

# Formes familiales du syndrome de Gougerot-Sjögren : étude de 22 familles multiplex.

*Familial forms of Gougerot-Sjögren's syndrome: study of 22 multiplex families.*

**Saïdou Diallo<sup>1</sup>, Moustapha Niasse<sup>1</sup>, Rama Diallo<sup>1</sup>, Ahmadou Bamba Diaw<sup>1</sup>, Coumba Diouf<sup>1</sup>, Maham Salissou Garba<sup>1</sup>, Silly Toure<sup>2</sup>, Fatou Samba Ndiaye<sup>3</sup>, Souhaïbou Ndongo<sup>3</sup>, Abdoulaye Pouye<sup>3</sup>**

1 Service de Rhumatologie, CHU Aristide Le Dantec de Dakar

2 Service de Stomatologie, CHU Aristide Le Dantec de Dakar

3 Service de Médecine Interne, CHU Aristide Le Dantec de Dakar.

Rev Mar Rhum 2017; 39:51-6

## Résumé

**Introduction :** Les facteurs génétiques du SGS, outre les modèles animaux, sont déterminés par le biais de leurs formes familiales. L'objectif de ce travail était d'étudier les aspects phénotypiques des formes familiales du SGS.

**Patients et méthodes :** Etude réalisée dans le service de Rhumatologie du CHU Aristide Le Dantec de Dakar entre Janvier 2013 et Mars 2016, où nous avons colligé les observations de familles multiplex de SGS répondant aux critères de consensus de 2002.

**Résultats :** Vingt-deux familles ont été colligées à partir de 22 propositus (17 femmes et 5 hommes), d'âge moyen de 31,5 ans au début apparent de la maladie. Le SGS chez ces propositus était primitif dans 8 cas et secondaire à une PR dans 14 cas. Les familles totalisaient 921 membres. Soixante-quinze (54 femmes et 21 hommes), y compris les cas index présentaient un SGS (54 primitifs et 21 secondaires), soit une prévalence de 8,14 %. Les apparentés de premiers degré atteints étaient au nombre de 46 (85%). Les autres maladies auto-immunes associées étaient une PR (16 cas), un lupus systémique (1 cas), une polymyosite (1 cas), une sclérodémie systémique (1 cas), un vitiligo (1 cas) et une maladie de Basedow (1 cas). Les autres affections répertoriées étaient : lymphome oculaire (1 cas), cancer du col de l'utérus (1 cas). L'évolution sous traitement fut favorable, sauf chez 1 cas décédé.

**Conclusion :** Le caractère familial du SGS chez nos malades plaide en faveur de l'implication de facteurs génétiques dans le déterminisme de la maladie.

**Mots clés :** Syndrome de Gougerot-Sjögren; formes familiales; Génétique; Sénégal.

## Abstract

**Introduction :** Additionally animal models, genetic factors of SS are determined by their family forms. The objective of our study is to investigate the familial forms of SS.

**Patients and methods :** This is a study in the Rheumatology's service of the Aristide Le Dantec Hospital of Dakar between January 2013 and March 2016. We collected observations of multiplex families of SS due to the 2002 consensus criteria.

**Results :** Twenty-two families were collected from 22 probands including 17 women and 5 men, mean age of 31.5 years at the appearance beginning of illness. The primitive cases of SS were 8 and the secondary to rheumatoid arthritis were 14. The families totalized 921 members. A total of 75 members (55 women and 20 men) composed by 54 of primitive SS and 21 of secondary SS, giving 8.14% of prevalence. Forty six cases of relatives (85%) were those of first degree. The others autoimmune diseases were rheumatoid arthritis (16 cases), SLE (1 case), polymyositis (1 case), systemic sclerosis (1 case), vitiligo (1 case) and Basedow disease (1 case). The other diseases listed were: ocular lymphoma (1 case) and cervical cancer (1 case). The evolution was favorable under treatment except one case died.

**Conclusion :** family character of the SS in our patients is in favor of the implication of genetic factors in the determinism of the disease.

**Key words :** Sjögren's syndrome; familial forms; genetic; Senegal.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une épithélite auto-immune caractérisée par une infiltration lymphocytaire TCD4+ prédominant intéressant essentiellement les glandes salivaires et lacrymales dont l'atteinte se traduit respectivement par une xérostomie et une xérophtalmie [1]. Il est dit primitif lorsqu'il est isolé et secondaire quand il est associé à d'autres maladies auto-immunes (MAI) dont la plus fréquente est la polyarthrite rhumatoïde (PR) [2]. La cause intime du SGS est inconnue [3]. Toutefois, on lui reconnaît une origine multifactorielle résultant de facteurs de risque génétiques et épigénétiques, pouvant être infectieux, endocriniens, métaboliques, physiques, voire psychologiques agissant de concert [3-8]. A l'instar des autres connectivites comme la PR, le lupus érythémateux systémique (LES), la sclérodémie systémique, le déterminisme génétique du SGS est sous-tendu par une hérédité multifactorielle polygénique [8-10]. L'étude des formes familiales est une des stratégies qui permet d'identifier les facteurs génétiques de ces connectivites dont le SGS [8]. C'est Lisch qui aurait rapporté la première famille de SGS en 1937, selon Sawalha et al [11]. Depuis lors, plusieurs autres formes familiales de cette maladie ont été rapportées dans la littérature, notamment occidentale [12-17]. En Afrique, les études consacrées sur les formes familiales du SGS sont rares voire exceptionnelles. Ainsi, l'objectif de ce travail était d'étudier les aspects phénotypiques des formes familiales du SGS dans un service de rhumatologie.

## PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude transversale, descriptive, réalisée dans le service de Rhumatologie du CHU Aristide Le Dantec de Dakar du 1er Janvier 2013 au 31 Aout 2015 ou nous avons colligé des observations de familles multiplex ( atteinte d'au moins de 2 membres de la famille) de SGS dont le diagnostic était établi sur la base d'arguments épidémiologiques, cliniques et paracliniques en accord avec les critères de consensus américano-européens de 2002 [18]. A partir du cas index atteint d'un SGS primitif ou secondaire un dépistage systématique avait été effectué à partir de l'arbre familial préétabli à la recherche d'autres cas de SGS ainsi que d'autres maladies auto-immunes. Après recueil du consentement le dépistage était effectué chez les apparentés de premier degrés (parents, frères, sœurs ou enfants), de deuxième degré (oncles, tantes, grands-parents), et de troisième degré (cousins, germains). Le diagnostic des autres connectivites avait été retenu en accord avec leurs critères usuels : ACR-EULAR 2010

pour la PR, ACR 1997 pour le LES, ACR 1980 pour la sclérodémie systémique, critères de Bohan et Peter 1975 pour la polymyosite (PM) et la dermatomyosite (DM). Quant aux maladies auto-immunes spécifiques d'organes, le diagnostic reposait pour les thyroïdites auto-immunes sur la base d'arguments épidémiologiques (sexe, âge) et cliniques, sur le dosage de la TSHus, des hormones thyroïdiennes et sur la recherche d'anticorps anti-récepteurs de la TSHus, anti-thyroglobulines et thyroperoxydases ; pour le vitiligo, essentiellement sur la clinique. Pour les patients présentant un SGS, étaient analysées les données suivantes : épidémiologiques (âge, sexe, provenance géographique, race, profession, niveau de scolarité), le type primitif ou secondaire du SGS, le délai de survenue, l'activité et le retentissement du SGS évalués par l'ESSDAI (Eular Sjögren Syndrome Disease Activity index), l'ESSPRI (Eular Sjogren's syndrome patients reported index) et le NHP (Echelle de Nottingham Health Profile). L'échelle NHP et l'ESSPRI étaient auto-administrés pour les malades instruits et remplis avec l'aide du rhumatologue pour les malades non instruits. L'ESSDAI était cependant rempli par le rhumatologue pour tous les patients.

## RÉSULTATS

### Caractéristiques des cas index

Vingt-deux cas index ont été colligés dont 17 femmes et 5 hommes. L'âge moyen de ces cas index était de 45 ans (extrêmes : 26 ans et 90 ans) au moment du diagnostic et de 31,5 ans (extrêmes : 10 ans et 67 ans) au début apparent de la maladie. La tranche d'âge la plus représentée était celle entre 20 et 30 ans (figure 1). Trois patients avaient un début juvénile de la maladie, notamment à l'âge de 10 ans, 11 ans et 13 ans. Le SGS était primitif dans 8 cas et secondaire à une PR dans 14 cas. Le délai moyen du diagnostic était de 155 mois (1 et 720 mois).

Les cas index étaient originaires du Sénégal dans 19 cas, de la Mauritanie dans 2 cas et de la Gambie dans 1 cas.

Le tableau 1 illustre les données du NHP. L'ESSDAI et l'ESSPRI étaient en moyenne respectivement de 6 (extrêmes: 2 et 24) et 13 (extrêmes : 2 et 19).

### Caractéristiques des familles

Vingt-deux familles ont été colligées à partir de 22 cas index. Elles totalisaient 921 membres, tous de race noire, dont 434 hommes et 487 femmes. La famille la plus grande comprenait 83 membres et la plus petite,

## Formes familiales du syndrome de Gougerot-Sjögren : étude de 22 familles multiplex.

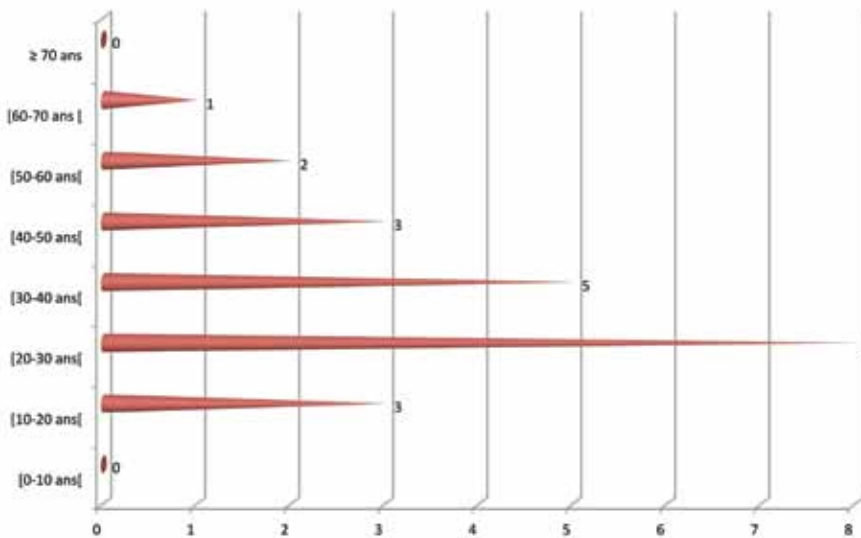


Figure 1 : Répartition des cas index en fonction des tranches d'âge au début apparent de la maladie.

Tableau 1 : Appréciation du retentissement sur la qualité de vie par le NHP

Paramètres	Valeurs moyennes sur 100	Extrêmes
Energie	38,80	0-100
Mobilité	17,48	0-65,65
Isolation sociale	18,79	0-63,12
Douleur	38,51	0-72,65
Réaction émotionnelle	24,58	0-99
Sommeil	31,76	0-83,5

Tableau 2 : Répartition des cas de SGS chez les apparentés des propositus

Apparentés	Nombre de cas de SGS	Prévalence	
Premier degré	Parents	7	4,99%
	Sœurs	15	
	Frères	6	
	Filles	12	
	Fils	5	
	Petits-enfants	1	
Deuxième degré	Grands-parents	1	0,65%
	Oncles	0	
	Tantes	0	
	Neveux	0	
	Nièces	5	
Troisième degré	Cousins	0	0,11%
	Cousines	1	
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>5,75%</b>	

16 membres. Le taux de consanguinité était de 45%. Au total, 75 membres (20 hommes et 55 femmes), y compris les cas index présentaient un SGS avéré dont 54 primitifs et 21 secondaires, soit une prévalence de 8,14%. Le risque relatif de survenue du du SGS primitif était de 3,45 à 11,72 et le nombre de cas atteints de SGS par famille était de 3 (extrêmes : 2 et 9). La figure 2 montre les caractéristiques de l'arbre familial d'une patiente présentant un SGS secondaire à une PR. La flèche noire désigne le cas index. Les apparentés malades sont représentés par les cases en noir.

Le nombre de cas de SGS chez les apparentés des propositus prédominaient chez ceux de premier degré (tableau 2).

Les affections auto-immunes associées aux SGS étaient une PR (16 cas), un lupus systémique, une sclérodémie systémique, une polymyosite, un vitiligo et maladie de Basedow, chacune de ces affections dans 1 cas. Un lymphome oculaire et un cancer du col de l'utérus étaient notés chez les apparentés atteints par ailleurs de SGSP.

L'évolution des cas de SGS sous traitement symptomatique (antalgiques, traitements substitutifs de la xérostomie et xérophtalmie) et de fond (prednisone à faibles doses, hydroxychloroquine, méthotrexate) fut favorable sauf dans

un cas décédée d'une méningo-encéphalite bactérienne (la patiente qui présentait la polymyosite).

## DISCUSSION

Notre étude rapporte à notre connaissance la première fois dans la littérature africaine des formes familiales de SGS. En effet, de telles formes de la maladie sont essentiellement rapportées dans la littérature occidentale où elles apparaissent rares voire exceptionnelles [12, 13, 17, 19, 20]. Dans la littérature africaine les études sur le SGS portent essentiellement sur ses formes sporadiques en apparence qui sont surtout étudiées pour déterminer leurs aspects épidémiologiques, cliniques, immunogénétiques [21-24]. Les rares études de familles de maladies systémiques en Afrique portent à notre connaissance sur le LES au Maroc et en Algérie [25, 26], les connectivites et les spondyloarthrites au Sénégal [27, 28].

La prévalence familiale de la maladie dans notre étude est de 8,14 %, alors que celle-ci est estimée pour le SGS primitif entre 0,5 et 1,7% dans la population générale en Occident [1, 2, 10]. La prévalence plus importante de la maladie chez nos familles avec un risque relatif élevé de survenue de la maladie suggère l'implication surtout de facteurs génétiques même si la participation de facteurs épigénétiques ne peut être exclue [8, 29].

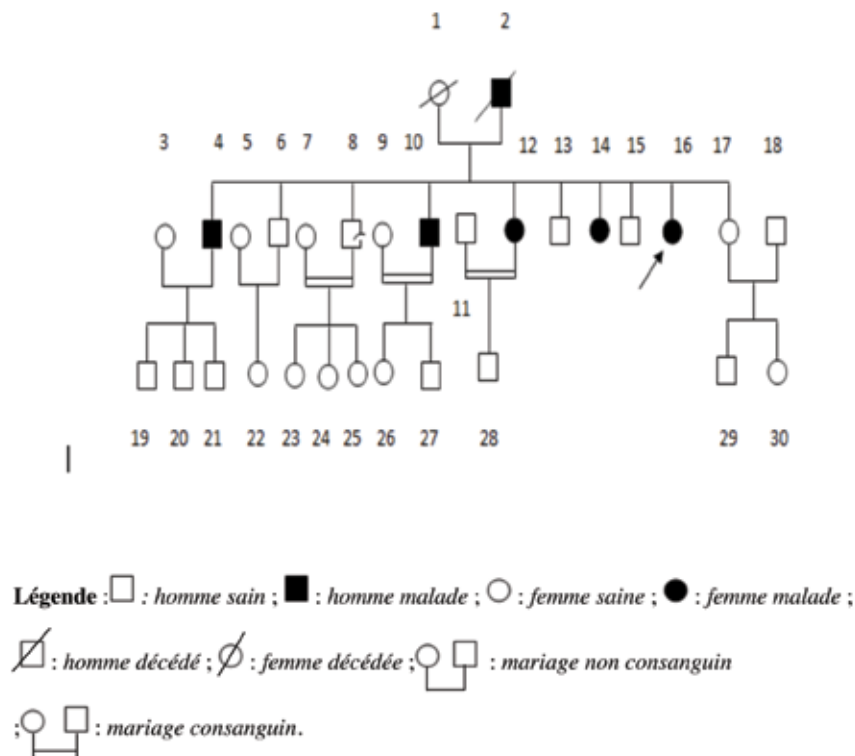


Figure 2 : Une famille de 3 générations avec 6 membres atteints, dont le cas index (désigné par la flèche noire) présentant un SGS secondaire à une PR. Les patients N° 2, 4, 10, 12 avaient un SGS primitif et le N°14, un SGS associé à un vitiligo diffus.

Des données similaires ont été rapportées dans la littérature occidentale [8, 16]. En effet, Foster et Dieudé décrivaient des prévalences familiales élevées du SGS, respectivement de 4,4% et de 12% chez des apparentés de premier degré [8, 16]. De même, Kuo et al rapportait un risque relatif similaire à celui retrouvé dans de notre étude (12,56). Ce risque relatif était même plus important dans la fratrie (18,99) [19]. Signalons qu'il n'y a pas à notre connaissance d'étude rapportant la prévalence du SGS en Afrique. La fréquence plus grande de nombre de cas chez les apparentés de premier degrés par rapport au deuxième et troisième suggère le caractère à la fois multifactoriel et polygénique de cette hérédité [30]. D'autres caractéristiques du SGS chez nos malades plaident en faveur de l'hérédité multifactorielle et polygénique qui la sous-tend à savoir : la précocité de survenue de la maladie et la variabilité phénotypique du processus auto-immun dans les familles attestée par la présence d'autres formes de MAI. Ce dernier aspect illustre aussi la présence au sein des familles d'un fond génétique partagé [31].

Le mode de transmission de la maladie est difficile à établir chez nos malades. Nous notons cependant un fort taux de consanguinité (45% des cas), ce qui va dans le sens de l'expression de gènes récessifs [32, 33].

En raison de l'insuffisance de notre plateau technique, l'analyse génétique n'a pas été réalisée chez nos patients. Toutefois, une étude génétique sénégalaise antérieure montrait une association entre SGS et PR et HLA DR 10 [34, 35]. Dans la population caucasienne, une association est rapportée entre l'haplotype A1-B8-DR3-DQ2 et le SGS primitif (haplotype lié à la présence d'anticorps anti-SSB et non à la maladie) [34, 35], ainsi que l'association de la maladie à deux gènes non HLA [10]: IRF-5 (un gène impliqué dans la sécrétion et l'action des interférons de type 1) et STAT-4 (Signal transducer and activator of transcription-4). Nos malades se caractérisent aussi au regard de l'ESSDAI, l'ESSPRI et le NHP par une forte activité de la maladie avec un retentissement fonctionnel et social notables [36, 37]. L'activité de la maladie dans le SGS est un mauvais pronostic, car elle prédispose à la survenue de cancer, notamment de lymphome dont le risque est multiplié par 14 par rapport à la population générale [38]. A ce titre, des décès par cancers (1 cas de lymphome oculaire et 1 cas de cancer de l'utérus) étaient notés chez deux apparentés de nos cas index. Il est possible que des facteurs génétiques jouent un rôle non seulement dans la prédisposition, mais aussi dans la sévérité de la maladie.

## CONCLUSION

Comme les autres connectivites, des facteurs de risque génétiques interviennent dans la pathogénie du SGS. Les formes familiales de la maladie sont des arguments indirects de cette susceptibilité génétique. Notre étude confirme la réalité de ces formes familiales de la maladie qui se caractérisent entre autres par leur : rareté, précocité de survenue, association à d'autres pathologies auto-immunes ainsi que sévérité surtout fonctionnelle et sociale. L'étude se poursuit afin de déterminer les facteurs génétiques impliqués dans la genèse de cette maladie.

## DÉCLARATION D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

## RÉFÉRENCES

1. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005;366:321-331.
2. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clinical Epidemiology* 2014;6:247-255.
3. Gottenberg JE, Mariette X. Actualités sur la physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren. *Rev Rhum* 2007;74:732-736.
4. Dieude P, Dawidowicz K. Déterminisme des pathologies auto-immunes : facteurs génétiques et environnementaux. *Rev Rhum monographies* 2010;77:283-287.
5. Gottenberg JE. Syndrome de Gougerot-Sjögren: avancées physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques. *Rev Rhum* 2009;76:944-948.
6. Brooks WH, Le Dantec C, Pers JO, Youinou P, Renaudineau Y. Epigenetics and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity* 2010;34:207-219.
7. Ortonne JP. L'irradiation cutanée par le soleil induit une cascade complexe d'évènements cellulaires et moléculaires. *Rev Méd Interne* 1995;16, Suppl 3:315s-336s.
8. Dieudé P. Génétique des maladies systémiques. *Rev Rhum* 2007;74 :794-799.
9. Allanore Y, Wipff J, Kahan A, et al. Génétique de la sclérodermie systémique. *Rev Rhum* 2007;74:1247-1253.
10. Martel C, Jauberteau M-O, Vidal E, et al. Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *Rev Méd Interne* 2014;35:524-530.
11. Sawalha AH, Potts R, Schmid WR, et al. The genetics of primary Sjögren's syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2003;4:324-32.
12. Aggarwal R, Anaya JM, Koelsch KA, et al. Association between Secondary and Primary Sjögren's Syndrome in a Large Collection

- of Lupus Families. *Autoimmune Dis.* 2015;2015:298506.
13. Anaya JM, Tobon GJ, Vega P, et al. Autoimmune disease aggregation in families with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2006;33(11):2227-34.
  14. Astudillo L, Carreiro M, Rauzy O, et al. Pathologie thyroïdienne et syndrome de Gougerot-Sjögren : Etude rétrospective de 108 patients en médecine interne. *Rev Méd Inteme* 1999 ; 20 Suppl 1.
  15. Foster HE, Calvert JE, Kelly CA, et al. Levels of CD5+ B cells are not increased in probands or relatives in a family study of primary Sjögren's syndrome. *Autoimmunity.* 1992;12(3):207-14.
  16. Foster H, Stephenson A, Walker D, et al. Linkage studies of HLA and primary Sjögren's syndrome in multicase families. *Arthritis Rheum.* 1993;36(4):473-84.
  17. Foster H, Walker D, Charles P, et al. Association of DR3 with susceptibility to and severity of primary Sjögren's syndrome in a family study. *Br J Rheumatol.* 1992;31(5):309-14.
  18. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. 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.
  19. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, et al. Familial Risk of Sjögren's Syndrome and Co-aggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families: A Nationwide Population Study. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(7):1904-12.
  20. Foster H, Fay A, Kelly C, et al. Thyroid disease and other autoimmune phenomena in a family study of primary sjogren's syndrome. *British Journal of Rheumatology* 1993;32:36-40.
  21. Ibn Yacoub Y, Rostom S, Laatiris A, et al. Primary Sjögren's syndrome in Moroccan patients: characteristics, fatigue and quality of life. *Rheumatol Int.* 2012;32(9):2637-43.
  22. Diallo S, Pouye A, Dangou JM, et al. Syndrome de Gougerot-Sjögren chez le noir africain : étude prospective de 130 observations. *Revue du Rhumatisme* 2001;68:1009.
  23. Seck-Diallo A, Diallo S, Benoist HM, et al. Etat parodontal des patients sénégalais avec le syndrome de Sjögren. Une étude de contrôle de cas au service de médecine interne. *Odontostomatol Trop* 2009;32(126):39-46.
  24. Pouye A. Le Syndrome de Gougerot-Sjögren dans la Polyarthrite Rhumatoïde (A propos de 10 dossiers ou cette association a été systématiquement recherchée à la Clinique Médicale du CHU A Le DANTEC). Thèse Doct Méd. Dakar : Univ Cheikh Anta DIOP, 1990.
  25. Michel M, Arfi S, Françès C. Etude des formes familiales de lupus: analyse de 125 familles multiplex. *Rev Méd Interne* 2000;21 Suppl 4.
  26. Hakema D, Hamadanea A, Boudjelida A, et al. Maladie lupique familiale. *Rev méd Interne* 2013;34S:A32-A84.
  27. Diallo S, Ndongo S, Pouye A, et al. Maladies auto-immunes familiales : étude d'une famille multiplex sénégalaise. *Rev Rhum* 2009;76:1048-1211.
  28. Diallo S, Diallo S, Dièye A, et al. Formes familiales de spondyloarthropathies: étude de 50 familles multiplex au Sénégal. *Rev Rhum* 2007;74:1169.
  29. Corinne M-R, Dieudé P. Génétique des maladies systémiques méthodologies et applications. In: Guillevin L, Meyer O, Hachulla E, Sibilia J, editors. *Traité des Maladies et Syndromes Systémiques.* 6ème ed. Paris : Lavoisier Médecine-Sciences 2015:23-35.
  30. Feingold J. Maladies multifactorielles : un cauchemar pour le généticien. *Méd Sciences* 2005; 21:927-33 Campion D. *Méd Sciences* 2001;17:1139-48 ].
  31. Gottenberg JE, Busson M, Loiseau P, et al. In primary Sjogren's syndrome, HLA class II is associated exclusively with autoantibody production and spreading of the autoimmune response. *Arthritis & Rheumatism.* 2003;48(8):2240-5.
  32. Makni H, Makni-Krichene, Abid M, et al. Prédilection aux maladies auto-immunes thyroïdiennes. *Presse Méd* 1997;26:1181-5.
  33. Charfi N, Chabchoub G, Mnif M, et al. Prédilection aux maladies auto-immunes thyroïdiennes au sein d'une famille tunisienne multiplex. *Pathol Biol.* 2009;57:378-82.
  34. Diallo S, Diaw, Pouye A, et al. Génotype HLA-DR dans le syndrome de Gougerot- Sjögren du noir africain du Sénégal. *Revue du Rhumatisme* 2001;68:1103.
  35. Dièye A, Diallo S, Diatta M, et al. Identification des allèles HLA-DR de susceptibilité à la polyarthrite rhumatoïde. *Dakar Méd* 1997;42(2):111-113.
  36. Seror R, Bootsma H, Saraux A, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2016;75:382-389.
  37. Besnier A, Colliard-Moisan C. L'échelle de Nottingham health profile. *Ann Gerontol* 2010;3(2):99-101
  38. Hatron P.Y, Hachulla E. Les deux visages du syndrome de Gougerot-Sjögren. *Rev Méd Interne* 2016; 37:77-79.