale dans 6,3% des cas.

La série la plus importante est une série japonaise et coréenne qui rassemble 33 patients ayant un SGSp avec une pneumopathie infiltrante [95]. L'analyse des prélèvements pulmonaires (biopsie pulmonaire, 31 cas, ou autopsie, 2 cas) met en évidence différents types de lésions anatomopathologiques : pneumopathie interstitielle non spécifique (20 cas, soit 61 %), essentiellement dans sa forme fibrosante (19 cas) et plus rarement dans sa forme cellulaire (1 cas), bronchiolite (4 cas), lymphome pulmonaire primitif (4 cas dont 3 présentent également une amylose), amylose (2 cas), fibrose sans spécificité (3 cas).

Dans notre série, l'atteinte respiratoire était présente dans 19,5% des cas de SGS primitif dont 9% avaient une fibrose pulmonaire, 36% avaient des nodules intraparenchymateux, 27% des cas avaient une atteinte interstitielle et 18% des cas avaient des adénopathies médiastinales.

Concernant le SGSs, l'atteinte respiratoire était objectivée dans 14,5% des cas dans une étude de Yang et al (n=8/55) [60]. Dans notre série, elle était objectivée dans 20% des cas.

Tableau 29 : Fréquence des anomalies sur le scanner thoracique [96].

Auteurs	Nombre de cas	Epaissement bronchique	DDB	Micronodules
Franquet	50	8%	12%	6%
Papiris	32	22%	6%	6%
Uffmann	37	8%	5%	24%
koyama	60	21%	38%	23%
Taouli	31	68%	42%	29%
Lohrmann	24	21%	46%	21%
Notre série	80	-	1,25%	8,75%

E. Manifestations neuropsychiatriques :

L'atteinte du système nerveux périphérique (SNP) du SGS est de description très ancienne. Sa fréquence varie de 10 jusqu'à 50% des patients si l'atteinte neurogène périphérique est systématiquement recherchée [97]. La polyneuropathie sensitivomotrice, manifestation de loin la plus fréquente retrouvée dans 60% des atteintes nerveuses périphériques [98]. Il s'agit d'une polyneuropathie axonale distale symétrique sensitivomotrice ou sensitive pure, se limitant à une hypoesthésie ou à des paresthésies des extrémités en chaussette ou en gants avec aréflexie et diminution des différentes sensibilités objectives. La neuropathie sensitive, décrite comme la deuxième atteinte périphérique au cours du SGS primitif, est la plus caractéristique [99]. Elle est la conséquence d'une infiltration lymphocytaire des ganglions et racines dorsales, il s'agit d'une atteinte purement sensitive, proximale et asymétrique, touchant la sensibilité profonde, accompagnée de paresthésies douloureuses. Plus rare, la mononévrite multiple est d'expression beaucoup plus sévère, responsable de déficit moteur pouvant toucher différents territoires des quatre membres. Cette mononévrite multiple est très souvent associée à des manifestations cutanées de vascularite et sur le plan biologique à une cryoglobulinémie mixte [100].

Dans notre série, l'atteinte du système nerveux périphérique était présente dans 21,2% des cas et dans 39% des cas de SGS primitif, dominée par la neuropathie axonale des MI.

Les manifestations neurologiques centrales sont extrêmement variées et aucune n'est caractéristique. Leur fréquence varie entre 20 et 25% des cas [100,101] et leur pathogénie demeure inconnue. Dans près de 60 %, elles sont associées à une neuropathie périphérique [100,101]. Elle réalise des tableaux variés tels : des déficits focalisés récidivants, des méningo-encéphalites aseptiques récurrentes ou des manifestations médullaires (myélite transverse ou myélopathie progressive). Dans notre série l'atteinte neurologique centrale était présente dans 17,5% des cas de SGS et dans 21,7% des cas de SGSp.

Tableau 30: Fréquence de l'atteinte neurologique selon différentes séries de SGSp.

Auteur	Année	Pays	Nombre de cas	Atteinte du SNP	Atteinte du SNC
Teixeira et al [102]	2012	Portugal	89	12,3%	12,3%
Gono et al [103]	2011	Japan	32	53%	19%
Massara et al [104]	2010	Italie	424	0	5,8%
Ramos casals [64]	2008	Espagne	1010	11%	2%
Isabel moreira [46]	2014	Portugal	93	13,9%	15%
Notre série	2015	Maroc	46	21,7%	15%

Selon une étude de Yang et al [60], l'atteinte neurologique était retrouvée dans 12,8% des cas de SGSs, notamment une atteinte centrale chez 3 patients et périphérique chez 4 patients. Dans notre série, l'atteinte neurologique était objectivée dans 35,3% des cas de SGSs (n=12), dont 5 avaient une atteinte centrale seule, 5 avaient une atteinte périphérique seule et 2 avaient une atteinte mixte.

L'IRM peut révéler des anomalies méconnues par le scanner et visualiser des lésions médullaires. Il s'agit d'hypersignaux en séquences pondérées en T2, localisés dans la substance blanche sous corticale et périventriculaire mais aussi les noyaux gris centraux et le cortex cérébral. La prise de contraste est rare [105]. Dans notre série, l'hypersignal était objectivé dans 3,75% des cas de SGS, dans 4,3% des cas de SGS primitif et dans 2,9% des cas de SGSs.

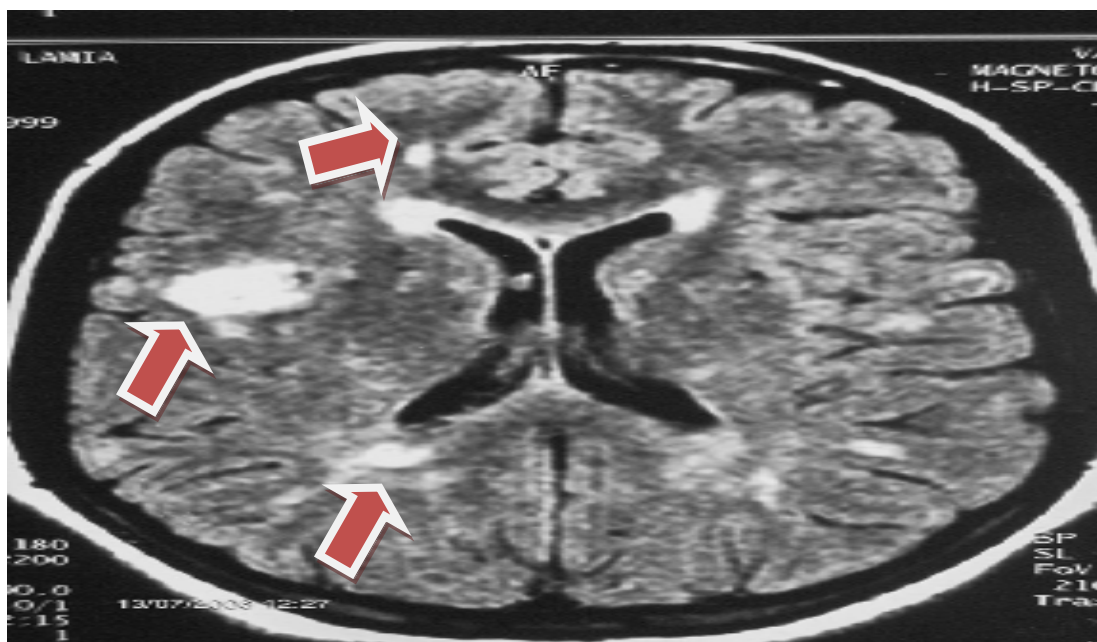


Figure 3 : IRM cérébrale en séquence T2, coupe axiale : hypersignaux multiples de taille et de topographie variables [105].

Les manifestations psychiatriques sont très fréquentes au cours du SGS primitif lorsqu'elles sont recherchées de façon systématique : 60 à 100% des patients. Il s'agit de troubles névrotiques tels : un syndrome dépressif, anxiété et hypochondrie [106]. Dans la série de Kvanstrom [42], la dépression était présente dans 20,8% des cas. Par contre, dans notre série, les troubles anxio dépressifs étaient retrouvés dans 2,2% des cas.

F. Manifestations rénales :

L'atteinte rénale est retrouvée dans 20 à 60% des patients selon les séries [107]. Deux types d'atteinte rénale étaient observés chez les patients ayant un SGS, à savoir la néphrite interstitielle et la glomérulonéphrite [108,109]. La néphrite interstitielle affecte un tiers des patients avec un SGS mais c'est une entité silencieuse cliniquement [110,111]. Les lésions tubulo-interstitielles sont responsables d'anomalies fonctionnelles tubulaires pouvant entraîner une acidose tubulaire distale [112,113]. Par contre, la glomérulonéphrite est moins fréquente mais elle se manifeste par plusieurs signes cliniques et biologiques notamment une hypertension artérielle, un sédiment urinaire actif, une protéinurie et une insuffisance rénale [107,114].

Dans la série de Manuel Ramos [64] ainsi que celle de Coules et al [115], elle présente dans 5% des cas de SGSp. Dans celle de Zhao et al [47], elle était retrouvée dans 7,5% des cas. Fauchais et al [58] avaient retrouvés une atteinte rénale dans 8% des cas.

Raynal et al. ont précédemment colligé 18 cas de SGS primitif avec néphropathie kaliopénique, dont 17 cas de quadriplégie hypokaliémique [116]. La paralysie hypokaliémique était survenue chez des femmes dont la moyenne d'âge était de 40 ans (14 à 63 ans). La paralysie prédominait surtout les muscles proximaux, pouvant parfois atteindre les muscles respiratoires [117,118] et exceptionnellement les paires crâniennes [118]. El Jubouri et al [119] avaient décrit le cas d'un homme présentant une paralysie aiguë hypokaliémique révélatrice d'un SGS. Il s'agissait d'un homme âgé de 73 ans qui présentait une paralysie hypokaliémique nécessitant l'admission à une unité de soins intensifs. Les bilans biochimiques ont montré une hypokaliémie sévère avec acidose métabolique hyperchlorémique et un pH urinaire à 6,5. Le diagnostic de l'acidose tubulaire rénale distale a été retenu. Les bilans immunologiques ont révélé le SGS comme étant la cause sous-jacente de l'acidose tubulaire rénale distale.

La survenue de lithiases rénales est parfois isolée et précède le syndrome secde plusieurs années : 10 ans dans l'observation de Lazaro et al. [120] et 15 ans en moyenne dans l'étude rétrospective de Eriksson et al qui comprenait 25 patients [119].

Des études récentes ont évalué la prévalence des manifestations rénales dans de grandes séries de patients atteints de SGS. Et leurs auteurs ont pu cerner la fréquence de l'atteinte rénale au cours du SGS [121, 112, 113, 122]. Celle-ci variait en fonction du type de l'atteinte retrouvée chez ces patients. La protéinurie était de 1,6 à 44% de l'ensemble des atteintes, l'acidose tubulaire distale a été retrouvée chez 4,2 à 44% des patients, l'insuffisance rénale variait entre 13 et 21% des cas et le diabète néphrogénique entre 2,5 et 21%.

Dans une étude de Yang et al [60], l'atteinte rénale était objectivée dans 18,2% des cas de SGSs (n=10/55).

Dans notre série, l'atteinte rénale était retrouvée dans 12,5% des cas de SGS et dans 2,2% des cas de SGS primitif, révélée par des oedèmes des membres inférieurs avec une protéinurie de 24 heures positive mais la patiente avait refusé de faire la PBR. Par ailleurs, elle était retrouvée chez 26% des cas de SGSs.

G. Manifestations musculaires :

L'atteinte musculaire est plus rare touchant environ 10% des patients et se limite en règle à des myalgies avec une sensation de faiblesse musculaire et d'asthénie, sans déficit musculaire, ni myolyse biologique, en dehors bien sûr des cas de syndrome de chevauchement syndrome de Gougerot Sjögren-dermatopolymyosite [86,79]. L'atteinte musculaire caractéristique du SGS ne devra pas être confondue avec la faiblesse musculaire due à l'hypokaliémie que l'on observe parfois au cours de l'acidose tubulaire rénale [62,63, 79].

Martel [123] avait objectivé une atteinte musculaire dans 17% des cas de SGS, par contre, elle était de 4% dans notre série.

H. Syndrome inflammatoire :

Le SGS est marqué par une élévation de la vitesse de sédimentation, parfois au delà de 100 à la première heure, cette augmentation est liée à la présence d'une hypergammaglobulinémie polyclonale observée chez 70% des patients en moyenne [79].

Cette hypergammaglobulinémie est évocatrice du diagnostic en témoignant de l'hyperactivité des lymphocytes B [86]. Il peut exister un composant monoclonal qui doit faire craindre la survenue d'un lymphome [79].

Les protéines de l'inflammation et particulièrement la protéine C réactive sont parfois élevées dans certaines formes sévères de polyarthrite ou de vascularite [79].

Dans notre série, la VS était élevée dans 70% des cas avec une hypergammaglobulinémie dans 26% des cas. La CRP était positive dans 52,3% des cas.

I. Anomalies hématologiques :

L'hémogramme peut révéler une anémie chez 25 à 30% des patients [17], souvent d'allure inflammatoire, normochrome ou hypochrome ; elle peut être également auto-immune ou hémolytique [124]. Une leucopénie inférieure à 4000 leucocytes/mm³ avec une lymphopénie et/ou neutropénie s'observe chez 30 à 50 % des patients [79]. Enfin, une thrombopénie est rarement décrite. Quelques cas de purpura thrombopénique ont été rapportés [125].

Dans une étude de Maldini [45], l'atteinte hématologique était retrouvée dans 31,1% des cas de SGSp, une leucopénie dans 22,6% des cas et une lymphopénie dans 28,6% des cas. Par contre, Zhao et al [47] ont objectivé l'atteinte hématologique dans 48% des cas de SGSp, une anémie dans 20,5% des cas, une leucopénie dans 31,7% des cas, une lymphopénie dans 6,1% des cas et une thrombopénie dans 6,8% des cas.

Dans notre série, cette atteinte était retrouvée dans 26,2% des cas, une anémie dans 7,5% des cas, une leucopénie dans 3,75% des cas, une neutropénie dans 5% des cas, une lymphopénie dans 16,2% des cas, une thrombopénie 3,75% des cas. Concernant le SGSp, cette atteinte était retrouvée dans 15,2% des cas, une anémie dans 2,17% des cas, une leucopénie ainsi qu'une neutropénie dans 4,34% des cas, une lymphopénie dans 8,7% des cas et une thrombopénie dans 2,17% des cas.

J. Anomalies immunologiques :

Le SGS comporte une richesse en anticorps. Certains sont spécifiques d'organes tels que les anticorps anti-canaux excréteurs des glandes salivaires ou lacrymales, antithyroïdiens, anti muscles lisses, anticorps anti-mitochondries, D'autres n'ont pas de spécificité d'organes [124].

a) Les anticorps antinucléaires :

Les anticorps antinucléaires, détectés par une technique standard d'immunofluorescence, sont positifs dans 50 à 90% des cas selon certaines études. Ils sont dirigés contre les constituants normaux du noyau cellulaire.

Dans la série de Zhao et al [47], les AAN étaient positifs dans 90% des cas de SGS primitif, dans celle de Martel [123], ils étaient positifs dans 78% des cas. Dans notre série, les AAN étaient positifs dans 56,2% des cas, dans 34,8% des cas de SGSp et dans 85,3% des cas de SGSs. Le taux des AAN dans notre série est nettement plus bas que dans la plupart des séries. Ce taux est en effet variable selon les séries et les méthodes utilisées.

b) Les AC anti SSA et SSB :

Les anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La font partie des anticorps antiantigènes nucléaires solubles (extractable nuclear antigens : ENA). Les autoanticorps anti-nucléaires sont les plus fréquemment rencontrés en pratique médicale. Ce sont les marqueurs diagnostiques du SGS [126].

Les anticorps anti-SSA et anti-SSB sont des polypeptides fixés sur de petits acides ribonucléoprotéiques (ARN) appelés YRNA. Deux types de protéines SSA ont été identifiés : une protéine de 52 kD (Ro 52kD) et une autre de 60 kD (Ro 60kD), et un seul type de la protéine SSB de 48 kD. Le rôle physiologique de ces protéines n'est pas clairement déterminé mais elles participent probablement à la régulation de l'activité de l'ARN polymérase III et au transit des YRNA du noyau vers le cytoplasme [127]. Les Ac anti-SSA donnent une fluorescence granulaire qui épargne les nucléoles, tandis que les Ac anti-SSB offrent une fluorescence mouchetée qui les englobe [126].

Actuellement, on utilise le plus souvent un test ELISA pour le dépistage. Les kits ELISA les plus fréquemment utilisés manquent de sensibilité pour la détection des anticorps anti-SSA 52 kD contrairement aux anticorps anti-SSA-60 kD et anti-La/SSB [128]. Il faut donc avoir recours à des méthodes plus sensibles comme le Western blot et le dot blot. La fréquence de ces anticorps est diversement appréciée selon les méthodes utilisés, en moyenne 60 à 95% des SGS primitifs et 40% des SGS secondaires pour les anti-SSA, et 40% pour les anti-SSB [126]. Les deux anticorps co-existent chez environ 50% des patients présentant un SGS [129], ils caractérisent les formes sévères de la maladie notamment au niveau des manifestations extra-glandulaires tels que le phénomène de Raynaud, vascularite cutanée ou viscérale [79].

Les anticorps anti-SSA pourraient avoir un rôle pathogène direct sur le tissu conducteur cardiaque du fœtus entraînant un bloc auriculo-ventriculaire néonatal [130]. Les performances des quatre méthodes les plus couramment utilisées pour identifier ces anticorps ont été comparées par Manoussakis et al. [131]. Ils ont observé qu'au cours du SGS primaire, les sensibilités sont de 57, 61, 50 et 40 % pour la contre immunoélectrophorèse, les précipitations de l'ARN, l'Elisa et le Western Blott, et les spécificités de 52, 45, 60 et 80 % respectivement.

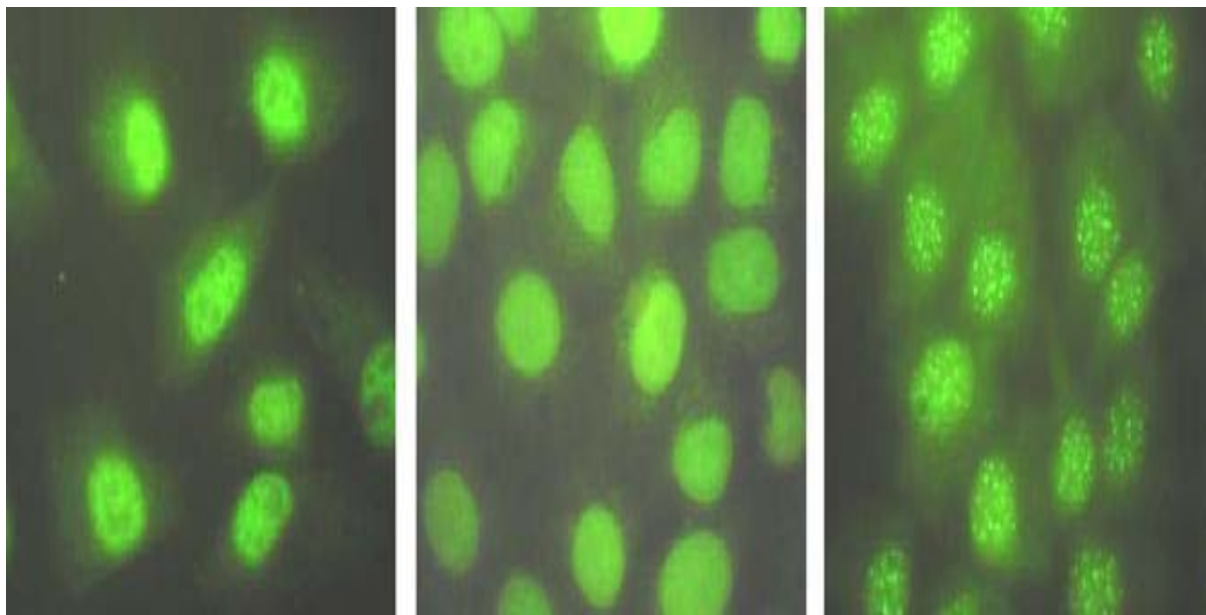


Figure 4 : À gauche, anticorps (Ac) anti-Ro-sicca syndrome A (SSA) dépistés par immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2 classiques (noter que les nucléoles échappent à la fluorescence). Au milieu, des anti-SSA associés à des anti-La-sicca syndrome B (SSB). À droite, la fluorescence produite par des Ac anti-centromères est montrée pour comparaison [126].

Dans une étude de Ildiko [41], les AC anti SSA étaient positifs dans 76,9% des cas de SGSp, celle de Martel [123] avait objectivé des AC anti SSA dans 48% des cas et des AC anti SSB dans 31% des cas de SGS primitif .Par contre, Friedman et al [132] avaient objectivé ces AC anti SSA dans 7% des cas et des AC anti SSB dans 9% des cas de SGSp.

Dans une série de Hernandez [61], les AC anti SSA étaient retrouvés dans 26% des cas de SGSs (n=19/73) et les AC anti SSB dans 13,7% des cas de SGSs (n=10/73). Dans une étude de Yang et al [60], les AC anti SSA et anti SSB étaient retrouvés respectivement dans 94,5% et 54,5% des cas de SGSs.

Dans notre série, la fréquence des AC anti SSA et des anti SSB était respectivement de 36,3% et 10,4%, elle était de 11,6% et 4,6% dans le SGSp, et elle était de 67,6% et 17,6% dans le SGSs.

c) Facteur rhumatoïde:

On retrouve, avec une grande fréquence, une sérologie rhumatoïde positive dans 75 à 95% des cas, même en l'absence de polyarthrite rhumatoïde. La fréquence du FR était de 41% des cas de SGSp selon Martel [123], de 29,8% selon Ildiko [41] et 20% dans notre série. Concernant le SGSs, cette fréquence était de 31% selon Yang et al [60] et de 26% dans notre série.

d) Alpha fodrine:

L'alpha fodrine a initialement été décrite comme la cible (cible spécifiquement exprimée par les glandes salivaires) d'anticorps d'isotype IgG, observés dans le syndrome primaire de Sjögren [133]. La quasi-totalité des sérums de SGS humains [134,135] contiennent des anticorps anti alpha- fodrine alors que ces anticorps ne sont jamais retrouvés dans le sérum de sujets normaux ou de malades avec d'autres maladies auto-immunes [136]. L'excellente spécificité des anticorps anti-alpha fodrine a été confirmée par une équipe allemande (96 à 98 %) avec une sensibilité de 52 à 63 % [137].

En 2000, l'équipe de Torsten Witte rapportait l'intérêt de combiner la recherche des Ac anti-alpha fodrine d'isotype IgA à celle des Ac anti-alpha fodrine d'isotype IgG [138]. Le dosage des anticorps anti-alpha fodrine n'est pas de pratique courante et ne fait pas partie des critères diagnostiques de la maladie.

e) AC contre l'appareil de Golgi :

Les premiers Anticorps contre l'appareil de Golgi ont été décrits chez un patient souffrant d'un SGS primaire compliqué d'un lymphome [139]. Aujourd'hui, on utilise encore l'IFI pour les mettre en évidence sur des cellules HEp-2. On les trouve dans 10 à 40 % des cas de SGS primaire, 5 à 10 % des cas de LED et 10 à 20 % des cas de PR [140]. Dans notre étude, ces AC n'ont pas été recherchés.

f) Autres anticorps :

D'autres anticorps peuvent être détectés au cours du SGS tels que :

- Les anticorps anti-DNA natifs peuvent être présents (20% des cas) mais toujours à des taux faibles [125]. Dans notre série, leur fréquence était de 6%.
- Les anticorps contre les antigènes thyroïdiens qui sont présents lorsque le SGS primaire s'accompagne d'une atteinte auto-immune de la thyroïde [126].
- Les anticorps antimitochondries témoignent de la survenue d'une cirrhose biliaire primitive ou d'une hépatite auto-immune [126].

Tableau 31: Fréquence des AC selon les séries du SGSp.

Auteurs	AAN	AC anti SSA	AC anti SSB	FR
Ramos casal et al [64]	85%	52%	34%	48%
Ioannidis et al [141]	80%	48%	27%	52%
Alamanos et al [39]	94%	50%	40%	32%
Garcia et al [77]	74%	40%	26%	38%
Zhao et al [47]	90%	77,1%	47,8%	65%
Friedman et al [132]	50%	7%	9%	20%
Notre série	34,8%	11,6%	4,6%	20%

Tableau 31 : Fréquence des AC selon les séries du SGSs.

Auteurs	AAN	AC anti SSA	AC anti SSB	FR
Yang et al [60]	-	94,5%	54,5%	31%
Hernandez [61]	-	26%	13,7%	52%
Gilboe [59]	-	89%	56%	21,6%
Notre série	85,3%	67,6%	17,6%	26%

V. Pathologies associées :

1. Polyarthrite rhumatoïde:

C'est l'association la plus commune vu la fréquence de la PR dans la population. Le SGS secondaire à la PR est découvert au cours d'une polyarthrite ancienne, sévère, érosive, séropositive, souvent avec anti-nucléaires dont la cible n'est pas identifiée [142].

Dans une étude de Tsuboi et al [2], la polyarthrite rhumatoïde était retrouvée dans 38,7% des cas (n=333/861). Dans une étude de Hernandez [61], elle était retrouvée dans 34,2% des cas (n=25/73). Par contre, dans notre série, elle était retrouvée dans 26,4% des cas de SGS secondaire (n=9/34).

2. Lupus :

La recherche systématique de lupus érythémateux disséminé (LED) chez les patients atteints de SGS permet d'en retrouver 4 à 8% [143]. La fréquence de l'atteinte lacrymale et salivaire au cours du lupus est de 43% selon Alarcon Segovia [124]. L'anticorps anti-Ro (SSA) est présent dans 30% des lupus et 92% des lupus des sujets âgés, et ne s'accompagne pas pour autant d'un SGS [144].

Dans l'étude de Tsuboi et al [2], le lupus était retrouvé dans 22,2% des cas (n=191/861), dans celle de Hernandez [61], le lupus était retrouvé dans 26% des cas (n=19/73), contrairement à notre étude dans laquelle il était diagnostiqué dans 52,9% des cas de SGS secondaire (n=18/34).

3. Sclérodémie :

La fréquence de la Sclérodémie chez les malades atteints de SGS varie de 4 à 6% [143, 124]. Les sclérodémies avec SGS ont des anticorps anti-nucléaires de type moucheté dans 53% des cas ce sont des anticorps anti-Ro (SSA) ou anti-La (SSB) qui sont de bons marqueurs de l'association [9].

Dans une étude de Hernandez [61], la sclérodémie était retrouvée dans 39,7% des cas (n=29/73). Par contre, elle était retrouvée dans 2,9% des cas de SGS secondaire de notre série

4. Pathologies thyroïdiennes :

Une pathologie thyroïdienne qu'elle soit auto-immune ou non se voit dans environ 36% des patients avec SGS primitif selon une étude transversale cas-contrôle récente [145]. Des études plus anciennes faisaient état d'une prévalence entre 10% [146] et 70% [147].

Dans notre étude, la pathologie thyroïdienne était retrouvée dans 9% des cas de SGS primitif (4cas) à type de goitre ou nodule thyroïdien dont le bilan immunologique thyroïdien n'a pas été réalisé.

5. Hépatopathies:

L'atteinte biologique hépatique est fréquente au cours du SGS. La recherche de signes de SGS chez des patients atteints d'une maladie du foie permet de découvrir une atteinte lacrymale et/ou salivaire dans 72% de cirrhose biliaire primitive, 42% d'hépatite chronique active, 38% de cirrhose cryptogénétique [9].

Dans notre série, l'atteinte hépatique était retrouvée dans 6,5% des cas de SGS primitif dont 1 cas avait une hépatite chronique et 1 avait une cholangite destructrice. Par ailleurs, aucune atteinte hépatique n'a concerné les cas de SGSs.

6. Sarcoïdose :

Les nouveaux critères diagnostiques excluent les patients atteints de sarcoïdose [74]. Cependant, des associations SGS-sarcoïdose sont décrites et bien reconnues cliniquement [148].

Une revue récente a réuni 59 observations de la littérature rapportant la coexistence de ces deux maladies chez un même patient [149]. La fréquence de la sarcoïdose au cours du SGS primitif a été estimée à 1% [148,149].

Dans notre série, cette pathologie était retrouvée dans 2,5% des cas de SGS (2/80) et dans 4,3% des cas de SGSp (n=2/46).

VI. Critères diagnostiques :

Johnn Mikilicz (en 1892), Henri Gougerot (en 1925), Henrik sjogren (en 1933) ont décrit les signes cliniques et histologiques du SGS et ils ont proposé des critères de classification [150,151,152] . Par ailleurs, les critères modifiés de 2002 de l'AECG sont les plus acceptés et validés, utilisés aussi pour le diagnostic [74].

Récemment, le collège américain de rhumatologie (ACR) a proposé des critères de classification du SGS. Contrairement aux critères de l'AECG, ces critères sont basés sur des tests objectifs [151].

Tableau 32 : Critères diagnostiques du SGS.

<u>Critères de Fox ou San Diego [155]</u>	<u>Critères de Copenhague [155]</u>
<p><u>1- Kératoconjonctivite sèche :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Test de Schirmer < 9 mm en 5min.• Coloration positive en rose Bengale ou à la fluorescéine. <p><u>2- Xérostomie :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Xérostomie symptomatique.• Diminution du flux salivaires spontané et après stimulation. <p><u>3- Infiltrat lymphocytaire extensif :</u></p> <p>Sur la biopsie des glandes salivaires accessoires :</p> <p>Focus score > 2 soit 2 infiltrats nodulaire par 4mm².</p> <p><u>4- Anomalies biologiques :</u></p> <p>Témoignant d'une affection systémique auto-immune.</p> <ul style="list-style-type: none">• Présence de facteur rhumatoïde > 1/160 ou• Présence d'anticorps anti-nucléaires (1/160) ou• Présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB. <p><u>4 critères :</u> SGS défini</p> <p><u>3 critères :</u> SGS probable</p> <p><u>Exclusion :</u> Lymphome pré-existant, Maladie greffon contre l'hôte, immunodépression acquise, sarcoïdose.</p>	<p><u>1- Critères de xérophtalmie :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Test de Schirmer (10 mm en 5min)• Break-up time < 10 sec.• Score de Van Bijsteveld > 4 sur échelle 0 à 9 (évaluation semi-quantitative du test du rose Bengale) <p><u>2- Critères de xérostomie :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Sialométrie sans stimulation < 1,5ml sécrétés en 15min.• Sialadénite sur la biopsie des glandes salivaires accessoires : focus score ≥ 1• Scintigraphie des glandes salivaires : diminution de la fixation ou de la sécrétion spontanée ou provoquée. <p>Pour chaque organe : 2 tests sur 3 doivent être anormaux</p>

Tableau 33 : Critères diagnostiques du groupe du consensus américano européens (AECG)
[74,153].

<p>1) Signes oculaires : Une réponse positive à au moins une des questions :</p> <ul style="list-style-type: none">- Avez-vous une sensation d'oeil sec de façon gênante, persistante et quotidienne depuis trois mois ?- Avez-vous fréquemment la sensation d'avoir du sable ou du gravier dans les yeux ?- Utilisez-vous des larmes artificielles plus de trois fois par jour ? <p>2) Signes buccaux : Une réponse positive à au moins une des questions :</p> <ul style="list-style-type: none">- Avez-vous quotidiennement et depuis plus de trois mois la sensation d'avoir la bouche sèche ?- Avez-vous eu de façon récidivante ou permanente un gonflement des parotides à l'âge adulte ?- Buvez-vous souvent pour aider à avaler les aliments ? <p>3) Signes oculaires objectifs : L'un des tests au moins doit être positif :</p> <ul style="list-style-type: none">- Test de Schirmer \leq 5 mm en 5 minutes.- Test au rose Bengale \geq 4 selon le score de Van Bijsterveld.	<p>4) Signes histologiques : - Focus score \geq 1 sur la biopsie de glande salivaire accessoire (focus score = nombre de foyers par surface glandulaire examinée de 4 mm²). On définit un foyer comme une accumulation focale de plus de 50 cellules mononucléées.</p> <p>5) Signe d'atteinte salivaire : Positivité de l'un des trois tests suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">- Scintigraphie salivaire.- Sialographie parotidienne.- Flux salivaire non stimulé (< 1,5 ml en 15 min). <p>6) Autoanticorps : - Présence dans le sérum de l'un ou l'autre ou les deux parmi : anticorps anti-SSA et anti-SSB (La).</p> <p>Critères d'exclusion : lymphome préexistant, de sida, de sarcoïdose, de maladie du greffon contre l'hôte, un antécédent de radiothérapie cervico-faciale, une infection par le virus de l'hépatite C et l'usage de médicaments anticholinergiques (antihypertenseurs, antidépresseurs, neuroleptiques...).</p>
---	--

❖ Le diagnostic de SGS selon l'AECG est retenu devant:

- 4 des 6 critères dont le critère 4 (histologie) ou 6 (immunologie)
- 3 des 4 critères objectifs : 3, 4, 5, 6 .

Tableau 34 : Critères de l'ACR pour le diagnostic du SGS [151,154].

- | |
|--|
| <p>1- AC anti SSA ou anti SSB positifs ou FR et AAN positifs ($> 1/320$).</p> <p>2- BGSA : sialadénite focale avec un score $>$ ou $= 1$.</p> <p>3- Kératoconjonctivite sèche avec un score oculaire $>$ ou $= 3$.</p> |
|--|

❖ Le diagnostic de SGS selon l'ACR est retenu devant 2 des 3 critères.

VII. Evolution et pronostic :

L'évolution de la maladie est lente et le pronostic est généralement bon, conditionné surtout par les organes atteints [156] en corrélation avec le profil immunologique des patients. Cependant la présence d'auto anticorps notamment les AC anti SSA et anti SSB augmente la prévalence des atteintes extra glandulaires surtout rénale et pulmonaire [61] avec une durée d'évolution longue de la maladie [157].

En outre, la présence des AC anti SSA peut entraîner une atteinte de la glande parotide (parotidomégalie permanente ou récidivante), une gammaglobulinémie ainsi qu'une cytopénie [158].

Les complications du syndrome sec buccal et oculaire ainsi que l'asthénie sont responsables d'une grande altération de la qualité de vie et un handicap quotidien majeur. Elles peuvent entraîner un syndrome dépressif qui vient aggraver les troubles neuropsychiatriques déjà présents dans le SGS [159,124].

Les pneumopathies interstitielles lymphoïdes, les néphropathies et les atteintes du système nerveux périphérique et centrale sont les complications les plus graves qui, en leur absence, l'espérance de vie est la même que la population générale. En revanche, la possibilité du développement d'une affection maligne hématologique, en particulier lymphomateuse, doit rester à l'esprit et inciter à surveiller les malades pendant de nombreuses années. C'est la complication la plus redoutée qui met en jeu le pronostic vital [159].

Le risque d'apparition d'un lymphome non hodgkinien (LNH) chez les patients souffrant de SGS primaire est connu depuis les travaux de Talal et al. [160]. Le développement d'un lymphome non hodgkinien B est possible avec un risque 44 fois supérieur à la population générale. Selon les séries, cette hémopathie toucherait 2 à 9% des patients [161].

D'autres travaux portant sur des cohortes plus réduites retrouvaient une fréquence de lymphomes oscillant entre 5 et 10 % des patients [155]. L'étude récente du suédois Theander et al. retrouve une incidence de LNH près de 16 fois supérieure à celle de la population générale dans une cohorte de 507 patients suivis pendant la même durée moyenne de huit ans (écart : un mois à 19 ans) [162].

Dans notre série, aucun cas de lymphome n'a été diagnostiqué, ceci peut être lié à la durée insuffisante de suivi (moins de 2 ans).

Ce sont surtout les marqueurs biologiques qui ont retenu l'attention des auteurs. Il a été suggéré que l'apparition d'une immunoglobuline monoclonale, ou au contraire la disparition des IgM, l'apparition de chaînes légères libres dans les urines ou l'élévation importante de la bêta-2-microglobuline étaient des éléments annonçant l'apparition d'un lymphome [141]. Pour Moutsopoulos, certains signes tels une anémie, une lymphopénie, une cryoglobulinémie et une baisse des fractions C3 et C4 sont annonciateurs de l'apparition de la prolifération [163]. Pour Theander et al. , une baisse du rapport des lymphocytes circulants T CD4+/T CD8+ inférieur ou égal à 0,8 est le meilleur paramètre prédictif de l'apparition d'un lymphome. Dans ce même travail, une fraction C3 et/ou C4 basse au moment du diagnostic de SGS serait aussi prédictive d'une évolution vers un LNH [162].

Selon une étude de Meng yu [164], la mortalité chez les patients ayant un SGS primitif n'est pas élevée par rapport à la population générale, elle était de 1,3%. Dans la même étude, elle était trois fois supérieure chez l'homme traité pour SGS que chez la femme. Contrairement à l'étude de Ildiko [41], la mortalité était de 9%. Dans notre série, aucun cas de décès n'a été détecté.



Conclusion



Le syndrome de Gougerot Sjögren est une pathologie auto-immune dont les manifestations cliniques sont polymorphes majorées par le syndrome sec qui est le signe orientateur de cette affection.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments réunis dans plusieurs critères dont les plus utilisés sont les critères du groupe du consensus américano-européen de 2002.

Le bilan immunologique a un apport remarquable dans le diagnostic du SGS dont le profil est riche en auto anticorps anti SSA, anti SSB et facteur rhumatoïde. Ces auto-AC qui sont corrélés à des formes cliniques d'une part et à des formes évolutives d'autre part. D'autres auto-AC non encore utilisés en pratique courante auraient probablement un intérêt dans l'avenir tels : AC anti alpha fodrine.

Ces auto-AC sont détectés par diverses techniques à savoir l'IFI, l'ELISA, l'immunodot dont la sensibilité et la spécificité sont variables.

Le pronostic de cette affection peut être réservé en raison des atteintes graves qu'elle peut entraîner tel que l'atteinte neurologique, l'atteinte rénale et l'atteinte respiratoire.

Les résultats de notre étude rejoignent ceux de la littérature concernant la prédominance féminine, l'âge, et la prévalence des manifestations cliniques. La fréquence des auto-AC dans notre série est relativement au deçà de celle décrite dans beaucoup de séries internationales, mais similaire à d'autres, ce qui mérite d'être corroborée par des études multicentriques nationales, en vue d'une meilleure connaissance clinique et immunologique de cette pathologie au Maroc.



ANNEXES



Annexe 1 :

Fiche d'exploitation

I. Identité

- N° :
- Sexe : H F - Age (date de naissance) :
- Race : Noire Blanche - Origine :
- Adresse actuelle :
- Profession :
- Statut matrimonial : Célibataire Marié(e) divorcé(e) Veuf
- Nb d'enfants :
- Niveau socio économique : bas moyen haut
- Niveau intellectuel : primaire secondaire universitaire analph

II. Antécédent

1) Personnels :

- Médicaux :
 - Autre maladie auto-immune : Non Oui, préciser :
 - Prise médicamenteuse : Non Oui, préciser :
 - Infection virale Non Oui, préciser et dater :
 - Néoplasie Non Oui, préciser
 - Déficit immunitaire primitif : Non Oui
 - Autres :
- Gynécologiques :
 - Gestes : non oui, préciser : parité :
 - Avortement : non oui, préciser :
 - prématurité : non oui, préciser
- chirurgicaux : non oui, préciser :

2) familiaux

- ATCD de syndrome de Gougerot : Non Oui , préciser la personne :
- Autres maladies auto-immunes : Non Oui , préciser :
- Déficit immunitaire primitif : Non, Oui préciser :

III. Motif de consultation

- Délai de consultation :
- Mode d'admission : urgence consultation le service :
- Manifestation révélatrice :

IV. Manifestations cliniques

- TA = T° = FR = FC =

1) Signes généraux Oui Non

Asthénie amaigrissement Fièvre autres

2) Manifestations oculaires : Oui Non

- Sécheresse oculaire Oui Non

- Sensation de sable dans les yeux : Oui Non
- Sensation de voile dans les yeux : Oui Non

3) Manifestations buccales Oui Non

- sécheresse buccale Oui Non
- parotidomégalie Oui Non
- consommation importante de liquides Oui Non

4) Manifestations cutanées : Oui Non

- Érythème malaire photosensibilité lésions érosives des muqueuses
- purpura érythème noueux livedo raynaud nodules
- Autres :

5) Manifestations rhumatologiques : Oui Non

- Polyarthralgie : non oui : inflammatoire mécanique
- Arthrite : Oui Non
 - Aigue subaigüe chronique
 - o Localisation : MCP IPP Poignet genou cheville
 - o Autres :

6) Manifestations rénales : Oui Non

- Œdèmes hématurie Protéinurie leucocytaire

7) Manifestations neurologiques Oui Non

- Convulsions sd méningé neuropathie périphérique
- méningoencéphalite Autres :.....

8) Manifestations respiratoires Oui Non

- Toux Hémoptysie dyspnée sd d'épanchement Liquidien
- Autre

9) Autres

V. Para-clinique :

1) Sd inflammatoire : Oui Non

- VS : Normale augmentée, taux :
- EPP : Normale Hyper gammaglobulinémie, taux :
- CRP : normale augmentée, taux :
- Complément : ↓ de C3, taux : ↓ de C4, taux :
- ↓ de C1 q, taux :
 - o Normal Non fait

2) L'exploration de la fonction lacrymale :

- test de schirmer: négatifs positifs Non fait
- vert de lissamine : négatifs positifs Non fait

3) L'exploration de la xérostomie :

- flux salivaire: négatifs positifs Non fait
- biopsie des glandes salivaires accessoires:

4) Bilan immunologique

- Auto anticorps
- AAN : non précisé négatifs positifs, titre :
IF indirect : homogène périphérique moucheté
- Anti DNA natifs : non précisé négatifs positifs, titre
- Anti-Sm : non précisé négatifs Positifs, titre :
- Anti-SSa : non précisé négatifs Positifs, titre : R060
 R052
- Anti SSb : non précisé négatifs Positifs, titre :
- AC anti phospholipides : non précisé négatif Positif, titre :
- Isotype.....
- + Anti-cardiolipines : négatifs Positifs, titre :
- + Anti-Beta 2 glycoprotéines : négatifs Positifs, titre :
- Facteur Rhumatoïde : non précisé négatif Positif, titre : latex WR
- AC antiCCP : non précisé négatif Positif, titre
- Autres :

5) Atteinte hématologique : Non Oui

- Anémie : Non Oui : Hb = , VGM = , TCMH =
 Anémie Hémolytique : Bilirubine :..... , LDH :.....
- carencielle: Ferritinémie : Fer sérique, transferrine
- Leucopénie : Non Oui, à
- Neutropénie à
- Lymphopénie à
- Thrombopénie à

6) Atteinte rénale : Non Oui

- Protéinurie de 24h : négative positive à
- Compte d'addis : hématurie : Leucocytes :
 Cylindres : non fait
- Fonction rénale : conservée pathologique : urée à , créât à
- Echo rénale : normale pathologique
- PBR : non faite faite, type de Néphropathie :
- Autres :

7) Atteinte rhumatologique : Non Oui

- Rx des mains : normale anormale :
- Rx des pieds : normale anormale avec
- Autres Rx :
- Autres :

8) Atteinte pulmonaire : Oui Non

- Rx thorax : normale Pleurésie Pneumonie sd interstitiel

Autre

- EFR : non fait fait : Normale Pathologique :
- TDM thoracique : Normale Pathologique, objectivant :
- Ponction pleurale : si faite, nature du LP :

- Autres :

9) Atteinte neurologique : Oui Non

- Ponction lombaire :
- TDM cérébrale :
- Angio IRM
- EMG :
- Autres :

10) Bilan infectieux

- Sérologie hépatitique Négatif Positif Non faite

- HIV : Négatif Positif Non faite
- Sérologie syphilitique Négatif Positif Non faite
- Autres :

11) Autres :

VI. Critères diagnostiques objectifs :

- xérophtalmie
- Xérostomie
- Parotidomégalie
- facteur immunologique : AC antissa AC anti ssb facteur rhumatoïde
- Facteur histologique : BGSA à préciser :

Plus ou moins les critères diagnostiques du lupus (gougerot secondaire)

- Éruption malaire en ailes de papillon
- Lupus discoïde
- Photosensibilité
- Ulcérations buccales ou nasopharyngées
- Polyarthrite non érosive
- Pleurésie ou péricardite
- Atteinte rénale: protéinurie > 0.5g/24h ou cylindres urinaires
- Atteinte neurologique: convulsions ou psychose
- Atteinte hématologique: anémie hémolytique avec réticulocytose élevés ou leucopénie < 4000 ou lymphopénie < 1500 ou thrombopénie < 100.000
- Anomalies immunologiques: anti-DAN natifs ou anti-Sm ou fausse sérologie syphilitique
- Anticorps antinucléaires

Plus ou moins les critères diagnostiques de PR :4 /7

- raideur articulaire matinale
- arthrite d'au moins 3 groupes articulaires
- arthrite des articulations des mains
- arthrite bilatérale symétrique
- nodules rhumatoïdes
- sérologie rhumatoïde
- lésions radiologiques typiques :démminéralisation en bande évidente ou érosion osseuse

VII. Traitement proposé

- Larmes artificielles Oui Non
- Pilocarpine Oui Non
- Corticothérapie : Oui Non
Schéma
- Immunosuppresseurs en TTT initial : Oui Non
- Autres :

VIII. Résultat :

- Rémission complète rémission partielle aggravation

IX Suivi du patient

- Contrôle de la maladie
- rechute : même tropisme nouvelles atteintes , préciser :
.....TTT mis en route
.....
- Survenue du LMNH Non Oui autre néoplasie :

- Nb de poussées / an :
- Complications liées au TTT = Non Oui, type :
- Perdue de vue Non Oui
- Décès : Non Oui, causes :

Annexe 2:

Les critères diagnostiques du consensus du groupe américano européen [74,153].

<p>1) Signes oculaires :</p> <p>Une réponse positive à au moins une des questions :</p> <ul style="list-style-type: none">- Avez-vous une sensation d'oeil sec de façon gênante, persistante et quotidienne depuis trois mois ?- Avez-vous fréquemment la sensation d'avoir du sable ou du gravier dans les yeux ?- Utilisez-vous des larmes artificielles plus de trois fois par jour ? <p>2) Signes buccaux :</p> <p>Une réponse positive à au moins une des questions :</p> <ul style="list-style-type: none">- Avez-vous quotidiennement et depuis plus de trois mois la sensation d'avoir la bouche sèche ?- Avez-vous eu de façon récidivante ou permanente un gonflement des parotides à l'âge adulte ?- Buvez-vous souvent pour aider à avaler les aliments ? <p>3) Signes oculaires objectifs :</p> <p>L'un des tests au moins doit être positif :</p> <ul style="list-style-type: none">- Test de Schirmer \leq 5 mm en 5 minutes.- Test au rose Bengale \geq 4 selon le score de Van Bijsterveld.	<p>4) Signes histologiques :</p> <ul style="list-style-type: none">- Focus score \geq 1 sur la biopsie de glande salivaire accessoire (focus score = nombre de foyers par surface glandulaire examinée de 4 mm²). On définit un foyer comme une accumulation focale de plus de 50 cellules mononucléées. <p>5) Signe d'atteinte salivaire :</p> <p>Positivité de l'un des trois tests suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">- Scintigraphie salivaire.- Sialographie parotidienne.- Flux salivaire non stimulé ($<$ 1,5 ml en 15 min). <p>6) Autoanticorps :</p> <ul style="list-style-type: none">- Présence dans le sérum de l'un ou l'autre ou les deux parmi : anticorps anti-SSA et anti-SSB (La). <p>Critères d'exclusion : lymphome préexistant, de sida, de sarcoïdose, de maladie du greffon contre l'hôte, un antécédent de radiothérapie cervico-faciale, une infection par le virus de l'hépatite C et l'usage de médicaments anticholinergiques (antihypertenseurs, antidépresseurs, neuroleptiques...).</p>
--	--



RESUMES



RESUME

Les données épidémiologiques du syndrome de Gougerot Sjögren demeure non encore suffisamment connues dans notre pays.

Le but de notre étude était de connaître la fréquence de cette affection; décrire ses différentes caractéristiques démographiques, clinico-biologiques, et surtout son profil immunologique. Nous avons mené une étude rétrospective, réalisée au service d'immunologie en collaboration avec les services de médecine interne et de rhumatologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, entre janvier 2012 et janvier 2014. Nous avons colligé 80 patients dont 76 femmes (95%).

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 47,5 ans. Le tableau clinique était dominé par le syndrome sec associé aux polyarthralgies inflammatoires retrouvés dans 31,25% des cas (n=25). Le syndrome de Gougerot était de nature primitive chez 46 patients (57,5%) et secondaire chez 34 patients (42,5%).

Le profil immunologique était variable avec des AAN positifs dans 56,25% des cas, des AC anti SSA dans 36,4% des cas, des AC anti SSB dans 10,4% des cas et le facteur rhumatoïde dans 35% des cas.

Nous avons déduit que la présence de ces auto-AC s'associe à certaines atteintes d'organes. Notamment, la présence des AC anti SSA et AC anti SSB, qui s'associent significativement à l'atteinte articulaire, au syndrome sec et à l'atteinte cutanée.

Abstract

Epidemiological data Sjögren's syndrome is not yet sufficiently known in our country.

The aim of our study was to determine the frequency of this affection; describe the epidemiological, clinical and biological characteristics and especially immunological profile through a retrospective study involving 80 patients, including 76 women (95%), recruited from Immunology department in collaboration with internal medicine and Rheumatology departments of Mohammed VI university hospital in Marrakech, between January 2012 and January 2014.

The average age at diagnosis was 47.5 years. The clinical manifestations was dominated by the dry syndrome associated with inflammatory polyarthralgia found in 31.25% of cases (n=25). The Sjögren's syndrome was primitive in 46 patients (57.5%) and secondary in 34 patients (42.5%).

The immunological profile was variable with positive antinuclear antibodies in 56.25 % of cases, anti SSA antibodies in 36.4 % of cases, anti SSB antibodies in 10.4 % of cases and rheumatoid factor in 35 % of cases.

We concluded that the presence of these autoantibodies joins some organ reached. In particular, the presence of anti SSA and anti SSB antibodies, which is significantly associated with joint damage, dry syndrome and cutaneous involvement.

ملخص

البيانات الوبائية لمتلازمة كوجرو شوغرن لاتزال غير معروفة بشكل كاف في بلدنا. كان الهدف من دراستنا هو معرفة مدى تواتر هذه الآفة و وصف خصوصياتها الديموغرافية، السريرية ، البيولوجية وخاصة المناعية. أجرينا دراسة رجعية ل 80 حالة، بينها 76 امرأة، بمصلحة علم المناعة بالتعاون مع مصلحة الطب الباطني و مصلحة المفاصل بالمركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش خلال الفترة المتروحة ما بين يناير 2012 و يناير 2014. بلغ متوسط الأعمار عند التشخيص 47.5 عاما . الأعراض السريرية الأكثر شيوعا لهذا المرض هي اجتفاف الغدد اللعابية و الدمعية إلى جانب التهاب المفاصل والتي وجدت لدى 31.25% من مرضانا. كان جوغرن أوليا لدى 46 مريض (57.5%) و ثانويا لدى 34 مريض (42.5%) . كانت البيانات المناعية متنوعة مع ايجاد الأجسام المضادة لنوى الخلايا في 56.25% من الحالات ، و الأجسام المضادة من نوع مكافحة س س أ في 36.4% من الحالات و من نوع مكافحة س س ب في 10.4% من الحالات ، و عامل الروماتويد في 35% من الحالات. استنتجنا من خلال دراستنا أن وجود هذه الأجسام المضادة مسؤول عن اختلالات بعض الأعضاء، خصوصا الأجسام المضادة من نوع مكافحة س س أ و من نوع مكافحة س س ب المرتبطة بشكل كبير بالتهاب المفاصل، باجتفاف الغدد و بإصابات جلدية.



BIBLIOGRAPHIE

1. Skopouli FN, **Moutsopoulos HM**. *Autoimmune epitheliitis: Sjögren's syndrome*. *Clin. Exp. Rheumatol. déc 1994;12 Suppl 11:S9-11.*
2. Hiroto Tsuboi , Hiromitsu Asashima , Chinatsu Takai , Shinya Hagiwara , Chihiro Hagiya , Masahiro Yokosawa. *Primary and secondary surveys on epidemiology of Sjögren 's syndrome in Japan*. *Mod Rheumatol, 2014; 24(3): 464-470*
3. Ruchika Patel ,Anupama Shahane. *The epidemiology of Sjögren's syndrome*. *Clinical Epidemiology 2014:6 247-255*
4. Maria Maslinska , Malgorzata Przygodzka, Brygida Kwiatkowska , Katarzyna Sikorska -Siudek . *Sjogren's syndrome: still not fully understood disease. Rheumatol Int 2014*
5. Daniels TE, Fox PC. *Salivary and oral components of Sjögren's syndrome*. *Rheum. Dis. Clin. North Am. août 1992;18 (3):571-589.*
6. José Gàlvez , Encarnación Sáiz , Pía López , Ma Francisca Pina , Andrés Carrillo , Andrés Nieto , Alfonso Pérez , Carlos Marras , Luis Francisco Linares , Carmelo Tornero , Ana Climent , Juan Rosique , Yolanda Reyes . *Évaluation diagnostique et critères de classification du syndrome de Sjögren*. *Revue du Rhumatisme 76 (2009) 48-54.*
7. Mikulicz JH. *Ueber eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen- und Mundspeicheldrüsen*. *Beitr Chir Fortschr 1892.*
8. Delcambre B, Tonnel F. *Syndrome de Gougerot Sjögren*. *Encycl. Med, chir, Appareil locomoteur, 14-223-A-4, 1989,5p.*
9. Kaplan G, Mariette X. *Syndrome de Gougerot sjogren*.
In : MF Kahn, Peltier AP, Meyer O, *Piette. Maladies et syndromes systémiques*. Paris, Flammarion *Medecine-Science, 2000 : 533-573.*
10. Morgan WS, *The probable systemic nature of Mikulicz's disease and its relation to Sjögren's syndrome*. *N Engl J Med 1954 ; 251: 5 - 10.*
11. Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan S. *Sjögren's Syndrome. Clinical and Immunological Aspects*. Heidelberg, Springer Verlag, 1987.

12. **Youinou P, Moutsopoulos H and YL Pennec**, *Le syndrome de Gougerot- Sjögren à l'épreuve des faits.*
Rev Rhum 62 (1995), pp. 7-9.
13. **Fox RI, Kang H.I.** *Pathogenesis of sjogren's syndrome.*
Rheum Dis Clin North Amer 1992.18 : 517-38
14. **Youinou P, Mariette X.** *Immunopathologie du syndrome de Gougerot Sjögren.*
La Rev Prat 2001, 51 : 165-70.
15. **C. Martel, M.-O. Jauberteau, E. Vidal, A.-L. Fauchais**, *Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif .*
Rev Med Interne (2014).
16. **Reveille JD, Arnett FC.** *The immunogenetics of Sjogren's syndrome.*
Rheum Dis Clin North Am 1992 ; 18 : 539-50.
17. **Kang H.I., Fei H.M., Saito I., et al.** *Comparison of HLA class II genes in caucasoid, Chinese and Japanese patients with primary Sjögren's syndrome.*
J Immunol. 1993- 150 : 3615-3623.
18. **Gottenberg JE, Busson M, Loiseau P, Cohen-Solal J, Lepage V, Charron D, Sibilia J, Mariette X.**
In primary Sjögren's syndrome, HLA class II is exclusively associated with autoantibody production and spreading of the autoimmune response.
Arthritis Rheum 2003; 48 : 2240-5.
19. **Guggenbuhl P., Jean S., Jegou P., et al.** *Primary Sjögren's syndrome : Role of the HLA-DRB1*0301-*1501 heterozygotes.*
J Rheumatol 1998. 25 : 900- 905.
20. **Mariette X., Gozlan J., Clerc D., Bisson M., Morinet F.** *Detection of Epstein-Barr virus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction in salivary gland biopsy specimens from patients with Sjögren's syndrome.*
Am J Med 1991. 90 : 286-294.

21. Terada K., Katamine S., Eguchi K., et al. *Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjögren's syndrome.*
Lancet 1994.344 . 1116– 1119.
22. Mariette X., Agbalika F., Zuker Franklin D., et al. *Detection of the tax gene of HTLV-1 in labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome and other diseases of the oral cavity.*
Clin Exp Rheumatol 2000.18 : 341– 739.
23. Haddad J., Deny P., Muntz-Gotheil C., et al. *Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease.*
*Lancet*1992. 339 : 321–323.
24. Moutsopoulos H.M., Kordossis T. *Sjögren's syndrome revisited : autoimmune epithelitis.*
Brit J Rheumatol 1996. 33 : 204–206.
25. Matsumoto I., Tsubota K., Satake Y., et al.. *Common T cell receptor clonotype in lacrimal glands and labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome.*
J Clin Invest 1996 ;97 : 1969–1977.
26. Alpert S., Kang H.I., Weissman I., Fox R.I. *Expression of granzyme A in salivary gland biopsies from patients with primary Sjögren's syndrome.*
Arthritis Rheum 1994. 37 : 1046–1054.
27. Pablos J.L., Carreira P.E., Morillas L., et al. *Clonally expanded lymphocytes in the minor salivary glands of Sjögren's syndrome patients without lymphoproliferative disease.*
Arthritis Rheum 1994 ;37 : 1441–1444.
28. Kong L., Ogawa N., Nakabayashi T. et al. *Fas and Fas ligand expression in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome.*
Arthritis Rheum 1997. 40: 87–97.
29. Sumida T., Matsumoto I., Murata H., et al. *TCR in Fas-sensitive T cells from labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome.*
J Immunol 1997 158 : 1020–1025.
30. Masago R., Aiba-Masago S., Talal N. et al. *Elevated proapoptotic bax and caspase 3 activation in the NOD.scid model of Sjögren's syndrome.*
Arthritis Rheum . 2001 ; 44 : 693–702.
31. Ohlsson M., Skarstein K., Bolstad A.I., Johannessen A.C., Jonsson R. *Fas-induced apoptosis is a rare event in Sjögren's syndrome.*
Lab Invest 2001. 81 : 95–105.

32. Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, Letourneur F, Mistou S, Lazure T, et al. *Activation of interferon pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs from patients with primary Sjögren's syndrome.*
Proc Natl Acad Sci USA 2006 ; 108:2770-5.
33. Hjelmervik TO, Petersen K, Jonassen I, Jonsson R, Bolstad AI. *Gene expression profiling of minor salivary glands clearly distinguishes primary Sjogren's syndrome patients from healthy control subjects.*
Arthritis Rheum 2005 ; 52:1534-44.
34. Emamian ES, Leon J, Baechler EC. *Comparison of gene expression profiles between patients with Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus.*
Arthritis Rheum 2006 ; 54 :S313 .
35. Sigurdsson S, Nordmark G, Goring HH, Lindroos K, Wiman AC, Sturfelt G, et al. *Polymorphisms in the tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematosus.*
Am J Hum Genet 2005 ; 76:528-37.
36. Gottenberg JE, Busson M, Loiseau P, Cohen-Solal J, Lepage V, Charron D, et al. *In primary Sjögren's syndrome, HLA class II is exclusively associated with autoantibody production and spreading of the autoimmune response.*
Arthritis Rheum 2003 ; 48:2240-5.
37. Gottenberg JE, Busson M, Loiseau P, Dourche M, Cohen-Solal J, Lepage V, et al. *Association of TGF-beta1 and TNF-alpha polymorphisms with anti-SSB/La antibody secretion in patients with Sjögren's syndrome.*
Arthritis Rheum 2004 ; 50:570-80.
38. Ramos-Casals M, Stone JH, Moutsopoulos HM, *Sjögren's Syndrome: Diagnosis and Therapeutics.*
2012 e éd. Springer; 2012
39. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. *Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003.*
Rheumatol. Oxf. Engl. févr 2006;45(2):187-191.
40. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, et al. *Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota.*
Mayo Clin Proc. 2001;76:593-599.

41. **Ildiko Fanny Horvath, Antonia Szanto, Gabor Papp, and Margit Zeher.** *Clinical Course, Prognosis, and Cause of Death in Primary Sjögren's Syndrome.* *Journal of Immunology Research* .Volume 2014, Article ID 647507.
42. **M Kvarnström, V Ottosson, B Nordmark, M Wahren–Herlenius.** *Incident cases of primary Sjögren's syndrome during a 5–year period in Stockholm County: a descriptive study of the patients and their characteristics.* *Scand J Rheumatol* 2015;44:135–142.
43. **M. Birlik, S. Akar, O. Gurler, I. Sari, B. Birlik, S. Sarioglu, M. A. Oktem, F. Saglam, G. Can, H. Kayahan, N. Akkoc, F. Onen.** *Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population–based epidemiological study.* *Int J Clin Pract*, June 2009, 63, 6, 954–961.
44. **SVEIN J. JOHNSEN, JOHAN G. BRUN, LASSE G. GORANSSON, MILADA C. SMÅSTUEN, TOM . JOHANNESSEN, KARSTEIN HALDORSEN.** *Risk of Non–Hodgkin's Lymphoma in Primary Sjogren's Syndrome: A Population–Based Study.* *Arthritis Care & Research* Vol. 65, No. 5, May 2013, pp 816–821.
45. **CARLA MALDINI, RAPHAELE SEROR, OLIVIER FAIN, ROBIN DHOTE, ZAHIR AMOURA, MICHEL DE BANDT, JEAN–LUC DELASSUS, GERALDINE FALGARONE.** *Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area.* *Arthritis Care & Research* Vol. 66, No. 3, March 2014, pp 454–463.
46. **Isabel Moreira ; Filipa Teixeira ; Ana Martins Silva ; Carlos Vasconcelos ; Fatima Farinha - Ernestina Santos.** *Frequent involvement of central nervous system in primary Sjögren syndrome.* *Rheumatol Int* 2014.
47. **Yun Zhao, PhD, Ya Li, PhD, Li Wang, PhD, Xiao–Feng Li, MD, Ci–Bo Huang, MD, Guo–Chun Wang, MD, Xue–Wu Zhang, MD, Zhuo–Li Zhang, MD, Xiao Zhang, MD.** *Primary Sjogren Syndrome in Han Chinese .* *Medicine* Volume 94, Number 16, April 2015.
48. **Ming-Chi Lu ; Chao-Hong Jheng; Tzung-Yi Tsai ; Malcolm Koo; Ning-Sheng Lai.** *Clinical and Immunological Characteristics of 483 Patients Increased dental visits in patients prior to diagnosis of primary Sjögren's syndrome: a population-based study in Taiwan.* *Rheumatol Int* 2014.
49. **Yousra Ibn Yacoub ; Samira Rostom ; Assia Laatiris ; Najia Hajjaj–Hassouni.** *Primary Sjögren' s syndrome in Moroccan patients: characteristics, fatigue and quality of life.* *Rheumatol Int* (2012) 32:2637–2643.

50. Zhang NZ, Shi CS, Yao QP, et al. *Prevalence of primary Sjögren's syndrome in China. J Rheumatol. 1995;22:659-661.*
51. Bjerrum KB. *Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjögren's syndrome in a Danish population aged 30-60 years. Acta Ophthalmol Scand. 1997;75:281-286.*
52. Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, et al. *Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum. 2004;50:882-891.*
53. Pan HF, Ye DQ, Wang Q, et al. *Clinical and laboratory profiles of systemic lupus erythematosus associated with Sjögren syndrome in China: a study of 542 patients. Clin Rheumatol. 2008;27:339-343.*
54. Carmona L, González-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmartí R. *Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. Ann Rheum Dis. 2003;62:897-900.*
55. Avouac J, Sordet C, Depinay C, et al. *Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. Arthritis Rheum. 2006;54:2243-2249.*
56. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, et al. *Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2000;19:213-217.*
57. Pilar Brito-Zerón, MD, PhD, Natalia Soria, MD, Sandra Muñoz, MD, Albert Bové, MD, PhD, Miriam Akasbi, MD, Rafael Belenguer, MD, PhD, Antoni Sisó. *Prevalence and Clinical Relevance of Autoimmune Neutropenia in Patients with Primary Sjögren's Syndrome*
58. A.L. Fauchais , C. Martel , G. Gondran , M. Lambert , D. Launay , M.O. Jauberteau ,E. Hachulla , E. Vidal , P.Y. Hatron. *Immunological profile in primary Sjögren syndrome Clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease. Autoimmunity Reviews 9 (2010) 595-599.*

59. **Gilboe IM, Kvien TK, Uhlig T, Husby G.** *Sicca symptoms and secondary Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and correlation with disease variables.*
Ann Rheum Dis. 2001;60:1103-1109.
60. **Yunjiao YANG, Zhengfu LI, Li WANG and Fengchun ZHANG .** *The clinical and laboratory characteristics of Sjogren's syndrome that progresses to systemic lupus erythematosus: a retrospective case-control study .*
International Journal of Rheumatic Diseases 2013; 16: 173-177.
61. **Gabriela Hernandez-Molina, Carmen Avila-Casado and Jorge Sanchez-Guerrero.** *Reflections in the assessment of secondary Sjogren's syndrome.*
Rheumatology 2011;50:1519_1521.
62. **Pavlidis NA, Karsh J, Moutsopoulos HM.** *The clinical picture of primary sjögren's syndrome : a retrospective study.*
J Rheumatol 1982 ; 9: 685-90.
63. **Bousquet E, Ecoiffier M, Tubery M et al.** *Manifestations systémiques du Syndrome de Gougerot Sjögren.*
Presse Med 1997 ; 26 : 995-1000.
64. **Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al.** *Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients.*
Medicine (Baltimore). juill 2008;87(4):210-219.
65. **Fajnkuchen F,** *Les manifestations oculaires du syndrome de Gougerot Sjögren.*
Médecine thérapeutique 2002. Volume 8, Numéro 5, 257-65.
66. **Whaley K, Williamson J, Chisholm DM, Webb J, Mason DK, Buchanan WW.** *Sjogren's syndrome. I. Sicca components.*
QJ Med. 1973; 42: 279 - 304.
67. **Shearn MA.** *Sjogren's syndrome.*
Semin Arthritis Rheum. 1972; 2: 165 -90.
68. **Kruize A.A., van Bijsterveld O.P., Hene R.J., et al.** *Long-term course of tear gland function in patients with keratoconjunctivitis sicca and Sjögren's syndrome.*
Br J Ophthalmol 1997.81 : 435-438.

69. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. *Primary Sjogren syndrome. BMJ. 2012;344:e3821.*
70. El Miedany YM, Ahmed I, Mourad HG, Mehanna AN, Aty SA, Gamal HM, El Baddini M, Smith P, El Gafaary M. *Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: can they replace the histopathologic studies in patients with Sjogren's syndrome? Joint Bone Spine. 2004; 71: 29 –38.*
71. Wernicke D et al. *Ultrasonography of salivary glands – A highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjögren's syndrome. J Rheumatol 2008;35:285–93.*
72. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ et coll. *Sjogren's syndrome. A clinical, pathological and serological study of 62 cases. Medecine Baltimore 1965 ; 44 : 187.*
73. Daniels TE, Silverman S Jr, Michalski JP, Greenspan JS, Sylvester RA, Talal N. *The oral component of Sjogren's syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol.1975; 39: 875 – 85.*
74. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassarjian SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; *European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002; 61: 554 – 8.*
75. Cummings NA, Schall GL, Asofski R. *Sjogren's syndrome newer aspects of research, diagnosis, and therapy. Ann Intern Med. 1971; 75: 937 – 50.*
76. Markusse HM, Pillay M, Breedveld FC. *The diagnostic value of salivary gland scintigraphy in patients suspected of primary Sjogren's syndrome. Br J Rheumatol. 1993; 32: 231 – 5.*
77. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, et al. *Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. Medicine (Baltimore). 2002;81:270–280.*

78. Costantino Botsios, Antonio Furlan, Pierantonio Ostuni, Paolo Sfriso , Marilisa Andretta, Francesca Ometto, Bernd Raffener, Silvano Todesco, Leonardo Punzi. *Elderly onset of primary Sjögren's syndrome: Clinical manifestations, serological features and oral/ocular diagnostic tests. Comparison with adult and young onset of the disease in a cohort of 336 Italian patients. Joint Bone Spine 78 (2011) 171-174.*
79. Harton PY, Fauchais AL. *Le syndrome de Gougerot Sjögren primitif. Rev Prat 2001 ; 51 : 159-64.*
80. Vital E, Delaire L, Berdah JF et al. *signes systémiques du syndrome de Gougerot Sjögren, 48 observations. Ann Med interne, 1994 ; 145 : 168-174.*
81. Barendregt P J, Visser M R M, Smets E M A, Tulen J H M, A H van den Meiracker, Boomsma F, Markusse H M. *Fatigue in primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 1998 ; 57:291-295.*
82. Giles I, Isenberg D .*Fatigue in primary Sjögren's syndrome: is there a link with the fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis (2000) 59(11):875-878.*
83. Sauvezie B, Veyre A, Janin-Mercier A, Duboit JJ, Rampon S. *Diagnostic du syndrome de Gougerot Sjögren en rhumatologie. Rev du Rhumatisme, 1985 ; 52 (2) :73-77.*
84. Kraus 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.*
85. Lambert M, Fauchais AL, Harton PY et al. *Phénomène de Raynaud, facteur pronostique du syndrome de Sjögren primitif : à propos de 162 patients. Rev Med Interne 2000 ; 21 (suppl 2) : 154s.*
86. Godeau P, Herson S, Piette JC. *Traité de médecine. Paris, Medecinescience.Flammarion, 4e edition 2004 ; 160-70.*
87. Kyle RA, Gleich GJ, Bayrid ED, Vaughan JH. *Benign hypergammaglobulinemic purpura of Waldenström. Medicine (Baltimore), 1971; 50: 113 - 23.*

88. **Bernachi E, Amonto L, Parodi A et al.** *Sjogren's syndrome : A retrospective review of the cutaneous features og 93 patients by the Italien Goup of Immunopathology.*
Clin Exp Rheumatol 2004 ; 22 : 55-62.
89. **Bessis D, Francés C, Guillot B, Guilhou JJ et al.** *Le syndrome de Gougerot Sjogren. Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affectations systémiques apparentées.*
Spinger-Verlag France 2007 ; 1 :8- 1_8-9.
90. **Yoneyama K, Tochigi N, Oikawa A et al.** *Primary localized cutaneous nodular amyloidosis in a patient with sjoren's syndrome : review of literature.*
J Dermatol 2005 ; 32 : 120-23.
91. **Cain HC, Noble PW, Matthay RA.** *Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome.*
Clin Chest Med 1998;19:687-99.
92. **Papiris SA, Maniati M, Constantopoulos SH, Roussos C, Moutsopoulos HM, Skopouli F.** *Lung involvement in the primary Sjogren's syndrome is mainly related to the small airway disease.*
Ann Rheum Dis 1999 ; 58 : 61-4.
93. **Mialon P, Barthelemy L, Sebert P, Le Henaff C, Sarni D, Pennec YL, Le Goff P, Youinou P .** *A longitudinal study of lung impairment in patients with primary Sjogren's syndrome.*
Clin Exp Rheumatol 1997 ; 15 : 349-54.
94. **Taouli B, Brauner MW, Mourey I, Lemouchi D, Grenier PA.** *Thin-section chest CT findings of primary Sjogren's syndrome: correlation with pulmonary function.*
Eur Radiol 2002;12:1504-11.
95. **Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, Flower CD, Bilton D .** *An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis.*
Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 162 : 1277-84.
96. **Crestani B, Schneider S, Adle-Biassette H, M.P. Debray , M. Bonay , M. Aubier.** *Manifestations respiratoires au cours du syndrome de Gougerot- Sjogren.*
Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 535-51.
97. **Andonopoulos AP, Lagos G, Drosos AA, Moutsopoulos HM.** *The spectrum of neurological involvement in Sjogren's syndrome.*
Br J Rheumatol 1990 ; 29 : 21-3.

98. **Gemignani F, Marbini A, Pavesi G, et al** *Peripheral neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome.*
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:983-6.
99. **Sobue G, Yasuda T, Kumazawa K, Yamamoto K, Mitsuma T.** *MRI demonstrates dorsal column involvement of the spinal cord in Sjögren's syndrome-associated neuropathy.*
Neurology 1995 ; 45: 592-3.
100. **Alexander EL, Malinow K, Lejewski JE, Jerdan MS, Provost TT, Alexander GE.** *With central nervous system disease Mimicking multiple sclerosis.*
Ann Int Med 1986 ; 104 : 323-30.
101. **Lafitte C.** *Manifestations neurologiques du syndrome de Sjogren primitif.*
Rev Neurol 2002;158:959-65.
102. **Teixeira F, Moreira I, Silva A et al** *Neurological involvement in primary Sjögren's syndrome.*
Acta Reumatol Port (2013) 38(1):29-36
103. **Gono T, Kawaguchi Y, Katsumata Y et al** *Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjogren's syndrome.*
Clin Rheumatol (2011) 30(4):485-490
104. **Massara A, Bonazza S, Castellino G et al** *Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: unusual, but not unremarkable— clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients.*
Rheumatology (Oxford) (2010) 49(8):1540-1549
105. **Perez B, Kraus A, Lopez G, Cifuentes M, Alarcon-Segovia D.** *Autoimmune thyroid disease in primary Sjogren's syndrome.*
Am J Med. 1995; 99: 480 - 4.
106. **Malinow KL, Molina R, Gordon B, Selnes OA, Alexander EL.** *Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjogren's syndrome.*
Ann Intern Med 1985 ; 103 : 344-50.
107. **Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JP, Skopouli FN, Moutsopoulos HM.** *Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome.*
Medicine (Baltimore). juill 2000;79(4):241-249.
108. **Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM.** *Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome.*
Semin Arthritis Rheum 2000;29:296-304.

109. Talal N, Zisman E, Schur PH. *Renal tubular acidosis, glomerulonephritis and immunologic factors in Sjögren's syndrome.*
Arthritis Rheum 1968;11:774-86.
110. Siamopoulos KC, Mavridis AK, Elisaf M, Drosos AA, Moutsopoulos HM. *Kidney involvement in primary Sjögren's syndrome.*
Scand J Rheumatol Suppl 1986;61:156-60.
111. Eriksson P, Denneberg T, Enestrom S, Johansson B, Lindstrom F, Skogh T. *Urolithiasis and distal renal tubular acidosis preceding primary Sjögren's syndrome: a retrospective study 5-53 years after the presentation of urolithiasis.*
J Intern Med 1996;239:483-8.
112. AASAROD K, HAGA HJ, BERG KJ et al. *Renal involvement in primary Sjögren's syndrome.*
QJM, 2000, 93, 297-304.
113. Pertovaara M, Korpela M, Kouri T, Pasternack A. *The occurrence of renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a study of 78 patients.*
Rheumatol 1999;38:1113-20.
114. Moutsopoulos HM, Balow JE, Lawley TJ, Stahl NI, Antonovych TT, Chused TM. *Immune complex glomerulonephritis in sicca syndrome.*
Am J Med 1978;64:955-60.
115. Andreas V. Goules, Ioanna P. Tatouli, Haralampos M. Moutsopoulos, and Athanasios G. Tzioufas *Clinically Significant Renal Involvement in Primary Sjögren's Syndrome.*
Arthritis and Rheumatism Vol. 65, No. 11, November 2013, pp 2945-2953.
116. Raynal C, Durupt S, Duuïen I, Bandray C, Bouhïrn F. *Quadriparésie hypokaliémique avec acidose tubulaire distale révélatrice d'une SGS.*
Press Med 1999 ; 28 : 1935-37.
117. Poux JM, PEYRONNET P, LE MEUR Y et al *Hypokalemic quadriplegia and respiratory arrest revealing primary Sjögren's syndrome.*
Clin Nephrol, 1992,37, 189-91.
118. Boudet R, Serveau MO, Fen-Chong M. *Quadriparésie hypokaliémique révélant un syndrome de gougerot sjogren primitif.*
Presse Med 1990 ;19 :526.
119. Al-Jubouri MA, Jones S, Macmillan R, Harris C, Griffiths RD. *Hypokalemic paralysis revealing Sjogren's syndrome in an elderly man.*
J Clin Pathol 1999;52(2): 157-158.

120. Lazaro E, Étienne G, Mercié P, Longy-Boursier M. *La néphrocalcinose : manifestation inaugurale d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif.*
La revue de médecine interne 24 (2003) 745-747.
121. Kalk WW, Vissink A, Spijkervet FK, Bootsma H, Kallenberg CG, Nieuw Amerongen AV. *Sialometry and sialochemistry: diagnostic tools for Sjogren's syndrome.*
Ann Rheum Dis. 2001; 60: 1110 – 6.
122. Bossini N, Savoldi S, Frnaceschini F, Monbelloni S, Baronio M, Cavazzana I, Viola BF, Valzorio B, Mazzuchelli C, Cattaneo R, Scolari F, Maiorca R. *Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjogren's syndrome.*
Nephrol Dial Transplant 2001 ; 16 : 2328-36.
123. Clothilde Martel ,Guillaume Gondran , David Launay , Fabrice Lalloué , Sylvain Palat , Marc Lambert , Kim Ly , Veronique Loustaud-Ratti , Holly Bezanahary , Eric Hachulla , Marie Odile Jauberteau , Elisabeth Vidal . *Active Immunological Profile Is Associated with Systemic Sjögren's Syndrome.*
J Clin Immunol (2011) 31:840-847.
124. Hachulla E, Harton PY, Labalette P. *Le syndrome de Gougerot Sjögren. Détecter les maladies systémiques auto-immunes ;*
Masson, Ed 2, 2006 : 72-83.
125. Fauchais AL, Rugale C, Harton PY, et al. *Facteurs pronostiques du syndrome de Gougerot Sjögren primitif.*
Rev Med interne 1999 ; 20 (suppl.6) :581S.
126. Youinou P, Renaudineau Y. *Les nouveaux anticorps du SGS.*
Immunoanal Biol Spéc 2006 ; 21 : 158-64.
127. Meyer O. *Anticorps anti-SSA/Ro et anti-SSB/La. Quoi de neuf?.*
Annales de Médecine Interne (Paris), 2002, 153, 8, 520-529.
128. Peene I., Meheus L., De Keyser S., et al. *Anti-Ro52 reactivity is an independent and additional serum marker in connective tissue disease.*
Annals of Rheumatic Diseases, 2002, 61, 10, 929-933.
129. Meyer O., Chabrand-Ahond L., Kahn M.F., et al. *Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles SS-A, SS-B et RNP dans 66 cas de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif ou secondaire.*
Revue du Rhumatisme et des Maladies Osteoarticulaires, 1982, 49, 6, 421-425.

130. Tzioufas T., Youinou P., Moutsopoulos H.M. *Sjögren's syndrome*.
In : Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, eds. Oxford textbook of rheumatology. Oxford Medical Publications. 1997. 2e éd., vol. 2 : 1301-1317.
131. Manoussakis MN, Kristis KG, Liu X, Aidinis V, Guialis A, Moutsopoulos HM. *Detection of anti-Ro (SSA) antibodies in autoimmune diseases :comparison of five methods*.
Br J Rheumatol 1993;32:449-55.
132. Friedman JA, Miller EB, Green L, Huszar M, Schattner A. *A community-based cohort of 201 consecutive patients with primary Sjögren's syndrome in Israel: Ashkenazi patients compared with those of Sephardic descent*.
Clin Exp Rheumatol 2006;24:274-80.
133. Haneji N, Nakamura T, Takio K, Yanagi K, Higashiyama H, Saito I, et al. *Identification of alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjogren's syndrome*.
Science 1997;276:604-7.
134. Mariette X., Sibilia J., Roux S., Meignen V., Janin A. *A new mechanism to avoid apoptosis in salivary ductal cells from patients with Sjogren's syndrome : overexpression of p53 and p21*.
Rheumatology 2002. 41 : 96-99.
135. Waterman S.A., Gordon T.P., Rischmueller M. *Inhibitory effects of muscarinic receptor autoantibodies on parasympathetic neurotransmission in Sjögren's syndrome*.
Arthritis Rheum 2000. 43 : 1647-1654.
136. Haneji N., Nakamura T., Takio K., et al. *Identification of alphafodrin as a candidate autoantigen in primary Sjögren's syndrome*.
Science 1997.276 : 604-607.
137. Witte T., Matthias T., Arnett F.C., et al. *IgA and IgG autoantibodies against alpha-fodrin as markers for Sjögren's syndrome*.
J Rheumatol 2000. 27 : 2617-2620.
138. Witte T, Matthias T, Arnett FC, Peter HH, Hartung K, Sachse C, et al. *IgA and IgG autoantibodies against alpha-fodrin as markers for Sjogren's syndrome. Systemic lupus erythematosus*.
J Rheumatol 2000;27:2617-20.
139. Rodriguez JL, Gelpi C, Thomson TM, Real FJ, Fernandez J. *Anti-Golgi complex autoantibodies in a patient with Sjögren syndrome and lymphoma*.
Clin Exp Immunol 1982;49:579-86.

140. **Rénier G, Carrère F, Chevailler A.** *Les autoanticorps dirigés contre l'appareil de Golgi.* In: Meyer O, Rouquette AM, Youinou P, editors. *Autoanticorps marqueurs des maladies auto-immunes.* Paris: Biotem; 1999. p. 293-300.
141. **Ioannidis J, Vassiliou V, Moutsopoulos H.** *Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome.* *Arthritis Rheum.* 2002;46:741-747.
142. **Andonopoulos AP, Drosos AA, Skoupoli FN, Acritidis NC, Moutsopoulos HM.** *Secondary Sjogren's syndrome in rheumatoid arthritis.* *J Rheumatol* 1987 ;14 : 1098-103.
143. **Rojouan J, Barrier J, Hervouet D et coll.** *Association d'un syndrome de Gougerot Sjögren avec une adénopathie dysimmunitaire et une cryoglobulinémie mixte.* *Nouv Press Med.* 1978 ; 7 : 1300.
144. **Meyer O.** *La protéine Ro (SSA) et son anticorps.* *Presse Med* 1989 ; 18 : 960.
145. **Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, Gaya J, Halperin I, Ubieta I, Aymami A, Morla RM, Font J, Ingelmo M.** *Thyroid disease in primary Sjogren syndrome. Study in a series of 160 patients.* *Medicine* 2000; 79: 103 -8.
146. **Foster H, Fay A, Kelly C, Charles P, Walker D, Griffiths I.** *Thyroid disease and other autoimmune phenomena in a family study of primary Sjogren's syndrome.* *Br J Rheumatol.* 1993; 32: 36 - 40.
147. **Perez B, Kraus A, Lopez G, Cifuentes M, Alarcon-Segovia D.** *Autoimmune thyroid disease in primary Sjogren's syndrome.* *Am J Med.* 1995;99: 480 - 4.
148. **Gal I;Kovacs J, Zehner M;** *Case series:coexistence of sjogren's syndrome and sarcoidosis.* *J rheumatal* 2000;27:2507-10.
149. **Ramos -casals M,Brito -zeron P;Garcia carrasco M;Font j.** *sarcoidosis or sjogren syndrome? Clues to defining mimicry or coexistence in 59 cases.* *Medicine (Baltimore)* 2004;83:85-95.

150. **Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al** *Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community.*
Arthritis Rheum. 1993;36(3):340-7.
151. **Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al.** *American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort.*
Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(4):475-87.
152. **Fox RI, Robinson CA, Curd JG, et al.** *Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification.*
Arthritis Rheum. 1986;29(5):577-85.
153. **Rada V, Moerman , Hendrika Bootsma , Frans G. M. Kroese , Arjan Vissink .**
Sjogren's Syndrome in Older Patients :Aetiology, Diagnosis and Management.
Drugs Aging (2013) 30:137-153
154. **Chiara Baldini , Rosaria Talarico , Athanasios G. Tzioufas , Stefano Bombardieri.** *Classification criteria for Sjogren's syndrome: A critical review.*
Journal of Autoimmunity 39 (2012) 9e14.
155. **Saint-Marcoux B, De Bandt M.** *Syndrome de Gougerot-Sjögren : critères de classification, lymphomes, traitements.*
Revue du Rhumatisme 74 (2007) 737-744.
156. **Gannot G, Lancaster HE, Fox PC.** *Clinical course of primary Sjögren's syndrome: salivary, oral, and serologic aspects.*
J. Rheumatol. août 2000;27(8):1905-1909.
157. **A G Tzioufas, R Wassmuth, U G Dafni, A Guialis, H-J Haga, D A Isenberg, R Jonsson, J R Kalden, H Kiener, C Sakarellos, J S Smolen, N Sutcliffe, C Vitali, E Yiannaki, H M Moutsopoulos .***Clinical, immunological, and immunogenetic aspects of autoantibody production against Ro/SSA, La/SSB and their linear epitopes in primary Sjögren's syndrome (pSS): a European multicentre study*
Ann Rheum Dis 2002;61:398-404
158. **Retamozo S, Akasbi M, Brito-Zeron P et al.** *Anti-Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterization of primary Sjogren's syndrome.*
Clin Exp Rheumatol 2012;30:686_92.
159. **Chevalier X.** *Les affections immunorhumatologiques : Le syndrome de Gougerot Sjögren.*
Livre : Rhumatologie. COFER. Ed Masson 2002 : 419-27.

160. Talal N, Sokoloff L, Barth WF. *Extracsalivary lymphoid abnormalities in Sjogren's syndrome (reticulum cell sarcoma, "pseudolymphoma," macroglobulinemia).*
Am J Med 1967 ;43:50-65.
161. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. *Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects.*
Medicine (Baltimore). sept 2009;88(5):284-293.
162. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson L. *Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors.*
Ann Rheum Dis 2006;65:796-803.
163. Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. *Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor crossreactiveidiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjogren's syndrome.*
Arthritis Rheum 1996;39 :767-72.
164. MENG-YU WENG, YU-TUNG HUANG, MING-FEI LIU and TSUNG-HSUEH LU.
Population-based Study Incidence and Mortality of Treated Primary Sjögren's Syndrome in Taiwan: A Population-based Study .
J Rheumatol 2011; 38;706-708

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال بآذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض
والآلم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بآذلاً رعائتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون آخاً لكل زميل في المهنة الطبية
متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلاييتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

**الأجسام المضادة و متلازمة كوجرو شوغرن :
تجربة المركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس
بمراكش**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2016/02/15

من طرف

السيدة إيمان وغزو

المزداة في 03 فبراير 1990 بأكادير

طبيبة داخلية بالمركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

متلازمة كوجرو شوغرن – معايير التشخيص – حالات سريرية
بيانات مناعية .

اللجنة

الرئيس

السيدة **ل.السعدوني**

أستاذة في الطب الباطني

المشرف

السيد **أ.أدمو**

أستاذ مبرز في علم المناعة

السيدة **ل. بنجيلالي**

أستاذة مبرزة في الطب الباطني

القضاة

السيدة **إ.البوشتي**

أستاذة مبرزة في طب أمراض المفاصل

السيد **م. زياني**

أستاذ مبرز في الطب الباطني

ClicCours.com