



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE SAAD DAHLAB BLIDA 1
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES
Présenté pour l'obtention du diplôme de master 2

Option : Biochimie

Chef d'option : Pr SAIDI F.

Sous l'intitulé :

Statuts de la ferritine et de la bilirubine au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren

Réalisé par :

M^{elle} **Tanem Sonia**

M^{elle} **Mansour Feryel**

M^{me} **Aissa Samira**

Présenté

Devant le jury :

M^{me} SAIDI F.

Professeur

Université de Blida 1

Présidente

M^{me} EDDAIKRA A.

Maitre de conférences B

Université de Blida 1

Examinatrice

M^{me} BENCHABANE S.

Maitre de conférences B

Université de Blida 1

Promotrice

Année universitaire : 2018/2019

Remerciements

Nous tenons à remercier les personnes ayant contribué à la réalisation de ce travail :

Notre promotrice Mme Benchabane S. pour ses judicieux conseils et orientations.

Nos vifs remerciements vont également à Mme Saidi F. qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de soutenance de ce mémoire, ainsi qu'à Mme Eddaikra A. pour avoir pris le temps de l'examiner.

Professeur Berrah chef du service médecine interne à l'hôpital de Bab el Oued, Professeur Belhadji chef du service de biochimie de l'hôpital de Beni Messous pour leurs précieuses aides, notamment dans le recrutement des patients.

Professeur Bradai chef de service d'hématologie de l'hôpital Frantz Fanon pour avoir accepté de nous prendre en charge en qualité de stagiaires, ainsi que l'ensemble du personnel du laboratoire du même service.

MERCI

Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail
A mes chers parents, pour
leur amour, leur soutien, leurs sacrifices, leur
patience et leurs encouragements, Que Dieu leur prête santé et longue vie*

*À ma chère sœur Melissa
A mon cher frère Nadir,*

pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral

*À mes grand parents paternels, que Dieu les accueille dans son vaste paradis
Et à mes grands-parents maternels, puisse Dieu les protéger du mal, leur
procurer une longue vie pleine de bonheur.*

À tous mes oncles et tantes, cousins et cousines

Je le dédie aussi à tous mes amis

A ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de persévérer...

Sonia

Dédicaces

Je dédie ce travail:

A la mémoire de ma mère, que Dieu t'accueille dans son vaste paradis

A mon père, quia su me guider à sa manière, m'apprendre à ouvrir les yeux, à chercher, à comprendre toujours pourquoi.

A ma grande sœur SARAH, qui a sacrifier toute sa vie pour nous, qui nous a tellement aimé et protégé, ma chère c'est grâce à toi que je suis arrivé là, que dieu te protège.

A mon cher frère YACINE, qui fait le grand frère, avec ses conseils et son attention, avec son amour et son respect, je t'aime mon frère.

*A mon petit frère SALAHOU, pour ses souhaits innocents, à ma petite sœur
YOUSSRA*

À mon cher fiancé YACINE qui n'a jamais cessé de croire en moi.

A ma belle famille, pour leurs encouragements.

Et à mes grands-parents maternels et paternels, que Dieu les protège pour nous.

A ma chère amie MANEL pour sa précieuse amitié.

A mon binôme Sonia et Samira pour leurs efforts et patience.

Feryel

Dédicaces

A Mes Très chers Parents, je dédie ce modeste travail à mes très chers parents, ma mère Amalou Fatiha et mon père Djamel pour l'amour qu'ils m'ont toujours donné ; leurs encouragements et toute l'aide qu'ils m'ont apporté durant mes études.

A Mon Très cher mari Mohamed, ton encouragement et ton soutien moral étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance ainsi que tes sacrifices, ton soutien matériel, ta gentillesse sans égale, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour dévoué et ta tendresse. Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein

A Mon Très cher fils Iyad, aucune dédicace, ne peut valoir pour exprimer toute ma tendresse et mon affection vis-à-vis de LUI, mon fils car le fait de savoir qu'il est là me donnait davantage le courage et la volonté de mener à bien mes travaux. Puisse le bon DIEU daigne le faire grandir dans la sagesse, la bonne santé et l'intelligence nécessaire. je t'aime énormément Iyad.

A Mes frères Hakim Ahmed et Mohamed.

A Mes copines Iddir Imène ; Geurroudja Bahia et Nassiba

Sans oublier mon binôme Sonia et Feryel pour leur patience et compréhension tout au long de ce projet.

Ainsi qu'à tous ceux qui sont proches de mon cœur.

Samira

Liste des figures

Figure 1 : Localisation des 3 glandes salivaires principales chez l'Homme	04
Figure 2: Langue décapillée au cours du Syndrome de Gougerot Sjögren	05
Figure 3 : Modèle pathophysiologique du Syndrome de Gougerot Sjögren	11
Figure 4 : Réaction immunologique et émission du signal lumineux	18
Figure 5 : Principe du test méthode de compétition en deux étapes	20
Figure 6 : Schéma récapitulatif de la méthode expérimentale entreprise	23
Figure 7 : Répartition des patients atteints du SGS selon le sexe	24
Figure 8: Répartition des patients atteints de SGS en fonction de l'âge	26
Figure 9 : Répartition de la population selon le grade de Chisholm et Masson	27
Figure 10 : Prévalence des manifestations oculo-buccales au cours du SGS	29
Figure 11: Répartition des atteints du SGS en fonction des atteintes extraglandulaires.....	32
Figure 12: Répartition des patients selon la sensation de fatigue	33
Figure 13 : Classification des patients atteints du SGS selon le traitement prescrit	35
Figure 14: Prévalence des antécédents familiaux de MAI chez les patients atteints du SGG.....	36
Figure 15 : Evaluation des taux sériques de la vitamine B9 chez les patients atteints du SGS et les témoins	37
Figure 16 : Evaluation des taux sériques de la vitamine B12 chez les patients atteints du SGS et les témoins	39
Figure 17 : Evaluation des taux sériques de la bilirubine totale chez les patients atteints du SGS et les témoins	41
Figure 18 : Evaluation des taux sériques de la bilirubine indirecte chez les patients atteints du SGS et les témoins	42
Figure 19 : Evaluation des taux sériques des la bilirubine directe chez les patients atteints du SGS et les témoins	42

Figure 20 : Evaluation des taux sériques de la ferritine chez les patients atteints de SGS et les témoins	44
Figure 21 : Evaluation des taux sériques de NO chez les patients atteints de SGS et les témoins	47
Figure 22 : Corrélation entre la bilirubine totale et le NO	48
Figure 23 : Corrélation entre la ferritine et le NO	48
Figure 24: Schéma récapitulatif de la corrélation entre la voie le l'HO et la NOS.....	51

Liste des tableaux

Tableau 1 : Score de Chisholm**Annexe V**

Tableau 2 : Valeurs normales de la ferritine, bilirubines, vitamines B9,B12 et NO selon le laboratoire d'hématologie de l'Établissement Hospitalier Spécialisé En Lutte Contre le Cancer à l'hôpital Frantz Fanon de Blida.....**Annexe VI**

Abréviations

AECG: American European Consensus Group

Ac:Anticorps

Auto-Ac: Auto-anticorps

Ag: Antigène

AdoCbI :Adenosylcobalamine

BAFF: B-cell Activating Factor of the TNF family

BH4 :Tétrahydrobioptérine

BV : Biliverdine

Cbl : Cobalamine

CD : Cellule dendritique

CMV:Cytomegalovirus

CXCL13:C'est une chimiokine qui appartient à la famille CXC chimiokines

CXCL10:C'est une cytokine qui appartient à la famille CXC chimiokines

DNMT1: DNA méthyltransférase 1

DO: Densité optique

EBV: Epstein Barr Virus

ECL : Electrochimiluminescence

eNOS : NO synthase endothéliale

FAD: Flavine

FMN: Flavine mononucléotide

GCs:Guanylatecyclase soluble

GMPC :Guanosinemonophosphate cyclique

GTP :Guanosine triphosphate

HLA:Le système de l'human leucocyte antigen

HTLV1: Human T-cell Lymphotropic Virus 1

HCV: Virus de l'hépatite C

HO : Hème oxygénase

ICAM: Intercellular Adhesion Molecule

IL : Interleukines

IFN- γ : Interféron gamma

iNOS : NO synthase inductible

LB: Lymphocytes B

LT: Lymphocytes T

LNH: Lymphome non hodgkinien

MAI : Maladies auto-immunes

M-NO : complexes métal-nitrosyl

MeCbl : Méthycobalamine

NO: Monoxyde d'azote

NK: Cellules Natural killer

NOS : NO synthase

nNOS : NO synthase neuronale

NADPH : Nicotinamide dinucléotide phosphate

PF : Paralysie faciale

RLO : Radicaux libres oxygénés

SGS : Syndrome de Gougerot-Sjörger

SGSp : Syndrome de Gougerot-Sjörger primaire

SGSs: Syndrome de Gougerot-Sjörger secondaire

TNF- α : Tumor necrosis factor alpha

Glossaire

Anticorps antinucléaires: sont des auto-anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles de certains ribonucléoprotéines, on trouve les particules RO/SSA avec deux (2) fractions : 52 KDa à localisation cytoplasmique et 60 KDa à localisation nucléaire ainsi que les particules La/SSB de 48KDa qui sont caractéristiques du SGS, mais ne sont pas spécifiques, par contre la coexistence entre Anti-SSA et anti-SSB est spécifique au SGS.

BAFF : c'est une cytokine constituant un facteur de survie majeur des lymphocytes B, elle est sécrétée au cours des maladies auto-immunes par les cellules résidentes de l'organe atteint.

Centre germinatif ectopique : zone d'un follicule dans un organe lymphoïde secondaire dans laquelle les lymphocytes B sont activés

CD20 : c'est une phosphoprotéine non glycosylée transmembranaire spécifique à la lignée B principalement exprimée sur les pré-LB et les LB matures. Son induction conduit à l'activation et la différenciation des LB et lorsqu'elles forment des amas à leur surface elles induisent l'apoptose

Fibrose : c'est la transformation fibreuse de certains tissu à l'origine d'une augmentation du tissu conjonctif, elle intervient également dans la dernière phase de l'inflammation chronique où elle s'étale sur une longue période.

Grade de Chisholm : il est défini par l'agrégat des cellules lymphocytaires dans les glandes salivaires accessoires. C'est le focus (50 cellules lymphocytaires dans 4 mm²) pour établir la classification de Chisholm et Masson.

HLA-DR : est un récepteur de surface cellulaire du CMH de classe II codé par le complexe antigène humain des leucocytes sur la région du chromosome 6. Il est impliqué dans plusieurs maladies auto-immunes.

Infiltrat lymphocytaire : c'est l'invasion et l'accumulation des cellules du système immunitaires principalement les lymphocytes dans un organe, au cours du syndrome de Gougerot Sjögren c'est les glandes salivaires et lacrymales qui sont affectées.

Maladie de Biermer : La maladie de Biermer (anciennement dénommée anémie pernicieuse) est une gastrite atrophique auto-immune, responsable d'une carence en vitamine B12 (cobalamine) par malabsorption de cette dernière.

Phénomène de Raynaud : c'est un trouble vasomoteur, réversible, déclenché par le froid ou l'émotion.

Pilocarpine : c'est un alcaloïde qui appartient à la classe de médicaments appelée classe cholinomimétiques (le même effet que l'acétylcholine), il est utilisé au cours du SGS pour pallier le manque de la salive.

Paralysie faciale récidivante : est une atteinte du nerf facial, qui gère la motricité des muscles de la face.

Xérostomie : c'est un trouble se traduisant par une sécheresse excessive de la bouche due à une sécrétion insuffisante de salive (hyposialie), parfois même à une absence de salive (asialie)

Xérophtalmie : c'est une sécheresse et atrophie de la conjonctive de l'œil avec opacification de la cornée.

Résumé

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une épithélite auto-immune inflammatoire chronique, caractérisée par une sécheresse oculaire (xérophtalmie) et buccale (xérostomie). Le SGS peut être primitif ou secondaire à une autre maladie auto-immune. Sa physiopathologie, multifactorielle, n'est pas encore totalement élucidée.

La bilirubine, produit de l'oxydation de l'hème. La ferritine, protéine de mise en réserve du fer dans l'organisme. L'HO-1 joue un rôle clé dans l'inflammation, l'élimination de l'hème et l'acquisition du fer. La NOS2 est induite dans plusieurs types cellulaires par différents stimuli inflammatoires et son activation déclenche une production soutenue de NO.

Notre étude a pour objectif l'étude des statuts de la ferritine et de la bilirubine chez les patients atteints du SGS afin d'évaluer l'activité de l'hème oxygénase ainsi que l'étude de la production du monoxyde d'azote pour évaluer l'activité de la NO synthase. A cet effet, nous avons été amenés à doser par la méthode Diazo les taux sériques de la bilirubine et par Electrochimiluminescence les taux sériques de la ferritine chez les patients atteints du SGS. Nous nous sommes également intéressés au cours de ce travail à étudier l'implication de la vitamine B9 et B12 dans le SGS.

Nos résultats montrent une nette prédominance féminine avec un sex ratio de 9F/1H. Les résultats des dosages sériques ont révélé une expression normale de l'HO-1. Cependant nous avons noté une forte production du monoxyde d'azote, reflétant une forte expression de la NOS2.

Les résultats de cette étude mettent en évidence une relation proportionnelle entre la ferritine et le monoxyde d'azote et une association entre une forte production de NO et le SGS, reflétant une probable forte association entre la NOS2 et le SGS.

Mots clés : Syndrome de Gougerot Sjögren, auto-immunité, bilirubine, ferritine, monoxyde d'azote, hème oxygénase 1, NO synthase 2.

Abstract

Gougerot Sjogren syndrome is a chronic inflammatory autoimmune epithelitis featured by dry eyes (xerophthalmia) and dry mouth (xerostomia). This syndrome may be primitive or secondary to another autoimmune disease. Its multifactorial pathophysiology is not yet fully understood.

Bilirubin, a product of heme oxidation. Ferritin, the protein that stores iron in the body. HO-1 plays a vital role in inflammation, heme removal and iron acquisition. NOS2 is made in several cell types by different inflammatory stimuli and its activation triggers sustained production of NO.

Our research aims at studying the status of ferritin and bilirubin in patients with SGS in order to assess the activity of heme oxygenase as well as the study of the production of nitric oxide to assess the activity of NO synthase. For this purpose, and following the Diazo method, we have been led to check the serum levels of bilirubin, while depending on Electrochemiluminescence, we checked the serum levels of ferritin in patients with SGS. In addition to that, and throughout this work, we managed to study the involvement of vitamin B9 and B12 in SGS.

Our results show a clear female predominance with sex ratio of 9W/1M. The results of serum dosages revealed a normal expression of HO-1. However, we noted a high production of nitric oxide, reflecting a strong expression of NOS2.

The results of this study show a proportional relationship between ferritin and nitric oxide and an association between high NO production and SGS, reflecting a likely strong association between NOS2 and SGS.

Key words: Gougerot Sjogren syndrome, autoimmunity, bilirubin, ferritin, nitric oxide, heme oxygenase 1, NO synthase 2.

ملخص

متلازمة غوجروت سجو غرن Gougerot-Sjögren هي التهاب المناعة الذاتية الالتهابية المزمنة التي تتميز بجفاف العينين أو ما يعرف ب(جفاف الملتحمة) و الفم المسمى ايضاً ب (جفاف الحلق). قد تكون المتلازمة SGS بدائية أو ثانوية لمرض مناعة ذاتية أخرى و التي لم يتم بعد توضيح الفيزيولوجيا المرضية المتعددة العوامل لهذه المتلازمة .

البيليروبين، منتج أكسدة الهيم • الفيريتين، بروتين الاحتفاظ بالحديد في الجسم • يلعب الهيم او كسيجيناز 1 دوراً رئيسياً في الإلتهاب ، ازالة الهيم و حيازة الحديد في الجسم • ان انزيم NOS2 هو الانزيم الناجم في عدة أنواع من الخلايا و ذلك من طرف المحفزات الالتهابية المختلفة و تفعيله يؤدي الى انتاج مستمر لاحادي اكسيد النيتريك NO.

يهدف البحث الذي قمنا به الى دراسة حالة الفيريتين و البيليروبين لدى المرضى الذين يعانون من المتلازمة SGS و ذلك من أجل تقييم نشاط انزيم ال HO، بالإضافة الى دراسة انتاج أحادي أكسيد النيتريك لتقييم نشاط انزيم ال NO سينتاز ، ولهذا الغرض فقد قادنا البحث الى دراسة مستويات البيليروبين باستعمال تقنية Diazo و كذلك دراسة مستويات الفيريتين باستعمال تقنية Electrochemiluminescence في مصلى الأشخاص المصابين بمتلازمة غوجروت سجو غرن . كما ركزنا خلال هذا العمل على دراسة مشاركة فيتامين B9 و B12 في متلازمة ال SGS .

تظهر نتائج بحثنا أن هناك هيمنة أنثوية واضحة مع نسبة الجنس 9 نساء/ رجل، بحيث كشفت نتائج فحوصات المصل تعبيراً عادياً من أنزيم ال HO-1 ، و مع ذلك لاحظنا انتاج عالي لأحادي أكسيد النيتريك مما يعكس تعبيراً قوياً لأنزيم NOS 2.

تؤكد لنا نتائج هذه الدراسة علاقة نسبية بين الفيريتين و أحادي أكسيد النيتريك و وجود ارتباط بين انتاج قوي لأحادي أكسيد النيتريك NO و متلازمة SGS مما يعكس وجود علاقة قوية على الأرجح بين أنزيم NOS2 و متلازمة SGS

الكلمات المفتاحية : متلازمة غوجروت و سجو غرن ، المناعة الذاتية ، بيليروبين ، أحادي اكسيد النيتريك ، أنزيم الهيم او كسيجيناز HO، أنزيم ال NO سينتاز 2

Table des matières

Introduction.....	1
Chapitre 1 : Rappel Bibliographique	2
1. Définition	2
2. Classification.....	2
3. Epidémiologie.....	3
4. Glandes salivaires	3
5. Manifestations cliniques	4
5.1. Manifestations glandulaires.....	4
a. Manifestations oculaires	4
b. Manifestations buccales.....	5
c. Autres manifestations glandulaires	5
5.2. Manifestations extra glandulaires.....	6
Atteintes du système locomoteur.....	6
Atteintes neurologiques.....	6
Atteintes pulmonaires.....	6
Atteintes rénales	6
Atteintes vasculaires	7
Atteintes cutanées	7
6 .Evolution.....	7
7. Diagnostic.....	7
8. Etiologie et Physiopathologie.....	8
Facteurs génétiques	8
Facteurs épigénétiques	8
Facteurs viraux	9
Facteurs hormonaux	9
Les cellules épithéliales	9
Les lymphocytes	9
Les cytokines	10
Les autoanticorps	10
Mécanisme physiopathologique	11
9. Traitement.....	12
a. Traitements symptomatiques	12

b.Traitements de fond.....	13
Chapitre 2 : Matériel et méthodes.....	14
II.1. Matériel.....	14
II.1.1. Population étudiée :	14
II.2. Méthodes :	15
II.2.2. Méthodes de dosage :.....	15
II.2.2.1.Les acteurs de la voie de l'hème oxygénase :	15
II.2.2.2 .Statut vitaminique :.....	18
II.2.2.3.Evaluation de l'activité de la NO synthase :	20
II.3..Analyse biostatistique.....	22
Chapitre 3 : Résultats et discussion.....	24
III.1. Caractéristiques de la population étudiée	24
III.1.1 Répartition des patients atteints du syndrome de Gougerot Sjögren selon le sexe	24
III.1.2. Répartition des patients atteints du syndrome de Gougerot Sjögren selon l'âge	25
III.1.3. Classification des patients selon les données histopathologies.....	26
III.2. Classification des patients atteints du SGS selon les caractéristiques cliniques :.....	27
III.2.1. Manifestations oculo-buccales.....	27
III.2.2.Manifestations extra glandulaires.....	29
III.2.3. Asthénie :.....	33
III.3. Classification des patients atteints du SGS selon le traitement.....	33
III.4. Classification des patients selon les antécédents familiaux de maladies auto-immunes.....	35
III.5. Interprétation du bilan biologique	36
III.5.1. Statut vitaminique	36
III.5.2.La voie de l'hème oxygénase	40
III.5.3.La voie De la NO synthase	45
III.5.4. Corrélation entre les voies de l'HO et de la NOS.....	47
Conclusion et perspectives.....	52

Liste des annexes

Références bibliographiques

Introduction

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une épithélite auto-immune inflammatoire chronique de cause inconnue caractérisée par un syndrome sec, maître symptôme de la maladie et par la production de différents auto-anticorps ainsi que par une infiltration lymphoïde des glandes exocrines notamment les glandes salivaires et lacrymales (**Fundeberg et al., 1986 ; Daniels & Fox, 1992 ;Gottenberg & Mariette, 2007 ; Gallay & Mirtain, 2016**).

Cependant d'autres organes peuvent être touchés par la maladie, ce qui en fait une véritable pathologie systémique (**Desprez, 2013**).

Ce syndrome peut être isolé et appelé SGS « primitif » ou associé à une autre pathologie auto-immune, il est alors caractérisé comme « secondaire ». Le principal risque à craindre chez un patient atteint du SGS est la survenue d'un lymphome (**Guern & Mouthon, 2011**).

L'étiologie reste incertaine (**Nakamura & Kawakami, 2016**).Ceci est notamment dû au fait qu'il n'y a pas une unique cause au développement de cette maladie, le SGS est le fruit d'éléments environnementaux, génétiques et immunologiques variés. La physiopathologie est alors multifactorielle et complexe (**Martel et al., 2014**).

La bilirubine est l'un des plus puissants antioxydants de l'organisme (**Stocker et al., 1987**).La ferritine agit comme un élément cytoprotecteur après induction et l'HO-1 joue un rôle d'intermédiaire dans cet effet(**Vile & Tyrrell, 1993**) .Elle joue également un rôle clé dans l'inflammation, la signalisation cellulaire, l'élimination de l'hème et l'acquisition du fer (**Sigala et al., 2016**).

L'activité de la NOS2 est augmentée dans un large spectre de maladies inflammatoires chez l'homme (**Kroncke et al., 1991 ; Weinberg, 1998**). Le monoxyde d'azote a déjà été impliqué dans le SGS (**Konttinen et al., 1997**).

De ce fait, les objectifs de notre étude ont porté essentiellement sur l'étude des statuts de la ferritine, de la bilirubine et du NO chez les patients atteints du SGS afin d'évaluer les activités de l'hème oxygénase et de la NO synthase. A cet effet, nous avons été amenés à analyser les taux sériques de ces paramètres chez les patients atteints du SGS. De plus, nous nous sommes également intéressés au cours de notre étude au dosage des taux des vitamines B9 et B12 chez notre population de patients comparativement aux sujets sains.

Chapitre 1 : Rappel Bibliographique

Syndrome de Gougerot-Sjögren

1. Définition

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une pathologie inflammatoire, auto-immune, dont la cible principale est le système glandulaire exocrine : glandes lacrymales et salivaires, muqueuses génitales (**Papo, 2008**). Ce syndrome est caractérisé par une infiltration lymphoïde de ces glandes, conduisant à une destruction progressive du tissu glandulaire, et à la production d'auto anticorps (**Fox,2005**).

Dans moins de la moitié des cas, le SGS se manifeste uniquement par un syndrome sec (xérostomie et sécheresse oculaire), souvent associé à des douleurs articulaires et/ou musculaires et une fatigue, sans altération de l'état général. Dans plus de la moitié des cas, il existe une atteinte systémique responsable de manifestations extra glandulaires viscérales pouvant engendrer une atteinte pulmonaire, cardiaque, rénale, gastro-intestinale, endocrinienne, neurologique centrale ou périphérique (**Vaillant & Le Dû, 2008**). La gravité de la maladie est liée au développement d'un lymphome de type B pour 5 à 10% des patients (**Brito-Zeron et al ,2016; Nocturne et Mariette, 2016**).

2. Classification

Il existe deux formes de SGS :

- Le SGS primaire: survenant isolément, pour lequel on observe une perte de la salivation et du flux lacrymal ainsi que des manifestations systémiques de la pathologie (**Vaillant & Le Dû, 2006 ; Liapi et al., 2016**).
- Le SGS secondaire: qui fait suite ou accompagne une première maladie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, polymyosite, collagénose mixte, sclérose systémique, myopathies inflammatoires) ou à une maladie auto-immune spécifique d'organe (par ex. hépatopathie auto-immune, cholangite sclérosante primitive, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, thyroïdite auto-immune de Hashimoto)(**Vaillant & Le Dû, 2006 ; Liapi, et al., 2016 ; Aeby et al., 2017**).

Chapitre 1 : Rappel Bibliographique

3. Epidémiologie

L'épidémiologie du SGS, tout comme celle des maladies auto-immunes est difficile à déterminer avec précision (**Sanhadji, 2015**). Le SGS a une prévalence dans la population générale qui varie entre 0,6 et 1,7 % pouvant varier considérablement en fonction de la région géographique, des critères de classifications utilisées, des méthodes employées pour apprécier l'insuffisance de sécrétion des glandes salivaires et lacrymales et des différences entre l'âge des groupes étudiés (**Kaplan & Mariette, 2000 ; Martela et al., 2014 ; Aeby et al., 2017**). Il est cependant établi que c'est la connectivite la plus fréquente après la polyarthrite rhumatoïde (**Alamanos et al., 2006**). Les femmes sont plus souvent touchées que les hommes (rapport d'environ 9F/1H) (**Jonsson et al., 2011**).

4. Glandes salivaires

Les glandes salivaires sont des glandes exocrines constituées d'une unité productrice de la salive (un liquide semi-visqueux clair et alcalin, qui participe à la digestion des aliments) Dans cette unité productrice, on retrouve des cellules acinaires qui sont localisées à la fin d'un réseau de canaux et sont de deux types: séreuses, muqueuses ou mixtes.

Chez les mammifères, la salive est principalement sécrétée dans la cavité buccale par 3 glandes majeures, macroscopiques, participant à plus de 90% de la sécrétion de la salive au nombre de 6, réparties en 3 paires symétriques et bilatérales (**Miletich, 2010**). On distingue : la glande parotide, la glande sous maxillaire (submandibulaire) et la glande sublinguale. Il existe également plus de 1000 glandes mineures (accessoires) qui contribueront à cette sécrétion (**Valloise, 2018**).

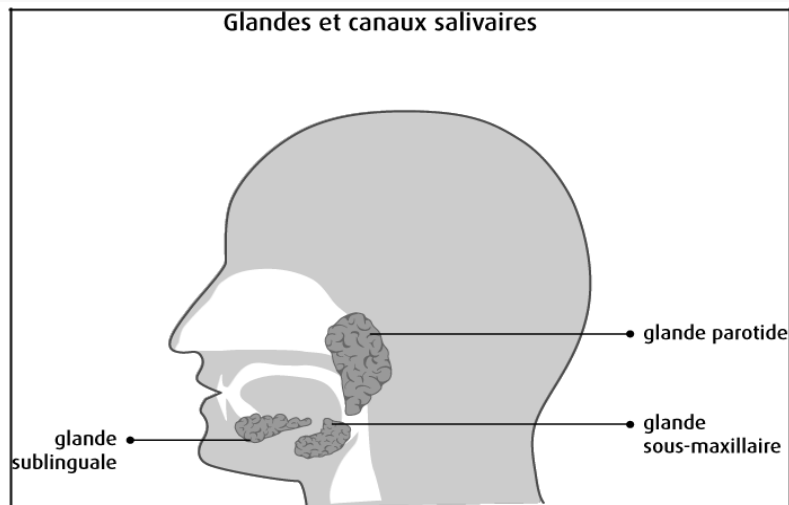


Figure 1:Localisation des 3 glandes salivaires principales chez l'Homme(**Société Canadienne du cancer, 2019**)

5. Manifestations cliniques

5.1. Manifestations glandulaires

A ces débuts, le SGS est le plus souvent très insidieux sur une période de plusieurs années (**Bousquet et al., 1997**). Outre le syndrome sec buccal et oculaire, la fatigue et les polyarthralgies (avec possibilité d'arthrites non érosives) constituent la triade symptomatique caractéristique de la maladie (**Jacques-Éric & Xavier, 2007**).

Cependant, l'atteinte oculaire et buccale domine la symptomatologie par leur fréquence; elle est retrouvée dans 90 % des SGS(**Hakkou et al., 2010**).

a. Manifestations oculaires

La xérophtalmie se manifeste par l'absence de larmes à l'origine d'une gêne oculaire persistante avec sensation de brûlures ,de corps étrangers (prurit , irritation)et l'apparition de sécrétions collantes et épaisses le matin au réveil (**Fajnkuchen, 2002 ; Garcia-Carrasco et al., 2002**).

La sécheresse oculaire va conduire à des dommages au niveau de la cornée et de l'épithélium conjonctif qui vont créer une sensation d'inconfort, de sable dans les yeux, une photophobie avec un besoin de mettre des gouttes fréquemment. Ce qui peut se compliquer par la suite par des ulcères de la cornée et des infections de la paupière (**Tincani, et al., 2013**).

Chapitre 1 :Rappel Bibliographique

b. Manifestations buccales

La xérostomie, souvent moins bien tolérée que la xérophtalmie, elle se manifeste par une sensation de bouche sèche, pâteuse, gênant parfois l'élocution et la déglutition des aliments secs, une incidence accrue de caries dentaires, de brûlures chroniques de la muqueuse buccale et langue dépapillée lisse(Daniels et al., 1975 ;Hatron, 2016 ; Aeby et al., 2017).



Figure2 :Langue dépapillée au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren

(Danielset al., 1975)

c. Autres manifestations glandulaires

Le syndrome sec ne se limite pas aux glandes lacrymales et salivaires, l'ensemble des glandes exocrines est touché par le processus inflammatoire mais de façon moins fréquente, et comprend : les muqueuses génitales, la peau, les voies aériennes, les muqueuses digestives et exceptionnellement le pancréas (Oughazzou, 2016).

Il existe certains facteurs qui aggravent la sécheresse oculaire et buccale et qui peuvent être la cause d'un syndrome sec en dehors d'un SGS (Aikaterini et al.,2016) (Annexe I).

5.2. 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 (**Harton & Fauchais, 2001**).

Atteintes du système locomoteur

Les atteintes articulaires sont présentes dans 75% des cas, il s'agit souvent de polyarthralgies à caractère inflammatoire, cette polyarthrite n'est pas érosive ni destructrice dans le SGS primitif. Les atteintes musculaires sont plus rares touchant environ 10% des patients et se limite en règle générale à des myalgies avec une sensation de faiblesse musculaire et d'asthénie, sans déficit musculaire (**Godeau et al., 2004 ; Harton & Fauchais, 2001**).

Atteintes neurologiques

Elle affecte le plus souvent le système nerveux périphérique dont la polyneuropathie axonale sensitivomotrice est la manifestation la plus fréquente retrouvée dans 60% des atteintes nerveuses périphériques, mais aussi plus rarement le système nerveux centrale (**Gemignani, et al.,1994 ; Garcia-Carrascoet al., 2002**).

Atteintes pulmonaires

Au cours du SGS, l'atteinte pulmonaire fait partie des manifestations fréquemment rencontrées (10–20% des cas) (**Jaziri et al., 2016 ; Saraux, Pers, & Devauchelle-Pensec, 2016**). Les manifestations les plus souvent rapportées sont une toux sèche, des bronchites à répétition, une infection bronchopulmonaire, ainsi qu'une hypersensibilité bronchique (**Harton & Fauchais, 2001 ; Kechida et al ., 2016**).

Atteintes rénales

Une manifestation rénale s'observe dans 4–30% des cas, l'atteinte la plus fréquente est la néphropathie tubulo-interstitielle (**Saraux et al., 2016 ; Hadjri et al., 2016**).

Chapitre 1 : Rappel Bibliographique

Atteintes vasculaires

De manière générale, les atteintes vasculaires sont moins importantes lors du SGSs par rapport au SGSp (**Borir & Crestani, 2014**). Dans les SGS primaires, 10 à 37% des patients ont un phénomène de Raynaud (**Rischmueller et al., 2016**).

Atteintes cutanées

Les patients peuvent présenter des altérations cutanées très variées. Une vascularite cutanée s'observe dans environ 10% des cas (**Ramos-Casals et al., 2015 ; Saraux et al., 2016**).

6. Evolution

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une connectivite à évolutivité lente, où l'on peut distinguer deux profils évolutifs:

- une forme chronique « épithéliale », qui se limite à un syndrome sec, une fatigue et parfois de douleurs diffuses (**Vallois, 2018**).
- une forme évolutive « extraépithéliale » avec de nombreuses manifestations extraglandulaires (**Fauchais et al., 2010 ; Ramos-Casals et al., 2014**).

Le risque de lymphome concerne environ 5 % des patients. La survenue d'un lymphome non hodgkinien (LNH) est une complication connue et redoutée au cours de l'évolution de cette affection (**Theander et al., 2006**).

7. Diagnostic

Le début de la maladie est souvent insidieux, ce qui retarde le diagnostic de plusieurs années en raison de la variabilité des signes cliniques (**Aikaterini, 2016 ; Desprez, 2013**). Le diagnostic est le plus souvent évoqué quand il existe des symptômes de sécheresses buccale ou oculaire, il repose sur des éléments anamnestiques, cliniques, biologiques, histologiques et parfois radiologiques (**Nicolas et al., 2004**).

Chapitre 1 :Rappel Bibliographique

Actuellement, des critères consensuels font autorité et ont permis d'harmoniser l'approche diagnostique. En effet, en 2002, la communauté médicale internationale a adopté les critères établis par l'American European Consensus Group (AECG) qui exigent la présence d'une anomalie immunologique objective : la présence d'un infiltrat inflammatoire nodulaire, c'est à dire de grade supérieur ou égal à 3 de Chisholm sur la biopsie de glandes salivaires accessoires ou présence d'auto-anticorps anti-SSA ou anti-SSB. Ces critères consensuels sont référencés dans l'**Annexe II**.

8. Etiologie et Physiopathologie

L'étiologie reste incertaine (**Nakamura & Kawakami, 2016**). Ceci est notamment dû au fait qu'il n'y a pas une unique cause au développement de cette maladie, le SGS est le fruit d'éléments environnementaux, génétiques et immunologiques variés. La physiopathologie est alors multifactorielle et complexe (**Martel et al., 2014**).

Facteurs génétiques

Il existe très probablement un terrain génétique particulier au SGSp. Si les cas familiaux sont peu fréquents, il n'est pas rare en revanche de retrouver d'autres maladies auto-immunes chez les apparentés (**Hulkkonen et al., 2001**).

Les cellules épithéliales des glandes salivaires expriment de grandes quantités de HLA-DR (contrairement aux cellules de sujets normaux) (**Fox & Kang, 1992**).

Des études ont montré que la présence des auto-Ac anti-SSA et anti-SSB était corrélée avec un phénotype particulier, le HLA-DR2 et DR3 (**Bordron et al., 2017**).

Facteurs épigénétiques

L'étude de l'épigénome peut apporter des clés supplémentaires pour la compréhension de la physiopathologie. Dans le SGS, il a été observé grâce à des biopsies des glandes salivaires accessoires au niveau des cellules épithéliales une diminution de la méthylation globale de l'ADN. De plus, le phénomène de déméthylation de l'ADN peut être accru par les LB ce qui contribue à accentuer l'épithélite auto-immune (**Bordron et al., 2017**).

Chapitre 1 :Rappel Bibliographique

Facteurs viraux

De nombreuses études visant à mettre en évidence un potentiel rôle de certains virus dans la survenue du SGSp ont été menées. Les glandes salivaires constituent un site d'infection latente pour de nombreux virus. Les virus les plus souvent cités dans la littérature concernant le SGSp sont : EBV (Epstein Barr Virus), CMV (Cytomégalovirus), HTLV1 (Human T-cell Lymphotropic Virus 1) et HCV (virus de l'hépatite C) (**Martel et al., 2014**). Toutefois, les études sont assez contradictoires et à l'heure actuelle il n'y a pas de lien établi entre ces virus et l'apparition du SGSp (**Valloise, 2018**).

Facteurs hormonaux

Le fait que le SGS se manifeste de façon prédominante chez les femmes et notamment à partir de 50 ans interroge sur l'implication d'une carence en œstrogènes. Le déficit en androgènes peut aussi être pointé du doigt. Les androgènes influencent de manière positive la sécrétion de la couche lipidique du film lacrymal. De plus, les androgènes sont supprimeurs de l'auto-immunité (**Valloise, 2018**). Plusieurs études ont ainsi pu constater des taux sanguins abaissés d'androgène dans le SGSp(**Sullivan et al., 2002**).

Les cellules épithéliales

Le SGS se caractérise par une altération morphologique et fonctionnelle des acini des glandes salivaires. Les cellules épithéliales des glandes salivaires des patients diffèrent de celles des sujets sains. En effet, elles expriment de grandes quantités de HLA-DR dont l'expression est accrue par l'IFN- γ . A noter également une augmentation des molécules d'adhésion et des molécules de co-stimulation B7-1 et B7-2(**Mariette X., 2010**). Les cellules épithéliales peuvent être considérées comme des cibles et des acteurs du SGSp (**Bordron et al., 2017**).

Les lymphocytes

Les lymphocytes retrouvés dans les infiltrats sont les lymphocytes T (LT), majoritairement CD4 (LT CD4), et des lymphocytes B (LB). Les LT CD4 jouent un rôle important puisqu'ils favorisent la réaction immunitaire après avoir reconnu différents antigènes (Ag). Les LB seront à l'origine de la sécrétion des anticorps (Ac) anti-SSA, anti-SSB et du facteur rhumatoïde Source spécifiée non valide.

Chapitre 1 :Rappel Bibliographique

Les cytokines

Outre l'interféron γ qui est produit par les lymphocytes T, plusieurs cytokines et chimiokines sont sécrétés au niveau la cellule résidente de la cible de l'auto-immunité, la cellule épithéliale, citons d'IL-6, d'IL-12, CXCL13, CXCL10 (**Charras, 2018**). La cytokine BAFF(B-cellActivating Factor of the TNF family) aurait un lien avec l'activation des lymphocytes B auto-réactifs. Cette cytokine a un rôle dans la maturation et la survie des lymphocytes B (**Martel et al., 2014**).

Le rôle de BAFF semble confirmé par le fait que le taux sérique de BAFF est augmenté chez les patients atteints de SGSp. La cytokine BAFF est retrouvée en excès dans les glandes salivaires accessoires, les lymphocytes T, les cellules épithéliales salivaires, et dans quelques LB des patients touchés par le SGS (**Valloise, 2018**).

Les autoanticorps

Le SGS comporte une richesse en anticorps (**Hachulla et al., 2006**).Des anticorps anti-nucléaires sont retrouvés chez 80% des patients (**Ramos-Casals et al., 2008**).Parmi eux, les anticorps anti-SSA et anti-SSB sont les plus caractéristiques de la maladie(**Despre, 2013**).

On les retrouve majoritairement présents dans les formes sévères de la maladie(**Christodoulou et al., 2010**)et leur présence est prédictive de lymphome(**Sandhya et al., 2017**).

Au cours du SGS, le dysfonctionnement de la synapse neuroexocrine est lié à la sécrétion de cytokines et d'auto anticorps anti-récepteur muscarinique de typeM3(**Waterman et al., 2000 ; Berra, et al., 2002**).

Mécanisme physiopathologique

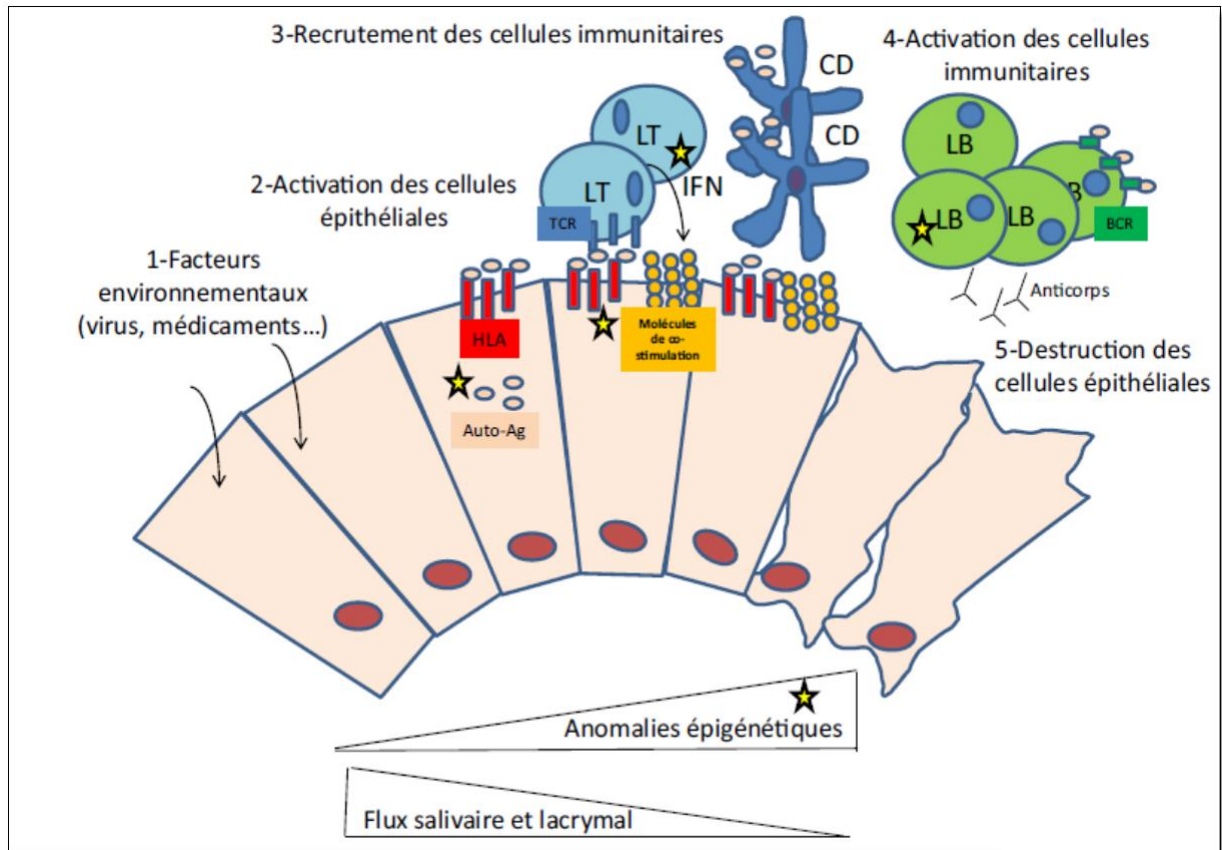


Figure 3:Modèle pathophysiologique du syndrome de Gougerot-Sjögren(**Bordron et al., 2018**)

CD : cellule dendritique ; DNMT1 : DNA méthyltransférase 1 ; HLA : human leucocyte antigen ; IFN: interféron ; LB : lymphocyte B ; LT : lymphocyte T

Outre le fait que le SGS se caractérise par une épithélite auto-immune, sa physiopathologie soulève de nombreuses interrogations(**Brito-Zeronet al., 2016**).En effet, en se basant sur des données acquises à partir des glandes exocrines, et en particulier des glandes salivaires,plusieurs phases ont été mises en évidence (**Bordron et al., 2018**)(**Figure 3**).

Chapitre 1 :Rappel Bibliographique

Tout d'abord, une activation des cellules épithéliales qui vont sécréter des cytokines pro inflammatoires et des chémokines et exprimer des molécules de co-stimulation, entraînant une infiltration lymphocytaire majoritairement constituée de lymphocytes T (LT) et plus particulièrement de LT activés CD4 et CD8(Manoussakis& Kapsogeorgou, 2010 ; Christodoulou et al., 2010 ; Tzioufas et al., 2012 ; Kapsogeorgou et al., 2013).

Ensuite, et de façon concomitante avec la progression de la maladie, de nouvelles populations cellulaires apparaissent telles que les cellules dendritiques (productrices d'interféron [IFN]), et les lymphocytes B (LB). Ces derniers peuvent devenir prédominants et s'organiser en centres germinatifs ectopiques avec l'aide des LT folliculaires et en présence de la cytokine B cell activating factor (BAFF)(Ding et al., 2016 ; Capaldo et al., 2016). L'hyperactivation lymphocytaire B entraîne l'émergence de plasmablastes ce qui s'accompagne d'une production locale d'autoanticorps de type A (SSA/Ro) et de type B (SSB/La) et d'une hypergammaglobulinémie.

Dans ce scénario, les cellules épithéliales glandulaires participent pleinement au recrutement et à l'activation des acteurs immunitaires et ne se contentent pas d'être de simples victimes passives. À la suite de leur infiltration, les lymphocytes contribueraient à l'activation de processus de déméthylation de l'ADN dans les cellules épithéliales (Konstaet al., 2014).

Puis, survient la perte de la fonction salivaire qui fait suite à la déstructuration des cellules acinaires(Pérez et al., 2005 ; Tandon et al. , 2017).

9. Traitement

Jusqu'ici, les traitements proposés aux patients souffrant d'un syndrome de Gougerot-Sjögren étaient essentiellement symptomatiques visant à atténuer les symptômes et à prévenir les complications (Aeby et al., 2017).

a. Traitements symptomatiques

La xérostomie est difficile à traiter, des moyens simples permettent de stimuler la production salivaire tels que des substituts salivaires en spray(Syaline spray),des chewing-gums sans sucre, des pastilles (Harton & Fauchais,2001 ; Rossie et al., 2012 ; Cornec et al., 2012 ; Vivino et al., 2016 ; Aeby et al., 2017).

Chapitre 1 :Rappel Bibliographique

Les traitements locaux comme des larmes artificielles (à base d'acide hyaluronique) ou des pommades ophtalmiques sont indiqués en cas de xérophtalmie(**Hatron, 2016 ; Vivino et al., 2016**).

Le seul traitement médicamenteux susceptible d'améliorer le syndrome sec est le Chlorhydrate de Pilocarpine (Salagen®)(**Cornec et al., 2012**).

b.Traitements de fond

Ils agissent indirectement sur la réponse immunitaire(**Lewandowski, 2016**).Le Plaquenil et le Méthotrexate sont utilisés en cas de polyarthralgies et de purpura associé à une hypergammaglobulinémie(**Mariette X. , 2002**).

La corticothérapie est également indiquée au cours de manifestations extraglandulaires graves (**Hatron, 2016**).

Il existe des thérapies biologiques qui ciblent des éléments spécifiques du système immunitaire. Les inhibiteurs du TNF l'infliximab (Remicade®) ont été étudiés mais sans grande efficacité(**Cornec et al., 2012**). Les traitements les plus prometteurs pour le SGS sont dirigés principalement contre les lymphocytes B(anti CD20 et anti CD 22) (**Fauci et al., 2008 ; Cornec et al., 2012 ; Nocturne et al., 2016 ; Aeby et al., 2017**)

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective effectuée sur une période de 3 mois, s'étalant entre les mois de Février et Mai 2019 établie sur 10 patients diagnostiqués d'un SGS, dont 9 ont été recrutés au niveau du service de médecine interne de l'hôpital Mohamed Lamine Debaghine de Bab El Oued et d'un cas au niveau du service immunologie de l'hôpital Isaad Hassani de Beni Messous. Les prélèvements sanguins ont été analysés au niveau du laboratoire d'hématologie de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé En Lutte Contre le Cancer à l'hôpital Frantz Fanon de Blida.

II.1. Matériel

II.1.1. Population étudiée :

Dans cette étude, nous avons inclus tous les patients diagnostiqués d'un SGS sur la base des critères cliniques ou biologiques relatifs au diagnostic établi par un médecin interniste. Le nombre de patients rencontrés au cours de la durée de l'étude est de dix (10) patients (huit femmes et deux hommes).

II.1.2. Démarche de l'étude et matériel non biologique :(Annexe III)

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

II.2.2. Méthodes de dosage :

II.2.2.1. Les acteurs de la voie de l'hème oxygénase :

a) Bilirubine totale, directe et indirecte :

- sang total sur tube sec

Le dosage est réalisé par le Cobas integra 400 plus qui utilise l'association de 4 technologies de mesure: photométrie d'absorbance, turbidimétrie, polarisation de fluorescence et potentiométrie à ions sélectifs.

On commence par centrifuger les tubes à prélèvement à 2500 g pendant 15 minutes, récupérer par la suite le sérum sur tubes héparinés, puis déposer les eppendorfs sur le rack et pipeter 200 µl de sérum dans les eppendorfs. Enfin, placer le rack au niveau de l'automate et attendre la fin de l'analyse.

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

- **Présentation de l'automate :**

COBAS INTEGRA 400 plus est un analyseur entièrement automatisé et informatisé. Il est destiné à la détermination quantitative ou qualitative in vitro d'un large éventail d'analytes dans divers liquides organiques.

Le dosage de la bilirubine par Cobas integra 400 plus est réalisé par la méthode Diazo qui repose sur une réaction de di-azotation s'effectuant en deux étapes. La première consiste en la liaison entre l'acide sulfanilique diazotisé et la bilirubine présente dans l'échantillon à analyser. La deuxième étape étant la formation d'un produit azoïque colorimétrique. L'intensité de la coloration générée est ensuite déterminée à 575 nm, et est proportionnelle aux teneurs de la bilirubine dans l'échantillon.

b) Ferritine :

-Sang total sur tube sec

Le dosage est réalisé par le Cobas e 411 qui est un analyseur d'immunologie entièrement automatisé. Son utilisation est prévue pour la détermination qualitative et quantitative d'une vaste gamme d'analytes dans différents liquides corporels et utilise la technologie d'électrochimiluminescence (ECL).

On commence par centrifuger les tubes à prélèvement à 2500g pendant 15 min, déposer ensuite ces derniers dans un portoir. Puis récupérer le sérum sur tubes héparinés et pipeter 200µl de sérum dans les tubes échantillon destinés à l'analyseur. Enfin , placer les tubes au niveau du disque de l'automate et attendre la fin de l'analyse.

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

- **Présentation de l'automate :**

L'analyseur Cobas e 411 Roche Diagnostics est un système automatisé, utilisant la technologie d'électrochimiluminescence (ECL).

La technique ECL (Electrochimiluminescence) est basée sur le principe d'immunoanalyse en sandwich. Une prise d'essai d'échantillon de 10µl en présence de 2 anticorps spécifiques est effectuée, l'un des anticorps est marqué à la biotine, l'autre au ruthénium. Des microparticules tapissées de streptavidine sont ensuite ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, à ce stade les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur. Le logiciel détermine automatiquement les résultats en comparant le signal électrochimiluminescence généré par la réaction avec la valeur seuil ayant été obtenue lors d'une calibration. (Mahcen & Boudiar, 2015)

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

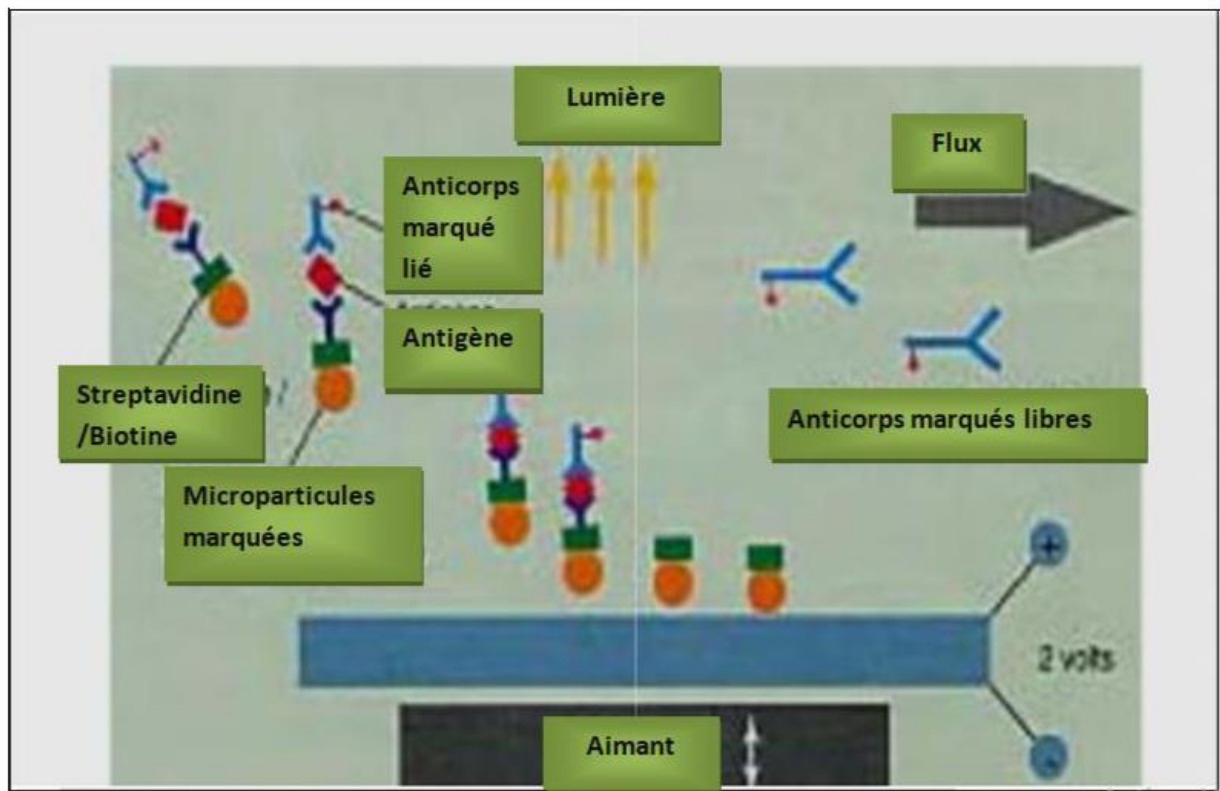


Figure 4 : Réaction immunologique et émission du signal lumineux(Mahcen & Boudiar, 2015)

II.2.2.2 .Statut vitaminique :

Sang total sur tube sec

Le dosage est réalisé par le Cobas e 411.

- **Paramètres concernés :**

-Vitamine B9 et vitamine B12

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

On commence par centrifuger les tubes à prélèvement à 2500 g pendant 15min ,on dépose après les tubes dans un portoir. Par la suite on récupère le sérum sur tubes héparinés et on pipete 200ul de sérum dans les tubes échantillon destinés à l'analyseur.Enfin,placer les tubes au niveau du disque de l'automate et attendre la fin de l'analyse

La détermination quantitative des vitamines B9 et vitamine B12 dans les sérums des patients a été réalisée par la technique ECL (Electrochimiluminescence), basée sur le principe d'immunoanalyse en compétition.

On commence par mettre une prise d'essai de 15µl d'échantillon en présence d'anticorps spécifiques marqués avec un complexe ruthénium qui seront par la suite combinés dans la cuvette réactionnelle. Ensuite des microparticules tapissées de streptaverdine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, à ce stade les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur. On obtient les résultats automatiquement à partir d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif. **(Study Lib, 2013)**

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

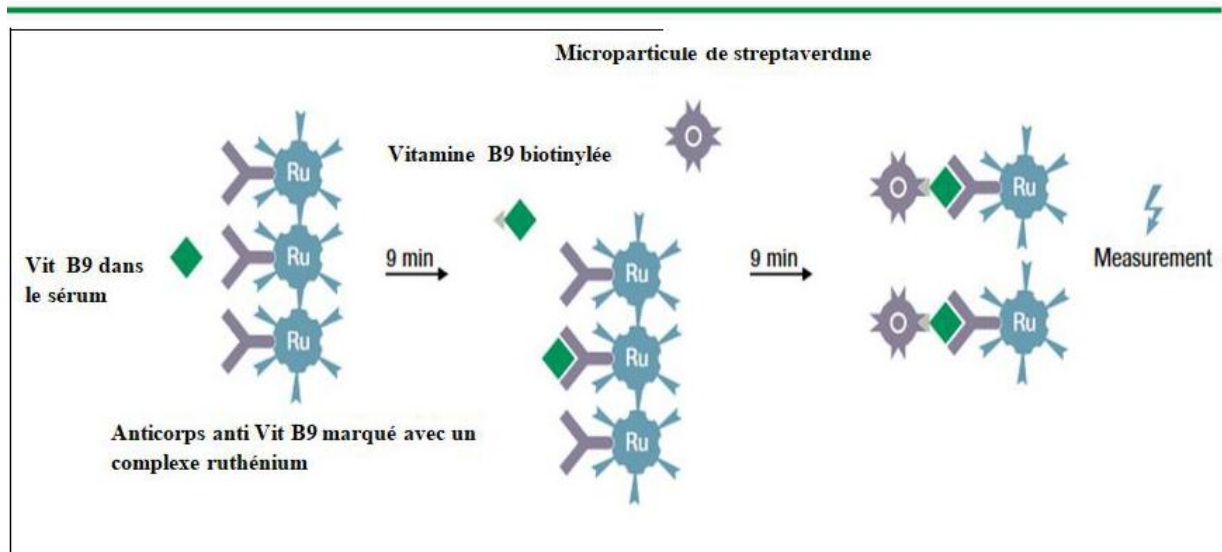


Figure 5: Principe du test méthode de compétition en deux étapes(Study Lib, 2013)

II.2.2.3.Evaluation de l'activité de la NO synthase :

- Sang total sur tube héparinate de lithium

Détermination de la production du monoxyde d'azote (marqueur inflammatoire) dans les sérums

La quantification de la production du NO dans les milieux biologiques est délicate du fait de sa demi-vie très courte. De ce fait, la production du NO dans les sérums des patients et des sujets contrôles, a été évaluée de manière indirecte par la détermination des taux de nitrites (un des métabolites stables du NO) par la méthode de Griess modifiée (Touil-Boukoffa et al., 1998).

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

Cette méthode repose sur une réaction de di-azotation s'effectuant en deux étapes :

- La première consiste en la formation d'un sel de diazonium entre les nitrites présents dans l'échantillon à analyser et l'acide sulfanilique provenant de sulfanilamide (Griess B).
- La deuxième étape étant la formation d'un produit azoïque colorimétrique, suite au couplage du produit de la première étape à une amine provenant du naphthyle éthylène diamine dihydrochloride ou Griess A.

La réaction étant photosensible, doit de ce fait, être réalisée dans des conditions d'obscurité totale. L'intensité de la coloration générée est ensuite déterminée à 543 nm, et est proportionnelle aux teneurs en nitrites dans l'échantillon. La concentration en nitrites résiduels des échantillons a été déterminée par extrapolation de la valeur des DO sur la courbe étalon $DO=f[\text{NaNO}_2]$ établie au préalable à partir d'une gamme de NaNO_2 .

On centrifuge les tubes à prélèvement à 2500 g pendant 15 minutes et on les dépose dans un portoir. On récupère le sérum sur tubes héparinés. Mélanger 50 μl de sérum, 25 μl Griess B, 25 μl Griess A, 400 μl eau distillée et passer le mélange au Vortex, centrifuger 5min à 2000 rpm. Incuber pendant 10 minutes à l'obscurité. Lire la DO à 543 nm contre un blanc. Enfin déterminer par extrapolation la valeur des DO sur la courbe étalon $DO=f[\text{NaNO}_2]$ établie au préalable à partir d'une gamme de NaNO_2 .

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

II.3. Analyse biostatistique

L'étude statistique est réalisée par le test « t » de Student pour les différents paramètres à l'aide du logiciel Graphpad Prism. Les différences sont considérées significatives à $p \leq 0,05$.

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

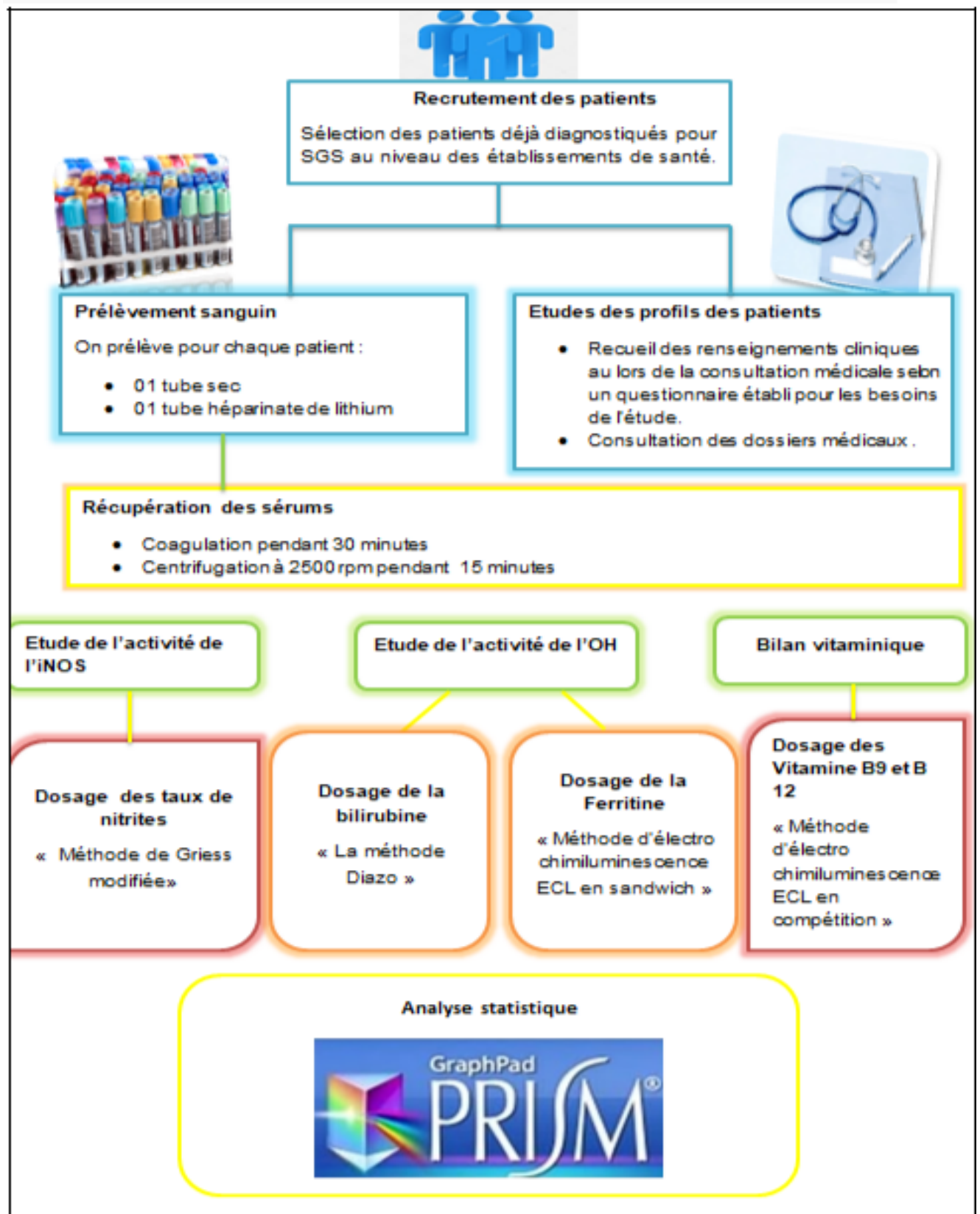


Figure 6 : Schéma récapitulatif de la démarche expérimentale entreprise

Chapitre 3 : Résultats et discussion

III.1. Caractéristiques de la population étudiée

III.1.1 Répartition des patients atteints du syndrome de Gougerot Sjögren selon le sexe

Notre résultat révèle que le SGS touche préférentiellement les femmes (80%) que les hommes (20 %) (**Figure 7**), Ce qui est en accord avec les résultats retrouvés dans la plupart des études portant sur cette même pathologie. En effet, une étude prospective réalisée sur 266 patients atteints du SGS et a retrouvé 89% de femmes et 11% d'hommes(**Diallo et al.,2016**) .De plus, une autre étude rétrospective réalisée entre 1990 et 2016 sur 95 patients avaient retrouvé 88% de femmes et 12% d'hommes(**Benasr et al., 2016**).

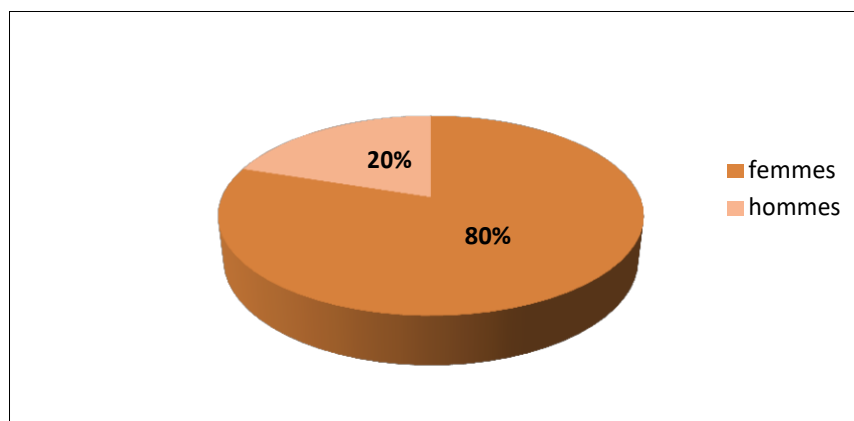


Figure7: Répartition des patients atteints du SGS selon le sexe

Cette prédominance féminine surtout autour de la ménopause a poussé les scientifiques à s'interroger sur l'implication éventuelle des hormones sexuelles dans l'étiologie de la maladie (**Lockshin, 2002 ; Porola et al.,2007**). Il est connu que les œstrogènes stimulent le système immunitaire, De plus, après la ménopause, le taux d'œstrogène chute, cette période de la vie des femmes correspond au moment où elles sont plus à même de développer le syndrome de Gougerot-Sjögren(**Caste, 2016**).De même, la prolactine, hormone pro-inflammatoire, est un stimulateur du système immunitaire. Certaines études rapportent que le couple œstrogène/prolactine pourrait intervenir au cours de la réponse immunitaire et donc jouer un rôle dans le développement du syndrome de Gougerot-Sjögren (**Taiym et al.,2004**).

Chapitre 3 : Résultats et discussion

Les patients atteints d'un SGS primitif ont une augmentation modérée du taux de prolactine (Yasser et al.,2004).Une autre hypothèse se base sur le rôle du chromosome X de la femme, porteur de nombreux gènes de l'immunité qui pourraient subir des mutations génétiques(Lewandowski, 2016).

D'autres chercheurs, en partant de la constatation que le SGS touche principalement les femmes, ont émis l'hypothèse que la déficience androgénique serait un facteur étiologique critique dans la survenue d'une xérophtalmie (Sullivan et al.,1999).

Une étude établie sur des modèles murins dans lesquels une carence en œstrogène a été induite, développent une sécheresse oculaire et buccale. De plus, les glandes salivaires de ces souris présentent un infiltrat lymphocytaire glandulaire et une sécrétion d'auto-anticorps de type anti-SSA, anti-SSB (Arakaki et al.,2010).Une augmentation de la sécrétion de l'interleukine-18 et de l'IFN γ par les cellules épithéliales des glandes salivaires et lacrymales conduisant à l'expression membranaire de molécules HLA de classe II et de molécules de co-stimulation notamment CD80, CD86 et ICAM a également été décrite(Ishimaru et al.,2008).

III.1.2. Répartition des patients atteints du syndrome de GougerotSjögren selon l'âge

La moyenne d'âge des patients recrutés est de 46 ± 11 ans avec des extrêmes d'âge allant de 26 à 70 ans. La tranche d'âge où la survenue du SGS a été la plus importante est celle se situant entre 48 à 59 ans avec un pourcentage de 40%, suivie de la tranche allant de 26 à 37 ans (30% des cas pathologiques) (Figure 8).Nos résultats sont comparables à ceux retrouvés dans l'étude de Fox en 2005décrivant deux pics de fréquence, l'un entre 20 et 30 ans et un pic plus important après la ménopause, vers 50-55 ans. Bien qu'il puisse survenir à tout âge, le diagnostic du SGS est posé généralement durant la quatrième ou la cinquième décennie de la vie. Cette pathologie demeure rare chez les enfants, il existe, cependant des cas isolés du SGS pédiatrique ayant été signalés (Rhodus, 1999) (Fox, 2005).

Chapitre 3 : Résultats et discussion

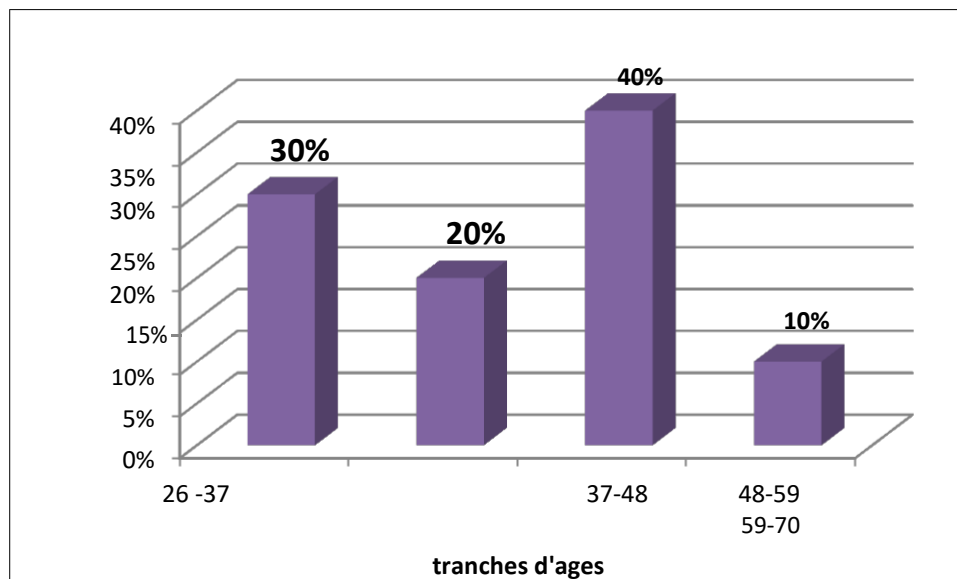


Figure 8: Répartition des patients atteints du SGS en fonction de l'âge.

III.1.3. Classification des patients selon les données histopathologies

Selon la classification histopathologique communément admise, notre étude révèle que la majorité de notre population de patients appartient au grade 3 de Chisholm et Masson avec un pourcentage d'effectifs de 50 %, suivie du grade 4 (30 %) des cas. (**Figure 9**).

Nos résultats concordent avec ceux retrouvés dans l'étude de **Benasr et coll. en 2016** qui démontrent que la biopsie des glandes salivaires accessoires objectivait des stades 3 ou 4 de Chisholm dans 80 % des cas. Une autre étude réalisée chez 172 patients concluait à un grade 3 de Chisholm et Masson dans 70% des cas(**Benasr et al., 2016**).

L'étude histologique des glandes salivaires accessoires pathologiques révèle un infiltrat lymphoplasmocytaire autour des acini et des canaux excréteurs ce qui provoque leur altération puis leur destruction, entraînant ainsi une modification architecturale des structures exocrines contrairement aux glandes salivaires accessoires des sujets sains (**Oughazzou, 2016**).

Chapitre 3 : Résultats et discussion

Le grade 1 correspond à un discret infiltrat inflammatoire, le grade 2 à un infiltrat modéré ou inférieur à un focus ; le grade 3 quand à lui correspond à un focus de moins de 50 lymphocytes par 4 mm^2 , et enfin dans le grade 4 l'infiltration est encore plus importante, réalisant plus d'un foyer de 50 cellules par 4 mm^2 (Chisholm & Mason, 1968).

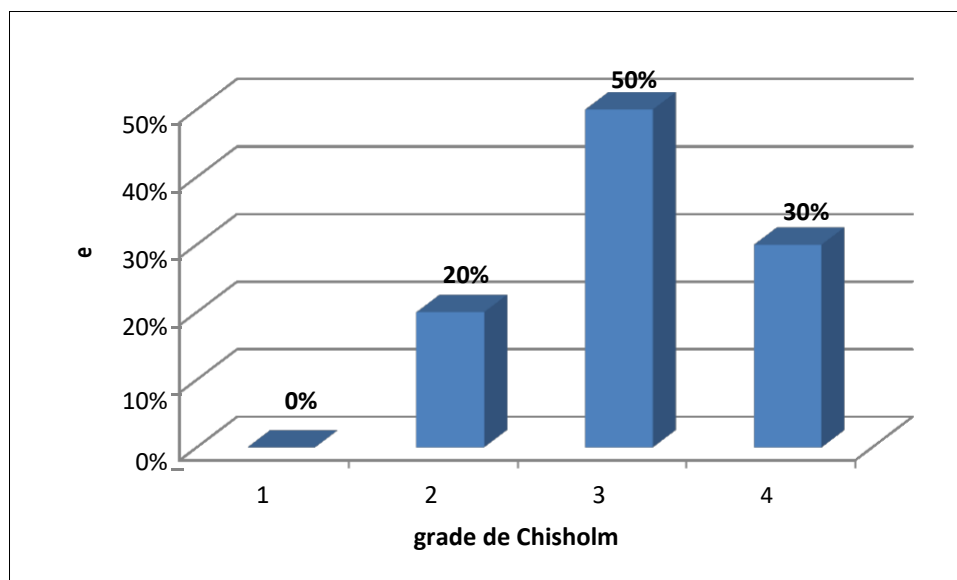


Figure 9 : Répartition de la population selon le grade Chisholm et Masson

III.2. Classification des patients atteints du SGS selon les caractéristiques cliniques :

III.2.1. Manifestations oculo-buccales

Les manifestations oculo-buccales sont considérées comme étant les atteintes les plus caractéristiques du SGS, cependant elles varient d'un patient à un autre par leur intensité ou encore leur présence. Dans notre étude, la xérostomie a été retrouvée chez tous nos patients (100%) suivie de la xérophtalmie retrouvée chez 70% des cas (**Figure 10**). Cette forte prédominance de ces manifestations a également été largement retrouvée dans une étude qui a révélé que la xérophtalmie était présente chez 90% des patients suivie de la xérostomie retrouvée chez 88,75% des cas (**Oughazzou, 2016**). Cependant, une autre étude a retrouvé une xérophtalmie chez 86,31 % des patients. (**Benasr et al., 2016**).

Chapitre 3 : Résultats et discussion

Outre le phénomène de sécheresse, une étude montre que le syndrome sec, qu'il soit lié ou non au syndrome de Gougerot-Sjögren, a des retentissements conséquents sur la vie des patients. En effet, il a été mis en évidence que le syndrome sec pourrait être à l'origine d'anxiété et de dépression donc d'une diminution de la qualité de vie du patient (Milin et al., 2017).

La xérophtalmie fait partie des symptômes les plus incommodes et elle peut fortement altérer la qualité de vie. D'après une étude, les limitations chez les patients avec xérophtalmie sévère sont comparables à celles chez les patients atteints d'angine de poitrine modérée à sévère (Schiffman et al., 2003).

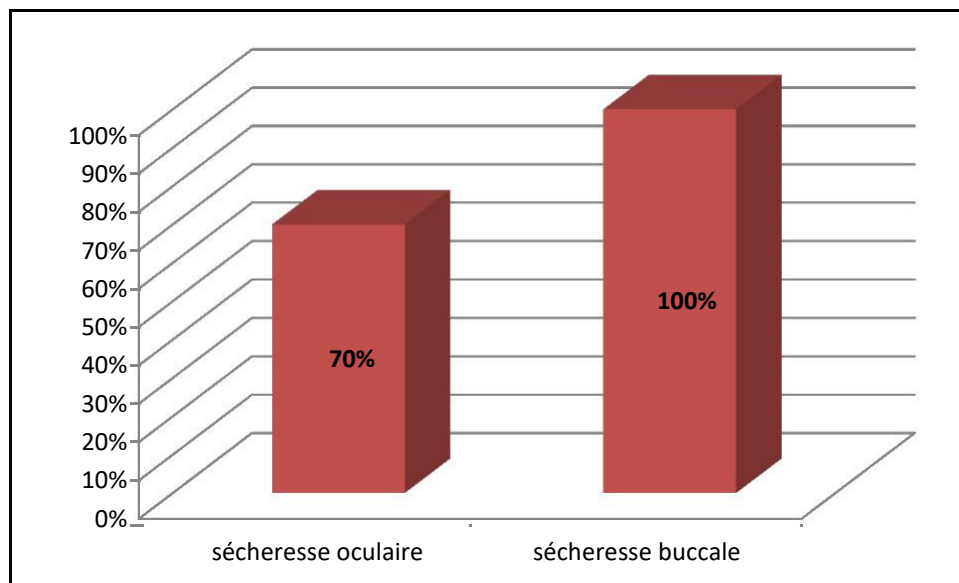
La xérostomie, souvent moins bien tolérée que la xérophtalmie est une affection courante, elle toucherait au moins un quart de la population globale en France (Boisramé et al., 2016 ; Mathias et al., 2017).

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) (Fox & Kang, 1992).

Comme au niveau des glandes salivaires, le SGS entraîne une infiltration inflammatoire et une fibrose progressive de la glande lacrymale principale. La conjonctive participe également à la physiopathologie du syndrome sec et est infiltrée par des cellules inflammatoires. Celles-ci expriment de manière anormale des marqueurs d'activation immunitaire comme HLA-DR et ICAM-1 et sont responsables d'une sécrétion à taux élevés d'IL-6 (Pflugfelder et al., 1999).

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 la membrane, ce qui le rendrait potentiellement antigénique. Ces modifications spécifiques de la cellule épithéliale ont valu le terme d'épithélite auto-immune utilisée pour définir la maladie (Moutsopoulos & Kordosis, 1996).

Chapitre 3 : Résultats et discussion



Figures 10 : Prévalence des manifestations oculo-buccales au cours du SGS.

III.2.2. Manifestations extra glandulaires

Fréquentes, très variées et parfois graves (**Hatron, 2016**). Les manifestations extra glandulaires touchent environ 30 à 70 % des patients chez lesquels un SGS a été diagnostiqué (**Liapi et al., 2016**). Il convient de mentionner que des manifestations extra-glandulaires peuvent également être présentes sans symptômes de sécheresse et survenir comme manifestation initiale. Leur diversité fait du SGS une véritable maladie de système Source spécifiée non valide.. Chez notre population les manifestations extra glandulaires sont multiples, et elles sont présentes chez 100% des cas (**Figure 11**).

Une étude scandinave a montré que les arthralgies, la fatigue, les myalgies et le phénomène de Raynaud figuraient parmi les symptômes extra-glandulaires les plus fréquents, alors que les manifestations hématologiques, neurologiques, rénales et pulmonaires étaient moins fréquentes (**Ferro et al., 2016**).

Un symptôme clinique extra-glandulaire souvent rencontré chez les patients est l'atteinte des articulations (**Fauchais et al., 2010**).

Selon **Ramos et al en 2012**, l'atteinte articulaire touche 50 à 75% des patients. Dans une étude de **Yunjiao et al en 2013**, elle a été décrite dans 74,5% des cas du SGS.

Chapitre 3 : Résultats et discussion

L'atteinte musculaire est plus rare touchant environ 10% des patients et se limite en règle générale à des myalgies avec une sensation de faiblesse musculaire et d'asthénie, sans déficit musculaire, ni myolyse biologique (**Skopouli & Moutsopoulos, 1994 ; Cimmino et al., 2000**). Les douleurs généralisées au sens d'une fibromyalgie s'observent souvent, avec une fréquence de 35–50% (**Saraux et al., 2016**).

Garcia-Carrasco et al en 2002 et **Ramos-Casals et al en 2012** rapportent que les manifestations musculo-squelettiques de type arthralgies et des myalgies sont les manifestations systémiques les plus fréquentes. De plus **Fauchais et al en 2010** démontrent que 45% des patients atteints d'un SGS primaire souffrent également des articulations. (**Garcia-Carrasco et al., 2002 ; Fauchais et al., 2010 ; Ramos-Casals et al., 2012**)

Marx & Stern en 2012 rapportent que les manifestations articulaires sont très fréquentes au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren, puisqu'elles sont signalées chez près de trois quarts des patients. Il s'agit habituellement d'arthralgies isolées, sans manifestations objectives. Les arthrites distales sont plus rares, elles se distinguent habituellement de la polyarthrite rhumatoïde par l'absence d'érosions articulaires (**Marx & Stern, 2012**).

Dans une étude réalisée sur 117 cas diagnostiqués du SGS, 76,9% des patients se plaignaient d'arthralgie, et environ 50% d'entre eux développent des arthralgies et des arthrites, ces dernières peuvent précéder les symptômes de sécheresse et elles affectent essentiellement les petites et moyennes articulations (**Saraux et al., 2016; Ramos-Casals et al., 2015**).

Les atteintes articulaires apparaissent précocement dans la pathologie, souvent en association avec d'autres manifestations systémiques du SGS comme des atteintes cutanées (**Roguedas et al., 2006**).

Dans notre étude, le phénomène de Raynaud a été établi chez 40% des patients. Dans une étude de **Ramos-Casals et al., 2015**, 13 % des patients atteints du SGS ont développé un phénomène de Raynaud. Le phénomène de Raynaud (acrosyndrome vasculaire paroxystique) habituellement déclenché par le froid est probablement la caractéristique vasculaire la plus courante observée dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primaire (**Ramos-Casals et al., 2015**).

Chapitre 3 : Résultats et discussion

En outre en recherchant le statut des manifestations neurologique, dans notre étude, nous avons retrouvé un taux de 37% des patients présentant cette atteinte.

Il a été rapporté qu'au cours du SGS, les premiers signes d'alerte peuvent être d'une nature toute autre que la triade sécheresses, douleurs et fatigue. D'après une étude menée par **De Sèze et ses collaborateurs en 2011**, le mode du début du syndrome de Gougerot-Sjögren était neurologique dans plus d'un cas sur deux (**De Sèze, 2011**). De plus, d'après **Saraux et al en 2016** chez environ un tiers des patients, les manifestations neurologiques précèdent le diagnostic du syndrome de Sjögren primaire. Les manifestations neurologiques du syndrome de Gougerot-Sjögren sont présentes chez 8 à 66% des patients (**De Sèze, 2011**). Dans une autre étude, sa fréquence varie de 10 jusqu'à 50% des patients (**Andonopoulos et al., 1990**). Elle varie également en termes de fréquence entre 2 et 25 % avec une prédominance de neuropathie périphérique principalement sensitive (**Mathias et al., 2017**).

Andonopoulos et al en 1998 ont décrit qu'elles sont présentes dans moins de 25% des cas et touche surtout le système nerveux périphérique.

Cependant la fréquence de l'atteinte du système nerveux central est très diversement appréciée, elle fait l'objet de plusieurs publications et leur présence dans le SGS varie de "très fréquentes" à "inexistantes" (**Ioannidis, 1999 ; Belin et al., 1999**).

Selon **Guillevin en 2000** et **Delalande & De Sèze en 2010**, les atteintes neurologiques périphériques se caractérisent par une mauvaise transmission de l'influx nerveux due à une atteinte de l'axone dont l'origine serait possiblement l'obstruction d'un vaisseau sanguin (**Guillevin, Le Guern, Mahr, & Mouthon, 2005 ; De Seze, Ferriby, & Vermersch, 2010**).

L'étude de **Saraux et al en 2016** rapporte que les manifestations rénales s'observent dans 4–30% des cas, de plus d'après **Hadjri et al en 2016**, l'atteinte la plus fréquente est la néphropathie tubulo-interstitielle, **Marx & Stern en 2012** montrent qu'une atteinte rénale peut être présente, le plus souvent sous la forme d'une tubulopathie chez 20% des patients.

Chapitre 3 : Résultats et discussion

Nous avons également recherché l'éventuelle présence de manifestations cutanées dans notre cohorte de patients, cette atteinte a touché 19% cas. Les patients peuvent présenter des altérations cutanées très variées. Une vascularite cutanée s'observe dans environ 10% des cas, le purpura palpable étant la manifestation la plus fréquente (**Saroux et al.,2016 ; Ramos-Casals et al., 2015**).

Dans une autre étude, il a été rapporté que 16% des patients développaient une atteinte cutanée dont l'origine était vasculitique chez 9% des cas (**Fauchais et al.,1999**).

De plus, 15% de nos patients présentaient une manifestation pulmonaire. Au cours du SGS, l'atteinte pulmonaire fait partie des manifestations rencontrées (**Jaziri et al., 2016**), elle peut être symptomatique ou non. Chez 10% des patients l'atteinte est symptomatique et parfois sévère .Dans une autre étude de **Zhao et al en 2015** , elle était présente dans 29,6% des cas de SGSp(**Zhao, et al., 2015**). Elle est classiquement plus rare et moins sévère dans le SGS primitif que dans le SGS secondaire (**Cain et al., 1998**). Elle est parfois révélatrice de la maladie (**Cain et al., 1998**).Certains chercheurs pensent qu'une détérioration au niveau pulmonaire pourrait précéder l'apparition d'autres signes du SGS (**Cain et al.,1998 ; Davidson et al., 2000**).

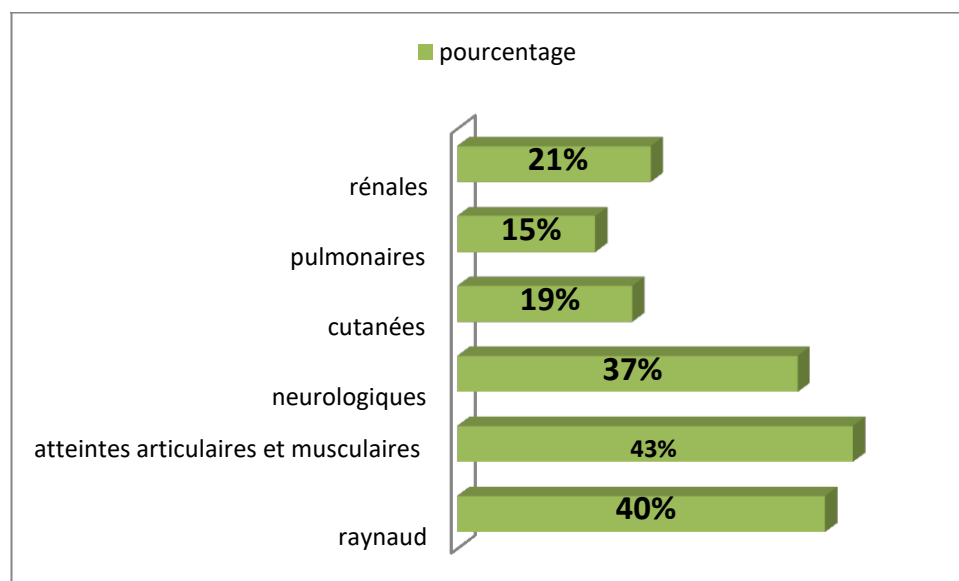


Figure 11: Répartition des patients atteints du SGS en fonction des atteintes extra glandulaire

Chapitre 3 : Résultats et discussion

III.2.3. Asthénie :

Dans notre série, l'asthénie a été retrouvée dans 100% des cas (**Figure 12**). Une étude a estimé que la prévalence de l'asthénie dans le SGS était de 85% (**Rossier et al.,2012**). Une autre étude a révélé que l'asthénie a été retrouvée dans 60% des cas(**Urbanski et al., 2014**). Selon **Hatron en 2016** la moitié des patients souffrent de fatigue sévère. Il a été montré que la fatigue est un bon indicateur de l'activité du SGS (**Barendregt et al.,1998**).

L'asthénie est responsable d'une grande altération de la qualité de vie et un handicap quotidien majeur (**Chevalier, 2002 ; Hachulla et al.,2006**). Il s'agit à la fois d'une fatigue physique et d'une fatigue psychologique, à laquelle s'ajoutent souvent des troubles du sommeil(**Lewandowski, 2016**). De plus, une étude est parvenue à démontrer l'association entre fatigue et incidence accrue de troubles d'anxiété et du sommeil, et de symptômes non spécifiques, tels que myalgies et arthralgies (**Ferro et al., 2016**).

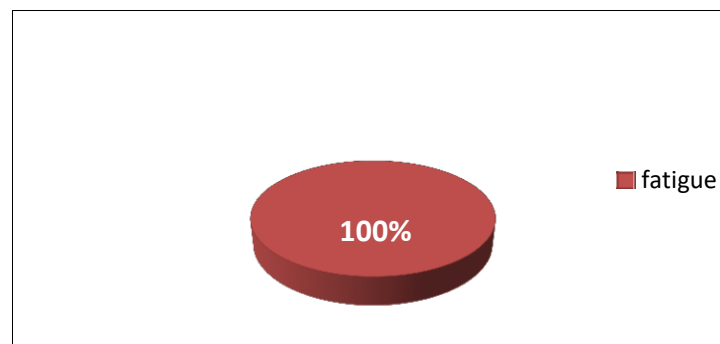


Figure 12: Répartition des patients selon la sensation de fatigue.

III.3. Classification des patients atteints du SGS selon le traitement

Nos patients n'étaient pas tous sous traitement. 60% de notre cohorte des patients étaient sous Prédnisone, 10% étaient sous Prédnisone et hydroxychloroquine alors que 30% d'entre eux n'étaient pas sous traitement (**Figure 13**)

Chapitre 3 : Résultats et discussion

L'hydroxychloroquine est un antipaludéen de synthèse efficace contre certaines pathologies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde ou encore le lupus érythémateux (**Oughazzou, 2016**). Une étude réalisée sur 19 patients a mis en évidence une diminution de l'hypergammaglobulinémie polyclonale mais n'a pas démontré d'effets cliniques de l'hydroxychloroquine (**Mariette, 2002**). Dans une autre étude réalisée sur 14 patients traités par hydroxychloroquine, une réduction significative des marqueurs inflammatoires a été observée dans la salive et dans le sérum ainsi que de la vitesse de sédimentation et du taux de gammaglobulines, cependant la réponse clinique n'était que très partielle (**Tishler et al., 1999**). Une autre étude a pu démontrer que l'hydroxychloroquine améliore les flux lacrymaux et salivaires (**Sauvezie et al., 2001**). L'hydroxychloroquine a montré une efficacité dans une étude rétrospective réalisée sur 50 malades avec une amélioration des symptômes locaux (douleurs et sécheresse oculaires et buccales) et des manifestations systémiques (arthralgies et myalgies) (**Fox et al., 1996**).

La corticothérapie à petites doses peut avoir une efficacité (**Mariette, 2002**). Dans une étude réalisée sur 20 patients ayant un SGS et traités avec de la prédnisone en traitement d'attaque et un suivi moyen de 26 mois, une augmentation du flux salivaire a été observée à partir du premier mois, et se maintenant sur 48 mois. Il existait aussi une diminution du taux des IgG, des Ac anti-SSA/SSB et facteurs rhumatoïdes IgM (**Miyawaki et al., 1999**).

De plus, **Zandbelt et al en 2002** ont décrit, chez un patient traité par de fortes doses de Prédnisone pour une vascularite dans le cadre d'un SGS, une disparition des signes neurologiques, du syndrome sec et aussi une normalisation histologique et immunohistologique de la biopsie des glandes salivaires accessoires (**Zandbelt et al., 2002**).

Chapitre 3 : Résultats et discussion

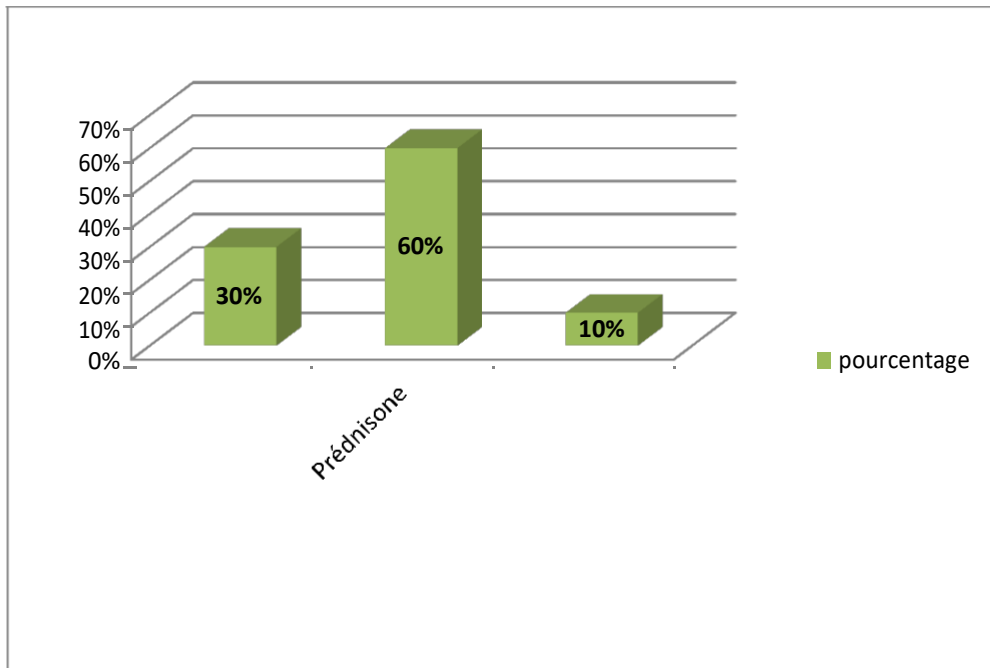


Figure 13: Classification des patients atteints du SGS selon le type de traitement prescrit

III.4. Classification des patients selon les antécédents familiaux de maladies auto-immunes

Dans notre série, 10% des patients présentaient un antécédent familial avec un diabète type 1, 10% possèdent un antécédent avec la maladie de Crohn et 10% présentent un antécédent avec la maladie cœliaque, alors que 70 % d'entre eux ne présentaient aucun antécédent familial de maladies auto-immunes. Notons également qu'aucun antécédent familial du SGS n'a été décrit chez nos patients (**Figure 14**).

Nos résultats sont en accord avec ceux d'autres cohortes rapportant que les cas familiaux de la maladie sont exceptionnels (**Lewandowski, 2016**). 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) (**Reveille & Arnett, 1992**).

Chapitre 3 : Résultats et discussion

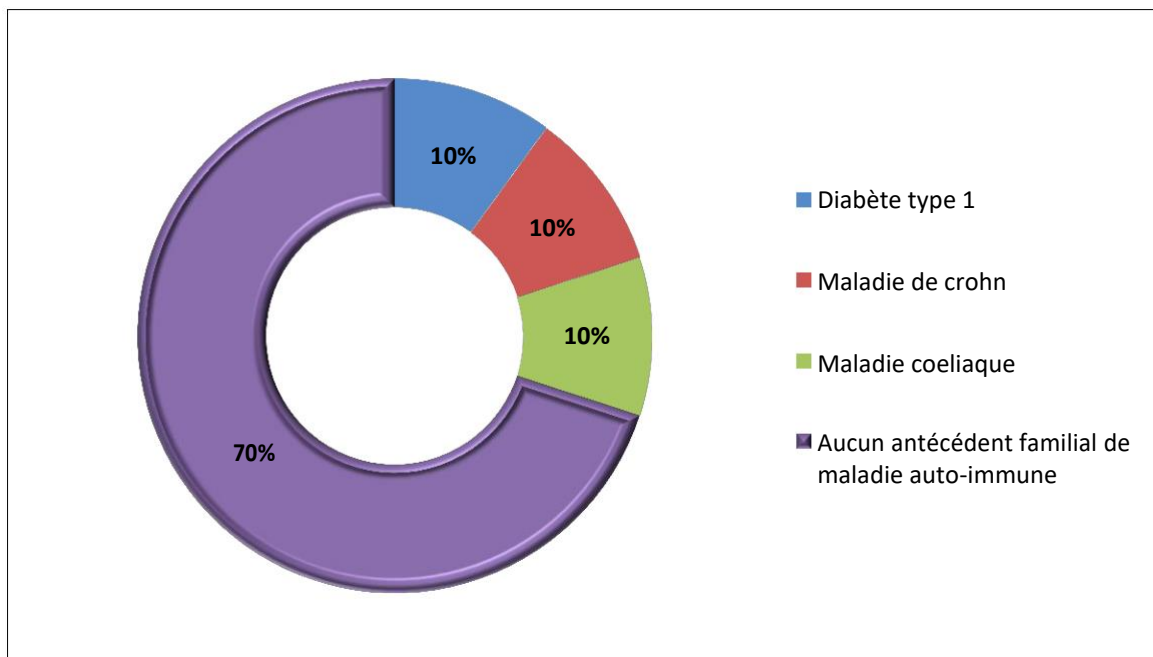


Figure 14: Prévalence des antécédents familiaux de MAI chez les patients atteints du SGS.

III.5. Interprétation du bilan biologique

III.5.1. Statut vitaminique

Nous nous sommes intéressées au cours de notre étude au dosage des vitamines B9 et B12 chez notre population de patients et ce comparativement aux sujets sains.

Vitamine B9:

La vitamine B9 assure divers rôles physiologiques. En effet, elle participe au fonctionnement normal du système immunitaire, ainsi qu'au renouvellement de ces cellules, à la formation des globules rouges et à l'apport en oxygène dont l'organisme a besoin, mais également à la réduction de l'état de fatigue (**Grusse, 1993 ; Souccar & Curtay, 1998 ; Jean- Claude & Bruno, 2009 ; Pileje, 2018**).

Le bilan de la vitamine B9 chez les patients atteints du SGS a montré une différence non significative, entre les patients et les témoins sains recrutés (**Figure 15**). Nous avons effectué ce dosage dans le but d'explorer si la fatigue dont souffrent les patients atteints du SGS est due à une carence en vitamine B9.

Chapitre 3 : Résultats et discussion

En effet, au cours du SGS la moitié des patients se sentent fatigués conduisant à une altération de leur qualité de vie (Hatron, 2016 ; Milin et al., 2017), ce qui mène certains médecins à prescrire aux patients qui en souffrent des compléments d'acide folique.

Dans ce contexte, une étude a suggéré une association entre un apport élevé d'acide folique et une réduction des défenses du système immunitaire contre les infections virales et le cancer. Cette étude établit un lien de causalité entre un apport excessif en acide folique et une activité réduite des cellules NK.

Les souris nourries avec des apports élevés d'acide folique, présentent des concentrations plus élevées d'acide folique non métabolisé dans le plasma sanguin et un taux élevé de cellules NK immatures et dysfonctionnelles, ce qui suggère que leur processus de développement a été altéré. Le dysfonctionnement des cellules NK peut conduire à une sensibilité accrue aux infections virales et au cancer. Ces cellules enfin tiennent un rôle extrêmement important chez les personnes âgées, vu l'affaiblissement naturel de leur système immunitaire. Ainsi, il a été suggéré que pour optimiser le rôle des cellules NK et augmenter ainsi la résistance aux infections, il faut absolument réévaluer les apports d'acide folique dans certains contextes, notamment pour les adultes plus âgés (Hathairat et al., 2016).

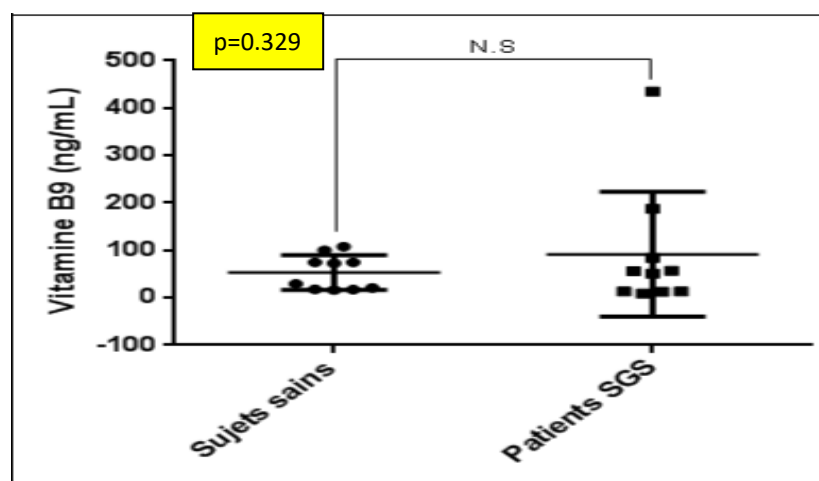


Figure 15 : Evaluation des taux sériques de la vitamine B9 chez les patients atteints du SGS et les témoins.

Chapitre 3 : Résultats et discussion

Vitamine B12

La vitamine B12 également connue sous le nom de cobalamine (Cbl). Bien qu'il existe différentes formes de la vitamine B12, seulement deux formes, l'Adenosylcobalamine (AdoCbl) et la méthycobalamine (MeCbl) fonctionnent comme des coenzymes et jouent un rôle important dans le métabolisme. (Elhmmalli, 2017). La MeCbl est nécessaire pour les réactions biologiques de méthylation, y compris la synthèse de la créatine, des phospholipides et des neurotransmetteurs, ainsi que la méthylation de l'ADN, l'ARN et des protéines. L'AdoCbl est nécessaire pour la biosynthèse de l'hème et la néoglucogenèse dans le foie (Takahashi-Iñiguez et al., 2012).

Nous avons effectué le dosage de la vitamine B12 afin d'évaluer la possibilité d'existence d'une carence. Le bilan de la vitamine B12 chez les patients atteints du SGS a montré une différence non significative, en comparaison avec les témoins sains recrutés dans notre étude (Figure 16). Cependant, Andrés et ses collaborateurs en 2006, ont pu mettre en évidence une fréquence augmentée des carences en vitamine B12 chez les patients atteints de syndrome de Sjögren (45 %) (Andrés et al., 2006).

De plus, une autre étude a montré qu'un bon nombre de patients atteints du SGS ont une perte de fonction de la muqueuse gastrique de même qu'une hypopepsinogénie et un taux de gastrine sérique élevé. Cela est généralement combiné à un bas taux sérique de vitamine B12 (Maury et al., 1985).

Des cas de paralysies faciales (PF) ont été rapportés dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjögren. Une PF récidivante a été révélatrice d'un syndrome de Sjögren primitif et d'une carence en vitamine B12 chez une patiente. La réalité de cette carence peut toutefois toujours être discutée, notamment son implication dans la genèse des manifestations neurologiques. Un lien entre cette carence et le syndrome de Sjögren peut cependant être envisagé. En effet, il existe des observations d'association entre syndrome de Sjögren et maladie de Biermer, notamment dans le cadre des syndromes auto-immuns multiples (Humbert & Dupond, 1988 ; Rousso et al., 2005).

Chapitre 3 : Résultats et discussion

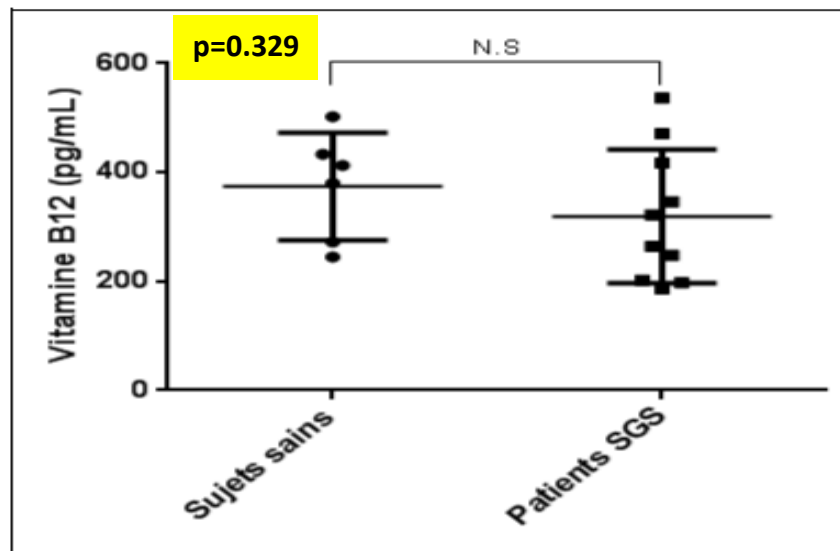


Figure 16: Evaluation des taux sériques de la vitamine B12chez les patients atteints du SGS et les témoins.

III.5.2. La voie de l'hème oxygénase

- **Bilirubine**

Nous nous sommes intéressées au cours de notre étude au dosage des taux de la bilirubine chez notre cohorte de patients comparativement aux sujets sains afin d'évaluer au premier plan l'activité de l'HO dans le SGS et au deuxième plan une possibilité d'existence d'une atteinte hépatique. Les résultats de la bilirubine se sont révélés être sans différence significative entre les patients et les témoins sains (**Figures 17,18 ,19**).

La bilirubine est synthétisée par la biliverdine réductase à partir de la biliverdine issue de la dégradation de l'hème par l'hème oxygénase(**Yet et al.,1999**).

Chapitre 3 : Résultats et discussion

La bilirubine formée principalement dans la rate, est un composé jaunâtre tétrapyrrolique présent dans le sérum sanguin. Il provient de l'oxydation de l'hème, catalysée par les hèmes oxygénases. Elle est présente sous deux formes : la bilirubine non conjuguée (libre ou indirecte) qui est transportée par l'albumine jusqu'au foie où elle est conjuguée, principalement à l'acide glucuronique. La bilirubine conjuguée est alors sécrétée dans la bile (Martelanca et al., 2014).

La bilirubine est l'un des plus puissants antioxydants de l'organisme capable d'inactiver de nombreuses espèces radicalaires dérivées de l'oxygène ou de l'oxyde nitrique, elle a un effet stabilisateur de membrane sur des mastocytes, limite l'adhésion leucocytaire et inhibe la prolifération cellulaire (Stocker et al., 1987 ; Janes et al., 1995 ; Ishikawa et al., 1997 ; Minetti et al., 1998 ; Takamiya et al., 2002 ; Kaur et al., 2003).

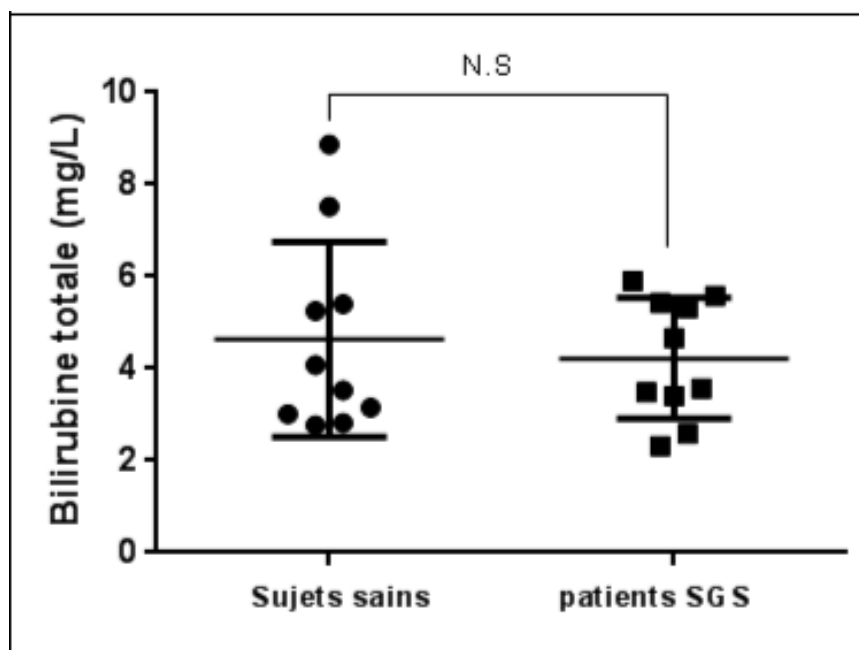


Figure 17: Evaluation des taux sériques de la bilirubine totale chez les patients atteints du SGS et les témoins.

Chapitre 3 : Résultats et discussion

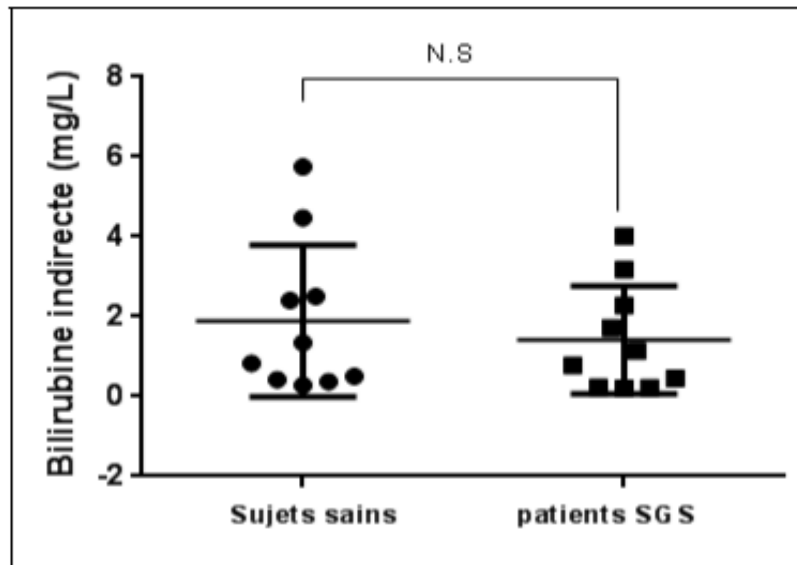


Figure 18 : Evaluation des taux sériques de la bilirubine indirecte chez les patients atteints du SGS et les témoins.

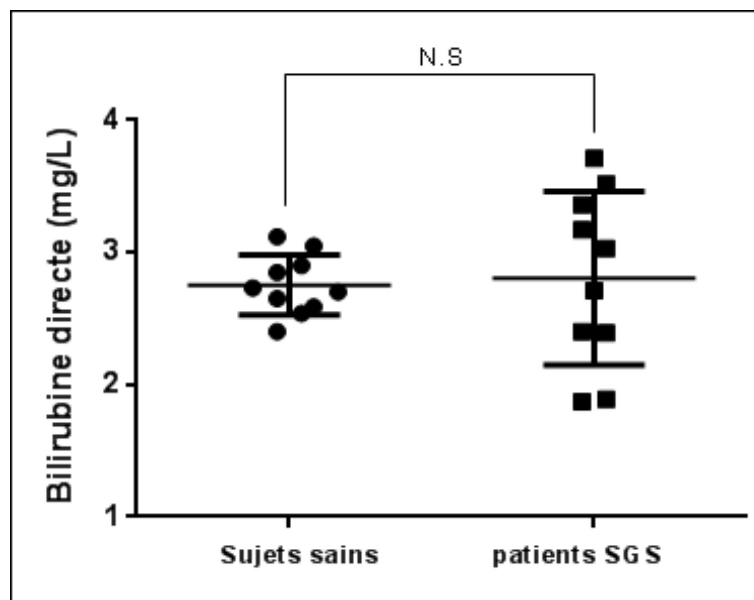


Figure 19: Evaluation des taux sériques de la bilirubine directe chez les patients atteints du SGS et les témoins.

Chapitre 3 : Résultats et discussion

- **Ferritine**

Nous nous sommes également intéressés au cours de notre étude au dosage des taux de la ferritine chez notre cohorte de patients comparativement aux sujets sains afin d'évaluer l'activité de l'HO dans le SGS. Dans ce contexte, il a été rapporté que la ferritine agit comme un élément cytoprotecteur après induction et l'HO-1 joue un rôle d'intermédiaire dans cet effet en libérant de l'hème le fer régulateur. La synthèse de ferritine explique donc certains des effets protecteurs liés à l'induction de l'HO-1 (**Vile & Tyrrell, 1993**).

Les résultats de la ferritine se sont révélés être sans différence significative entre les patients et les témoins sains (**Figure 20**).

Sailler et al en 2006 ont rapporté le cas d'un patient ayant présenté une neuropathie thoracique qui est une maladie rare révélant un syndrome de Gougerot Sjögren mais aucune description équivalente n'a été décrite dans la littérature. Ils ont effectué le dosage des taux sériques de la ferritine qui a été révélé normal (**Sailler et al., 2007**).

Chez l'homme, 75% à 80% du fer de l'organisme est stocké sous forme liée à l'hème (le reste est lié à la ferritine)(**Almolki, 2007**).La ferritine est la protéine de mise en réserve du fer dans l'organisme. Elle est présente dans les monocytes-macrophages du foie, de la rate et de la moelle osseuse(**Biomnis, 2019**).La dégradation de l'hème par l'hème oxygénase libère du fer. Les ions fer peuvent être potentiellement toxiques, augmentant la génération de radicaux libres, mais l'induction de la ferritine protège les cellules du stress oxydatif(**Grochot-Przeczek et al., 2012**). Elle agit donc comme un élément cytoprotecteur après induction(**Vile & Tyrrell, 1993**).

Chapitre 3 : Résultats et discussion

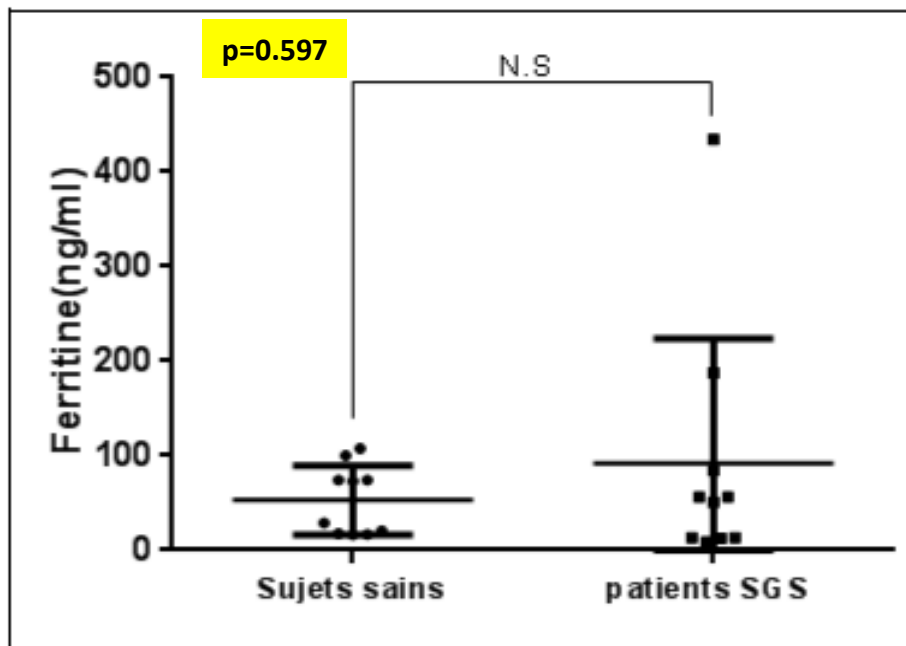


Figure 20 : Evaluation des taux sériques de la ferritine chez les patients atteints du SGS et les témoins.

L'hème oxygénase tient un rôle important au cours de la régulation de la prolifération cellulaire, de la différenciation et de l'apoptose. Elle joue également un rôle clé dans l'inflammation, la signalisation cellulaire, l'élimination de l'hème et l'acquisition du fer(Grochot-Przeczek et al.,2012;Sigala et al.,2016)

Les effets anti-inflammatoires, anti-apoptotiques et anti-prolifératifs liés aux produits de dégradation de l'HO-1 ou à la diminution en hème font de l'HO-1 une molécule centrale dans les maladies inflammatoires(Tardif, 2010).

De plus l'HO-1 est une molécule immunosuppressive naturelle. Des avancés dans la compréhension des mécanismes liées d'HO-1 ont été faites, il y plus d'une dizaine d'années, par la génération de souris transgéniques déficientes pour HO-1(Posset Tonegawa, 1997 ; Yet et al., 1999).

Chapitre 3 : Résultats et discussion

Malgré une faible viabilité de la descendance, l'étude des animaux survivants a montré qu'ils développaient des anémies liées à l'accumulation du fer dans le foie et le rein, suggérant ainsi un rôle pour HO-1 dans le recyclage du fer à partir de ces organes. De façon intéressante, cette anémie est associée à un état d'inflammation chronique, caractérisé par une sécrétion accrue d'immunoglobulines et de cytokines pro-inflammatoires. Des observations semblables ont été faites chez le seul cas décrit d'un enfant déficitaire en HO-1 (**Kawashima et al., 2002**).

Le descriptif clinique d'un point de vue immunologique est similaire entre l'homme et la souris avec tous les symptômes d'une inflammation chronique, suggérant que l'HO-1 module la réponse inflammatoire de façon similaire entre les deux espèces (**Yachie et al., 1999**).

L'HO-1 joue un rôle dans les infections virales et bactériennes, elle peut être induite par une large variété de bactéries aussi bien des virus. Cette induction est probablement liée à une augmentation du stress oxydatif et à une inflammation conduisant à la transcription du gène d'HO-1 (**Tardif, 2010**).

Dans certaines infections, l'expression de l'HO-1 est accrue et empêche les dommages oxydatifs causés par l'hème libre, notamment via les ions Fe^{2+} , en augmentant l'expression de la ferritine qui chélate les ions ferreux (**Ren et al., 2007 ; Seixas et al., 2009**).

III.5.3. La voie De la NO synthase

Nous nous sommes également intéressées au cours de notre étude au dosage des taux de monoxyde d'azote chez notre population de patients comparativement aux sujets sains pour nous orienter vers une éventuelle implication de la voie de la NOS au cours du SGS. Différents types de cellules sont capables de produire du NO chez les mammifères dont notamment les cellules du système immunitaire (**Furchgott & Vanhoutte, 1989**).

Chapitre 3 : Résultats et discussion

En fonction de sa concentration, le NO peut avoir des effets bénéfiques ou pathologiques. Aux concentrations physiologiques, il peut réguler les interactions cellules-cellules ainsi que les réponses immunitaires, alors qu'à des concentrations pathologiquement plus élevées, il peut avoir des effets pathologiques en raison de l'oxydation accrue des biomolécules telles que les acides nucléiques, les protéines, les lipides, contribuant ainsi davantage aux dommages induits par l'inflammation (**Bryan, 2015**). Le NO est impliqué dans la régulation de l'ensemble des processus immunitaires dont la régulation de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires par le système monocyte/macrophages (**Tadie, 2010**). Alors que la majorité des lésions inflammatoires sont caractérisées par l'accumulation de macrophages et de neutrophiles activés avec des quantités significatives de NO dérivé de NOS2. (**Shikha et al., 2019**).

Nos résultats montrent que les taux sériques de ce marqueur inflammatoire sont significativement élevés chez les patients atteints du SGS par rapport aux témoins ($p=0.001$) (**Figure 21**). Ce qui serait en faveur de l'implication de cette molécule dans la pathogénèse du SGS. D'autres études évaluant le statut du NO chez les patients atteints du SGS montrent des résultats similaires aux nôtres. **Libbey en 1998** et **Khammassi et al en 2015** ont trouvé que la réponse inflammatoire chronique est impliquée dans le développement des pathologies auto-immunes. Les destructions tissulaires au cours des processus auto-immuns, telles que celles observées au cours du SGS sont grandement amplifiées par la production locale de facteurs cytotoxiques tel que le monoxyde d'azote (**Libbey, 1998 ; Khammassi et al., 2015**).

Les études de **Kroncke et al en 1991** et **Weinberg en 1998** rapportent une augmentation de l'activité de la NOS2 dans un large spectre de maladies inflammatoires chez l'homme, ce qui est en faveur de l'implication du monoxyde d'azote dans le SGS (**Kroncke et al., 1991 ; Weinberg, 1998**). En effet, des études ont révélé que les cellules épithéliales acineuses des glandes salivaires expriment l'iNOS et le NO sous l'action d'un certain nombre de cytokines (dont IFN- γ , IL-1, TNF- α). Cette enzyme est responsable de la conversion de L-arginine en NO et L-citrulline. Il en résulte une augmentation de la production de NO dans les GSA des patients atteints de SGS (**Konttinen et al., 1997**).

Chapitre 3 : Résultats et discussion

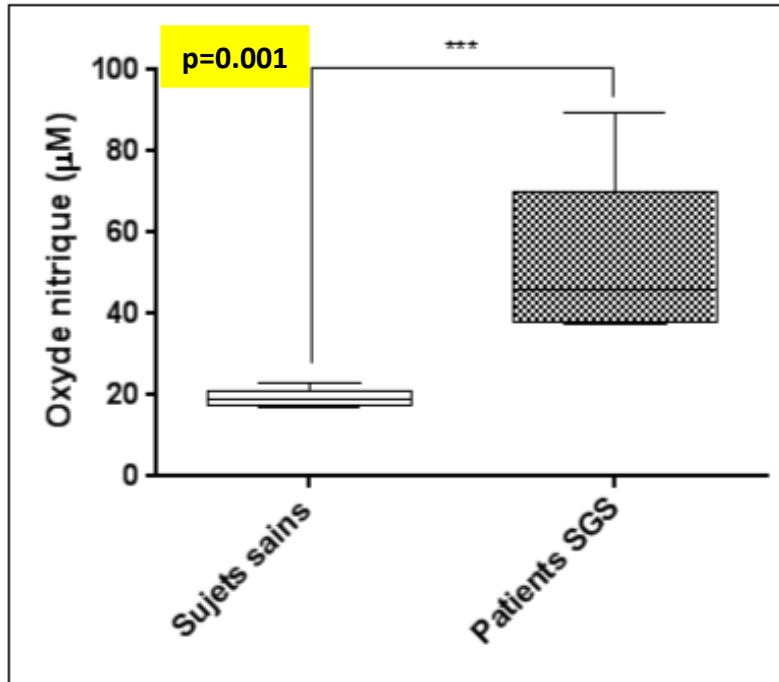


Figure 21: Evaluation des taux sériques de NO chez les patients atteints du SGS et les témoins.

III.5.4. Corrélation entre les voies de l'HO et de la NOS

La corrélation entre la bilirubine totale et l'oxyde nitrique chez les patients atteints du SGS a montré des résultats non significatifs (**Figure 22**).

Chapitre 3 : Résultats et discussion

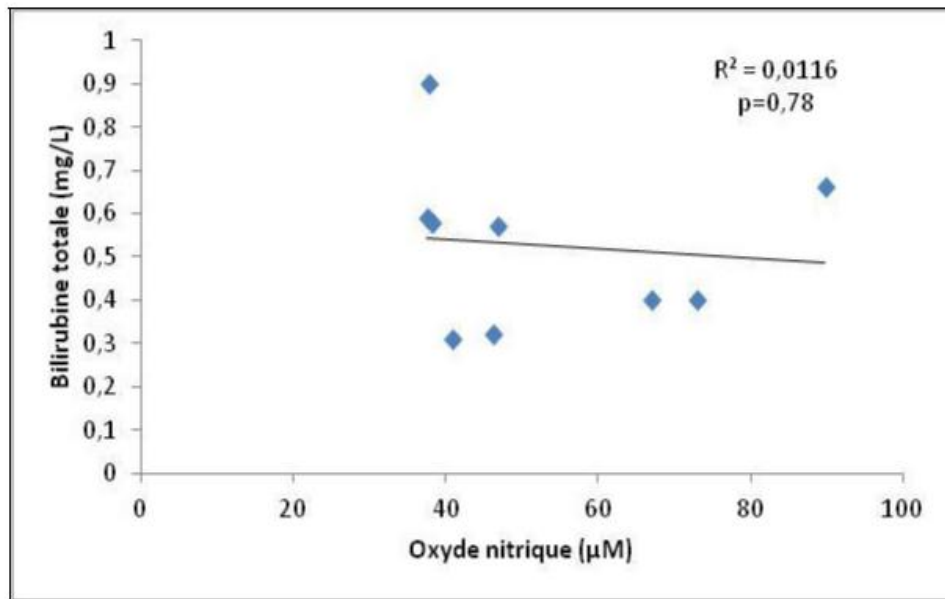


Figure 22 : Corrélation entre la bilirubine totale et le NO

Cependant, la corrélation entre la ferritine et l'oxyde nitrique chez les patients atteints de SGS a montré des résultats significativement élevés ($p=0,0103$) (**Figure 23**). A partir de nos résultats nous suggérons l'existence d'une relation proportionnelle entre ces deux paramètres.

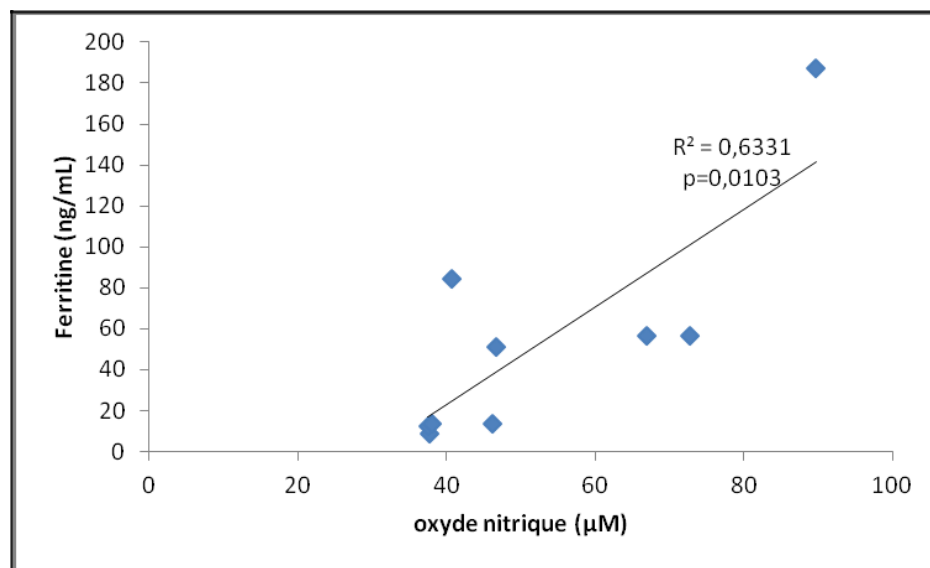


Figure 23 : Corrélation entre la ferritine et le NO

Chapitre 3 : Résultats et discussion

Le NO est synthétisé à partir d'une molécule de L-arginine, en présence de co-substrats tels que l'oxygène (O₂) et le nicotinamide dinucléotide phosphate (NADPH), dans une réaction d'oxydation séquentielle. Cette réaction est catalysée par les synthases du NO (NOS) en présence de cofacteurs tels que la flavine (FAD), la flavine mononucléotide (FMN) et la tétrahydrobioptérine (BH₄) (**Báez, 2015**).

Trois isoformes de la NO synthase ont été identifiées: la NOS neuronale (nNOS ou NOS-1), la NOS inductible (iNOS ou NOS-2) et la NOS endothéliale (eNOS ou NOS-3) (**Knowles & Moncada, 1994 ; Alderton et al., 2001**). La NOS2 produit des quantités beaucoup plus grandes de NO comparées aux deux autres isoformes. (**Shikha et al., 2019**)

L'HO est considérée comme une voie originale, à la fois catabolique (dégradation de l'hème) et anabolique, puisqu'elle produit des molécules bioactives douées de multiples effets physiologiques. L'hème oxygénase (HO) est une enzyme qui catalyse en collaboration avec Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate (NADPH) l'hème en biliverdine (BV) conduisant à la libération de fer et du CO (**Sigala et al., 2016 ; Schipper, 2017**).

Il existe trois isoformes de l'HO: Une isoforme inductible HO-1 et deux isoformes constitutives, HO-2 et HO-3 (**Sikorski & Hock, 2004**). Contrairement aux deux autres isoformes constitutivement exprimées, l'HO-1 est induite par différents stimuli, comme les agents du stress oxydatif, les cytokines pro-inflammatoires (**Tardif, 2010**). L'expression de l'HO induite dans nombre de situations pathologiques a montré un effet protecteur indépendant de son rôle dans la dégradation de l'hème (**Lee et al., 2000**).

Lors de l'activation de la NOS2 par différents stimuli, elle produit de grandes quantités de NO. Le NO va induire l'activation de l'hème oxygénase 1. Cette dernière dégrade l'hème qui entre dans la composition de nombreuses molécules (hémoprotéine comme l'hémoglobine, la myoglobine, diverses enzymes comme la NO synthase, la guanylate cyclase), et libère du fer qui est stocké en ferritine. Le taux de la ferritine est donc proportionnel à la quantité du NO produite.

Chapitre 3 : Résultats et discussion

La NOS 2 activée déclenche une production soutenue de NO qui se maintient jusqu'à ce que l'enzyme soit dégradée (**Mac Micking et al., 1996**). La réaction de M-nitrosylation se produit lorsque le NO interagit avec les métaux de transition tels que le fer. Cette réaction mène à la formation de complexes métal-nitrosyl (M-NO), au niveau de métallo enzymes telles que les hémoprotéines. Les complexes ainsi formés permettent, entre autres, l'activation de la guanylate cyclase soluble (GCs), enzyme responsable d'une grande partie des effets du NO. Dès lors, le NO se fixe directement sur l'hème de la région amino-terminale de la (GCs), rompant le lien fer-histidine et permettant ainsi la modification de l'enzyme et son activation. La GCs activée catalyse la synthèse du guanosine monophosphate cyclique (GMPc) à partir de la guanosine triphosphate (GTP) (**Friebe & Koesling, 2003 ; Russwurm & Koesling, 2004**). L'augmentation de la concentration intracellulaire de ce second messenger active une série de protéines kinases, qui à leur tour vont déclencher une cascade de phosphorylation de protéines contrôlant plusieurs fonctions physiologiques associées au NO, dont notamment la contractilité des cellules musculaires lisses (**Munzel et al., 2003**). L'interaction entre l'HO et les hémoprotéines représente sans doute un nouveau mécanisme d'action de l'HO, mais qui n'a pas été exploré jusque là (**Almolki, 2007**).

Chapitre 3 : Résultats et discussion

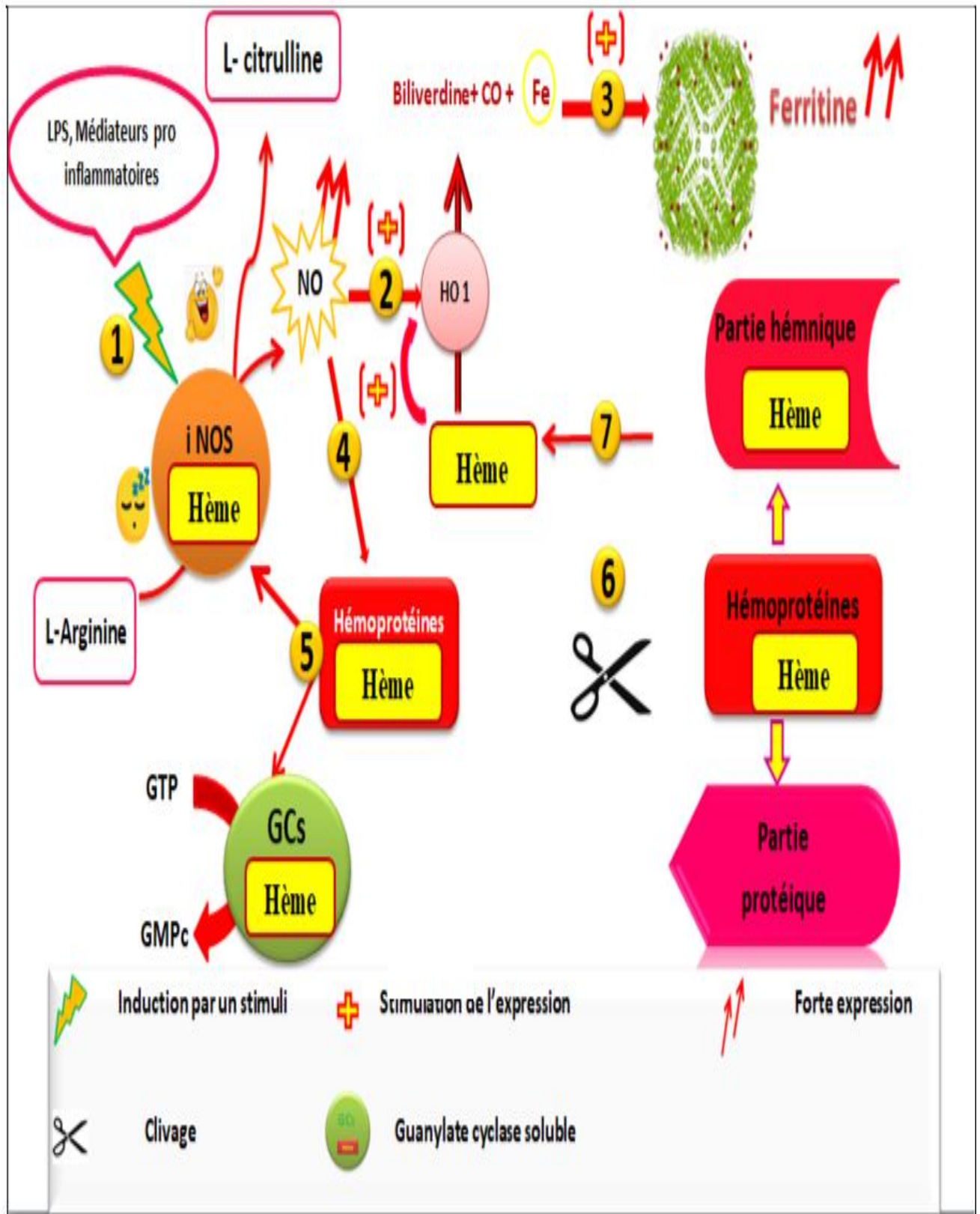


Figure 24 : Schéma récapitulatif de la corrélation entre la voie de l'HO et de la NOS

Conclusion et perspectives

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une épithélite auto-immune chronique de cause inconnue qui touche essentiellement les femmes. Elle est caractérisée par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines, surtout salivaires et lacrymales, ceci aboutissant à l'apparition de xérostomie et/ou xérophtalmie. D'autres organes peuvent être touchés par la pathologie, ce qui en fait une véritable maladie systémique.

Nos résultats montrent une nette prédominance féminine essentiellement en phases de péri-ménopause et ménopause ainsi qu'une présence du syndrome sec oculaire et buccal chez tous nos patients. Les résultats des dosages sériques ont révélé une expression normale de l'HO, reflétée par des différences non significatives des taux de bilirubine et de ferritine entre les sujets patients et témoins. Nous avons de plus noté une forte production du monoxyde d'azote, reflétant une forte expression de la NOS2.

En perspective, nous proposons :

- D'élargir l'échantillonnage des patients ainsi que de la population témoin afin d'appuyer nos résultats quant à l'implication de la bilirubine, de la ferritine ainsi que du NO dans le SGS, et l'évaluation de l'activité de l'HO et de la NOS2.
- Explorer l'implication de la bilirubine, de la ferritine ainsi que du NO dans d'autres pathologies à caractère auto-immun.

Annexe I : les critères de gravité de la sécheresse

1. Les médicaments

- Les neuroleptiques (benzodiazépines)
- Les antidépresseurs : IMAO (inhibiteurs de monoamine oxydase), tricycliques
- Les antihistaminiques
- L'alpha et bêta bloquants
- Les antiparkinsoniens
- Les opiacés
- Les inhibiteurs calciques
- L'atropine (antispasmodique qui bloque la stimulation aux réponses cholinergiques)

2. Antécédents de radiothérapie

3. Vieillesse

4. Tabac

5. Etat anxio-dépressif

6. Sarcoïdose (maladie inflammatoire systémique qui touche préférentiellement les poumons)

7. Le vent

8. Longue exposition à la télévision ou PC.

Annexe II : Critères du diagnostic du syndrome de Gougerot Sjögren selon groupe de consensus américano-européen (Vitali et al., 2002).

I – Symptômes oculaires

Au moins un des trois critères suivants :

- sensation quotidienne, persistante et gênante des yeux secs depuis plus de 3 mois
- sensation fréquente de « sable dans les yeux »
- utilisation de larmes artificielles plus de « 3 fois/jour »

II – Symptômes buccaux

Au moins un des trois critères suivants :

- sensation quotidienne de bouche sèche depuis plus de 3 mois
- à l'âge adulte, glandes salivaires enflées de manière répétée ou persistante
- consommation fréquente de liquides pour avaler les aliments secs

III – Signes cliniques ophtalmologiques

Au moins un des deux tests suivants positif :

- test de Schirmer $\leq 5/5$ minutes
- score de van Bijsterveld ≥ 4 .

IV – Atteintes des glandes salivaires

Au moins un des trois tests suivants positif :

- scintigraphie salivaire
- sialographie parotidienne
- flux salivaire sans stimulation $< 1,5$ ml/15 minutes

V – Histopathologie

Sialadénite de score > 1 sur biopsie(s) des glandes salivaires accessoires (foyer : > 50 cellules mononuclées agglomérées ; focus score = nombre de foyers sur 4 mm^2 de tissu glandulaire)

VI – Auto-anticorps

- anti-Ro (SS-A)
- anti-La (SS-B)

Critères d'exclusion

- ✓ Antécédent d'irradiation cervicale
- ✓ Infection par le VIH ou le VHC
- ✓ Lymphome préexistant
- ✓ Sarcoidose
- ✓ Réaction du greffon contre l'hôte
- ✓ Utilisation de médicaments anticholinergiques (après une période dépassant 4 fois la demi-vie).

Annexe III :

- **Démarche de l'étude :**

L'étude a été menée en incluant deux étapes :

Etape 1 : Recrutement des patients déjà diagnostiqués pour le SGS :

La sélection des patients diagnostiqués pour le SGS s'est faite avec le recueil des renseignements cliniques au moment de la consultation médicale selon un questionnaire établi pour les besoins de l'étude (**Annexe IV**). Tous les patients sélectionnés répondaient aux critères de **Vitali et al., de 2002**.

Etape 2 : Réalisation du Bilan biologique :

Pour chacun des patients un prélèvement sanguin a été réalisé sur deux tubes, un prélèvement effectué sur tube sec et un second sur tube hépariné.

Le bilan biologique a pour but l'évaluation l'activité de l'hème oxygénase, et ce à travers le dosage des paramètres suivant : la bilirubine totale, directe, et indirecte, ainsi que la ferritine. L'activité de la NO synthase a également été évaluée à travers le dosage du monoxyde d'azote (NO). Un bilan vitaminique a enfin été entrepris pour les Vitamines B9 et B12.

- **Liste du matériel non biologique et des automates de laboratoire :**



Tubes de prélèvements

- **Tube sec :** Ce tube ne contient aucun anti coagulant, le sang va donc pouvoir coaguler dans le tube (effet recherché). Il contient seulement un activateur de la coagulation (microparticules de silice). Après centrifugation, nous obtiendrons donc du sérum. Ce tube servira pour plusieurs analyses notamment en biochimie et en auto-immunité,
- **Tube hépariné :** Contient de l'héparinate de lithium. L'héparine est un anticoagulant naturel présent dans le corps, les sels de lithium et de sodium de l'héparine garantissent une inactivation complète de la coagulation sanguine et ne modifient pas les paramètres testés. Ce tube servira pour produire du plasma pour les tests biochimiques

- **Tubes échantillon destinés à l'analyseur** : Ce sont des tubes spécifiques à l'automate utilisé pour effectuer nos dosages, destinés à être placés dans un disque à échantillon qui possède 30 emplacements.

✓

Consommable :

- Matériels de prélèvement : épicroaniennes, coton, sparadraps, garrot.
- Tubes de prélèvement
- Portoirs de tubes
- Micropipettes
- Embouts
- Les gants
- Godets
- Racks

Cobas integra 400 plus	
Cobas e 411	
Centrifugeuse de paillasse ROTOFIX 32 A	
Rack	

Annexe IV : Connectivites et maladies auto-immunes associées au syndrome de Gougerot-Sjögren.



Connectivites

- Polyarthrite rhumatoïde
- Lupus érythémateux disséminé (avec anti-SSA/Ro)
- Sclérodermie
- Dermatomyosite (rare)



Maladies auto-immunes

- Cirrhose biliaire primitive
- Hépatites chroniques actives
- Anémie de Biermer
- Purpura thrombopénique et anémie hémolytique auto-immune (rare)

Annexe V : Score de Chisholm.

Score de Chisholm	
Grade 0	Absence d'infiltrat
Grade 1	Discret infiltrat inflammatoire
Grade 2	Infiltrat modéré ou inférieur à un focus
Grade 3	Un focus (>50 L)/4mm ²
Grade 4	Plus de 2 foci /4mm ²

Annexe VI : Valeurs normales de la ferritine, bilirubine, vitamine B9, vitamine B12, monoxyde d'azote selon le laboratoire d'hématologie de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé En Lutte Contre le Cancer à l'hôpital Frantz Fanon de Blida.

Examen	Normes
Bilirubine totale	0.00 – 12.00 mg/L
Bilirubine indirecte	0.00 – 12.00
Bilirubine directe	0.00 – 3.00 mg/L
Ferritine	13 – 400 ng/ml
Vitamine B9	4.2– 19.9 ng/ml
Vitamine B12	240 –900 pg/ml
Monoxyde d'azote (NO)	17 –24 µM

Annexe VII: Questionnaire

N° :

Date :

Nom : Prénom :

Date de naissance :

N° de téléphone :

➤ Antécédents personnels :

1)- Ménopause : Age :

2)- Fumeur : Oui Nombre de paquets

: Non

3)- autres :

➤ Antécédents familiaux d'autres maladies auto immunes

➤ Age de début de la maladie

➤ Age au moment du diagnostic

➤ Diagnostic établi :

Le SGS a souvent un large spectre de manifestations, Ce qui rend le diagnostic de la maladie difficile et souvent tardif (10 ans entre le début des premiers symptômes et l'établissement du diagnostic final)

Données cliniques :

- xérophtalmie et xérostomie Oui Non
- test de Schirmer Positif Négatif
- hypertrophie parotidienne bilatérale récidivante Oui Non
- biopsie des glandes salivaires Grade 3 Grade 4
- scintigraphie des glandes salivaires Normal Anormal
- manifestations extra glandulaires Oui Non
- L'atteinte articulaire (plus fréquente) Oui Non

Type : Arthralgies de type inflammatoire Oui Non

Polyarthrite symétrique non destructive Oui Non

- manifestations neuropsychiatriques Oui Non

Type : Atteintes du système nerveux périphérique

soit *polyneuropathie axonale sensitive Oui Non

*mono neuropathie multiple sensitivomotrice sévère des nerfs médians et sciatiques

poplites externes

Oui

Non

- Atteinte du système nerveux central Oui Non
- L'atteinte pulmonaire Oui Non
- L'atteinte rénale Oui Non
- purpura vasculaire Oui Non
- vascularite leucocytoclasique (biopsie cutanée) Oui Non
- phénomène de Raynaud Oui Non

- adénopathies cervicales Oui Non
- **Type du syndrome de Gougerot Sjogren :**

Primaire :

- Existence d'une sécheresse buccale et oculaire ;
- Présence d'un infiltrat lymphocytaire sur une biopsie des glandes salivaires ;
- Présence d'auto-anticorps anti-SSA ou anti-SSB.

Secondaire :

- Présence d'une autre connectivite ;
- Existence d'une sécheresse oculaire ou buccale ;
- Présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB n'est pas nécessaire au diagnostic de SGS secondaire.

- **Plusieurs symptômes généraux apparaissent :**

Dépression et fatigue continue, fièvre, Purpura, Ganglions, douleurs musculaires, douleurs articulaires (arthralgies ou arthrites), neuropathie, vascularite cérébrale, pneumopathie interstitielle ...etc

- **Quelques anomalies biologiques :**

- Hypergammaglobulinémie polyclonale, Oui Non
- VS augmentée Oui Non
- CRP normale Oui Non
- Présence des : Anti-noyaux, Anti-SSA, Anti-SSB Oui Non
- Anémie Oui Non
- Leucopénie Oui Non

- **Questionnaire établi par le médecin :**

A. En ce qui concerne les symptômes oculaires :

1. Avez-vous ressenti une sensation d'oeil sec quotidienne gênante depuis plus de (3) mois ?
2. Avez-vous fréquemment l'impression d'avoir du sable dans les yeux ?
3. Utilisez-vous des larmes artificielles plus de (3) fois par jours ?

B. En ce qui concerne les symptômes buccaux :

1. Avez-vous, quotidiennement, la sensation d'avoir la bouche sèche depuis plus de (3) mois ?
2. Avez-vous des épisodes permanents de gonflement des parotides ?
3. Etes-vous obligé de boire fréquemment des liquides pour aider à avaler les aliments secs ?



Manifestations clinique :

- Syndrome sec occulo-buccal
- Atteintes neurologiques
- Vascularite

- Arthralgies
- Purpura
- Parenchymal-organinvolvement (rein, foie, estomac)
- Phénomène de Raynaud
- Lymphome

➤ **Traitement :** OuiNon

- Type du traitement :

- Dose du traitement :

- Durée du traitement :

➤ **Paramètres biologiques :**

- 1) - CRP 2) - IgG
- 3) - IgA 4) - IgM
- 5)-FR 6) - FAN
- 7) - Ac anti SSA Ro-60kDa Ro-52kDa
- 8) - Ac anti SSB 9) – EPP

➤ **Grade selon Chisholm :**

Grade 3 Grade 4

Références bibliographiques

A

- Aeby, M., Maurer, B., & Distler, O. (2017). Le syndrome de Sjögren primaire :une maladie systémique: partie 2. *REVUE MIG*, 17(48), 1063-1066.
- Aeby, M., Maurer, B., & Distler, O. (2017). Le syndrome de Sjögren primaire,une maladie systémique: partie 1. (S. MEDICAL, Éd.) *Revue MIG*, 47(17), 1027-1038.
- Ait Idir, E. m. (2014). Les atteintes neurologiques par carence en vitamine B12. *Thèse de doctorat*.
- Aktan, F. (2004). iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. *Life and Science*, 75, 639-653.
- Alamanos, Y., Tsifetaki, N., Voulgari, P., Venetsanopoulou, A., Siozos, C., & Drosos, A. (2006). Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece. *45(2)*, 197-191.
- Alderton, W., Cooper, C., & Knowles, R. (2001). Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Journale de biochimie*, 357, 593-615.
- Almolki, A. (2007). Physiologie et physiopathologie de l'hème oxygénase 1: implication dans la modulation de la contractilité et prolifération du muscle lisse bronchique et de la sécrétion de mucus dans les maladies obstructives bronchiques. *Thèse de doctorat*. Paris.
- Andonopoulos, A., Christodoulou, J., Ballas, C., Bounas, A., & Alexopoulos, D. (1998). Autonomic cardiovascular neuropathy in Sjögren's syndrome. *J. Rheumatol*, 25(12), 2385-2388.
- Andrès, E., Fédérici, L., & Sibilia, J. (2006). Myelopathy in Sjögren's Syndrome. *Drugs*, 66(5), 729-729.
- Angelotti, M.-L., Lazzeri, E., & Romagnani, P. (2019). Localization of Injury and Repair Pathways. In *Critical Care Nephrology*. 173-178.

Arakaki, R., Ishimaru, N., & Hayashi, Y. (2010). Immunotherapeutic targets in estrogendeficiency-dependent Sjögren's syndrome-related manifestations. *Immuno-therapy*, 339–346.

B

Báez, C. C. (2015). rôle de la synthase inductible du monoxyde d'azote dans les maladies proinflammatoires et la résistance à l'insuline associée à l'obésité. *Doctorat en Physiologie-Endocrinologie*. université Laval, Québec, Canada.

Bai, T., & Bramley, A. (1993). Effect of an inhibitor of nitric oxide synthase on neural relaxation of human bronchi. *American Journal of Physiology*, 264, 425-430.

Barendregt, P. J., Visser, M. R., Smets, E. M., Tulen, J. H., Meiracker, A. H., Boomsma, F., et al. (1998). Fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, 57, 291–295 .

Benasr, F., Jaziri, L., Rouached, T., Sami, K., Ben Abdelghani, T., & Abdallah, B. (2016). Manifestation extraglandulaires du syndrome de gougerot sjogren à propos de 95 patients. *La Revue de médecine interne*, A89–A200.

Berlin, C., Moroni, C., Caillat-Vigneron, N., & al, e. (1999). Central nervous system involvement in Sjogren's syndrome : evidence from neuropsychological testing and HMPAO-SPECT. *Ann. Méd. Interne*, 150(8), 598-604.

Berra, A., Sterin-Borda, L., Bacman, S., & Borda, E. (2002). Role of salivary IgA in the pathogenesis of Sjogren syndrome. *J Clin Immuno*, 49 - 57.

Biomnis. (2019). Consulté le Avril 21, 2019, sur <https://www.eurofins-biomnis.com>

Bogdan, C., Rollinghoff, M., & Diefenbach, A. (2000). The role of nitric oxide in innate immunity. *Immunological Reviews*, 173, 17-26.

Boisramé, S., Remaud, M., & Pers, J.-O. (2016). Conduite à tenir devant une sécheresse buccale.

Bomzon, A., Gali, D., Better, O., & Blondis, L. (1985). Reversible suppression of the vascular contractile response in rats with obstructive jaundice. *J Lab Clin Med*, *105*, 568-572.

Bordron, A. (2018). *La Revue de médecine interne*, *39*, 346-351.

Bordron, A., Charras, C., Le Dantec, Y., & Renaudineau. (2018). Épigénome et syndrome de Gougerot-Sjögren. *revue de medecine interne*.

Borir, R., & Crestani, B. (2014). Manifestations respiratoires du syndrome de Gougerot-Sjogren.

Bousquet, E., Ecoiffier, M., & Tubery, M. (1997). Manifestations systémiques du Syndrome de Gougerot Sjögren. *La presse medicale*, *26*, 995-1000.

Brito-Zeron, P., Baldini, C., Bootsma, H., Bowman, S., Jonsson, R., Mariette, X., et al. (2016). Sjogren syndrom. *Nat Rev Dis Primers*, *16047*(2).

Brunel, A. (2012). Etude du mécanisme d'activation de l'oxygène par les NO-Synthases. *these de doctorat*. Université Paris Sud - XI Sciences agricoles., Paris.

Bryan, N. (2015). Nitric oxide enhancement strategies. *Future Science OA*, *1*(1).

C

Cain, H., Noble, P., & Matthay, R. (1998). Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Clin Chest Med*, *687-99*.

Calabrese, V., Mancuso, C., Calvani, M., Rizzarelli, E., Butterfield, D., & Stella, A. (2007). Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*, 766-75.

- Capaldo, C., Carvajal Alegria, G., Cornec, D., Jousse-Joulin, S., Devauchelle-Pensec, V., & Renaudineau, Y. (2016). The active immunological profile in patients with primary Sjögren's syndrome is restricted to typically encountered autoantibodies. *ClinExp Rheumatol*, 722(34).
- Caste, C. (2016). LES THERAPEUTHIQUES DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN. *these de doctorat*.
- Castellanos-Sinco, H., et al (2015). Megaloblastic anaemia: Folic acid and vitamin B12 metabolism. *Revista Médica Del Hospital General De México*, 78(3), 135–143.
- Charras, A. (2018). Altérations du méthylome au cours du Syndrome de Gougerot Sjögren. *thèse de doctorat*. Bretagne occidentale-Brest.
- Chevalier, X. (2002). *Les affections immunorhumatologiques : Le syndrome de Gougerot Sjögren* (éd. Masson).
- Chisholm, D., & Mason, D. (1968). Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol*, 656–60.
- Christodoulou, M., Kapsogeorgou, E., & Moutsopoulos, H. (2010). Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J. Autoimmun*, 34, 400-407.
- Cimmino, M., Salvarani, C., Macchioni, P., et al.(2000). Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 213–217.
- Clarke, R., et al.(2008). Folate and vitamin B12 status in relation to cognitive impairment and anaemia in the setting of voluntary fortification in the UK. *The British journal of nutrition*, 100(5), 1054–1059.
- Colpaert, E., & Lefebvre, R. (2003). Influence of bilirubin and other antioxidants on symptoms during jaundice: a possible beneficial role of bilirubin. *Tohok J Exp Med*, 199, 199-196.

Cornec, D., Pers, J., Devauchelle-Pensec, V., Jousse-Joulin, S., Varache, S., Guellec, D., et al. (2012).
Syndrome de Sjögren primitif. *EMC*, 7(2).

D

Daniels, T., & Fox, P. (1992). Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am*, 571-589.

Daniels, T., Silverman, J., Michalski, J., Greenspan, J., Sylvester, R., & Talal, N. (1975). The oral component of Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 39, 875-885.

Datta, P., Gross, E., & Lianos, E. (2002). Interaction between inducible nitric oxide synthase and heme oxygenase-1 in glomerulonephritis. *Kidney International*, 61, 847-850.

Davidson, B., Kelly, C., & Griffiths, I. (2000). Ten Year Follow up of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis*, 59, 709-712.

Davis, R., & DJ, N. (1988). Folic acid. *International Journal of Biochemistry*, 20, 133-139.

De Sèze, J. (2011). Les difficultés du diagnostic du SGS. *Ressources*, 11 pages.

De Seze, J., Ferriby, D., & Vermersch, P. (2010). Les manifestations neurologiques du syndrome de Gougerot-Sjögren. *La revue de médecine interne*, 31(1), 8-15.

Desprez, J. (2013). Purpura thrombotique thrombocytopénique associé au syndrome de. *these de doctorat*. Faculté de médecine, Lille, France.

Diallo, S., Niasse, M., Diaw, C., Diallo, R., & Diouf, C. (2016). Syndrome de Gougerot-Sjogren : étude préliminaire de 266 observations au Sénégal. *Revue du Rhumatisme*, 163-304.

Ding, J., Zhang, W., Haskett, S., Pellerin, A., Xu, S., Petersen, B., et al. (2016). BAFF over expression increases lymphocytic infiltration in Sjogren's target tissue, but only inefficiently promotes ectopic B-cell differentiation. *Clin Immunol*, 169, 69-79.

Doctissimo dictionnaire medicale.(2018).Dictionnaire medicale EN LING

<http://www.doctissimo.fr/sante/dictionnaire-medical>

E

Elhmmalli, K. m. (2017). Effets de la carence en vitamine B12 au niveau cérébral chez le modèle murin invalidé pour le gène CD320 : approche comportementale et mécanismes moléculaires de l'apprentissage hippocampo-dépendant. *thèse de doctorat*. Nancy.

Emond, M. (2017). Le rôle du pharmacien d'officine dans la supplémentation en acide folique en période périconceptionnelle. *Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie*. UNIVERSITE DE LORRAINE, LORRAINE.

Encyclopédie en ling Larouss. (2019). encyclopédie Larousse en ling. *appareil*

lacrymal.https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/appareil_lacrymal/14082

F

Fajnkuchen, F. (2002). Les manifestations oculaires du syndrome de Gougerot Sjögren. *Médecine thérapeutique*, 8(5), 257-265.

Fauchais, A., Ouattara, B., Gondran, G., Lalloué, F., Petit, D., Ly, K., et al. (2010). Articular manifestations in primary Sjögren's syndrome:153 clinical significance and prognosis of 188 patients. *Rheumatology(Oxford)*, 1164-1172.

Fauci, A., Braunwald, E., Kasper, D., et al.(2008). Harrison's principles of internal medicine. *McGraw-Hill*, 2075-2083.

Ferro, F., et al.(2016). One year in review 2016: Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*, 34(2), 161–171.

Fox, R. (2005). Sjögren's syndrome. *Lancet*, 366, 321–331.

Fox, R., & Kang, H. (1992). Pathogenesis of sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Amer*, 18, 517-538.

Fox, R., Dixon, R., Guarrasi, V., & Krubel, S. (1996). Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine : a retrospective. *open-label study*, 31-36.

Friebe, A., & Koesling, D. (2003). Regulation of nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase. *Circ Res*, 96-105.

Fundeberg, H., Sttites, D., Caldewell, J., & Wells, J. (1986). Immunologie fondamentale et clinique. *Piccin Nuova Libreria*,.

Furchgott, R., & Vanhoutte, P. (1989). Endothelium-derived relaxing and contracting factors. 9(3), 2007-2018.

G

Gallay, C.-L., & Mirtain, S. (2016). Syndrome de Gougerot Sjögren et retentissement sur la vie professionnelle : étude qualitative menée au Centre Hospitalier Annecy Genevois. *these de doctorat* . Paris, France.

Garcia-Carrasco, M., Ramos-Casals, M., Rosas, J., Pallaré, L., Calvo- Alen, J., & Cervera, R. (2002). Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine*, 81, 270-280.

Gemignani, F., Marbini, A., & Pavesi, G. (1994). Peripheral neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57, 983–986.

Ghemrawi, R. I. (2013). La carence en vitamine B12 induit un stress du réticulum endoplasmique dû à une diminution de la déacétylase SIRT1 et une augmentation de l'acétylation de HSF1. *thèse do doctorat*. Lilles.

Godeau, P., Herson, S., & Piette, J. (2004). Traité de médecine. *médecine science*, 160-170.

Grochot-Przeczek, A., Dulak, J., & Jozkowicz, A. (2012). Haem oxygenase-1: non-canonical roles in physiology and pathology. *Clinical Science*, 93-103.

Grusse, J. (1993). *Les vitamines Données Biochimiques nutritionnelles et cliniques CEIV*.

Guern, V., & Mouthon, L. (2011). Syndrome de Gougerot-Sjögren et lymphomes : de laphysiopathologie au traitement. *Emprenium*.

Guilland, J.-C. (2009). *Encyclopédie des vitamines : du nutriment au médicament* (Vol. 1). France: TEC et DOC Lavoisier.

Guillevin, L., Le Guern, V., Mahr, A., & Mouthon, L. (2005). Classification, épidémiologie, pathogénie et diagnostic des vascularites systémiques . *Jhon Libbey Eurotext*, 11(2), 87-94.

H

Hachulla, E., Harton, P., & Labalette, P. (2006). Le syndrome de Gougerot Sjogrën.Détecter les maladies systémiques auto-immunes. *Masson*, 72-83.

Hadjri, S., Barbouch, S., Chermiti, M., Harzallah, A., Aouadia, R., & al, e. (2016). L'attente rénale au cours du syndrome de Sjogren primitif;étude comprative. *Néphrologie ry Thérapeutique*, 12(5), 376-377.

Hakkou, F., Chbicheb, S., & El Wad, W. (2010). Syndrome de Gougerot-Sjögren: manifestations buccales et prise en charge, Médecine Buccale Chirurgie Buccale. *medecine buccale et chirurgie buccale*, 17, 323-330.

Hall, C., & Garthwaite, J. (2009). What is the real physiological NO concentration in vivo? Nitric Oxide. *92-103*, 92-103.

Harton, P., & Fauchais, A. (2001). Le syndrome de Gougerot Sjögren primitif. *La Revue du Praticien*, 51, 159-164.

Hathairat, S., Junpeng, W., Christina, R., Josiane, S.-l., Dayong, W., Meydan, S. N., et al. (2016). High folic acid intake reduces natural killer cell cytotoxicity in aged mice.

Hatron, P. (2016). Syndrome de Gougerot-Sjögren. *EMC - Traité de Médecine Akos*, 11(2), 1-7.

Hulkkonen, J., Pertovaara, M., Antonen, J., Pasternack, A., & Hurme, M. (2001). Elevated interleukin-6 plasma levels are regulated by the promoter region polymorphism of the IL6 gene in primary Sjögren's syndrome and correlate with the clinical manifestations of the disease. *Rheumatology(Oxford)*, 656-661.

Humbert, P., & Dupond, J. L. (1988). Multiple autoimmune syndromes. *Annales de médecine interne*, 139(3), pp. 159-168.

I

Ioannidis, J., Vassiliou, V., & Moutsopoulos, H. (2002). Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*, 46, 741-747.

Ishikawa, K., Navab, M., Leitinger, N., Fogelman, A., & Lusis, A. (1997). Induction of heme oxygenase-1 inhibits the monocyte transmigration induced by mildly oxidized LDL. *J Clin Invest*, 1209-16.

Ishimaru, N., Arakaki, R., Yoshida, S., Yamada, A., Noji, S., & Hayashi, Y. (2008). Expression of the retinoblastoma protein RbAp48 in exocrine glands leads to Sjögren's syndrome-like autoimmune exocrinopathy. *J Exp Med*, 2915-2927.

Iyer, R., & Tomar, S. (2009). Folate: a functional food constituent. *Journal of food science*, 74, 114-122.

Jacques-Éric, G., & Xavier, M. (2007). Actualités sur la physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren. *Revue du Rhumatisme*, 74, 732-736.

Janes, C., Dickson, E., Okazaki, R., Bonde, S., McDonagh, A., & Riggs, B. (1995). Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice. *J Clin Invest.*, 2581-6.

Jaziri, F., Benasr, M., Rouached, L., Skouri, W., Sami, T., & Abdallah, T. (2016). Pneumopathie interstitielle dans le syndrome de Gougerot-Sjögren : caractéristiques cliniques et immunologiques. (f. d. Tunis, Éd.) *revue de médecine interne*, 37(1), A98.

Jean- Claude, G., & Bruno, L. (2009). *Encyclopédie des vitamines, Volume 1, 2, 3.*

Jonsson, R., Vogelsang, P., Volchenkov, R., Espinosa, A., Wahren-Herlenius, M., & Appel, S. (2011). The complexity of Sjögren's syndrome: novel aspects on pathogenesis. *Immunol.* 141, 1-9.

K

Kaplan, G., & Mariette, X. (2000). Syndrome de Gougerot sjogren. Dans M. Kahn, A. Peltier, O. Meyer, Piette, & Flammarion (Éd.), *Maladies et syndromes systémiques*. (pp. 533-573). Paris: Medecine-Science.

Kapsogeorgou, E., Christodoulou, M., Panagiotakos, D., Paikos, S., Tassidou, A., Tzioufas, A., et al. (2013). Minor salivary gland inflammatory lesions in Sjogren syn-drome: do they evolve? *J Rheumatol*, 1566-1571.

Kaur, H., Hughes, M., Green, C., Naughton, P., Foresti, R., & Motterlini, R. (2003). Interaction of bilirubin and biliverdin with reactive nitrogen species. *FEBS Lett*, 113-9.

Kawashima, A., Oda, Y., Yachie, A., Koizumi, S., & Nakanishi, I. (2002). Heme oxygenase-1 deficiency: the first autopsy case. *Hum Pathol.*, 125-30.

Kechida, M., Mateur, H., Arfa, S., Yaakoubi, S., Klii, R., & Hammami, S. (2016). Manifestations pulmonaires au cours du syndrome de Sjögren. (C. F.-B. Médecine interne et endocrinologie, Éd.) *La revue de médecine interne*, 37(1), A99.

Kerwin, J., Lancaster, J., & Feldman, P. (1995). Nitric oxide: a new paradigm for second messengers. *Journal of medicinal chemistry*, 38, 4343-4362.

Khammassi, N., Dorsaf, M., Kort, Y., Haykeli, A., & Ouaida, C. (2015). association gougerot sjogren syndrome and celiac disease. *The pan african medical journal*, 22, 3.

Knowles, R., & Moncada, S. (1994). Nitric oxide synthases in mammals. *Journal de biochimie*, 298(2), 249-258.

Konsta, O., Thabet, Y., Le Dantec, C., Brooks, W., Tzioufas, A., Pers, J.-O., et al. (2014). The contribution of epigenetics in Sjögren's Syndrome. *Front. Genet*, 71(5).

Konttinen, T., Plattsl, A., & Tuominen. (1997). Role of nitric oxide in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*, 875-883.

Kroncke, K., Kolb-Bachofen, V., Berschick, B., Burkart, V., & Kolb, H. (1991). Activated macrophages kill pancreatic syngeneic islet cells via arginine-dependent nitric oxide generation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 175(3), 752-758.

Kubes, P., Suzuki, M., & Granger, D. (1991). Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88, 4651-4655.

L

Laboratoire Pileje . (2018). Revue-sante. Consulté le 2019, sur pileje laboratoire.

Lee, J., Cole, T. B., Palmite, R. D., & Koh, J. Y. (2000). Accumulation of zinc in degenerating hippocampal neurons of ZnT3-null mice after seizures: evidence against synaptic vesicle origin. *Journal of Neuroscience*, 20 (11), 79.

Lewandowski, N. (2016). Apports d'une intervention orthophonique à la prise en charge d'un Syndrome de Gougerot-Sjögren. *these de doctorat*.

Liapi, A., Horisberger, A., François, S., & Ribi, C. (2016). Sjögren's syndrome: when to suspect and how to confirm ? *Revue medicale suisse*, 12, 698-702.

Libbey, J. (1998). *La pharmacologie clinique*. (J. L. EUROTEXT, Éd.)

Lockshin, M. (2002). Sex ratio and rheumatic disease. *Autoimmun Rev*, 3(1), 162-167.

Lucock, M. (2000). Folic Acid: Nutritional Biochemistry, Molecular Biology, and Role in Disease Processes. *Molecular Genetics and Metabolism*, 71, 121–138.

M

MacMicking, J., Xie, Q., & Nathan, C. (1996). Nitric oxide and macrophage function. *Annual review of immunology*, 15, pp. 323-350.

Mahcen, A., & Boudiar, C. (2015). Etude de quelques marqueurs tumoraux des cancers digestifs (pancréas, foie, voie biliaires) . *thèse de doctorat*.

Manoussakis, M., & Kapsogeorgou, E. (2010). The role of intrinsic epithelial activation in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *J. Autoimmun.*, 219-224.

Mariette, X. (2002). Traitements actuels et potentiels du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *Rev Rhum(69)*, 697-701.

Mariette, X. (2010). Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren. *Empremium*.

Martela, M., Jauberteaub, E., Vidala, A.-L., & Fauchaisa, B. (2014). Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *La Revue de médecine interne*, 35, 524–530.

Martelanca, M., Zibernab, L., Passamontib, S., & Frankoa, M. (2014). Direct determination of free bilirubin in serum at sub-nanomolar levels. *Analytica Chimica Acta(809)*, 174– 182.

Marx, R., & Stern, D. (2012). Oral and maxillofacial pathology : A rationale for diagnosis and treatment. *Quintessence Publishing Co*, 524-528.

- Mathias, A., Britta, M., & Oliver, D. (2017). Le syndrome de Sjögren primaire, une maladie systémique: partie 1.
- Maury, C., Tornroth, T., & Teppo, A. (1985). Atrophic gastritis in Sjogren's syndrome. Morphologic, biochemical, and immunologic findings. *Arthritis Rheum* , 28, 388 - 394.
- Mebart, J. (2006). *Manuel pratique de nutrition: l'alimentation preventive et curative*. (D. B. UNIVERSITE, Éd.) De Boeck.
- Meunier, C. (2017). Le rôle des vitamines dans la santé orale de l'enfant. Nice, faculté de chirurgie dentaire de Nice.
- Miletich, I. (2010). Introduction to salivary glands: structure, function and embryonic development. *Frontiers of Oral Biology*, 14, 1-20.
- Milin, M., Cornec, D., Chastaing, M., Griner, V., Berrouguet, S., Nowak, E., et al. (2017). Le syndrome sec est associé à la fatigue, l'anxiété, la dépression et l'altération de la qualité de vie, de façon identique chez les patients atteints ou non de syndrome de Gougerot Sjogren primitif.
- Mimoun, K. (2017). Effets de la carence en vitamine B12 au niveau cérébral chez le modèle murin validé pour le gène CD 320: approche comportementale et mécanismes moléculaire de l'apprentissage hippocampo-dépendant. *Thèse de doctorat*. Sciences de la Vie et de la Santé.
- Mindell, E. (2010). *Le guide des vitamines et suppléments*. (M. Vivendi, Éd.) Montreal.
- Minetti, M., Mallozzi, C., Di Stasi, A., & Pietraforte, D. (1998). Bilirubin is an effective antioxidant of peroxynitrite- mediated protein oxidation in human blood plasma. *Arch Biochem Biophys*, 165-74.
- Miyawaki, S., Nishiyama, S., & Matoba, K. (1999). Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome. *Intern. Med* , 38(12), 938-943.

Moutsopoulos, H., & Kordosis, T. (1996). Sjögren's syndrome revisited : autoimmune epithelitis. *Brit J Rheumatol*, 33, 204-206.

Munzel, T., Feil, R., Mulsch, A., Lohmann, S., Hofmann, F., & Walter, U. (2003). Physiology and pathophysiology of vascular signaling controlled by guanosine 3',5'-cyclic monophosphate-dependent protein kinase. *Circulation*, 2172-83.

N

Nakamura, H., & Kawakami, A. (2016). What is the evidence for Sjogren's syndrome being triggered by viral infection? Subplot: infections that cause clinical features of Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*, 28(4), 390–7.

Nicolas, X., Ansart, S., Le Berre, R., & L Penneç, Y. (2004). Syndrome de Gougerot Sjogren primitif: problèmes diagnostiques et thérapeutiques. *John Libbey Eurotext*, 10(5).

Nocturne, G., et al. (2016). Use of Biologics in Sjogren's Syndrome. *RheumDis Clin North Am*, 42(3), 407–417.

Nocturne, G., & Mariette, X. (2018). Du syndrome de Gougerot Sjögren aux lymphomes.

O

Oughazzou, I. (2016). Auto-anticorps et syndrome de gougerot sjogren. *auto-anticorps et syndrome de gougerot sjogren : expérience du CHU de Marrakech*. Marrakeche, Faculté de medecine et de pharmacie.

P

Papo, T. (2008). Syndrome sec. *EMC*, 1020(1), 1-3.

Parienté, R. (2004). Nitric oxide. *EMC-Pneumologie* , 37-39.

Pérez, P., Kwon, Y.-J., Alliende, C., Leyton, L., Aguilera, S., Molina, C., et al. (2005). Increased acinar damage of salivary glands of patients with Sjögren's syndrome is paralleled by simultaneous

imbalance of matrix metalloproteinase 3 /tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and matrix metalloproteinase 9. *Arthritis Rheum*, 52, 2751-2670.

Pflugfelder, S., Jones D, J., Afonso, A., & Monroy, D. (1999). Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *CurrEyeRes*, 19, 201–211.

Porola, P., Laine, M., Virkki, L., Poduval, P., & Kontinen, Y. (2007). The influence of sex steroids on Sjögren's syndrome. *Ann NY Acad Sci* , 426-432.

Poss, K., & Tonegawa, S. (1997). Heme oxygenase 1 is required for mammalian iron reutilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 10919-10924.

R

Radomski, M., Rees, D., Dutra, A., & Moncada, S. (1992). S-nitroso-glutathione inhibits platelet activation in vitro and in vivo. *Journal de pharmacologie*, 107, 745-749.

Ramos-Casals, M., et al.(2015). Characterization of systemic disease in primary Sjogren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford)*., 254(12), 2230–8.

Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Sisó-Almirall, A., & Bosch, X. (2012). Primary Sjogren syndrome. *BMJ*, 344-3821.

Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Solans, R., Camps, M., Casanovas, A., Sopena, B., et al. (2014). systemic involvement in primary Sjogren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index:analysis of 921 Spanish patients. *Rheumatology*, 53, 321-331.

- Ramos-Casals, M., Solans, R., Rosas, J., Camps, M., Gil, A., Del Pino-Montes, J., et al. (2008). Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*, 87(4), 210-219.
- Ren, H., Leib, S. L., Ferriero, D. M., Tauber, M. G., & Christen, S. (2007). Induction of haem oxygenase-1 causes cortical non-haem iron increase in experimental pneumococcal meningitis: evidence that concomitant ferritin up-regulation prevents iron-induced oxidative damage. *J neurochem*.
- Reveille, J., & Arnett, F. (1992). The immunogenetics of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*, 539-50.
- Rhodus, N. L. (1999). Sjögren's syndrome. *Quintessence Int*, 30(10), 689-699.
- Rischmueller, M., Tieu, J., & Lester, S. (2016). Primary Sjogren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 30(1), 189-220.
- Roguedas, A., Youinou, P., Lemasson, G., Pennec, Y., & Misery, L. (2006). Primary Sjögren's syndrome: a dermatological approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 20(3), 243-247.
- Rossie, P., Bart, F., & Spertini, V. (2012). Syndrome de Sjögren: enfin une nouvelle approche de traitement. *Rev Med Suisse*(8), 843-847.
- Rossier, V., Bart, P., & Spertini, F. (2012). Syndrome de Sjögren : enfin une nouvelle approche de traitemen. *Rev Med Suisse*, 8.
- Rouso, E., Noel, E., Brogard, J. M., Blicklé, J. F., & Andrès, E. (2005). Paralysie faciale récidivante, syndrome de Gougerot-Sjögren primitif et carence en vitamine B12. *La Presse Médicale*, 34(2), 107-108.
- Russwurm, M., & Koesling, D. (2004). NO activation of guanylyl cyclase. *EMBO J*, 4443-50.

S

- Sailler, L., Madaule, L., Astudilloa, C., Carelc, G., Pugneta, O., & Miliottoa, P. (2007). Neuropathie thoracique douloureuse isolée : première description au cours d'une maladie de Gougerot. *La Revue de médecine interne*, 28, 191–193.
- Sandhya, P., Kurien, B., Danda, D., & Scofield, R. (2017). Update on Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Curr. Rheumatol. Rev*, 13, 5-22.
- Sanhadji, K. (2015). Les maladies auto-immunes ou l'auto-destruction de l'organisme. (L. S. d'Algérie, Éd.) *journal Le Soir d'Algérie*.
- Saraux, A., Pers, J., & Devauchelle-Pensec, V. (2016). Treatment of primary Sjogren syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(8), 456–71.
- Sauvezie, B., Tournade, A., Chamard, C., & Dubort, J. (2001). Syndrome de Gougerot Sjögren secondaires. *Rev Prat*, 51, 171-176.
- Schiffman, R. M., Walt, J. G., Jacobsen, G., Doyle, J. J., Lebovics, G., & Sumner, W. (2003). Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology*, 110(7), 1412-1419.
- Schipper, H. (2017). Iron Deposition in Brain Aging and Diseases. *Elsevier*.
- Seixas, E., Gozzelino, R., Chora, A., Ferreira, A., Silva, G., Larsen, R., et al. (2009). Heme oxygenase-1 affords protection against noncerebral forms of severe malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 15837-42.
- Shikha, Y., Taru, V., Sanmoy, P., & Dipankar, N. (2019). Understanding the Roles of Nitric Oxide During Sepsis, an Inflammatory Disorder. *Elsevier*, 243-276.
- Sigala, P. A., Morante, K., Kouhei, T., Caaveiro, J. M., & Daniel E, G. (2016). In-Cell Enzymology to Probe His-Heme Ligation in Heme Oxygenase Catalysis.

Sikorski, E., & Hock, T. (2004). Localization of Injury and Repair Pathway.

Skopouli, F., & Moutsopoulos, H. (1994). Autoimmune epitheliitis: Sjögren's syndrome. *Clin. Exp.Rheumatol*, 11:S9-11.

Souccar, T., & Curtay, J. P. (1998). *Le nouveau guide des vitamines*.

Stocker, R., Yamamoto, Y., Glazer, A., & Ames, B. (1987). Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*(235), 1043-1046.

Sullivan D, N., Wickam L, A., Rocha E, M., & al, e. (1999). Androgens and dry eye in Sjögren's Syndrome. *Ann. N. Y Acad. Sei*, 876 , 312-324.

Sullivan, D., Sullivan, B., Evans, J., Schirra, F., Yamagami, H., Liu, M., et al. (2002). Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci*, 996, 211-222.

T

Tadie, J.-M. (2010). Role clinico-biologique du monoxyde d'azote produit par les voies aeriennes. *Thèse de doctorat en medecine*. paris.

Taiym, S., Haghghat, N., & Al-Hashimi, I. (2004). A comparaison of the hormone levels in patients with Sjögren's syndrome and healthy controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endo*, 579-583.

Takahashi-Iñiguez, T., et al. (2012). Role of vitamin B12 on methylmalonyl-CoA mutase activity. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, 13(6), 423–437.

Takamiya, R., Murakami, M., Kajimura, M., Goda, N., Makino, N., Takamiya, Y., et al. (2002). Stabilization of mast cells by heme oxygenase-1: an anti-inflammatory role. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.

- Tamura, J., Kubota, K., Murakami, H., Sawamura, M., Matsushima, T., Tamura, T., et al. (1999). Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clinical and experimental immunology*, 116(1), 28-32.
- Tandon, M., Perez, P., Burbelo, P., Calkins, C., & Alevizos, I. (2017). Laser microdissection coupled with RNA-seq reveal cell-type and disease-specific markers in the salivary gland of Sjögren's syndrome patients. *Clin. Exp. Rheumatol*, 777-785.
- Tardif, V. (2010). Rôle de l'hème-oxygénase et du monoxyde de carbone dans le potentiel tolérogène des cellules dendritiques . *thèse de doctorat*.
- Theander, E., Henriksson, G., Ljungberg, O., Mandl, T., Manthorpe, R., & Jacobsson, L. (2006). Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome:a cohort study on carence incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis*, 65, 796-803.
- Tincani, A., Andreoli, L., Cavazzana, I., Doria, A., Favero, M., Fenini, M., et al. (2013). Novel aspects of Sjögren's syndrome. *BMC Med*, 11, 93.
- Tishler, M., Yaron, I., Shirazi, I., & Yaron, M. (2001). Clinical and immunological characteristics of elderly onset Sjögren's syndrome: a comparison with younger onset disease . *J Rheumatol*, 28(4), 795-797.
- Turcanu, V., Dhouib, M., & Poindron, P. (1998). Heme oxygenase inhibits nitric oxide synthase by degrading heme: a negative feedback regulation mechanism for nitric oxide production. *Transplant Proc*, 30, 4184-4185.
- Tzioufas, A., Kapsogeorgou, E., & Moutsopoulos, H. (2012). Pathogenesis of Sjögren's syndrome:what we know and what we should learn. *J Autoimmun*, 39, 4-8.

U

Urbanski, G., Mahieu, R., Lozac'h, P., Fontaine, C., Guérin, A., Omarjee, L., et al. (2014).

Caractéristiques de la fatigue au sein d'une population de syndromes de Sjögren.

V

Vaillant, L., & LeDû, S. (2006). Syndromede Gougerot-Sjögren. Dans D. Bessis, C. Francès, B. Guillot, J.

Guilhou, & Springer-Verlag (Éd.), *Dermatologie et Médecine : Manifestations*

dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées. (Vol. 1, pp. 8.1-8.9). France.

Vallois, E. (2018). Les syndromes secs : cas particulier du syndrome de Gougerot-Sjögren, iatrogénie et conseil à l'officine. *Thèse de doctorat*. Département PHARMACIE, Normandie.

Vile, G., & Tyrrell, R. (1993). Oxidative stress resulting from ultraviolet A irradiation of human skin fibroblasts leads to a heme oxygenase-dependent increase in ferritin. *J Biol Chem*, 14678-81.

Vivino, F., et al. (2016). New Treatment Guidelines for Sjogren's Disease. *Rheum Dis Clin North Am*, 42(3), 531–551.

W

Waterman, S., Gordon, T., & Rischmueller, M. (2000). Inhibitory effects of muscarinicreceptor autoantibodies on parasympathetic neurotransmission inSjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*, 43, 1647-1654.

Weinberg, J. (1998). Nitric oxide production and nitric oxide synthase type 2 expression by human mononuclear phagocytes. *Molecular Medicine*, 9(4), 557–91.

Wikipédia. (2018, mars 2). Oxyde nitrique synthase. (wikipédia, Éd.)

Y

Yachie, A., Niida, Y., Wada, T., Igarashi, N., Kaneda, H., Toma, T., et al. (1999). Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human heme oxygenase-1 deficiency. *J Clin Invest*, 129-35.

Yadav, S., Verma, T., Pathak, S., & Nandi, D. (2019). Understanding the Roles of Nitric Oxide During Sepsis, an Inflammatory Disorder. 243-276.

Yasser, M., El Miedany, I. A., Hossam, M., & El Baddini, M. (2004). L'hyperprolactinémie dans le syndrome de Gougerot-Sjögren est-elle une caractéristique d'un sous-groupe de patients ou fait-elle partie de la maladie ? *Revue du Rhumatisme*,

Yet, S. F., Perrella, M. A., Layne, M. D., Hsieh, C. M., Maemura, K., Kobzik, L., et al. (1999). Hypoxia induces severe right ventricular dilatation and infarction in heme oxygenase-1 null mice. *J Clin Inv.*

Yet, S.-F., Melo, L.-G., Layne, M.-D., & Perrella, M. (2002). Heme oxygenase 1 in regulation of inflammation and oxidative damage In *Methods in enzymology. Academic Press*, 353, 163-176.

Yunjiao, Y., Zhengfu, L., Li, W., & Fengchun, Z. (2013). 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*, 173-177.

Z

Zandbelt, M., Wentink, J., de Wilde, P., et al (2002). The synergistic value of focus score and IgA% score of sublabial gland biopsy for the accuracy of the diagnosis of Sjögren's syndrome: a ten-year comparison. *Rheumatol* , 41 , 819-823.

Zatz, R., & De Nucci, G. (1991). Effects of acute nitric oxide inhibition on rat glomerular microcirculation. 261, F360-F363.

Zhao, X., Tang, J., Wang, X., Yang, R., Zhang, X., Gu, Y., et al. (2015). YNL134C from *Saccharomyces cerevisiae* encodes a novel protein with aldehyde reductase activity for detoxification of furfural derived from lignocellulosic biomass. *Yeast*, 32(5), 409-422.

