

Un syndrome de Sjögren associée à une hépatite auto-immune et un lupus érythémateux systémique

Sjogren's syndrome associated with autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus

**Mounir A.¹, Driouach S.¹, El Khadyr S.-E.¹, Eddou H.²,
Moudden M.-K.¹, El Baaj M.¹ et Zinebi A.¹**

¹Service de Médecine interne, ²Service d'Hématologie clinique, Hôpital militaire Moulay Ismail, BP S15, Meknès, Maroc

RESUME

Le syndrome auto-immun multiple (SAM) est défini par l'apparition simultanée ou successive, chez un même patient, d'au moins trois maladies auto-immunes. Il s'agit d'une situation rare et particulière. Nous rapportons une observation rare de SAM regroupant un syndrome de Sjögren (SS), une hépatite auto-immune (HAI) et un lupus érythémateux systémique (LES).

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 526-8
Doi : 10.30637/2019.18-114

ABSTRACT

Multiple autoimmune syndrome (SAM) is defined as the simultaneous or sequential onset of at least three autoimmune diseases in the same patient. This is a rare and particular situation. We report a rare case of SAM with Sjögren syndrome (SS), autoimmune hepatitis (HAI), and systemic lupus erythematosus (SLE).

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 526-8
Doi : 10.30637/2019.18-114

Key words : multiple autoimmune syndrome, lupus, Sjögren, hepatitis

INTRODUCTION

Une patiente d'origine maghrébine, âgée de 42 ans, a été hospitalisée pour bilan étiologique d'une hypertension artérielle (HTA) évoluant depuis deux ans devenant secondairement résistante à une bithérapie à base de valsartan/hydrochlorothiazide. Dans ses antécédents, nous notons une fausse couche. L'interrogatoire de la patiente montrait une sécheresse oculaire et buccale, une asthénie évoluant depuis 4 mois dans un contexte d'apyrexie. L'examen physique objectivait des adénopathies axillaires bilatérales centimétriques indolores avec une splénomégalie à 2 travers de doigt. Le diagnostic de syndrome de Sjögren (SS) a été retenu devant la présence d'une xérostomie, d'une xérophtalmie confirmée par le test de Schirmer, une hypergammaglobulinémie polyclonale à 39,6 g/L, en plus de la présence d'anticorps anti-nucléaires (AAN), d'anticorps anti Ro-52 et d'une

biopsie des glandes salivaires accessoires retrouvant une sialadénite de stade IV selon la classification de Chisholm et Mason. Dans la crainte d'un lymphome compliquant un SS, une biopsie ganglionnaire de même que la biopsie ostéo-médullaire a objectivé une hypertrophie folliculaire d'allure réactionnelle sans infiltrat lymphomateux. La deuxième affection auto-immune était le lupus érythémateux systémique (LES), retenu devant la présence d'AAN et d'anticorps anti-Sm/RNP en plus de la leucopénie et de la lymphopénie et une consommation de complément C3-C4 sans signes en faveur d'une néphropathie. La présence d'une splénomégalie nous a poussé à réaliser une imagerie abdominale (échographie et scanner) montrant des signes d'hypertension portale (HTP) avec anastomose porto-cave à l'échographie hépatique sans signes en faveur d'une thrombose portale ou des veines sus-hépatiques. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale montrait des varices œsophagiennes de grade II. Le

bilan étiologique de cette HTP a permis de retenir le diagnostic d'hépatite auto-immune (HAI) devant la présence, en plus de l'hypergammaglobulinémie et de la cytolyse hépatique à 1,5 fois la normale, d'anticorps anti LKM1 et la présence d'un infiltrat inflammatoire à l'examen anatomopathologique de la biopsie hépatique.

La prise en charge s'est basée sur la corticothérapie *per os* à la dose de 1 mg/kg/j en plus du traitement symptomatique de l'HTP à savoir un bêtabloquant et un laxatif. L'évolution était marquée par une amélioration clinico-biologique et une baisse paradoxale des chiffres tensionnels ayant nécessité une adaptation thérapeutique. A deux semaines de la corticothérapie, on a introduit un traitement immunosuppresseur à base d'azathioprine à la dose de 150 mg/j, après un bilan biologique de contrôle satisfaisant.

DISCUSSION

Les maladies auto-immunes englobent un large éventail de maladies, allant de pathologies spécifiques d'organe comme l'HAI, à des maladies systémiques telles que le LES. La réunion de plusieurs maladies auto-immunes chez une même personne est une situation rare.

Le SAM est défini par l'apparition simultanée ou successive, chez une même personne d'au moins trois maladies auto-immunes. Sa prévalence est faible, mais probablement sous diagnostiquée. Environ 25 % des patients atteints de maladies auto-immunes ont une tendance à en développer d'autres¹. Par conséquent, la présence d'une maladie auto-immune doit alerter sur la recherche d'une autre. L'association de multiples maladies auto-immunes est encore mal comprise à ce jour, mais une relation pathogène entre chacune d'elles est suggérée. Des facteurs familiaux, génétiques, infectieux, immunologiques et psychologiques ont été impliqués dans le développement du SAM². Par exemple, le cytomégalovirus est à l'origine de développement de plusieurs auto-anticorps¹. Par ailleurs, l'HLA-B8, DR3 et DR5 sont des facteurs

génétiques importants impliqués dans l'étiopathogénèse du SAM de type 3¹. La survenue de multiples phénomènes auto-immuns implique une surveillance continue à la recherche d'un développement d'une autre nouvelle maladie auto-immune chez les patients prédisposés. On reconnaît 3 types de SAM selon la prévalence de leur association chez les patients atteints de deux maladies auto-immunes³. Le regroupement de ces maladies auto-immunes dans un seul type devrait faciliter la recherche et l'analyse de ces associations morbides.

- **Le type 1** regroupe la myasthénie auto-immune, le thymome, la polymyosite et la myocardite auto-immune ;
- **Le type 2** comprend le syndrome de Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, la cirrhose biliaire primitive, la sclérodémie et les thyroïdites auto-immunes ;
- **Le type 3** contient les thyroïdites auto-immune, la myasthénie, les thymomes, le syndrome de Sjögren, la maladie de Biermer, le purpura thrombopénique idiopathique, la maladie d'Addison, le diabète type 1, le vitiligo, l'anémie hémolytique auto-immune, le lupus et la dermatite herpétiforme.

En particulier, notre patiente est partiellement classée SAM de type 3. Dans la littérature, l'HAI est rarement liée à un LES ou à un syndrome de Sjögren, comme le rapportent Teufel *et al.* dans leur cohorte avec des valeurs respectivement de 0,7 % et 1,4 %⁴. On suggère qu'une prédisposition génétique ou une généralisation du processus auto-immun est à l'origine de cette association de maladies auto-immunes bien que des preuves moléculaires ou génétiques fassent encore défaut. L'HAI peut présenter des caractéristiques cliniques et biologiques qui se chevauchent avec le LES constituant un ainsi un *overlap syndrome*, tels que la prédominance du sexe féminin et la présence d'anticorps anti-ADN natif⁵. Par conséquent, il est important de distinguer une hépatite lupique de l'HAI, car le traitement et les éventuelles complications sont distinctes. L'étude anatomopathologique de la biopsie hépatique est cruciale. Les critères diagnostiques simplifiés de l'HAI sont cités dans le tableau 1⁶.

Tableau 1 : Critères diagnostiques simplifiés de l'hépatite auto-immune⁶.

Variables	Seuil de positivité	Points
FAN ou antimuscles lisses	≥ 1 : 40	1
FAN ou antimuscles lisses ou LKM ou SLA	≥ 1 : 80 ≥ 1 : 40 Positif	2
IgG	> limite supérieure > 1,1 x la norme supérieure	1 2
Histologie de la biopsie hépatique	Compatible avec une HAI Typique d'une HAI	1 2
Absence d'hépatite virale	Oui	2
		≥ 6 : HAI probable ≥ 7 : HAI certaine Maximum : 8 points
HAI : hépatite auto-immune ; FAN : facteurs antinucléaires ; LKM : <i>liverkidney microsomal</i> ; SLA : soluble liver antigen.		

La conduite thérapeutique est déterminée par la maladie prédominante. L'association de maladies auto-immunes supplémentaires chez les patients atteints de HAI ne modifie pas l'évolution clinique ni la gravité de celle-ci. Cependant, dans tous les sous-groupes, une tendance à une récurrence plus fréquente chez les patients atteints de maladies auto-immunes supplémentaires a été observée⁴. Chez notre patiente, le SS peut être considéré comme secondaire à la maladie lupique. Les critères de classification du SS et du LES sont successivement rapportés dans les tableaux 2 et 3^{7,8}.

CONCLUSION

A la lumière de notre cas et malgré que le SAM soit une situation peu fréquente, nous amenons le clinicien, en présence d'une maladie auto-immune, à rechercher systématiquement, initialement ou au cours du suivi, d'autres pathologies dysimmunitaires associées afin d'instaurer une prise en charge précoce, optimale et adaptée.

Conflits d'intérêt : néant.

Tableau 2 : Critères de classification proposés par les experts du groupe SICCA (*Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance*)⁷.

- 1/ Positivité des auto-anticorps anti-SSA et/ou anti-SSB ou (anticorps anti-nucléaires à un taux $\geq 1/320$ et facteur rhumatoïde positif) ;
- 2/ Score de coloration ophtalmique après examen au vert de Lissamine et à la fluorescéine ≥ 3 (*Ocular Staining Score*) ;
- 3/ Présence d'un infiltrat lymphocytaire sur la biopsie des glandes salivaires accessoires avec un focus score ≥ 1 .

Selon ces critères, le diagnostic de syndrome de Sjögren peut être retenu lorsque 2 des 3 critères ci-dessus sont présents.

Tableau 3 : Critères du *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* pour le lupus érythémateux disséminé⁸.

Critères cliniques

- Lupus cutané aigu ou subaigu ;
- Lupus cutané chronique ;
- Ulcérations buccales ou nasales ;
- Alopécie non cicatricielle ;
- Synovite avec atteinte de plus de deux articulations ou arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage > 30 min ;
- Sérites : pleurésie ou péricardite ;
- Atteinte rénale avec rapport protéinurie/créatinine urinaire (ou protéinurie de 24 h) correspondant à une protéinurie > 500 mg/24 h ou présence de cylindres hématiques ;
- Atteinte neurologique ;
- Anémie hémolytique ;
- Leucopénie ou lymphopénie ;
- Thrombopénie.

Critères immunologiques

- Titre d'anticorps antinucléaires supérieur à la norme du laboratoire ;
- Titre d'anticorps anti-ADN natif supérieur à la norme du laboratoire ;
- Présence d'un anticorps anti-Sm ;
- Recherche d'anticorps antiphospholipides positive ;
- Diminution du complément (CH50, C3, C4) ;
- Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique).

On retient un lupus systémique

- Si présence de 4 critères (dont au moins un critère clinique et un critère immunologique) ;
- Ou si glomérulonéphrite lupique avec positivité de la recherche d'anticorps antinucléaires (ou anticorps anti-ADN natif).

BIBLIOGRAPHIE

1. Mohan MP, Ramesh TC. Multiple autoimmune syndrome. *Indian J Dermatol Venerol Leprol.* 2003;69:298-99.
2. Sloka S. Observations on recent studies showing increased co-occurrence of autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2002;18(3):251-57.
3. Cojocar M, Cojocar IM, Silosi I. Multiple autoimmune syndrome. *Maedica (Bucharest).* 2010;5(2):132-4.
4. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Wörns M et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(3):208-13.
5. K. Luong Ba, P. Juillerat, J. Ducommun. Hépatite auto-immune. *Rev Med Suisse.* 2013;9:831-5
6. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(1):169-76.

7. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(4):475-87.
8. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.

Correspondance :

A. MOUNIR
Avenue Rachad 1 Narjiss, C, 51
Fès, Maroc
E-mail : aminafmpf@gmail.com

Travail reçu le 14 décembre 2018 ; accepté dans sa version définitive le 24 avril 2019.