

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE BLIDA -1-

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière Sciences Biologiques

Département de Biologie et Physiologie Cellulaire



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Option : **BIOCHIMIE**

Chef d'option : **Pr SAIDI F**

Sous l'intitulé :

***Dosage de quelques paramètres biochimiques en association
avec une étude immunohistochimique chez des patients
atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren***

Réalisé par :

M^{elle} LARBI Rebiha

&

M^{elle} AFROUNI Houria.

Soutenu le 12 juillet 2021

Devant le jury composé de :

M ^{me} ZEROUTI K.	Maitre assistante A	Université de Blida -1-	Présidente
M ^{me} RAHIM I.	Maitre de conférences B	Université de Blida -1-	Examinatrice
M ^{me} BENCHABANE S.	Maitre de conférences A	Université de Blida -1-	Promotrice
M ^r ZEGGANE A.	Médecin assistant praticien	CHU Isaad Hassani	Co-Promoteur
M ^{me} LYAZIDI N.	Maitre assistante MI	CHU Isaad Hassani	Invitée

Année universitaire: 2020/2021

Remerciements

*Avant tout chose, on tient à remercier **Dieu** le tout puissant, pour la force qui nous a donné, la patience et la santé pour terminer ce travail.*

*Au terme de ce modeste travail nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre promotrice Mme **BENCHABANE Sarah** pour sa disponibilité, son suivi, ses conseils et son énorme soutien tout au long de la période de ce projet.*

*Nous tenons à remercier notre Co-promoteur Mr **ZEGGANE Abdenour**, médecin assistant praticien au niveau du service d'anatomo-pathologie à l'hôpital Issad Hassani de Beni Messous pour le temps qu'il nous a consacré et pour sa compréhension.*

*Nos vifs remerciements à Mme **LYAZIDI Nabila** maitre assistante au niveau du service de Médecine interne à l'hôpital Issad Hassani de Beni Messous pour son aide, ses conseils, ses encouragements et sa disponibilité.*

*Nos sincères remerciements à Mme **ZEROUTI K.**, de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury, ainsi qu'à Mme **RAHIM I.**, pour avoir pris le temps d'examiner ce mémoire.*

*Nos chaleureux remerciements s'adressent également au chef de service d'anatomo-pathologie **Pr SLIMANI A.**, ainsi qu'au chef de service de Médecine interne **Pr AYOUB**, et au **Pr YALA**, chef de service de laboratoire de biochimie à l'hôpital Issad Hassani de Beni Messous.*

*Nous tenons à remercier aussi tous le personnel de laboratoire spécialement **Mme ZAHIA** pour son aide et sa patience.*

A tous nos enseignants pour la richesse et la rigueur de leurs enseignements tout au long de notre cursus au sein du département de biologie.

Enfin, nos remerciements à toute personne qui a participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce mémoire.



Dédicace :

Je dédie ce modeste travail :

À ma très chère et adorable mère: **ABADA SARIA.**

Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de ma reconnaissance, parce que je te dois ce que je suis. C'est avec ta présence et ton soutien, que j'ai dû surmonter des longues années d'étude. Je t'aime maman, plus que tout dans ce monde.

À la mémoire de mon très cher papa: **LARBI AHMED**

Je ne saurais exprimer mon grand chagrin en ton absence. J'aurai aimé que tu sois à mes coté ce jour. Que ce travail soit une prière pour le repos de ton âme.

À mes adorables sœurs : **LYNDA & YASMINA** et mes chers frères : **SALAH, ABDERREZAK, ABDELGHANI** ainsi qu'à ma belle-sœur **SARAH**, et beaux-frères : **HICHEM & MOURAD**

À mes adorées nièces : **SOUNDOUS & TALIA** et mes aimés neveux : **ANES, AHMED, AMDJAD**

À toute ma famille, spécialement ma chère grand-mère «**REZKIA**»

À mes meilleures amies : **HADIA, FELLA, CHAHINEZ, RANIA, et AMINA**

À Notre promotrice : **Mme BENCHABANE S.**

À mon binôme : **AFROUNI HOURIA**

À tous les étudiant(e)s de ma promotion : **M2 BIOCHIMIE**

Pour toutes les personnes qui ont été toujours près de moi, merci pour vos encouragements, soutien et amour.

LARBI REBIHA ♥ .



Dédicace :

Je dédie ce modeste travail qui est le fruit de toutes ces années, avec un énorme plaisir et une immense joie spécialement pour :

*À mes parents **AFROUNI Mohammed & FOUJIL-BEY Nabila** qui croient en moi et me soutenus dès le début, sans vous je ne serai jamais arrivé là, je vous remercie pour tout et je vous aime.*

*Que dieu vous gardent pour moi en bonne santé
Incha'Allah.*

*À mes deux chères sœurs **Selma et Roumaissa**, merci d'être toujours à mes côtés, à mes neveux **Mohamed-Adem et Sohaib**, ainsi qu'à mon beau-frère **Youcef**.*

*À toute ma famille, surtout mon grand-père **AFROUNI Abdelkader** qui m'a toujours encouragé, mes tantes, mes oncles, mes cousins et cousines pour leur amour, et à la tante de ma mère **NACER-BEY Yamina**.*

À tous mes amis proches pour leur présence et leur soutien moral.

*À notre promotrice **M^{me} BENCHABANE S.***

*À mon binôme **LARBI Rebiha**, et toute ma promotion de **Master2 biochimie 2020/2021**.*

À tous ceux qui m'ont aidé de près et de loin.

***AFROUNI Houria** ❤️.*

Liste des figures

Figure 1. Anatomie des glandes salivaires et de leurs canaux excréteurs (Katz, 2015).....	6
Figure 2. Structure histologique des différents types d'acini et canaux glandulaires. (Devoize et Dallel, 2010)	7
Figure 3. Représentation schématique de l'hypothèse physiopathologique du SGS (Bordron et al., 2018).....	12
Figure 4. Xérophtalmie. (Hakkou et al., 2011).	13
Figure 5. Langue sèche, partiellement depaillée et fissuraire. (Hakkou et al., 2011).....	13
Figure 6. Principales étapes d'une biopsie des glandes salivaires accessoires (Alegria et al., 2020).	23
Figure 7. Automate de circulation.....	24
Figure 8. Inclusion des pièces par la paraffine chaude.....	25
Figure 9. Obtention des coupes sous forme d'un ruban.	25
Figure 10. Répartition des patients selon le sexe.	30
Figure 11. Répartition des patients selon l'âge.	31
Figure 12. Répartition des patients selon le type du SGS.	31
Figure 13. Répartition des patients selon le traitement prescrit.....	33
Figure 14. Répartition des patients selon les anomalies hématologiques.	34
Figure 15. Evaluation de taux sérique de la glycémie chez des patients atteints du SGS et des témoins.	35
Figure 16. Evaluation de taux sérique de l'urée chez des patients SGS et des témoins	36
Figure 17. Evaluation de taux sérique de la créatinine chez des patients atteints du SGS et des témoins.	36
Figure 18. Evaluation de taux sérique de l'ASAT chez des patients atteints du SGS et des témoins.	37
Figure 19. Evaluation de taux sérique de l'ALAT chez des patients atteints du SGS et des témoins.	37
Figure 20. Evaluation de taux sérique de PAL chez des patients atteints du SGS et des témoins.	38
Figure 21. Evaluation de taux sérique de la VS chez des patients atteints du SGS et des témoins.	39
Figure 22. Evaluation de taux sérique de la CRP chez des patients atteints du SGS et des témoins.	39
Figure 23. Histologie d'un parenchyme salivaire accessoire d'un patient atteint du SGS de grade 3 (A) et de grade 4 (B) (Coloration HE: Gr: x20) (Micrographie originale).....	40
figure 24. histologie d'un parenchyme salivaire accessoire d'un sujet sain témoin de grade 0 (Coloration HE: Gr: x40) (Micrographie originale).	41
figure 25. Expression immunohistochimique de la protéine p16 dans une glande salivaire accessoire d'un patient atteint d'un SGS de grade 4 (Gr : x20 (A) ; Gr : x40 (B)) (Micrographie originale).	42
figure 26. Immunomarquage de la protéine p53 au niveau des glandes salivaires accessoires chez un patient SGS de grade 4 (Gr: x20 (A) ; Gr : x40 (B)) (Micrographie originale)..	42

figure 27. Expression immunohistochimique de la protéine bcl-2 dans une glande salivaire accessoire d'un patient atteint d'un SGS de grade 3 (A) et de grade 4 (B) (Gr : x20 ; Gr : x40 (C)) (Micrographie originale).....	45
figure 28. Expression immunohistochimique de la protéine bcl-6 au niveau des glandes salivaires accessoires chez un patient du SGS de grade 3 (A) et grade 4 (B) . (Gr : x20 ; Gr: x40 (C)) (Micrographie originale).....	46
figure 29. Immunomarquage de la pSTAT3 au niveau des glandes salivaires accessoires chez un patient du SGS de grade 4. (Gr : x20 (A) ; Gr : x40 (B)) (Micrographie originale)..	47
figure 30. Immunomarquage de la caspase1 au niveau des glandes salivaires accessoires chez un patient SGS de grade 4 (gr x20 (A) ; gr x40 (B)) (micrographie originale).....	48
figure 31. Expression immunohistochimique de l'inflammasome NLRP3 dans une glande salivaire accessoire d'un patient atteint du SGS de grade 4 (Gr: x10 (A) ; Gr : x20 (B)) (Micrographie originale).	51

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification de l'infiltration lymphoïde des glandes salivaires accessoires selon Chisholm et Mason	5
Tableau 2. Types de maladies associées au SGS.....	32
Tableau 3. Annexe 1 : Critères de classification du groupe de Consensus Americano-Européen.....	70
Tableau 4. <i>Annexe 2</i> : Matériels non biologique	71
Tableau 5. <i>Annexe 3</i> : Valeurs usuelles de FNS	73
Tableau 6. <i>Annexe 4</i> : Valeurs usuelles de bilan biochimique	74
Tableau 7. <i>Annexe 5</i> : Valeurs usuelles de VS	74
Tableau 8. <i>Annexe 6</i> : Valeurs usuelles de CRP	74

Liste des abréviations

A :

AAN : Anticorps anti nucléaires

AC anti-SSA/Ro : Auto-Ac anti-syndrome sec de type A

AC anti-SSB/La : Auto-Ac anti-syndrome sec de type B

AECG: American European Consensus Group

B :

BAFF: B cell activating Factor belonging to the TNF Family

BAX: BCL-2 Associated X protein

Bcl-2: B Cell Leukemia/Lymphoma 2

Bcl-6: B Cell Leukemia/Lymphoma 6

BGSA: Biopsie des Glandes Salivaires Accessoires

C :

CD : Cellule Dendritique

CDP : Cellule Dendritique Plasmacytoïde

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMV : Cytomégalovirus

D :

DAB : Di-Amino-Benzidine.

DO : Densité Optique.

E :

EBV : Epstein Barr Virus

F :

FR : Facteur Rhumatoïde

H :

HCV : virus de l'hépatite C

HE: Hématoxyline-Eosine

HLA-DR: Human Leukocyte Antigen - DR

HTLV1: Human T-cell Lymphotropic Virus 1

I :

IFN: Interferon

IL: interleukin

IMC: Cellules Mononuclées Infiltrantes

IRF5: Interferon Regulatory Factor 5

L :

LB: Lymphocyte B

LT: Lymphocyte T

M:

MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue

N:

NLRP3: NOD-Like Receptor family Pyrin domain containing 3

P:

p16: protéine supresseuse de tumeur 16

p53: protéine 53

pSTAT3: phosphorylated Signal Transducer and Activator of Transcription 3

S :

SGS: Syndrome de Gougerot-Sjögren

STAT4: Signal Transducer and Activator of Transcription 4

T:

TLR: Toll Like Receptor

TNF: Tumor Necrosis Factor

X:

XIST: X inactive specific transcript

Glossaires

Anticorps anti nucléaires : sont des anticorps dirigés contre une large variété d'autoantigènes appartenant exclusivement ou non au noyau cellulaire, rencontrés dans différentes maladies auto-immunes notamment le SGS (**Lassoued et al., 2005**).

Arthralgie : douleurs articulaires.

BAFF : c'est une cytokine qui appartient à la superfamille des TNF, elle joue un rôle dans les réponses humorales ainsi que dans la maturation et la survie des lymphocytes B (**Martel et al., 2014**).

Cellules myoépithéliales : Ce sont des cellules contractiles qui assurent l'expulsion des produits de sécrétion des acini et qui maintiennent l'état de tension permanent de l'unité sécrétrice. Elles se situent en périphérie des unités fonctionnelles entre la lame basale et la base des cellules acineuses (**Vidailhet, 2000**).

Infiltrat lymphoplasmocytaire : c'est une accumulation des cellules du système immunitaire principalement les lymphocytes au cours du syndrome de Gougerot Sjögren.

Grade de Chisholm : il se définit par un agrégat périvasculaire et/ou péricanalaire de 50 lymphocytes/4 mm², correspondant aux grades 3 et 4 de la classification de Chisholm ou à un focus score supérieur ou égal à 1 (**Varoquier et al., 2013**).

Kératoconjonctivite : un dessèchement chronique bilatéral de la conjonctive et de la cornée due à une altération qualitative ou quantitative du film lacrymal.

Lymphome de MALT : c'est une forme rare de lymphome malin non-Hodgkinien qui affecte les lymphocytes B et se développe aux dépens du tissu lymphoïde associé aux muqueuses, mais aussi de manière plus rare au niveau d'un ganglion.

Lymphadénopathie : c'est l'atteinte des ganglions lymphatiques qui augmentent de volume, peuvent devenir douloureux, inflammés (lymphadénite).

Lupus érythémateux disséminé: maladie systémique caractérisée par la production d'anticorps anti-nucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif, qui touche essentiellement les femmes.

Myalgie : douleurs musculaires

Myosite : maladie auto-immune provoque une inflammation et une faiblesse au niveau des muscles (polymyosite) ou au niveau de la peau et des muscles (dermatomyosite).

Neuropathie : est une atteinte d'un ou de l'ensemble des nerfs du système nerveux périphérique.

Polyarthrite rhumatoïde : c'est un rhumatisme inflammatoire chronique potentiellement pourvoyeur de complications neuropsychologiques (**Zouaoui et al., 2020**).

Phénomène de Raynaud : un acrosyndrome vasculaire qui touche les extrémités, principalement les doigts, les orteils mais également le bout du nez, les oreilles, le menton ou les mamelons (**MARIN, 2019**).

Scintigraphie : C'est un examen radiologique des glandes salivaires permet d'apprécier la valeur fonctionnelle de la glande en donnant des renseignements sur l'aspect anatomique du parenchyme et des canaux salivaires.

Sialométrie : c'est une méthode de mesure de débit salivaire par recueil de salive totale de façon non stimulée afin d'objectiver une xérostomie.

Test de schirmer : c'est un examen qui permet de mesurer quantitativement la fonction lacrymale (**castel, 2016**).

Vascularite : c'est une atteinte des vaisseaux sanguins, Les parois de ces vaisseaux sanguins sont le siège d'une inflammation se traduisant par un rétrécissement ou une obstruction de ces vaisseaux, gênant alors le passage du sang vers les différents organes (**Benjamin et al., 2014**).

Xérostomie : un état de sécheresse de la cavité buccale et des lèvres ressenti de façon subjective par le patient, traduisant une atteinte directe ou indirecte des glandes salivaires et se manifestant soit par une hyposialie ou une asialie (**Meyer-Luekel et Kielbassa, 2002**).

Xérophtalmie : une sécheresse oculaire associée à une atrophie de la conjonctive et d'une perte plus au moins complète de vision.

Résumé :

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une pathologie inflammatoire auto-immune caractérisée par un tarissement des larmes, responsable d'une xérophtalmie et la disparition de la sécrétion salivaire entraînant une xérostomie faisant suite à une infiltration lymphoplasmocytaire des glandes lacrymales et salivaires.

Notre étude a pour objectifs d'étudier le profil biologique de la maladie et ce en effectuant un dosage de quelques paramètres biochimiques (hépatique, rénale et glycémique), hématologique et inflammatoire en association avec une étude histologique ayant pour objectif d'évaluer les modifications structurales des glandes salivaires accessoires pathologiques ainsi qu'une identification immunohistochimique visant à étudier l'expression des médiateurs suivants : p16, p53, bcl-2, bcl-6, pSTAT3, caspase1, NLRP3 chez dix patients présentant un syndrome de Gougerot Sjögren.

Il en ressort de notre étude que le SGS touche principalement les femmes dont l'âge se situe autour de la ménopause. De plus, les résultats biologiques (hépatique, rénale et glycémique) ont révélé une absence de toute anomalie, alors qu'une perturbation du bilan inflammatoire a été décelée ainsi qu'une cytopénie a été détectée sur un plan hématologique chez notre catégorie de patients.

L'examen histologique a montré une altération structurale et architecturale des cellules épithéliales des glandes salivaires accessoires, caractérisée par la présence d'un ou plusieurs amas des lymphocytes formant un foyer inflammatoire. D'une autre part, l'examen immunohistochimique a révélé une expression positive de bcl-2, bcl-6, pSTAT3, caspase1 et NLRP3 au niveau des foyers inflammatoires, et une absence totale des protéines P16 et P53.

Les mots clés : Le syndrome de Gougerot-Sjögren, auto-immunité, inflammation, p16, p53, bcl-2, bcl-6, pSTAT3, caspase 1, NLRP3.

Summary:

Gougerot-Sjögren syndrome is an inflammatory autoimmune disease characterized by drying up of tears, responsible for xerophthalmia and the disappearance of salivary secretion leading to xerostomia following lymphocytic infiltration of the lacrimal and salivary glands.

Our study aims to elucidate the biological profile of the disease by assaying some biochemical (hepatic, renal and glyceimic), hematological and inflammatory parameters in association with a histological study of the structural modifications of the accessory salivary glands as well as an immunohistochemically study in order to evaluate the expression of some markers (p16, p53, bcl-2, bcl-6, pSTAT3, caspase1 and NLRP3) in ten patients with Gougerot Sjögren syndrome.

Our study shows that Gougerot-Sjögren syndrome mainly affects women around menopause. In addition, the laboratory results (hepatic, renal, glyceimic) revealed an absence of any abnormalities, while there are disturbances in the inflammatory balance as well as cytopenia was detected in the hematological parameter in our group of patients.

Histological examination showed a structural and architectural alteration of the epithelial cells of the accessory salivary glands, characterized by the presence of one or more clusters of lymphocytes forming an inflammatory focus. On the other hand, immunohistochemically examination revealed positive expression of bcl-2, bcl-6, pSTAT3, caspase 1 and NLRP3 in inflammatory foci, and a complete absence of P16 and P53 proteins.

Keywords:

Gougerot-Sjögren syndrome, autoimmunity, inflammation, p16, p53, bcl-2, bcl-6, pSTAT3, caspase1, NLRP3.

ملخص :

متلازمة غوجرون شوغرن (SGS) هي مرض التهابي ذاتي المناعة يتميز بجفاف الدموع ، وهو المسؤول عن جفاف ملتحمته واختفاء إفراز اللعاب مما يؤدي إلى جفاف الفم بعد تسلل الخلايا الليمفاوية للغدد الدمعية واللعابية. تهدف دراستنا إلى تقييم الجانب البيولوجي للمرض من خلال فحص عدد من المعايير البيوكيميائية (الكبدية والكلى) الدموية والالتهابية بالاشتراك مع دراسة نسيجية للغدد اللعابية الملحقة وكذلك تحديد كيميائي لتقييم التعبير عن بعض الأجسام المضادة في هذه الغدد (p16 ، p53 ، bcl-2 ، bcl-6 ، pSTAT ، caspase1 ، NLRP3) في عشرة مرضى بمتلازمة غوجرون شوغرن.

تظهر دراستنا أن هذه المتلازمة تؤثر بشكل رئيسي على النساء في سن اليأس. بالإضافة إلى ذلك، أظهرت النتائج المخبرية عدم وجود أي حالة مرضية في الكبد و الكلى. في حين أن هناك اضطرابات التهابية وكذلك معدل مرتفع بشكل ملحوظ لفحص الدم لدى المرضى.

كما أظهر الفحص النسيجي تغيرًا هيكليًا في الخلايا الظهارية للغدد اللعابية الملحقة، والتي تتميز بوجود مجموعة واحدة أو أكثر من الخلايا الليمفاوية التي تشكل بؤرة التهابية. من ناحية أخرى ، أظهر الفحص الكيميائي المناعي تعبيرًا إيجابيًا عن bcl-2 و bcl-6 و NLRP3 و caspase1 و pSTAT3 في بؤر الالتهاب وغيابًا تامًا لبروتينات P16 و P53.

الكلمات الرئيسية: متلازمة غوجرون شوغرن، المناعة الذاتية، التهاب، p16 ، p53 ، bcl-2 ، bcl-6 ، pSTAT3 ، caspase1 ، NLRP3 .

Table des matières

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Glossaires	
Résumé	
INTRODUCTION :	1

Chapitre I: Rappel bibliographique

1. GENERALITES :	2
1.1. Définition :	2
1.2. Historique :	2
1.3. Epidémiologie :	3
1.4. Classification :.....	3
1.5. Diagnostic :	3
1.5.1. Critères diagnostiques :.....	4
1.5.2. Les méthodes de diagnostic :	4
1.6. Les glandes salivaires :.....	5
1.6.1. Notions d'anatomie :	5
1.6.2. Structure des glandes salivaires :.....	6
1.6.3. Physiologie des glandes salivaires :.....	7
1.7. Etiologie :	7
1.7.1. Les différents facteurs impliqués :.....	8
• Le terrain génétique :	8
• Facteurs environnementaux :.....	8
• Facteurs hormonaux :.....	8

• Les populations cellulaires :	9
• Les cytokines :	9
• Les auto-anticorps :	10
• Voie des interférons :	10
1.8. Physiopathologie :	10
1.9. Manifestations cliniques :	12
1.9.1. Atteintes glandulaires :	12
1.9.2. Atteintes extra-glandulaires :	13
1.10. Evolution et pronostic :	15
1.11. Traitement :	15
1.11.1. Traitement symptomatique :	15
1.11.2. Traitement de fond :	15

Chapitre II: Matériel & méthodes

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES :	17
2.1. Matériel :	17
➤ Matériel non biologique	17
➤ Matériel biologique:	17
2.2. Méthodes :	17
2.2.1. Démarche de l'étude :	17
2.2.2. Dosage des paramètres biologiques :	18
2.2.2.1. Bilan hématologique :	18
2.2.2.2. Bilan biochimique :	19
2.2.2.3. Bilan inflammatoire:	21
2.3. Etude anatomo-pathologique :	23
2.3.1. Biopsie des glandes salivaires accessoires :	23
2.3.2. Etude histologique :	23
2.3.3. Etude immunohistochimique (IHC) :	26

Chapitre III: Résultats & discussions

3. RESULTATS ET DISCUSSIONS :	29
3.1. Description de la population étudiée :	29
3.1.1. Répartition des patients selon le sexe:	29

3.1.2.	Répartition des patients selon l'âge :	30
3.1.3.	Répartition des patients selon le type du SGS :	31
3.1.4.	Répartition des patients selon le traitement prescrit :	32
3.2.	Description des données biologiques :	33
3.2.1.	Interprétation de bilan hématologique :	33
3.2.2.	Interprétation du bilan glycémique :	34
3.2.3.	Interprétation du bilan rénal :	35
3.2.4.	Interprétation de bilan hépatique :	36
3.2.5.	Interprétation du bilan inflammatoire :	38
3.3.	Etude architecturale et structurale des glandes salivaires accessoires chez les patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren :	39
3.4.	Expression immunohistochimique de la protéine P16 au cours du syndrome de Gougerot Sjögren :	41
3.5.	Expression immunohistochimique de la protéine p53 au cours du syndrome de Gougerot Sjögren :	42
3.6.	Expression immunohistochimique de la protéine bcl-2 au cours du syndrome de Gougerot Sjögren :	43
3.7.	Expression immunohistochimique de la protéine bcl6 au cours du syndrome de Gougerot Sjögren :	45
3.8.	Expression immunohistochimique de la protéine pSTAT3 au cours du syndrome de Gougerot Sjögren :	46
3.9.	Expression immunohistochimique de la caspase1 au cours du syndrome de Gougerot Sjögren :	48
3.10.	Expression immunohistochimique de NOD-Like Receptor family Pyrin domain containing 3 « NLRP3 » au cours du SGS :	49
CONCLUSION :		52
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		54
LISTES DES ANNEXES :		70

Introduction :

Dans sa fonction saine, le système immunitaire assure le maintien de l'homéostasie de l'organisme, mais une fois perturbé, il peut provoquer des maladies autoimmunes dues à une réaction immunitaire aux constituants du soi et caractérisées par l'existence d'auto-anticorps (**Valmi, 2011**). Ces maladies peuvent être subdivisées en:

- MAI spécifique d'organes ou de tissus : qui ont une action directe sur l'organe atteint (un seul organe cible), tel que la thyroïdite d'Hashimoto où l'organe est la thyroïde.
- MAI non spécifique d'organes, encore appelées maladies systémiques : qui ont une expression multifocale liée à l'atteinte simultanée de plusieurs organes, tel que le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) (**Heim, 2018 ; Valmi, 2010**).

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie chronique auto-immune systémique, caractérisée par une dysfonction et une destruction des glandes exocrines (principalement salivaires et lacrymales) accompagné d'une infiltration lymphoplasmocytaire entraînant une xérophtalmie (sécheresse oculaire) et une xérostomie (sécheresse buccale) (**Marx et Stern, 2012 ; Gentric, 2009**).

Le SGS pouvant être primitif, c'est-à-dire isolé ou secondaire, dans ce dernier cas il est associé à une affection systémique pouvant impliquer d'autres organes et être responsable en partie des manifestations extra-glandulaires (**Khammassi et al., 2015**). Sa prévalence est évaluée entre 0,5 et 1 %, à prédominance féminine (**Varache et al., 2010**). Sa physiopathologie reste imparfaitement élucidée, faisant intervenir des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques (**Mariette, 2010**). Ce qui entraîne une altération progressive du fonctionnement des glandes essentiellement exocrines, par plusieurs étapes conduisant à l'infiltration des lymphocytes B et T suite d'une destruction des cellules épithéliales et qui vont finir par le développement de lymphome.

Dans cette présente étude nous avons pour objectifs de contribuer à étudier l'implication de certains paramètres biochimiques (hépatique, rénale, glycémique) hématologiques et inflammatoires chez des patients atteints SGS, ainsi que de mettre en évidence chez ces mêmes patients l'implication ou non de certains marqueurs immunohistochimiques qui sont (P16, P53, bcl-2, bcl-6, pSTAT3, caspase1, NLRP3) au niveau de l'infiltrat inflammatoire, après la réalisation d'un examen histologique qui est basé sur une coloration hématoxyline-éosine.

I. GENERALITES :

1.1. Définition :

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une maladie systémique, auto-immune, qui se caractérise par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines avec un tropisme au niveau des glandes salivaires, lacrymales, vaginales et des voies respiratoires supérieures (**Mavragani. CP ; Moutsopoulos HM, 2014**).

Le tableau clinique qui en découle, comporte le plus souvent une xérostomie et une xérophtalmie, définissant le syndrome sec, en association avec une fatigue intense et des douleurs étendues qui entraînent une altération profonde de la qualité de vie des patients (**Ramos-Casals M et al., 2012**).

Pour un tiers des patients, se surajoutent des manifestations systémiques, c'est-à-dire extra-glandulaires, pouvant toucher le rein, le foie et les poumons. La gravité de la maladie est généralement liée, d'une part, aux anomalies viscérales, et d'autre part, au développement d'un lymphome B pour 5 % des patients (**Brito-Zeron P, et al., 2016**).

1.2. Historique :

Henri Gougerot, dermatologue à l'Hôpital Saint Louis à Paris, lors de la séance de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie de 1925 a décrit les symptômes d'un « syndrome singulier non écrit dans les livres classiques » observé chez trois femmes qui n'avaient par ailleurs, aucune autre maladie apparentée (**Hatron, P-Y. 2015**).

Un ophtalmologiste suédois, **Henrick Sjögren**, qui quatorze ans plus tard a décrit en détail dans une monographie, les symptômes d'un échantillon plus important, soit de dix-neuf patientes qui présentaient un œil sec, associé pour treize d'entre elles à une autre maladie appelée polyarthrite (**Olschowka, N. 2005**).

Sjögren a utilisé le terme de kératoconjunctivite sèche pour définir l'atteinte oculaire et la distinguer des yeux secs causés par une déficience en vitamine A (**Crestani et al., 2007 ; Sauvezie et al., 2000**).

À la suite de Gougerot et Sjögren, plusieurs médecins ont contribué à une meilleure connaissance de la maladie. En 1964, **Bloch, Bunim et coll.** ont suivi soixante-deux patients répondant aux critères diagnostiques de l'époque (au moins deux critères parmi œil sec,

bouche sèche, polyarthrite ou autre maladie systémique). Ils ont décrit les atteintes de leurs patients et l'évolution de celles-ci en précisant les traitements efficaces. C'est à eux que l'on doit la première vraie description du syndrome de Gougerot-Sjögren (**Lewandowski, 2016**).

1.3. Epidémiologie :

Le SGS primitif est la plus fréquente des connectivites après la polyarthrite rhumatoïde (**Sauvezie B et al., 2000**). Sa prévalence est estimée entre 0,1 et 0,6 % selon les critères de consensus américano-européen (**Picone O et al., 2006**).

D'après **Kassan S et al., 2004**, le syndrome de Gougerot-Sjögren touche essentiellement les femmes avec un ratio de (9 femmes : 1 homme). De plus, il peut survenir à tout âge, il reste le plus souvent rencontré chez des femmes ménopausées entre 40 et 60 ans (**Marx RE et al., 2012**) et (**Mavragani CP et al., 2010**).

Un SGS secondaire est retrouvé chez 30 % des malades atteints de polyarthrite rhumatoïde, 10 % des malades atteints du lupus érythémateux disséminé et environ 5 % des malades ayant une sclérodermie (**Picone O et al., 2006**).

1.4. Classification :

- Il est défini deux formes de SGS :
 - SGS primitif : survenant isolément, il engendre une sécheresse oculaire et/ou buccale sans maladie auto-immune associée (**Castel. C, 2016**).
 - SGS secondaire : associé à une autre maladie systémique comme : la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie... (**Bessis, D et al., 2007**).

1.5. Diagnostic :

Le diagnostic peut être posé en trois étapes (**Hatron, 2016**):

- la recherche d'un dysfonctionnement dans les sécrétions lacrymale et/ou buccale.
- la recherche et élimination d'autres causes du syndrome sec et/ou de tuméfaction des glandes salivaires.
- la recherche de manifestations viscérales de nature auto-immune et mise en évidence de marqueurs auto-immuns que sont le facteur rhumatoïde et les facteurs antinucléaires.

Des techniques simples permettent d'objectiver un syndrome sec, qu'il soit symptomatique ou non. Des analyses sérologiques, une imagerie et une biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) seront ensuite discutées.

1.5.1. Critères diagnostiques :

Afin de standardiser le diagnostic, une classification a été rédigée par l'**American European Consensus Group (AECG) en 2002**, qui est largement utilisée en pratique actuellement (**tableau 3**) (**Annexe1**).

1.5.2. Les méthodes de diagnostic :

Les tests les plus utilisés actuellement pour mettre en évidence le SGS sont :

- Sialométrie : par recueil de salive totale de façon non stimulée (**Aikaterini et al., 2016**).
- Test de Schirmer : qui apprécie la diminution quantitative des larmes et l'examen au vert de Lissamine avec calcul du score de Van Bijsterveld, qui apprécie les conséquences de la sécheresse sur la conjonctive et a remplacé le test au Rose Bengale, plus douloureux (**Varoquier et al., 2013**).
- Tests radiologiques : ils sont rarement utilisés en raison de leur caractère invasif (sialographie) et de leur valeur diagnostique discutée (scintigraphie salivaire) (**Varoquier et al., 2013**).
- Examen histologique : en effectuant une biopsie des glandes salivaires accessoires et qui consiste à prélever des glandes salivaires accessoires, situées dans la lèvre, pour une analyse en histologie (**Alegria et al., 2020**). Il permet de mettre en évidence la présence d'un infiltrat lymphocytaire et de prendre la mesure de l'altération glandulaire, la graduation de l'infiltrat est donnée par le score de Chisholm (**Agbo-Godeau et al., 2017**) (**tableau 1**).

Tableau 1. Classification de l'infiltration lymphoïde des glandes salivaires accessoires selon Chisholm et Mason d'après (Varoquier et al., 2013).

Grades de Chisholm	
Grade 0	Absence d'infiltrat
Grade 1	Infiltrat léger
Grade 2	Infiltrat moyen (moins de 1 foyer/4 mm ² = focus score < 1)
Grade 3	Au moins 1 foyer/4 mm ² (focus score = 1)
Grade 4	Plus de 1 foyer/4 mm ² (focus score > 1)

- foyer/4 mm² = un agrégat de plus de 50 lymphocytes sur un espace de 4 mm².
- Seuls les grades 3 et 4 correspondent à un infiltrat lymphocytaire pathologique. Les grades 1 et 2 n'ont pas de valeur pathologique.

1.6. Les glandes salivaires :

1.6.1. Notions d'anatomie :

Les glandes salivaires sont des glandes exocrines, c'est-à-dire qu'elles rejettent leur produit de sécrétion par la peau ou dans les cavités naturelles de l'organisme (Perilleux E ; Anselme B ; Richard D, 1998). L'ensemble des glandes salivaires du corps humain est composé de trois paires de glandes salivaires majeures ou **principales** et des glandes salivaires mineures ou **accessoires** (Holmberg KV et Hoffman MP, 2014) (Figure 1).

- Glandes salivaires principales :

Aussi nommées majeures ou extrinsèques, responsables de 90% des sécrétions salivaires (Fauchier P, David P, 1997). Elles sont macroscopiques, au nombre de six, trois paires **symétriques** de glandes salivaires principales de chaque côté : les glandes parotides, les glandes sous-maxillaires et les glandes sublinguales.

- Glandes salivaires accessoires :

Selon Tanaka et al., 2002, elles sont disséminées dans toute la cavité buccale, hormis les gencives et dans la région antérieure du palais. Il s'agit de petites formations glandulaires de 1 à 2 mm de diamètre, elles sont constituées d'amas cellulaires, leur existence et leur situation sont variables en fonction des individus.

Elles sécrètent environ 10% de la salive totale. Elles ont un canal excréteur court, peu ou pas ramifié, et une portion sécrétrice séreuse ou séro-muqueuse selon les cas, entouré de cellules myoépithéliales.

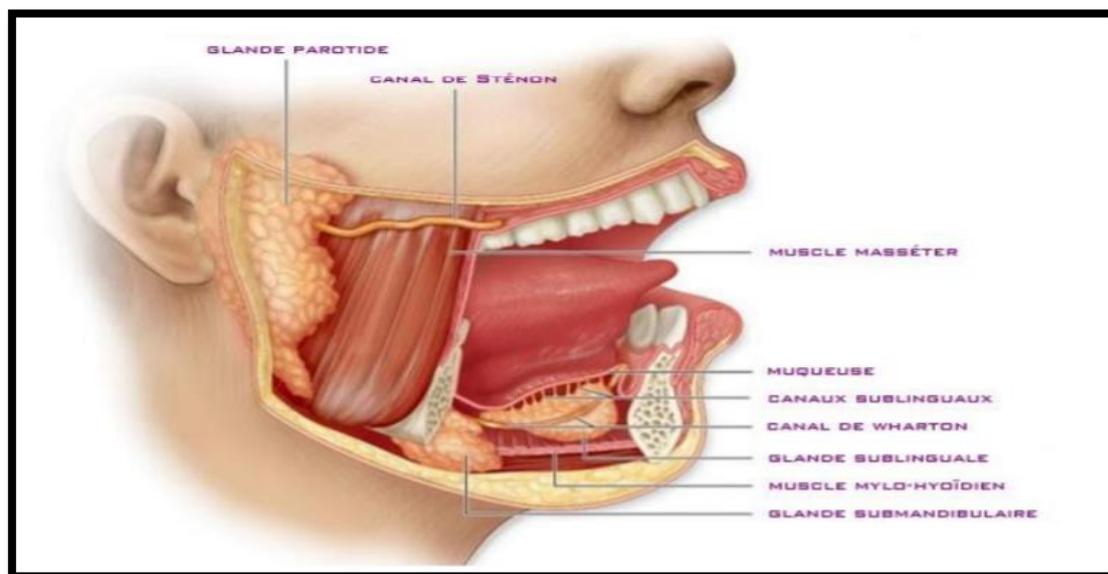


Figure 1. Anatomie des glandes salivaires et de leurs canaux excréteurs (Katz P, 2015).

1.6.2. Structure des glandes salivaires :

D'après Badoual *et al.*, 2013, les glandes salivaires principales et accessoires présentent globalement le même aspect histologique. Elles sont constituées d'un parenchyme glandulaire et de tissu conjonctif, leur structure est acineuse ou tubuloacineuse, c'est-à-dire qu'elles sont organisées en lobes constitués de plusieurs lobules composés par les acini (Vidailhet *et al.*, 2000).

Les acini forment la partie sécrétoire des glandes salivaires, ils peuvent être séreux, muqueux ou mixtes (avec prédominance séreuse ou muqueuse) selon la nature de la salive sécrétée. Des canaux excréteurs intralobulaires véhiculent les produits de sécrétion jusqu'à la cavité buccale. De plus, ils contiennent également un tissu de soutien représenté par des cellules myoépithéliales qui les entourent (Castel. C, 2016) (Figure 2).

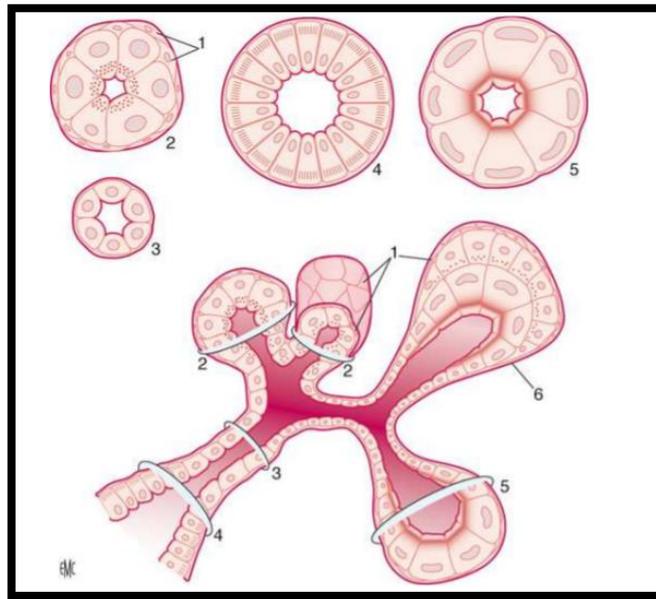


Figure 2. Structure histologique des différents types d'acini et canaux glandulaires. (Devoize et Dallel, 2010)

1. Cellules myoépithéliales ; 2. Acinus séreux ; 3. Canal intercalaire ; 4. Canal strié ; 5. Acinus muqueux ; 6. Acinus mixte séromuqueux.

1.6.3. Physiologie des glandes salivaires :

En temps normal, un neuromédiateur, l'acétylcholine, vient se fixer sur stimulation neurologique, sur les récepteurs spécifiques dits muscariniques présents à la surface des acini. Cela provoque une augmentation de la concentration en calcium à l'intérieur de la cellule, ce qui ouvre des passages dans sa membrane. Les ions chlorure, suivis des ions sodium affluent alors dans les canaux des glandes, augmentant la concentration en chlorure de sodium dans les cellules. Cette modification attire l'eau : c'est l'osmose. La salive ainsi produite chemine vers la cavité buccale en s'enrichissant de sodium et de potassium et finit par se répandre dans la bouche (Lewandowski, 2016).

1.7. Etiologie :

Bien que l'étiologie du syndrome de Gougerot-Sjögren reste encore mal établie, la susceptibilité à ce syndrome peut être attribuée à l'interaction entre les facteurs génétiques, environnementaux et hormonaux (Tincani et al., 2013).

1.7.1. Les différents facteurs impliqués :**• Le terrain génétique :**

Les cas familiaux sont certes peu fréquents, mais il n'est pas rare de retrouver d'autres maladies auto-immunes dans la famille (**Gottenberg et al., 2003**). Les gènes du CMH de classe II ont été impliqués ainsi que certains polymorphismes du gène du TNF ou de la région promotrice des gènes de l'interleukine 10 (IL-10) et de l'IL-6 (**Hulkkonen et al., 2001**).

Des études récentes démontrent l'association du SGS au polymorphisme de deux gènes importants IRF-5 et STAT4 (**Miceli-Richard et al., 2007**).

• Facteurs environnementaux :

De nombreuses études visant à mettre en évidence un potentiel rôle de certains virus dans la survenue du SGS 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 SGS sont : EBV, CMV, HTLV1 et HCV (**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 SGS. De plus, certains virus comme l'EBV sont très répandus dans la population générale.

• Facteurs hormonaux :

L'importance de facteurs hormonaux dans le SGS et particulièrement d'une carence en oestrogène est fortement suggérée par la très nette prépondérance féminine et le pic de survenue de la maladie à un âge se situant autour de la ménopause (**Martel et al., 2014**).

En effet, l'oestrogène est un stimulateur du système immunitaire. Cette hormone sexuelle joue un rôle dans le développement des lymphocytes, la différenciation, la prolifération, la présentation de l'antigène, la production de cytokines et d'anticorps et stimule les lymphocytes B afin d'augmenter la production d'anticorps. De plus, l'oestrogène semble protéger les cellules glandulaires acineuses sécrétoires contre l'apoptose tandis que le manque d'oestrogène au cours de la ménopause mène à l'augmentation de l'apoptose spécifique des cellules exocrines (**Castel. C, 2016**).

De même, la prolactine, hormone pro-inflammatoire, est un stimulateur du système immunitaire. Elle stimule les cellules T et induit l'expression des récepteurs aux interleukines-2 (**Castel. C, 2016**).

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 (**Éva Vallois, 2018**).

- **Les populations cellulaires :**

- Les cellules épithéliales :

Le SGS se caractérise essentiellement par une altération morphologique et fonctionnelle des acini. Les cellules épithéliales acinaires des glandes salivaires expriment de grandes quantités de HLA-DR (contrairement aux cellules des sujets sains) et cette expression est augmentée par l'interféron γ . A noter également une augmentation des molécules d'adhésion et des molécules de co-stimulation B7-1 et B7-2 (**Mariette, 2010**).

- Les lymphocytes :

Selon **Éva Vallois en 2018**, les lymphocytes retrouvés dans les infiltrats sont les lymphocytes T (LT), majoritairement CD4 (LT CD4), et des lymphocytes B. Les LT CD4 jouent un rôle important puisqu'ils favorisent la réaction immunitaire après avoir reconnu différents antigènes (Ag), notamment les Ag SSB/La, les Ag SSA/Ro et la fodrine. Les LT CD8 contiennent du granzyme et ont de ce fait un potentiel cytotoxique. Les LB seront à l'origine de la sécrétion des anticorps (Ac) anti-SSA, anti-SSB et du facteur rhumatoïde.

- **Les cytokines :**

Les cytokines sont impliquées dans la dérégulation immunitaire observée dans le SGS (**Castel. C, 2016**).

L'interleukine 2, l'interféron γ , l'IL 6 et l'IL 10 sont des cytokines sécrétées par les lymphocytes T salivaires favorisant probablement l'activité des lymphocytes B glandulaires sécréteurs d'auto-anticorps. Par ailleurs, il existe une augmentation des cytokines pro-inflammatoires telles que : l'IL 1, l'IL 6 et TNF- α (**Fox et kang, 1992**).

Il convient tout particulièrement de mentionner l'implication de la cytokine BAFF qui appartient à la superfamille des TNF et joue un rôle essentiel dans l'activation, la prolifération, la maturation et la survie des cellules B, ainsi que dans la différenciation des plasmocytes (**Thompson et al., 2016**). Elle est présente en excès dans les glandes salivaires accessoires de patients atteints du SGS, dans les lymphocytes T, les cellules épithéliales salivaires et même dans certains lymphocytes B (**Daridon et al., 2007**).

D'après **Quartuccio et al en (2012)**, la cytokine BAFF est un acteur fortement impliqué dans le mécanisme de lymphomagénèse au cours de cette maladie.

- **Les auto-anticorps :**

Les auto-Ac le plus souvent trouvés dans le SGS sont le FR et les Ac anti-Ro/SSA et anti-LA/SSB, car ils sont produits au niveau de la glande exocrine et exprimés à la surface des cellules épithéliales (**Yannopoulos et al., 1992**).

- **Voie des interférons :**

Selon **Mariette, (2010)**, il existe dans le SGS une signature interféron à la fois dans le sang périphérique et dans les glandes salivaires, signature ressemblant à celle du lupus. Cette sécrétion d'interféron se fait par les cellules dendritiques plasmacytoïdes.

La stimulation de ces cellules dendritiques plasmacytoïdes peut se faire par deux mécanismes

- ✓ une infection microbienne bactérienne ou virale ;
- ✓ la stimulation par des complexes immuns contenant par exemple SS-A et anticorps anti-SSA, et SS-B.

1.8. Physiopathologie :

La physiopathologie du SGS soulève de nombreuses interrogations (**Brito-Zeron et 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 (**Figure 3**).

Tout d'abord, une activation de l'épithélium est observée entraînant une infiltration lymphocytaire majoritairement constituée de LT et plus particulièrement de LT activés CD4 et CD8 (**Christodoulou et al., 2010 ; 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'IFN), et les lymphocytes B. Ces derniers peuvent devenir prédominants et s'organiser en centres germinatifs ectopiques avec l'aide des LT folliculaires et en présence de la cytokine BAFF (**Ding et al., 2016**).

D'après **Capaldo et al (2016)**, l'hyperactivation lymphocytaire B entraîne l'émergence de plasmablastes ce qui s'accompagne d'une production locale d'autoanticorps (auto-Ac) dont les auto-Ac anti-syndrôme sec de type A (SSA/Ro) et de type B (SSB/La). Au niveau périphérique, la mise en évidence d'auto-Ac anti-SSA/SSB associés avec la détection de

facteurs rhumatoïdes, d'une hypergammaglobulinémie, et d'une hypocomplémentémie traduit un profil immunologique actif.

Cette hyperactivation s'accompagne, au niveau périphérique, d'anomalies des sous-populations lymphocytaires B, reflet de l'attraction des LB mémoires dans les tissus (**Cornec et al., 2014 ; Alonso et al., 2010**).

Dans ce processus, les cellules épithéliales ne sont pas seulement les cibles mais également les acteurs puisqu'elles sont capables de conserver leurs propriétés activatrices vis-à-vis du système immunitaire inné et acquis (**Clark et al., 1994**).

Le SGS évoluerait selon différentes étapes successives :

- 1) lésion glandulaire initiale : responsable d'une nécrose ou d'une apoptose des cellules glandulaires aboutissant à l'exposition anormale de protéines antigéniques (SSA/Ro, SSB/La, fodrine...) par les cellules épithéliales ;
- 2) production de cytokines et chimiokines dans la glande lésée : à la fois par les cellules épithéliales, les cellules stromales (fibroblastes) et les macrophages résidents, aboutissant à une activation des cellules endothéliales, et au recrutement de lymphocytes et de cellules dendritiques ;
- 3) production d'auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB par les lymphocytes B : favorisée par un terrain génétique prédisposant à la production d'auto-anticorps ;
- 4) activation des cellules dendritiques : par les complexes anticorps antiSSA / ribonucléoprotéines (**Lovgren et al., 2004 ; Lovgren et al., 2006**).
- 5) sécrétion d'interférons de type 1 : interféron α et β , par les cellules dendritiques infiltrant les glandes, notamment les cellules dendritiques plasmacytoïdes (CDP) aboutissant à la perpétuation du recrutement lymphocytaire, à la différenciation plasmocytaire et à la sécrétion d'auto-anticorps, à l'apoptose des cellules épithéliales et finalement à la destruction de la glande (**Bave et al., 2005 ; Gottenberg et al., 2006**).

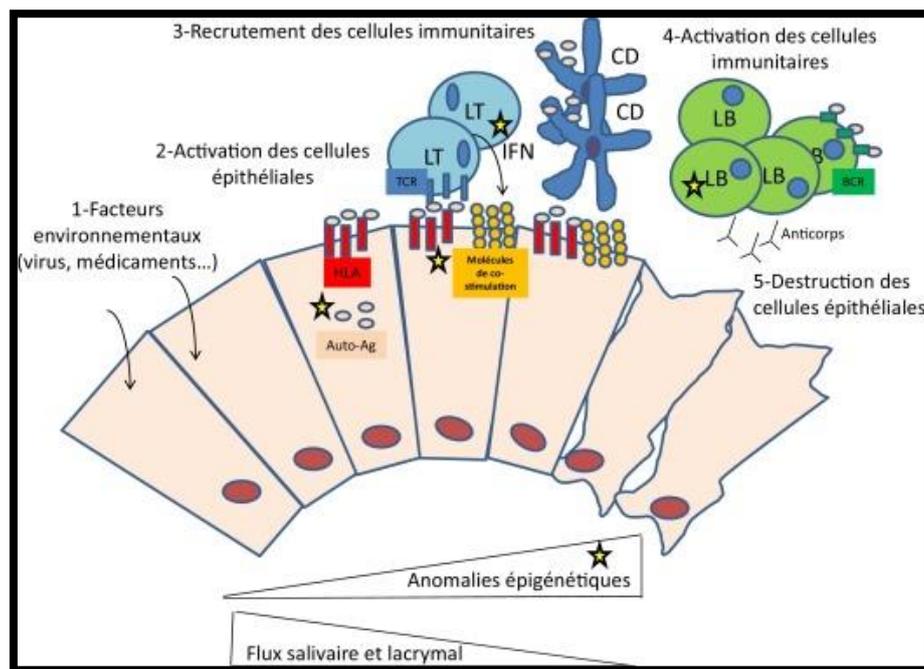


Figure 3. Représentation schématique de l’hypothèse physiopathologique du SGS (**Bordron et al., 2018**).

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

1.9. Manifestations cliniques :

Le syndrome de Gougerot Sjögren représente une maladie particulièrement hétérogène, avec un vaste spectre de manifestations cliniques et biochimiques (**Aeby et al., 2017**).

1.9.1. Atteintes glandulaires :

Le syndrome sec est retrouvé chez 95% des patients et touche majoritairement les glandes lacrymales (xérophtalmie) et salivaire (xérostomie) (**Ramos-Casals et al., 2008**).

- Manifestations oculaires (xérophtalmie) :

Une sécheresse oculaire avec une impression de sable sous les paupières, ainsi qu’une sensation de brûlure, d’un dépôt palpébral, d’une diminution du larmoiement, de rougeurs, de démangeaisons, de fatigues oculaires et d’une augmentation de la photosensibilité. Ces symptômes sont en rapport avec la destruction de l’épithélium conjonctival et bulbaire de la cornée, définissant la kératoconjonctivite du syndrome sec (**Jonsson et al., 2002**).



Figure 4. Xérophtalmie. (Hakkou et *al.*, 2011).

- Manifestations orales (xérostomie):

Elle se traduit par des troubles subjectifs et des altérations dans la cavité buccale. Le patient se plaint de difficultés pour avaler, d'un manque de stabilité de ses prothèses dentaires amovibles, de l'apparition de caries, de brûlures chroniques de la muqueuse buccale, d'une intolérance aux aliments épicés ou acides ((Marx et Stern, 2012 ; Ramos-Casals et *al.*, 2012 ; hakkou et *al.*, 2011).

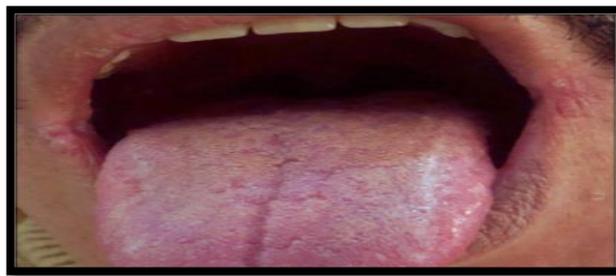


Figure 5. Langue sèche, partiellement dépaillée et fissuraire. (Hakkou et *al.*, 2011).

1.9.2. Atteintes extra-glandulaires :

- Atteintes générales : la fatigue, les températures subfébriles, la perte de poids, les sueurs nocturnes et une lymphadénopathie (Rischmueller et *al.*, 2016).
- Atteintes vasculocutanées : Une vascularite cutanée s'observe dans 10% des cas, le purpura palpable, phénomène de Raynaud et l'érythème annulaire étant les manifestations les plus fréquentes (Tincani et *al.*, 2013).
- Atteintes articulaires et musculo-squelettiques : environ 50% des patients atteints du syndrome de Gougerot Sjögren développent des arthralgies et des arthrites, ainsi que des myalgies généralisées et des douleurs chroniques. De plus une myosite peut rarement survenir (Saraux et *al.*, 2016 ; Ramos-Casals et *al.*, 2015).

- Atteintes respiratoires : les manifestations respiratoires sont fréquentes, affectant près de 10 % des patients, touchant potentiellement l'ensemble de l'appareil respiratoire, et notamment les voies respiratoires (**Maurac et al., 2018**).
- Atteintes rénales : l'atteinte la plus fréquente est la néphropathie tubulo-interstitielle (**Hajri et al., 2016**). Elle résulte d'un infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire de l'interstitium (**François et Mariette, 2017**). Il existe d'autres manifestations comme la néphrocalcinose et l'insuffisance rénale.
- Atteintes pulmonaires : Des manifestations broncho-pulmonaires sont rapportées dans 10 à 30 % des cas. Elles peuvent se manifester cliniquement par une atteinte trachéobronchique avec des symptômes de bronchite chronique, des bronchites à répétition ou de bronchiolite oblitérante, dyspnée ou une toux sèche (**Marx et Stern, 2012**).
- Atteintes cardiaques : se manifestent par une péricardite qui se voit dans le SGS (**Bessis et al., 2007**).
- Atteintes neurologiques : Les atteintes du système nerveux périphérique sont rapportées chez près de 20% des patients. Elles comprennent par ordre de fréquence décroissante des neuropathies sensitives douloureuses pures, des neuropathies sensitivomotrices, des neuropathies végétatives, des neuropathies ataxiantes et plus rarement des polyradiculonévrites chroniques (**Sène et al., 2011**). Les manifestations neurologiques centrales, polymorphes dans leur présentation clinique, sont rapportées chez moins de 10% des patients. Elles incluent des lésions cérébrales focales, des myélites et des troubles neuropsychiatriques (**Delalande et al., 2004**).
- Atteintes gastro-intestinales : douleur épigastrique, dyspepsie, nausée, jéjunite, sigmoïdite et maladie intestinale inflammatoire. On retrouve également des maladies chroniques du foie de type : hépatomégalie, prurit, érythème palmaire et ictère chez les patients (**Cojocaru et al., 2011**).
- Atteintes vaginales : une sécheresse au niveau des muqueuses, au niveau vaginal (démangeaisons ou une dyspareunie) (**Charras, 2018**).
- Atteintes hématologiques : Les signes biologiques les plus habituels sont : une anémie, une leucopénie, ainsi que la présence d'une élévation de la vitesse de sédimentation, en rapport avec une hypergammaglobulinémie chez les patients (**Marx et Stern, 2012**).

1.10. Evolution et pronostic :

La survenue de syndromes lymphoprolifératifs malins au cours du SGS a été initialement rapportée par **Talal et Bunim en 1964**. Il a par ailleurs été rapporté qu'un lymphome pouvait survenir chez 5 % de ces patients (**Chehata et al., 2000**).

Le plus souvent, il s'agit de lymphomes malins non hodgkiniens de faible grade de malignité, plus particulièrement des lymphomes de la zone marginale de type MALT (**Shin et al., 1991**).

Au plan physiopathologique, la transition d'une lymphoprolifération polyclonale se fait lentement vers une prolifération monoclonale puis un MALT et finalement vers un lymphome de haut grade de malignité (**Pasquet et al., 2014**).

1.11. Traitement :**1.11.1. Traitement symptomatique :**

- ✓ Face à une xérostomie, il faut avant tout motiver les patients. L'hygiène bucco-dentaire doit être rigoureuse et régulière : brossage des dents après chaque repas avec une brosse à dents chirurgicale souple et un dentifrice fluoré, bains de bouche non agressifs (eau bicarbonatée), utilisation de jets dentaires et de fils parodontaux pour le nettoyage des espaces inter dentaires, nettoyage et brossage systématique des prothèses amovibles qui seront déposées chaque nuit dans une solution antiseptique (**Baudet-Pommel et al., 2001**).
- ✓ Le traitement du syndrome sec oculaire comporte essentiellement des collyres substitutifs à type de larmes artificielles (**Roncin, 2001**).
- ✓ La xérose (sècheresse cutané) est traitée par application biquotidienne de crème hydratante (**Ictyane, Cold Cream...**)
- ✓ La sécheresse vaginale doit être traitée par **Colpotrophine, Replens (Vaillant, 2006)**.

1.11.2. Traitement de fond :

D'après **Mariette, 2002** aucun traitement de fond n'a fait la preuve de son efficacité.

- ✓ **Le Plaquenil** à la posologie de 6 mg/kg/jour est largement utilisé. Dans une étude ouverte, il a montré une efficacité dans les SGS avec hypergammaglobulinémie polyclonale sur les arthralgies, les lésions cutanées, les adénopathies et l'hypergammaglobulinémie. Il est également utilisé en cas d'arthrite ou d'arthralgies invalidantes (**Fox, 2005**).

- ✓ **Le méthotrexate** peut être proposé en cas de polyarthrite invalidante et après échec du Plaquenil.
- ✓ **Cyclophosphamide, aziatioprine, mycophénolate de mofétil** c'est des immunosuppresseurs utilisés en cas de complications viscérales.
- ✓ Les douleurs musculaires et articulaires doivent être traitées par des antalgiques simples sans effet asséchant comme les **benzodiazépines (Rivotril)**, ou **l'amitryptiline (Laroxyl)** à petites doses pour éviter d'aggraver le syndrome sec (Vaillant,2006)

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES :

Il s'agit d'une étude perspective établie sur 10 patients (1 homme et 9 femmes), atteints du SGS, recrutés au niveau des trois services: médecine interne, rhumatologie et ORL du centre hospitalo-universitaire d'Issad Hassani à Beni Messous.

Les prélèvements sanguins ont été réalisés et analysés au niveau du laboratoire de biochimie, et les prélèvements tissulaires « biopsies » ont été effectués par les médecins traitants au niveau des services de médecine interne, rhumatologie et ORL et analysés au niveau du laboratoire d'anatomo-pathologique de l'hôpital Issad Hassani sur une période allant du 30 mars à la fin juin 2021.

2.1. Matériel :

➤ Matériel non biologique : (Annexe2) :

- Matériels et Verreries
- Réactifs et solutions

➤ Matériel biologique:

- 10 BGSA des cas présentant un SGS grade 3 et 4 selon la classification de Chisholm et Masson dont l'âge varie entre 26 et 73 ans.
- un bloc témoin de grade 2 d'une personne âgée 58 ans.
- 10 échantillons sanguins pour les mêmes patients atteints du SGS grade 3 et 4.
- 10 échantillons sanguins témoins sains

2.2. Méthodes :

2.2.1. Démarche de l'étude :

Au niveau des 3 services (Médecine interne, Rhumatologie et ORL) de l'établissement de santé (Issad Hassani), s'est effectuée la sélection de tous les patients déjà diagnostiqués pour le SGS avec recueil des renseignements cliniques mentionnés dans les dossiers d'hospitalisation des patients.

A la suite de cela, des prélèvements sanguins ont été réalisés chez tous les patients SGS, afin d'accomplir le bilan biologique qui inclut les paramètres suivants :

- Bilan hématologique ;
 - Formule et Numération Sanguine (FNS).
- Bilan biochimique ;
 - Bilan glycémique : Glycémie.
 - Bilan rénal : urée, créatinine.
 - Bilan hépatique : ASAT, ALAT, PAL.
- Bilan inflammatoire ;
 - Vitesse de Sédimentation (VS)
 - Protéine C Réactive (CRP).

2.2.2. Dosage des paramètres biologiques :

2.2.2.1. Bilan hématologique :

- **Formule et Numération Sanguine (FNS):**
 - Il a été réalisé par un automate (siemens ADVIA 2120i) (**Annexe2**).
- Prélèvements :
 - Prélèvement du sang total sur tube EDTA ;
- Mode opératoire :
 - Allumer l'automate, et réaliser un lavage à blanc avec de l'eau distillée ;
 - Enregistrer les informations correspondantes au patient (nom, prénom ou à travers un scanner de code correspondant).
 - Bien homogénéiser le sang total en retournant le tube 2 ou 3 fois ;
 - Introduire le tube dans son site équivalent, et appuyez sur le bouton permettant l'aspiration d'échantillon ;
 - Appuyer sur la touche permettant l'analyse ;
 - les résultats seront affichés automatiquement par la suite sur un écran associé;
 - Imprimer les résultats.

Valeurs usuelles: (Annexe3).

2.2.2.2. Bilans biochimiques :

➤ Prélèvements :

- Le sang total est recueilli dans un tube d'héparine de lithium.

➤ Principe:

Le dosage des paramètres biochimiques est réalisé par l'automate **VITROS® 350**, il génère jusqu'à 300 résultats par heure, avec plus de 40 test.

Le système VITROS® 350 est un système compact de chimie clinique conçu pour être efficace, fiable et surtout, facile d'utilisation (**Annexe2**).

➤ Paramètres concernés :

Glycémie ; Urée ; Créatinine ; ASAT ; ALAT ; Phosphatase alcaline.

- **Dosage de la glycémie à jeun :**

La méthode utilisée est **la méthode enzymatique**, l'enzyme dosée est **le glucose oxydase**. Le glucose oxydase (GOD) catalyse l'oxydation du β -D glucose en acide gluconique selon la réaction suivante :

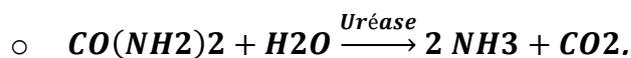


Dans une deuxième réaction indicatrice, le peroxyde d'hydrogène formé réagit ensuite en présence de peroxydase (POD) avec un chromogène pour donner un produit coloré, la quinonéimine qui absorbe à 505 nm.

➤ **Bilan rénal:**

- **Dosage de l'urée :**

L'urée est dosée par une méthode colorimétrique enzymatique selon la réaction suivante :



Basée sur l'action spécifique de l'uréase qui hydrolyse l'urée en carbonate et en ions ammonium. Les ions ammonium forment ensuite avec le chlore de salicylate un complexe

coloré bleu-vert. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de l'urée dans le spécimen. La lecture est réalisée à une DO de 600nm (Céline, 2016).

- **Dosage de la créatinine :**

Le dosage de la créatinine respecte la méthode colorimétrique cinétique, basée sur la réaction de Jaffé, qui consiste à mesurer à 510 nm l'intensité de la coloration du complexe rouge-orangé formé par la créatinine et l'acide picrique en milieu alcalin, selon la réaction suivante ;



la vitesse de formation de la coloration étant proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon (DELATOUR *et al.*, 2011).

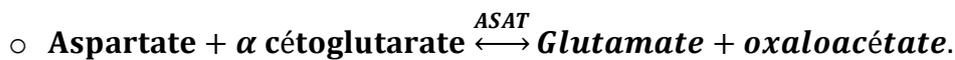
➤ **Bilan hépatique :**

- **Dosage des transaminases (ASAT, ALAT) :**

Les dosages sont basés sur la mesure cinétique des transaminases sériques dans un système réactionnel dont la finalité est l'oxydation du coenzyme NADH, H. ⁺, le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité de l'ASAT / ALAT (Minuk, 1998).

- ✓ Dosage de l'ASAT :

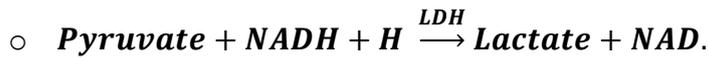
L'aspartate aminotransférase (ASAT) est également connue sous le nom de glutamate-oxaloacétate-transaminase (GOT). Son activité est déterminée par la méthode cinétique selon les réactions suivantes ;



- ✓ Dosage de l'ALAT :

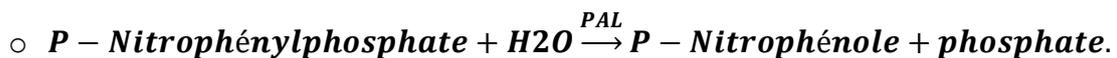
L'alanine aminotransférase (ALAT) a été initialement appelée transaminase glutamique pyruvique (TGP). Son activité est déterminée par la méthode cinétique selon les réactions suivantes ;





- **Dosage de la Phosphatase alcaline (PAL) :**

L'activité de la phosphatase alcaline a été déterminée suivant une méthode cinétique p-nitrophénylphosphate DGKC. La phosphatase alcaline catalyse l'hydrolyse du p-nitrophénylphosphate (pNPP) à pH=10,4 libérant du p-nitrophénole et du phosphate en fonction de la réaction suivante:



La vitesse de formation du p-Nitrophénole, déterminée par photométrie, est proportionnelle à la concentration catalytique de phosphatase alcaline dans l'échantillon testé.

➤ Mode opératoire :

Le dosage des paramètres biochimiques est réalisé sur plasma hépariné d'un même échantillon, selon le protocole suivant :

- Centrifuger les tubes à 3500 tours/min ;
- Placer les tubes centrifugés dans les portoirs d'échantillons de l'automate **VITROS® 350** ;
- Déposer les portoirs convenablement sur l'automate de manière à orienter son étiquette code-barres vers l'avant de l'instrument ;
- Patienter jusqu'à la fin de l'analyse ;
- Retirer les portoirs d'échantillons à la fin de l'analyse ;
- Imprimer les résultats.

Valeurs usuelles: (Annexe 4).

2.2.2.3. Bilan inflammatoire:

- **Vitesse de sédimentation (VS):**

➤ Prélèvement :

- Il est effectué de préférence le matin à jeun ;
- Le sang est recueilli dans un tube avec un anticoagulant citrate trisodique à 3,8 %, soit 0,4 ml de solution de citrate + 1,6 ml de sang.

- Mode opératoire :
 - Agiter doucement le tube, immédiatement après le prélèvement afin de bien mélanger le citrate et le sang ;
 - Aspirer à l'aide d'une poire le sang, jusqu'à la graduation « 0 » de la pipette de Westergren ;
 - La pipette de Westergren est ensuite fixée sur un support, bien verticalement. La base du support doit être horizontale et disposée dans un lieu à l'abri de la chaleur.
 - Après une heure, noter en millimètres, la hauteur du plasma surnageant, à partir de la graduation zéro.

Valeurs usuelles : (Annexe 5).

- **Protéine C réactive (CRP) :**

- Prélèvement :
 - Le sang est recueilli dans un tube sec ;
 - Le dosage de la CRP est réalisé sur plasma hépariné, après une centrifugation de 10 minutes à 3500 tours/min.
- Mode opératoire :
 - Déposer une goutte du contrôle négatif ainsi qu'une autre du contrôle positif sur deux cercles différents de la lame ;
 - à l'aide d'une pipette à usage unique, déposer une goutte de l'échantillon sur un autre cercle de la lame ;
 - ajouter une goutte du réactif à côté de chacune des gouttes citées précédemment ;
 - mélanger avec une pipette à usage unique et répartir le mélange sur la totalité de la surface de cercle ;
 - Observer l'agglutination.

Valeurs usuelles : (Annexe 6).

- **Analyses statistiques :**

L'étude statistique a été réalisée par le test « t » de student pour les différents paramètres biochimiques ; en utilisant excel pour la génération des graphes. Les résultats ont été considérés comme significatifs pour p inférieur ou égal à 0.05.

2.3. Etude anatomo-pathologique :**2.3.1. Biopsie des glandes salivaires accessoires :**

- **Méthode :** Selon **Alegria et al (2020)**, les différentes étapes visant à réaliser une biopsie des glandes salivaires accessoires sont les suivants :
- Désinfecter la cavité buccale par un désinfectant muqueux ;
 - Retourner la lèvre inférieure pour le repérage des glandes salivaires à distance de la ligne médiane du frein de la lèvre ;
 - Une anesthésie locale est réalisée ;
 - Réaliser une incision de petite taille, à distance de la ligne médiane ;
 - Prélever un minimum de 4 glandes de grande taille ou 6 de petite taille ;
 - Une compression manuelle est réalisée pour limiter le saignement après le geste.

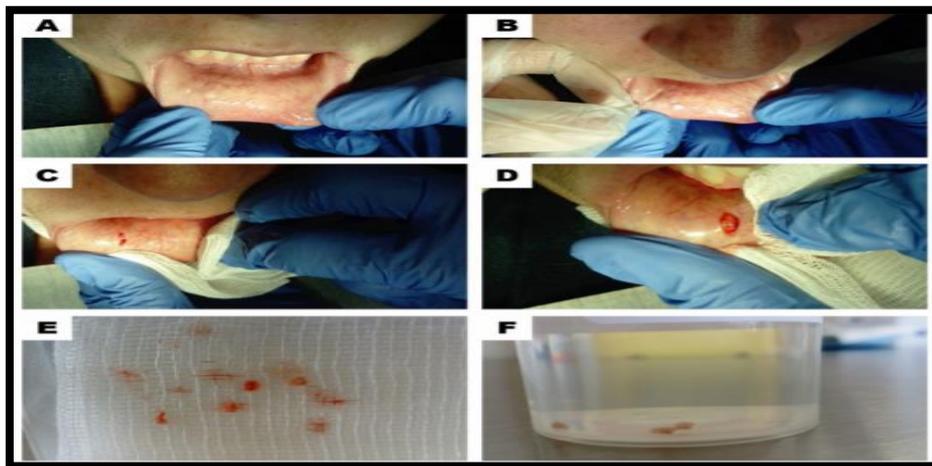


Figure 6. principales étapes d'une biopsie des glandes salivaires accessoires (**Alegria et al., 2020**).

2.3.2. Etude histologique :

Il s'agit d'un ensemble d'étapes permettant la préparation d'un fragment, pour une interprétation sous microscope par un médecin pathologiste.

❖ Conservation des biopsies dans des blocs de paraffine :

- 1) **La fixation :** doit être immédiate après l'obtention du prélèvement, elle a pour but de s'opposer à la déshydratation prématurée des cellules et surtout à la putréfaction des tissus et garantir la conservation des structures et le durcissement des pièces pour garder le prélèvement dans un état proche de l'état vivant. Le fixateur utilisé est une solution de formol à 10 % tamponné pendant 4 à 6 heures.

2) La circulation : comporte 3 étapes :

- a. Déshydratation : L'échantillon est progressivement déshydraté par passages successifs dans des solutions alcooliques de plus en plus concentrées : 05 bains de degrés croissants (de 75% à 100% pendant 12h) jusqu'à ce que toute l'eau (des tissus et du milieu de fixation) ait été soustraite et que l'échantillon soit totalement imprégné d'alcool absolu.
- b. Eclaircissement : L'alcool est ensuite remplacé par un solvant organique de la paraffine. Il est chassé par 04 bains successifs de xylène (pendant 8h) ce qui va rendre le tissu transparent.
- c. Imprégnation: L'échantillon va être imprégner dans la paraffine liquide (02 passages pendant 02h puis 03h successivement) pour l'obtention d'une pièce qui ne contient ni eau, ni alcool, ni solvant intermédiaire.



Figure 7. Automate de circulation.

3) Inclusion en paraffine chauffée : L'échantillon est ensuite immergé dans de la paraffine chauffée, cette étape ne peut être réalisée que si la pièce est déshydratée complètement et elle est réalisée grâce à un automate d'inclusion qui se charge de la mise à disposition d'un bloc de paraffine prêt à être couper. Elle se fait selon les étapes suivantes :

- prélever les échantillons à l'aide d'une pince à partir des cassettes.
- placer les échantillons puis les fixer dans des moules métalliques.
- couvrir les échantillons par la partie de la cassette qui contient le numéro de la pièce.
- rajouter la paraffine chaude et laisser refroidir sur la plaque de refroidissement.



Figure 8. Inclusion des pièces par la paraffine chaude.

4) Microtomie : (Réalisation des coupes) :

En refroidissant, le fragment, imbibé de paraffine, se trouve inclus dans un bloc solide et grâce à un microtome comportant un rasoir, des coupes de 03 microns d'épaisseur sont obtenues en formant un ruban.



Figure 9. Obtention des coupes sous forme d'un ruban.

Les coupes sont recueillies sur des lames de verre après les avoir mis dans un bain marie qui va faciliter leur dépôt (étalement) sur les lames. Ces dernières sont numérotées et mises dans l'étuve (1h30/ 48-57°C) pour confirmer la fixation des coupes sur la lame et les déparaffiner.

❖ Coloration Hématoxyline-Eosine (HE) :

C'est une coloration standard qui différencie le noyau du cytoplasme. Ces étapes sont réalisées sous la hotte:

- a. Déparaffinage : assuré par 4 bains de xylène (5min pour chaque bain), pour que les colorants puissent pénétrer dans le tissu.
- b. L'hydratation : par un passage dans 4 bains contenant des concentrations décroissantes d'alcool (éthanol), puis rinçage des lames par l'eau de robinet.
- c. Coloration :
 - Plonger les lames dans le bain d'hématoxyline pendant 3min pour permettre la coloration des noyaux en violet ;
 - Rincer à l'eau courante ;
 - Passer les lames dans le bain d'éosine pendant 30 seconde pour permettre la coloration de cytoplasme en rose ;
 - Rincer à l'eau courante ;
 - Passer les lames dans 4 bains d'alcool de concentration croissante c'est la déshydratation ; puis pour l'éclaircissement, les lames sont passées dans 4 bains de xylène.
- d. Montage : les lames sont recouvertes par une lamelle après y avoir déposé une goutte de la colle EuKitt (résine synthétique) et quelques gouttes de xylène, pour aider à la diffusion de la colle sur toute la surface que recouvre la lamelle, et éviter la formation des bulles d'aires. Les lames sont ensuite séchées à l'air libre, et lues à l'aide d'un microscope photonique à différents grossissement.

2.3.3. Etude immunohistochimique (IHC) :

- **Principe:** Elle consiste à mettre en évidence certaines protéines cellulaires, qu'elles soient cytoplasmiques, membranaires ou nucléaires, spécifiques pour un type ou une fonction cellulaire, à l'aide d'une réaction antigène -anticorps, le complexe formé étant rendu visible, donc localisable, par un marqueur coloré.
- **Mode opératoire :**
 - 1) **Confection des coupes tissulaires :**

A l'aide d'un microtome, des coupes de 2 à 4 micromètres sont effectuées à partir des BGSA conservées sur des blocs de paraffine, et sont étalées sur des lames silanisées préparées à l'avance avec du silane (une solution prête à l'emploi qui fournit une excellente adhérence avec des lames de microscopes en verre) pour éviter le décollement de la coupe.

2) Séchage :

Les lames, rangées dos à dos et placées dans un porte lames, subissent un prétraitement thermique dans l'étuve à 50°C durant 24 h, ce qui élimine le film liquidien compris entre la lame et la coupe paraffinée.

3) Déparaffinage et réhydratation :

- Les lames sont mises dans le xylène pur (3 bains, 10 min pour chacun) : afin d'éliminer l'excès de paraffine.
- Ensuite, les lames sont réhydratées dans 3 bains d'alcool absolu de concentration décroissante (100°C, 90°C, 70°C), 5 min pour chacun.
- Rinçage à l'eau distillée.

4) Démasquage des sites antigéniques :

Il s'effectue en plaçant la solution de démasquage durant 45 minutes à 90°C dans un bain Marie, puis à température ambiante pendant 20 minutes. Après refroidissement, un lavage est effectué en trempant les lames dans un bain d'eau distillée pendant 5 minutes.

5) Immunomarquage :

- Après avoir déposé les lames dans une chambre humide, le prélèvement est entouré à l'aide du crayon hydrophobe (Dakopen) pour délimiter la zone choisie.
- Le blocage de l'activité enzymatique est réalisé par l'ajout de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) pendant 10 min afin d'empêcher la peroxydase endogène.
- Rinçage à l'eau distillée, suivie d'un bain de TBS pendant 5 minutes.
- Application des anticorps primaires (P16, P53, bcl-2, bcl-6, pSTAT3, caspase1, NLRP3) et incubation dans une chambre humide pendant 1 heure.
- Rinçage dans deux bains de TBS pendant 5 min.
- Incubation avec les anticorps secondaires pendant 15 min, suivi de deux bains de TBS (5 min pour chacun).
- révélation par l'ajout d'une goutte du chromogène de la peroxydase (DAB) sur chaque lame (05-08min), puis rinçage à l'eau distillée.

L'activation enzymatique du chromogène génère un produit de réaction visible au niveau du site antigénique.

- Contre coloration avec l'hématoxyline de Mayer qui va colorer le noyau durant 2 à 5min

- Rinçage à l'eau courante, ensuite l'eau ammoniacale (à 2%), suivi de 2 bains d'eau distillée.

6) Déshydratation et éclaircissement :

- La déshydratation se fait en utilisant 3 bains d'alcool de concentration croissante (70°C, 90°C, 100°C), 5 min pour chacun.
- L'éclaircissement des lames à l'aide d'un bain de xylène (5min).

7) Montage :

Le montage des lamelles sur lames a lieu dans un milieu de montage miscible à l'eau fourni par(EUKITT).

3. RESULTATS ET DISCUSSIONS :

3.1. Description de la population étudiée :

3.1.1. Répartition des patients selon le sexe:

Notre étude a été effectuée sur un échantillon de 10 patients, comprenant 9 femmes et 1 homme. La répartition de notre série de patients a révélé une importante prédominance féminine affectée par le SGS, soit 90% de la population étudiée (**Figure10**). Cette forte prévalence féminine est en accord avec la majorité des résultats déjà rapportés (**Bordron et al., 2018 ; Ramos-Casals et al., 2015 ; Patel et Shahane, 2014 ; Westhoff et Zink, 2010 ; Mariette, 2004**).

La très nette prédominance féminine retrouvée dans notre étude est en accord avec celle retrouvée dans la plupart des maladies auto-immunes y compris au cours du SGS ; suggérant ainsi l'importance des facteurs hormonaux et plus particulièrement la carence en œstrogène dans cette pathologie (**Currey et al., 1988 ; Martel et al., 2014**).

En effet les œstrogènes sont des stimulateurs du système immunitaire intervenants dans l'étiologie et / ou la progression de nombreuses maladies auto-immunes, où elles stimulent la réponse des lymphocytes B et T et augmentent la sécrétion d'autoanticorps (**Lahita, 1992(a) ; Lahita, 1992(b) ; Homo Delarche et al., 1991**).

De plus, l'administration systémique ou locale d'androgènes à des modèles murins et chez des patients atteints du SGS améliore la sécrétion lacrymale et réduit l'infiltrat lymphocytaire (**Sullivan et al., 2002 ; Martel et al., 2014**). Les androgènes influencent positivement la sécrétion lacrymale particulièrement celle de la couche lipidique et ont un rôle suppresseur au cours de l'auto-immunité. Plusieurs études ont dans ce contexte constaté des taux sanguins bas d'androgène dans le SGS.

Une autre hypothèse se base sur le rôle du chromosome X de la femme, porteur de nombreux gènes de l'immunité qui pourraient avoir subi des mutations génétiques (**Lewandowski, 2016**).

En 1999, **Stewart** propose que l'inactivation du chromosome X puisse être liée à la prédisposition féminine du SGS. Cette inactivation du chromosome X se fait au cours du développement embryonnaire, au stade blastula. L'un des deux chromosomes X parentaux

(maternel ou paternel) est alors condensé au hasard, formant une structure hétérochromatique appelée le corps de Barr. Cette inactivation est principalement due au gène Xist (X inactive specific transcript), qui est actif uniquement sur le chromosome X inactivé. Le produit de ce gène est un ARN non codant qui va recouvrir le chromosome X, amorçant ainsi son processus d'inactivation (**Brockdorff, 2002**). Le chromosome va ensuite subir des modifications épigénétiques, comme la méthylation au niveau des histones (**Heard, 2004**), aboutissant à la formation d'hétérochromatine et à la compaction du chromosome X inactivé en corps de Barr. Les tissus féminins matures sont constitués d'un mélange de cellules ayant inactivé soit le chromosome X maternel soit le chromosome X paternel.

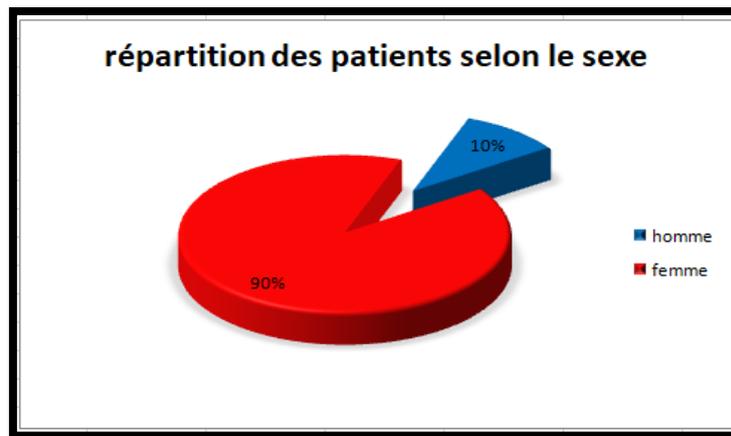


Figure 10. Répartition des patients selon le sexe.

3.1.2. Répartition des patients selon l'âge :

L'âge de nos patients atteints du SGS varie entre 26 et 73 ans avec une moyenne d'âge de $(50,5 \pm 11)$ ans. La tranche d'âge la plus touchée par la maladie est celle entre 50 et 60 ans avec un pourcentage de 30%, suivie de la tranche allant de 30 à 40 ans ainsi que celle allant de 60 à 70 ans avec un pourcentage de 20% (**Figure 11**).

Le Syndrome de Gougerot Sjögren atteint préférentiellement les femmes d'âge moyen. Toutefois, la maladie peut se déclarer à n'importe quel âge, y compris durant l'enfance. Il existe deux pics de fréquence : l'un se situant entre 30 et 40 ans (**Westhoff et Zink, 2010 ; Picone et al., 2006 ; Kassin et Moutsopoulos, 2004**) et un autre qui est le plus souvent rencontré chez des femmes ménopausées entre 50 et 60 ans (**Aikaterini et al., 2016 ; Marx et al., 2012 ; Mavragani et Moutsopoulos, 2010**). Ceci concorde avec nos résultats.

Selon **Ziza (1996)**, le SGS est rare et le plus souvent secondaire chez l'enfant. Deux cents cas pédiatriques ont été décrits dans la littérature, généralement sous forme d'observations isolées

ou de petites séries. L'âge moyen pédiatrique de survenue est de 9,7 ans (Nikitakis et al., 2003).

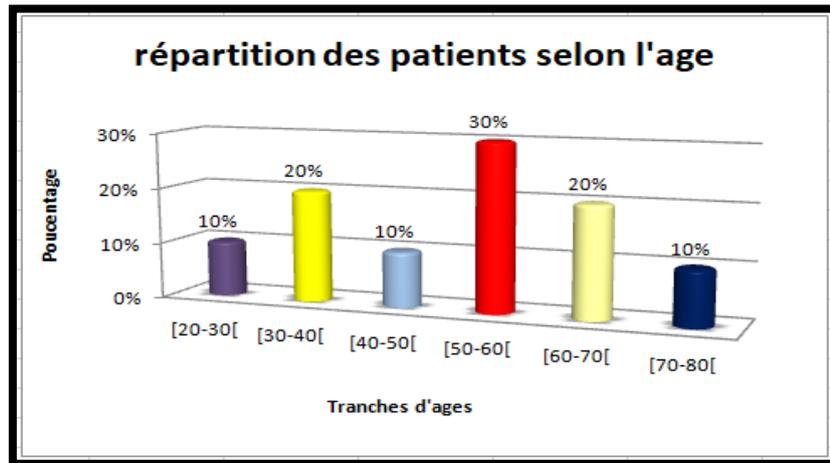


Figure 11. Répartition des patients selon l'âge.

3.1.3. Répartition des patients selon le type du SGS :

Notre étude a révélé que 40% des patients présentent un SGS primaire, et 60% un SGS secondaire (Figure12). En effet, il est nécessaire de signaler que certains cas présentent plus d'une maladie systémique comme le montre le tableau 2.

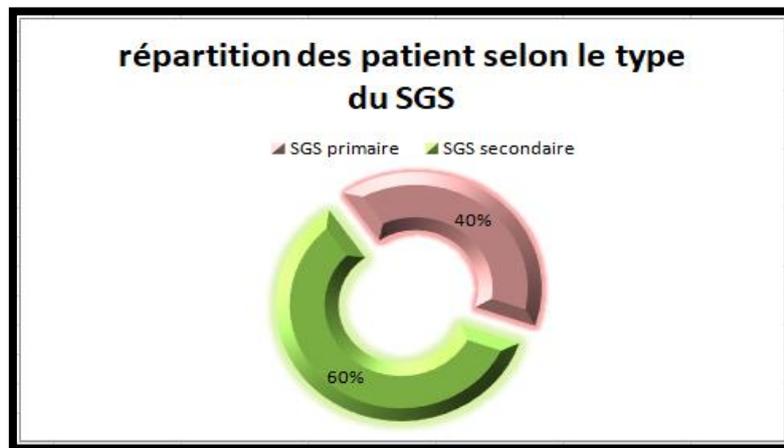


Figure 12. Répartition des patients selon le type du SGS.

Tableau 2. Type de maladie associé au SGS

Les maladies systémiques :	sclérodermie	PR	purpura	adénopathie	thyroïdite
Nombre de patients :	2	1	2	2	1

Nos résultats corroborent avec l'étude de **Hamdi et ses collègues** qui ont montré une corrélation positive entre le SGS et d'autres maladies systémiques. En effet, ils ont constaté la présence d'un purpura vasculaire apporté dans 6 à 30% des cas, une polyarthrite rhumatoïde ainsi qu'une sclérodermie chez 1 cas (**Hamdi et al., 2015**).

De plus, le SGS est retrouvé dans 6 à 20 % des hypothyroïdies. Cette association conforte l'idée d'une relation entre le SGS et l'immunité thyroïdienne et incite à une surveillance clinique et immunologique régulière des patients présentant une thyroïdite auto-immune afin de dépister le plutôt possible l'apparition du SGS dont la complication la plus redoutable est la survenue d'un lymphome malin de type B essentiellement (**hakko et al., 2012**).

3.1.4. Répartition des patients selon le traitement prescrit :

Nos patients ont été tous sous traitement, dont 50% étaient sous hydroxychloroquine (plaquénil®) associées aux corticoïdes, alors que 20% d'entre eux étaient sous traitement par le rituximab et plaquénil® seul, et 10% sous infliximab (**Figure 13**).

L'hydroxychloroquine est un antipaludéen de synthèse. Il inhibe l'activation des récepteurs TLR (**SOULAT, 2019**). Il est ainsi indiqué comme un traitement essentiel dans la prise en charge des lupus cutanés et systémiques ainsi que dans le SGS (**Bodard et al., 2019**).

Dans la littérature, l'hydroxychloroquine (Plaquénil®), a prouvé son efficacité sur les anomalies biologiques du SGS. En effet, **Mariette et Kaplan** observent une amélioration des signes biologiques, par une diminution de la VS, de la concentration en immunoglobulines (IgG et IgM) ainsi qu'une baisse du taux d'interleukine 6 et de protéine C réactive (**Mariette, 2004 ; kaplan, 1999**).

Les corticoïdes se sont des anti-inflammatoires stéroïdiens, certains auteurs affirment que ces corticoïdes possèdent une action inhibitrice sur la prolifération lymphocytaire (**Fox et al., 2008**). En outre, Dans une recherche faite a montré une amélioration subjective et une

augmentation du flux salivaire suite de l'injection des corticoïdes chez des patients atteints du SGS (Mariette, 2004).

Le Rituximab un anticorps monoclonal anti-CD20, c'est une molécule qui cible les lymphocytes B (Valériane, 2012). D'après une recherche sur 20 patients faite par Meijer et ses collaborateurs en 2010 sur l'efficacité du Rituximab. Ils ont observé chez les patients qui ont reçu le Rituximab, une amélioration significative de la fonction salivaire et lacrymale. Ils notent également une diminution significative du taux de facteur rhumatoïde, du degré de fatigue, ainsi qu'une diminution subjective de la xérophtalmie et de la xérostomie.

Le TNF- α et ses récepteurs sont présents en grande quantité dans les glandes salivaires des patients, ainsi qu'il favorise l'apoptose de cellules acineuses salivaires (Koski et al., 2000). Pour cela une étude faite par Steinfeld et ses collaborateurs 2001 consiste à l'utilisation de l'infliximab (Remicadet®) agents anti-TNF- α sur 16 patients qui montre ensuite une amélioration spectaculaire de la sécheresse buccale, de l'asthénie et des douleurs.

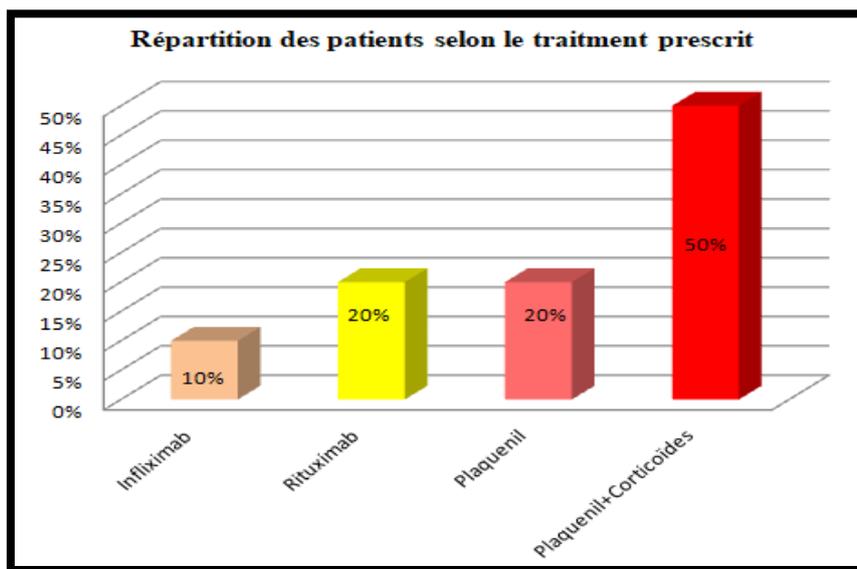


Figure 13. Répartition des patients selon le traitement prescrit.

3.2. Description des données biologiques :

3.2.1. Interprétation de bilan hématologique :

La numération et formule sanguine ou l'hémogramme permet d'évaluer la quantité et la qualité des trois lignées sanguines : GR, GB et plaquettes; et permet notamment de mettre en évidence un processus inflammatoire ou infectieux (Berthélémy, 2014).

Dans notre série, nous avons observé la présence d'anomalies hématologiques chez 8 patientes atteintes du SGS, présentant une cytopénie (80%) (Figure 13), une anémie chez

(40%) des cas, une thrombopénie et lymphopénie chez (15%), ainsi qu'une éosinophilie (10%) (**Figure 14**).

Nos résultats sont en concordance avec ceux décrits par **Lechtman et al en 2016** ayant estimé la présence d'une cytopénie chez 50 % des patients atteints du SGS (soit 87 patients).

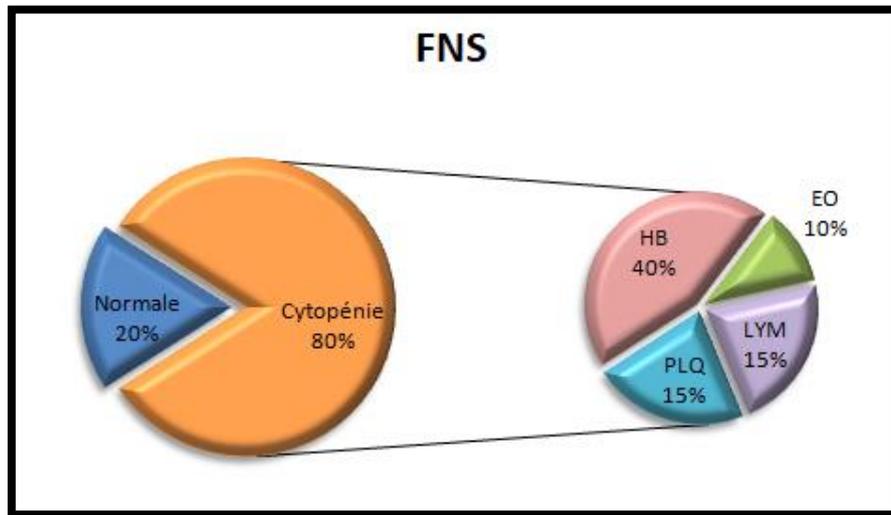


Figure 14. Répartition des patients selon les anomalies hématologiques.

3.2.2. Interprétation du bilan glycémique :

Le dosage de la glycémie n'a présenté aucune différence significative pour 8 patients de notre population générale, ceci concorde avec les résultats rapportés par d'autres études qui ont démontré un taux normal de la glycémie (**Thabet et al., 2020 ; Monnier et al., 2011**). Par contre, on a constaté un taux significativement plus élevé chez deux patients, Ceci est en rapport avec la présence d'un diabète de type 2 chez ces patients (**Figure 15**).

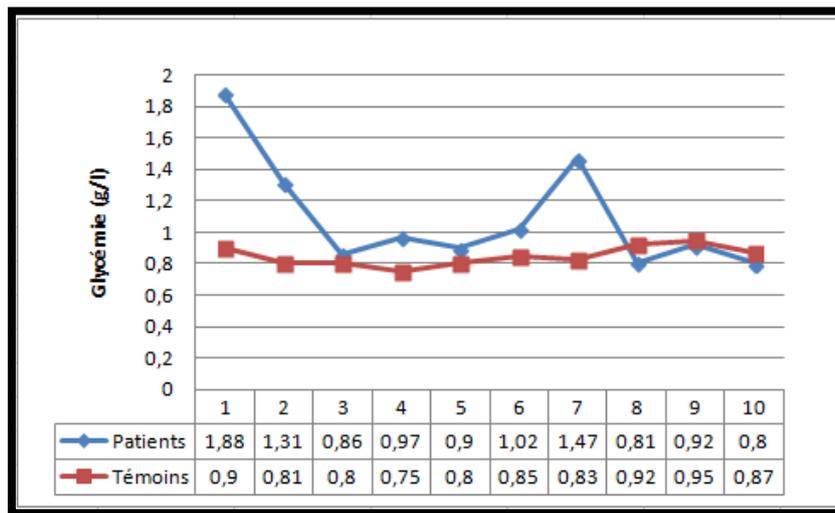


Figure 15. Evaluation des taux sériques de la glycémie chez des patients atteints du SGS et des témoins.

3.2.3. Interprétation du bilan rénal :

L'atteinte rénale tubulo-interstitielle (NTI) est une manifestation extra-glandulaire bien connue au cours du SGS ; elle survient dans 20 à 50 % des cas (**Bennaser et al., 2016**).

En effet, nos résultats ne montrent pas une différence significative entre les patients et les témoins pour les deux paramètres dosés (urée et créatinine) (**Figure 16, 17**), ceci est en accord avec d'autres études où le taux d'urée et de créatinine sont normaux (**Mapoure et al., 2011; Baaj et al., 2010**).

Par contre, ils sont contradictoires avec les résultats rapportés dans l'étude de **Damak et ses collaborateurs en 2016** où le taux de la créatinine est élevé chez 3 patients. De plus, les résultats décrits par **Ben Abdelghani et ses collaborateurs en 2006** ont également montré une augmentation de la créatinine, qui s'explique par une atteinte glomérulaire avec présence d'une insuffisance rénale associée à une protéinurie et une acidose hyperchlorémique.

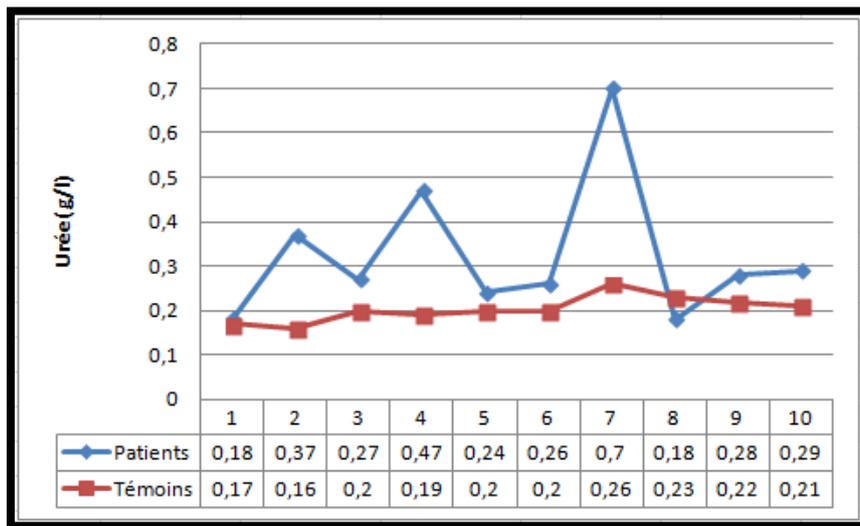


Figure 16. Evaluation des taux sérique de l’Urée chez des patients SGS et des témoins

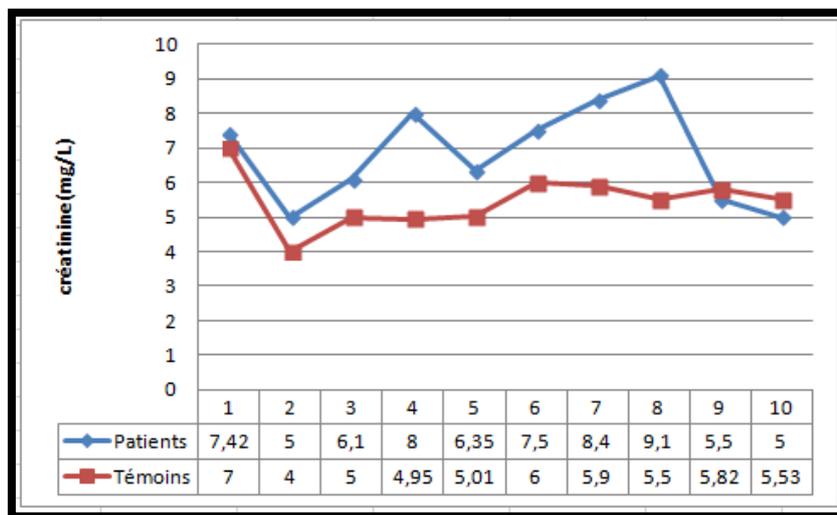


Figure 17. Evaluation des taux sérique de la créatinine chez des patients atteints du SGS et des témoins.

3.2.4. Interprétation de bilan hépatique :

Des anomalies du bilan hépatique sont parfois observées au cours du syndrome de Gougerot Sjögren (Trivailleet *al.*, 1993), pour cela le dosage des transaminases (ASAT, ALAT), PAL et γ GT permettent de détecter puis de classer ces anomalies en cholestase ou cytolysse, selon la prédominance de l’anomalie.

Une prédominance sur les transaminases signe une cytolysse hépatique, alors qu’une franche prédominance sur les PAL et γ GT est plutôt indicatrice d’une cholestase (Layné et Guyader, 2003).

Nous avons constaté au cours de notre étude que l'atteinte hépatique est absente chez la majorité des patients. Sauf chez 3 cas (**Figure 18, 19, 20**). Des perturbations affectant les transaminases hépatiques ont également été rapporté chez quelques patients (**Antoine et al., 2019**).

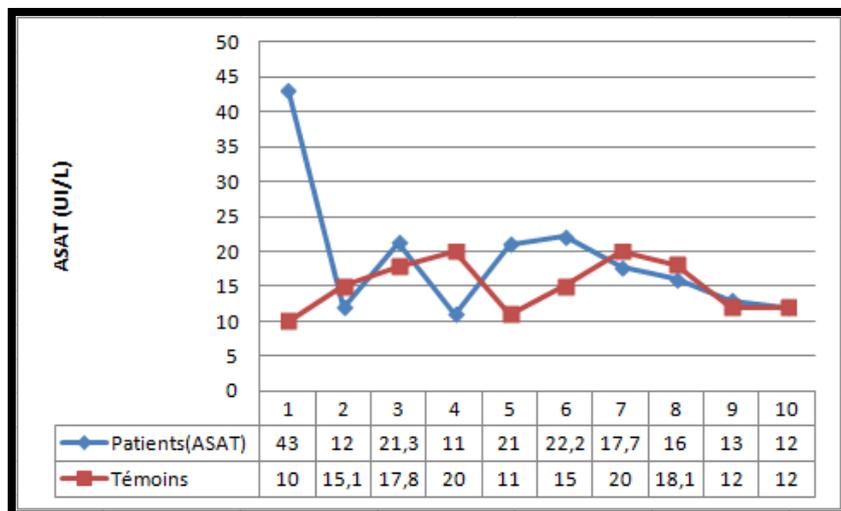


Figure 18. Evaluation des taux sérique de l'ASAT chez des patients atteints du SGS et des témoins.

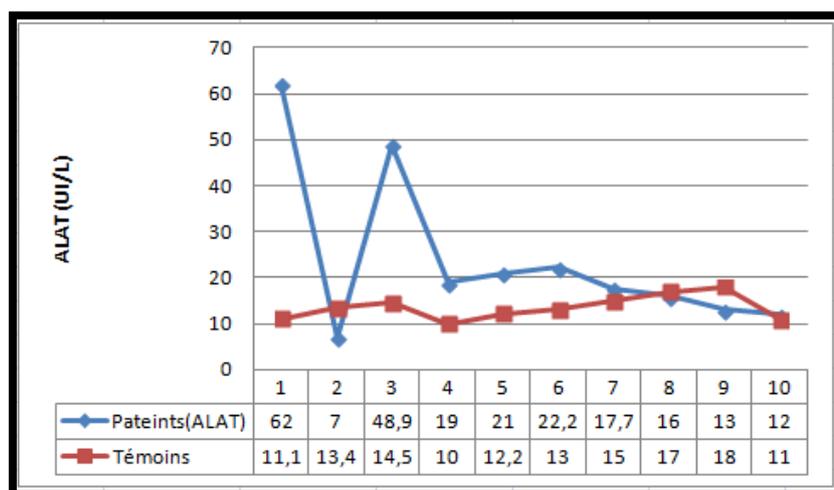


Figure 19. Evaluation des taux sérique de l'ALAT chez des patients atteints du SGS et des témoins.

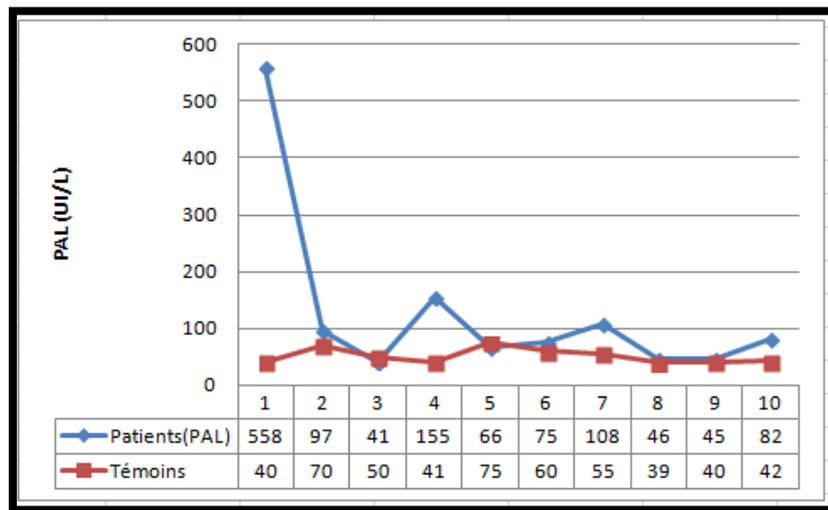


Figure 20. Evaluation des taux sérique de PAL chez des patients atteints du SGS et des témoins.

3.2.5. Interprétation du bilan inflammatoire :

L'élévation de la vitesse de sédimentation est bien établie au cours du SGS. Cette accélération de la VS est souvent due à une hypergammaglobulinémie polyclonale (LIAPI et *al.*, 2016), qui se manifeste suite à l'hyperactivité des cellules B (Mathias et *al.*, 2017).

Dans une recherche faite par **Chebbi et ses collaborateurs en 2015**, une élévation de la VS a été constatée chez 15 patients atteints du SGS (83,3%), avec une valeur moyenne de $70,4 \pm 6,1$ mm à la première heure, dont quatre cas présentent un taux supérieur à 100mm à la première heure. Ceci est en accord avec nos résultats chez neuf patients, pour lesquels nous avons retrouvé un taux de VS élevé à la 1^{ère} heure (**Figure 21**).

En outre, la Protéine C réactive (CRP) est souvent normale, elle peut toutefois être augmentée suite à une vascularite ou une polyarthrite associées au SGS (Vallois, 2018). Ceci est cohérent avec nos résultats où l'on a retrouvé que 60% de nos patients présentaient des taux normaux de CRP, et 40% ont un taux significativement plus élevé de CRP.

Dans notre échantillon certains patients étaient sous traitement anti-inflammatoire ce qui a pu influencer sur les taux de VS et de CRP (patients avec taux normal de VS et CRP) (**Figure 22**).

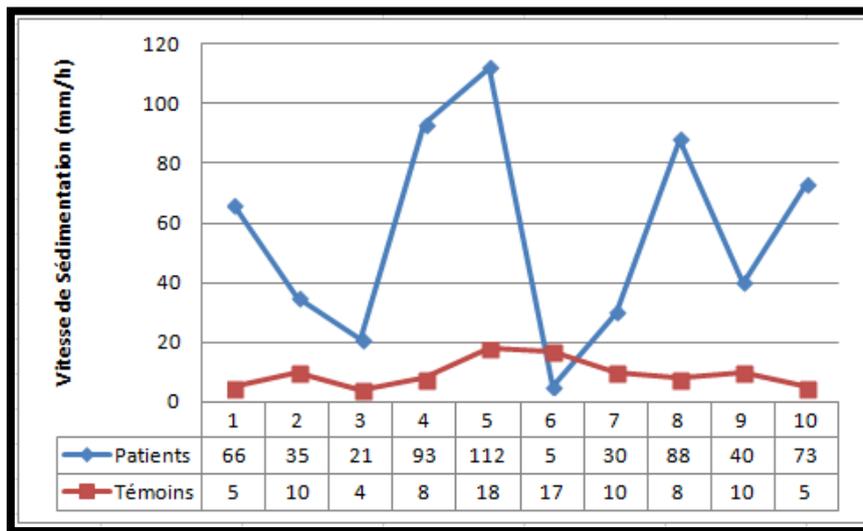


Figure 21. Evaluation des taux sérique de la VS chez des patients atteints du SGS et des témoins.

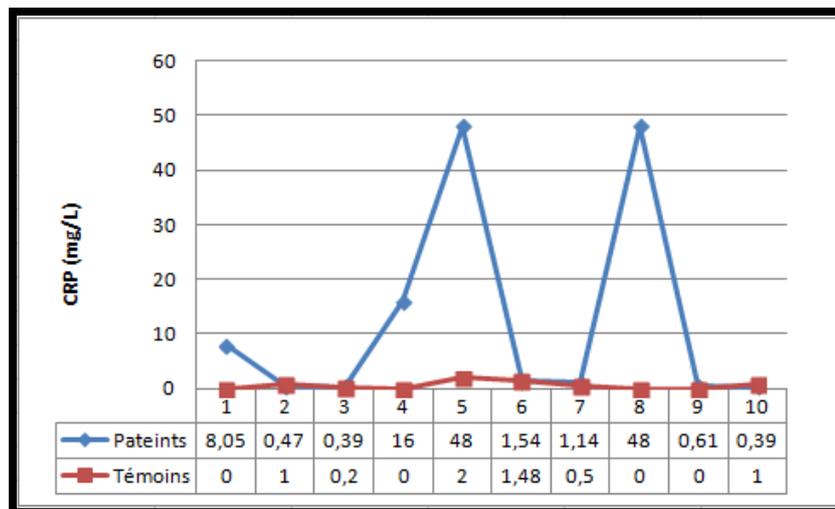


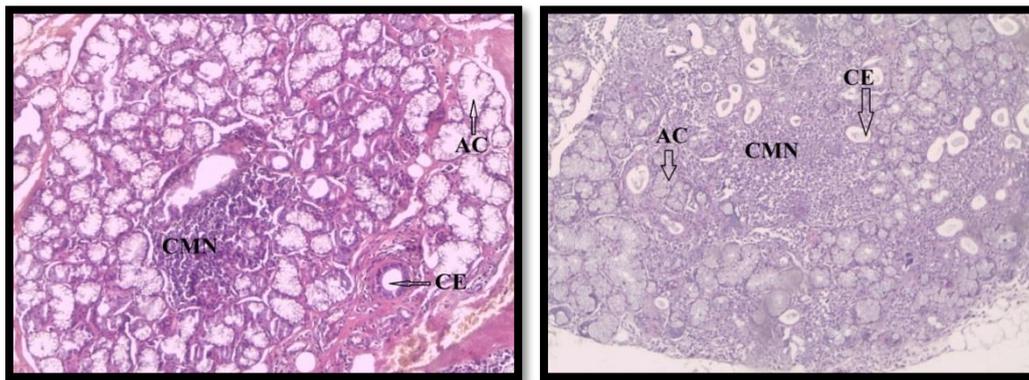
Figure 22. Evaluation des taux sérique de la CRP chez des patients atteints du SGS et des témoins.

3.3. Etude architecturale et structurale des glandes salivaires accessoires chez les patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren :

La biopsie des glandes salivaires accessoires chez nos patients, permet de mettre en évidence l'infiltration des glandes salivaires par de nombreux lymphocytes qui se regroupent en amas, au sein du tissu glandulaire qui peut être plus ou moins altéré avec notamment une dilatation des petits canaux excréteurs de salive et atrophie du tissu glandulaire (Figure 23), contrairement au BGSA des sujets sains (Figure 24).

La classification de Chisholm permet de standardiser la zone examinée et connaître le degré de modifications histologiques de la biopsie. Elle détermine 5 stades, le stade 0, 1 et 2 ne constituent pas une inflammation pathologique. Seuls les stades 3 et 4 de la classification de Chisholm sont caractéristiques de la maladie, et constituent un critère majeur du diagnostic :

- ✓ Le stade 3 correspond à un foyer de plus 50 lymphocytes par 4 mm².
- ✓ le stade 4 détermine une infiltration encore plus importante, réalisant plus d'un foyer de 50 cellules par 4 mm²



(A)

(B)

Figure 23. Histologie d'un parenchyme salivaire accessoire d'un patient atteint du SGS de grade 3 (A) et de grade 4 (B) (coloration HE: Gr: x20) (Micrographie originale).

CMN : Cellules Mononuclées Infiltrantes, AC : Acini, CE : Canal Excréteur.

Dans le SGS, un focus est défini par un agglomérat de plus de 50 lymphocytes, de localisation péricanalaire ou périvasculaire. Un focus score égal à 1 correspond à la présence d'un focus lymphocytaire pour une surface glandulaire de 4 mm².

Ces stades de Chisholm ne correspondent donc qu'uniquement au degré de l'infiltration du tissu glandulaire par les cellules lymphocytaires, et il n'y a aucune corrélation entre ces stades et la sévérité du syndrome sec ou avec la gravité des éventuelles manifestations systémiques extra glandulaires de la maladie.

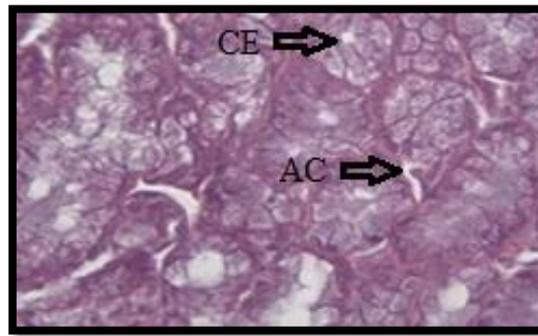


Figure 24. Histologie d'un parenchyme salivaire accessoire d'un sujet sain témoin de grade 0 (coloration HE: Gr: x40) (Micrographie originale).

3.4. Expression immunohistochimique de la protéine P16 au cours du syndrome de Gougerot Sjögren :

Dans notre série, l'immunomarquage de la protéine p16 s'est révélé négatif chez tous les patients présentant le SGS tout comme chez le cas témoin (**Figure 25**).

La protéine p16 est une protéine de prolifération, normalement exprimée au cours de la division cellulaire. Elle fait partie d'un ensemble de protéines chargées de réguler le cycle cellulaire et intervient pour ralentir la préparation de la phase G1/S de synthèse des brins complémentaires d'ADN, qui prélude à la mitose. Sa propre synthèse est commandée par un gène situé sur le bras courts du chromosome 9 (**Monsonogo, 2007**).

Toutefois, dans les cellules non pathologiques la protéine p16 est exprimée à des taux faibles et généralement non détectables par les méthodes immunohistochimiques, elle peut également être transitoirement exprimée et détectée dans les cellules normales métaphasiques.

Classiquement, l'augmentation de la protéine p16 dans la cellule entraîne une diminution de la prolifération des cellules souches. Cette réduction de la division et de la prolifération des cellules souches serait une protection contre le cancer, mais accélérerait la sénescence (**klaes et al., 2006**).

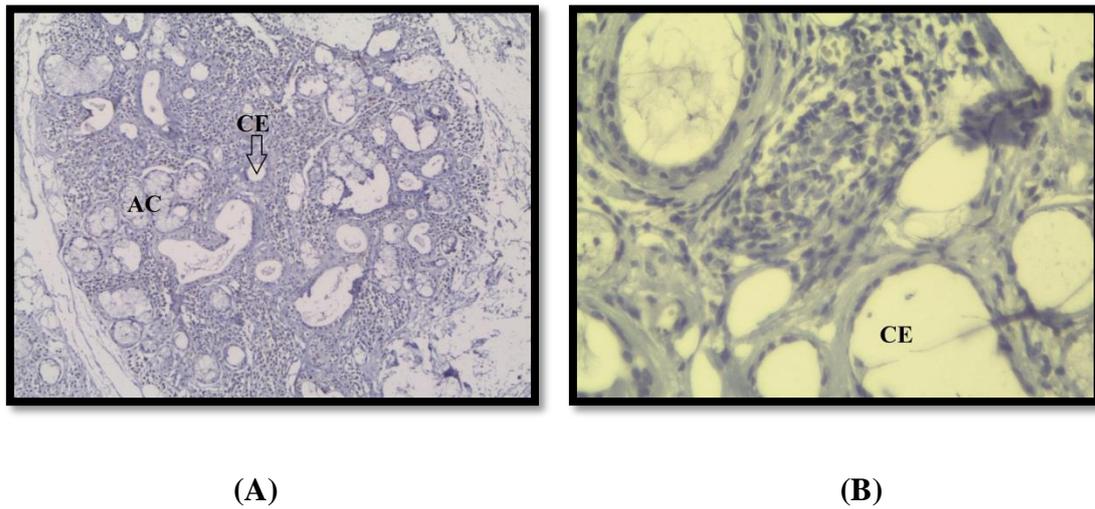


Figure 25. Expression immunohistochimique de la protéine p16 dans une glande salivaire accessoire d'un patient atteint d'un SGS de grade 4 (Gr : x20 (A) ; Gr : x40 (B)) (Micrographie originale).

3.5. Expression immunohistochimique de la protéine p53 au cours du syndrome de Gougerot Sjögren :

L'examen immunohistochimique réalisé sur des patients présentant un SGS a révélé une absence de l'expression nucléaire de la protéine p53 au niveau des glandes salivaires accessoires chez tous les patients SGS, ainsi que chez le témoin (grade 2) (**figure26**). Nos résultats sont en accord avec une étude faite par **Chapusot et al., 2001** où aucune expression de la protéine p53 n'a été observée chez 13 cas (37 %).

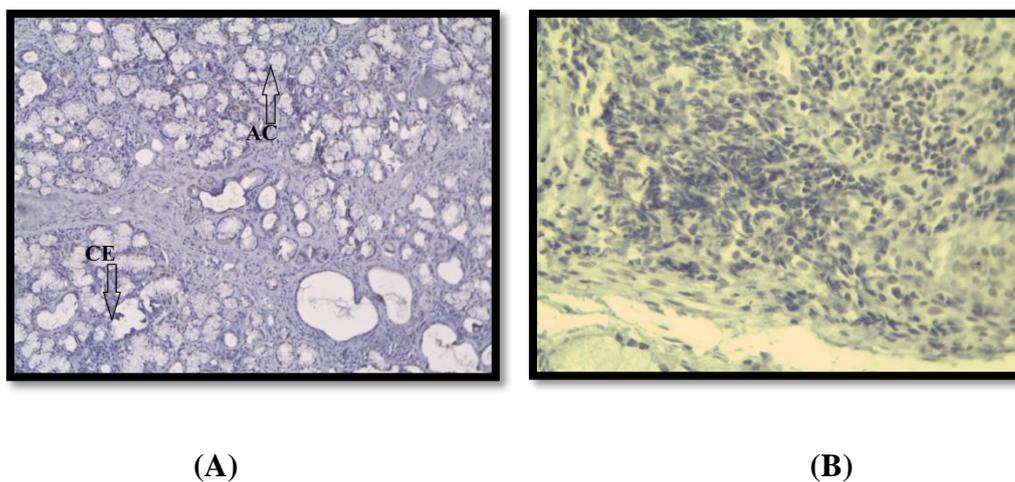


Figure 26. Immunomarquage de la protéine p53 au niveau des glandes salivaires accessoires chez un patient SGS de grade 4 (Gr : x20 (A) ; Gr : X40 (B)) (Micrographie originale).

Le gène p53 codant pour une phosphoprotéine nucléaire est considéré comme étant le plus important suppresseur de tumeur ou anti-oncogène. Sa fonction peut être altérée dans plus de 50 % des cancers humains (**Pierre et Evelyne., 2008**).

La p53 est une protéine impliquée dans de multiples voies antiprolifératives et son activation en réponse au stress génotoxique conduit :

- A l'arrêt transitoire du cycle cellulaire en phase G1 (**Mercer et al., 1990**) après altération de l'ADN ;
- A la réparation de l'ADN endommagé (**Kastan et al., 1992**) ;
- A l'induction de la mort cellulaire programmée ou apoptose (**Miyashita et Reed., 1995**) (**Lowe et al., 1993**) ;
- A l'induction de l'angiogenèse tumorale (**Demeron et al., 1994**).

La p53, qui est normalement indétectable dans les cellules normales, vu sa demi-vie extrêmement courte. Son altération par mutation du gène ou par d'autres mécanismes entraîne une inactivation biologique de cette protéine qui se stabilise et s'accumule dans le noyau des cellules tumorales (**Sangrajrang et al., 2003**). En effet, la p53 peut également induire l'apoptose en activant la transcription de plusieurs gènes pro-apoptotiques de la famille des protéines BCL2 (**Brady et Attardi, 2010**). Cette accumulation peut être mise en évidence par immunohistochimie.

L'accumulation de multiples anomalies génétiques, comme l'hyper-expression du BCL2 et les mutations des gènes p53 secondaires à une stimulation chronique de lymphocytes B et T dans le cadre de réactions auto-immunes, pourrait engendrer des processus lymphomateux dans le cadre de pathologies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde (**Ingen, 2011**) (**Nakamura et al., 2002**).

Dans certains cas, l'altération de la p53 dans les cellules tumorales permet de développer une réponse humorale vis-à-vis de la protéine correspondante, qui se traduit par l'apparition d'anticorps anti-p53 circulant dans le sérum des malades (**Soussi, 1996**). Cette réponse humorale s'accompagne d'une réponse cellulaire avec apparition de cellules T reconnaissant la protéine p53 (**Tilkin et al., 1995**).

3.6. Expression immunohistochimique de la protéine bcl-2 au cours du syndrome de Gougerot Sjögren :

Notre analyse immunohistochimique effectuée sur les pièces de biopsies des glandes salivaires accessoires des patients atteints du SGS a révélé une expression intense de gène

anti-apoptotique bcl-2 avec une moyenne de 93,13% chez les patients étudiés. Cette expression est nucléaire, elle est plus intense chez les patients atteints d'un SGS de grade 4 que chez ceux atteints du SGS de grade 3.

La protéine bcl-2 est localisée essentiellement au niveau des cellules mononuclées infiltrantes (CMN), par contre elle est faible, voire absente au niveau des cellules épithéliales acineuses et canalaire (Figure 27).

Nos résultats sont en accord avec l'étude d'Ohlsson et ses collaborateurs en 2002 où un niveau élevée de bcl-2 a été décelé dans les cellules mononuclées infiltrantes (CMN) des BGSA des patients atteints de SGS.

D'après kong et al en 1997, un défaut d'apoptose des lymphocytes auto-réactifs a été suggéré pour expliquer leur accumulation dans les glandes salivaires. Parallèlement, une augmentation de l'apoptose par la voie Fas-Fas ligand a été récemment observée dans les cellules épithéliales salivaires et pourrait être responsable de la destruction de ces cellules.

En revanche, l'apoptose est diminuée au sein des nodules lymphoïdes infiltrant les glandes salivaires car les lymphocytes des nodules expriment fortement l'antigène bcl-2, ce qui les protégerait de l'apoptose (Masago et al., 2001).

De plus, une étude démontre que bcl-2 régule ainsi la mort cellulaire programmée en maintenant le potentiel membranaire de la mitochondrie et en contrôlant la libération de différents facteurs apoptogènes dans le cytoplasme de la cellule. Elle empêche l'oligomérisation Bax/Bak et l'insertion de ces dimères dans la membrane mitochondriale externe (Ku et al., 2011 ; Ding et al., 2010).

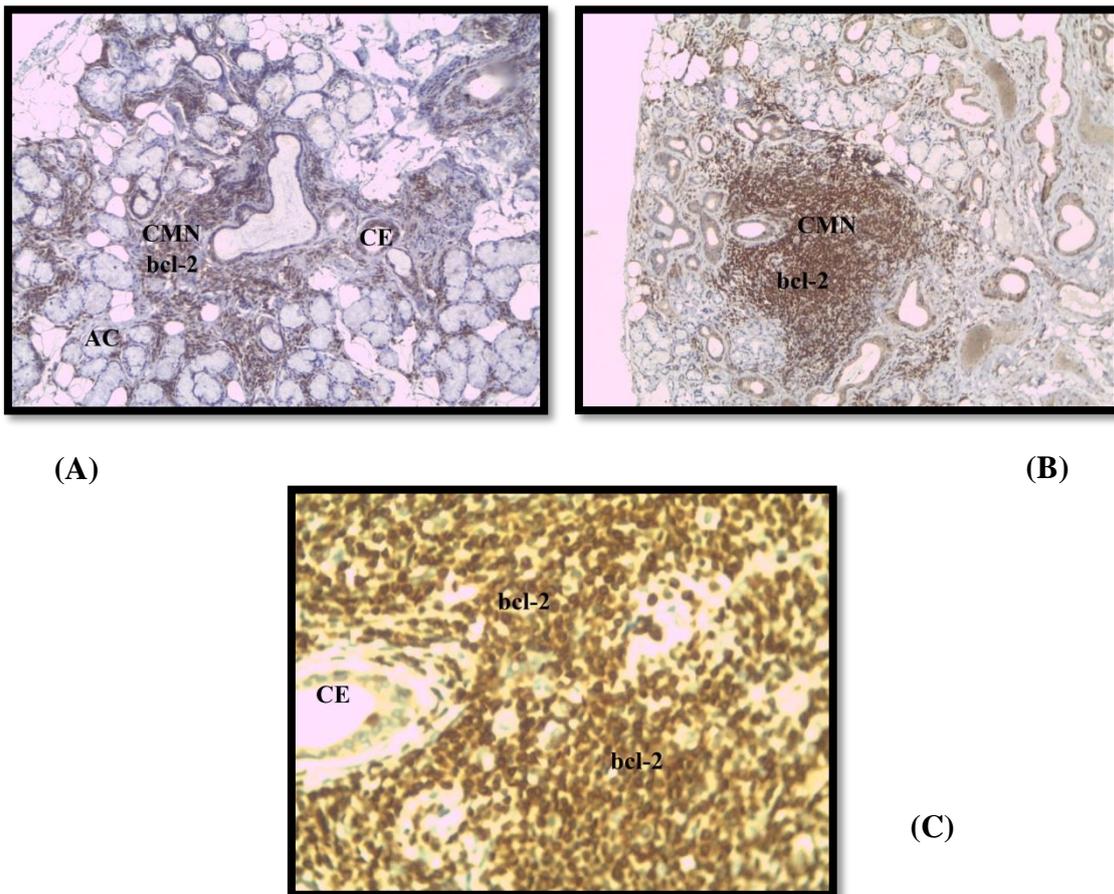


Figure 27. Expression immunohistochimique de la protéine bcl-2 dans une glande salivaire accessoire d'un patient atteint d'un SGS de grade 3 (A) et de grade 4 (B) (Gr : X20 ; Gr : X40 (C)) (Micrographie originale).

3.7. Expression immunohistochimique de la protéine bcl6 au cours du syndrome de Gougerot Sjögren :

Le marquage de la protéine B-cell lymphoma6 (bcl-6), s'est révélé positif au niveau des GSA chez tous les patients atteints du SGS, avec une moyenne de 36,37%. Il a été plus intense chez ceux atteints de grade 4 (51%), localisé au niveau des éléments inflammatoires des canaux et des acini (**Figure 28(B)**), alors qu'il a été plus abondant dans les cellules mononuclées infiltrantes chez les patients présentant un grade 3 (22%) (**Figure 28(A)**).

En effet, nos résultats corroborent avec l'étude de **Nakshbandi et ses collaborateurs en 2020** effectuée sur des patients atteints du SGS où 16% des patients présentaient ce marquage.

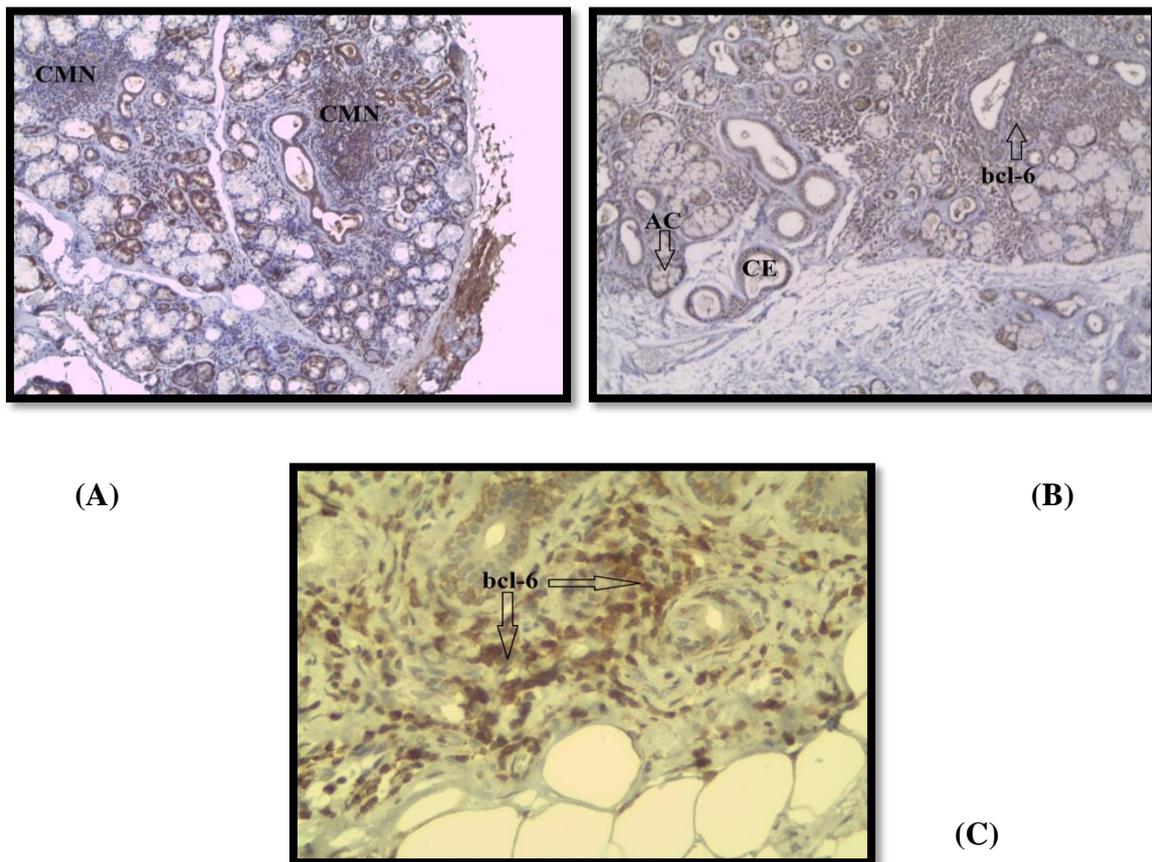


Figure 28. Expression immunohistochimique de la protéine bcl-6 au niveau des glandes salivaires accessoires chez un patient du SGS de grade 3 (A) et grade 4 (B). (Gr : X20 ; Gr: X40 (C)) (Micrographie originale).

Bcl-6 est un facteur de transcription, exprimée très fortement par les cellules lymphoïdes (au sein des LB), des centres germinatifs (CG) et des follicules secondaires des sujets sains (Dogan et al., 2000). Son expression induite par la rencontre du LB avec son Ag est indispensable à la formation de ces CG (Durore, 2008). Ainsi que par quelques lymphocytes T CD4+ de l'espace interfolliculaire.

L'expression anormale, soutenue pour bcl-6, pourrait contribuer à la formation de lymphomes, en maintenant des cellules dans un état de prolifération et de stress génotoxique et dont la différenciation plasmocytaire est inhibée (Klein et Favera., 2008).

3.8. Expression immunohistochimique de la protéine pSTAT3 au cours du syndrome de Gougerot Sjögren :

D'après les résultats de l'étude immunohistochimique, on a observé la présence d'un marquage cytoplasmique homogène plus intense au niveau des cellules inflammatoires, cependant il est peu intense au niveau des cellules épithéliales des canaux et des acini

(figure29). Ce résultat est similaire à une étude faite par **Yu et ses collaborateurs en 2014**, où l'identification immunohistochimique de pSTAT3 s'est révélée positive chez 18 patients.

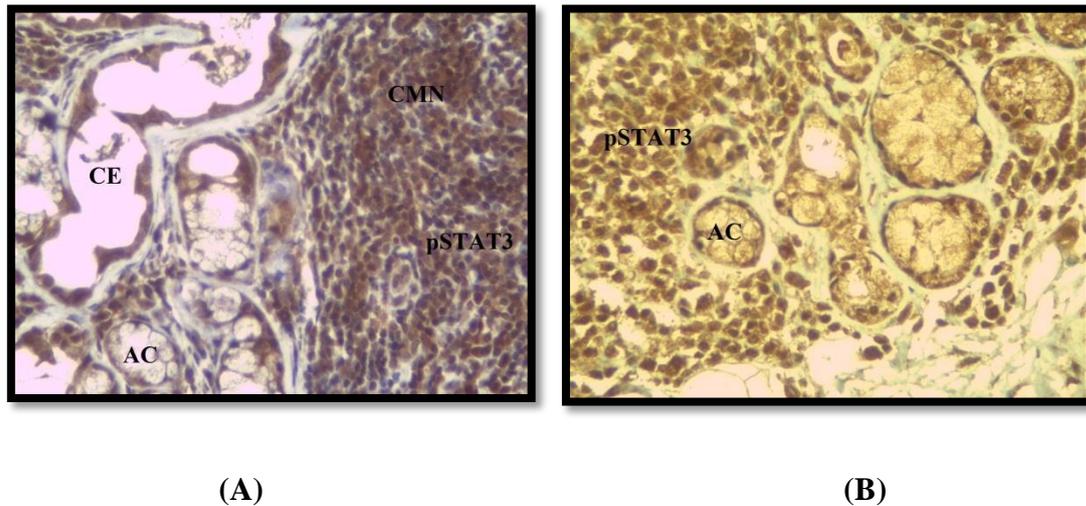


Figure 29. Immunomarcage de la pSTAT3 au niveau des glandes salivaires accessoires chez un patient du SGS de grade 4. (Gr : X20 (A) ; Gr : X40 (B)) (Micrographie originale).

Les protéines STATs (Signal Transducer and Activator of Transcription) font parties d'une famille des facteurs de transcription de 750 à 850 acides aminés dont sept membres ont été identifiés pour le moment : STAT1, 2, 3, 4, 5A, 5B et 6 (**Bromberg, 2002**).

Dans notre recherche, on s'est intéressé au pSTAT3 qui est un facteur cytoplasmique impliqué dans le développement des tumeurs, codé par un gène localisé sur le chromosome 17 (**Darnell et al., 1994**). Cette protéine est constituée de différents domaines : le domaine de trans-activation du facteur de transcription comprend deux sites de phosphorylation, un sur la tyrosine 705(Y) et l'autre au niveau du résidu sérine 727(S) (**Courapied, 2010**).

La protéine STAT3 s'active suite à la fixation aux cytokines, notamment celle de la famille d'interleukine 6 (IL-6) ou de facteur de croissance EGF sur leurs récepteurs respectifs, le STAT3 est alors phosphorylé, ce qui induit sa dimérisation et sa translocation dans le noyau (**Finbloom et Larner., 1995**). Le pSTAT3 active la transcription des gènes anti-apoptotiques comme bcl-2, et assure la régulation du cycle cellulaire par l'activation des gènes du cycle cellulaire, et il est impliqué aussi dans la survie cellulaire (**Courapied, 2010**).

Bien que le facteur de transcription soit potentiellement oncogénique, il n'a pas été retrouvé de mutation de son gène dans les diverses tumeurs analysées (**Coppo et al., 2006**).

3.9. Expression immunohistochimique de la caspase1 au cours du syndrome de Gougerot Sjögren :

D'après les résultats de l'étude immunohistochimique effectuée, on a observé la présence de marquage granuleux-cytoplasmique hétérogène dans les éléments inflammatoires, et marquage homogène modéré au niveau des cellules épithéliales canalaire (figure 30).

Nos résultats concordent avec la résultat de **Kim et ses collaborateurs en 2017** révélant la présence d'un marquage positif de la caspase1 chez 33 patients atteints du SGS.

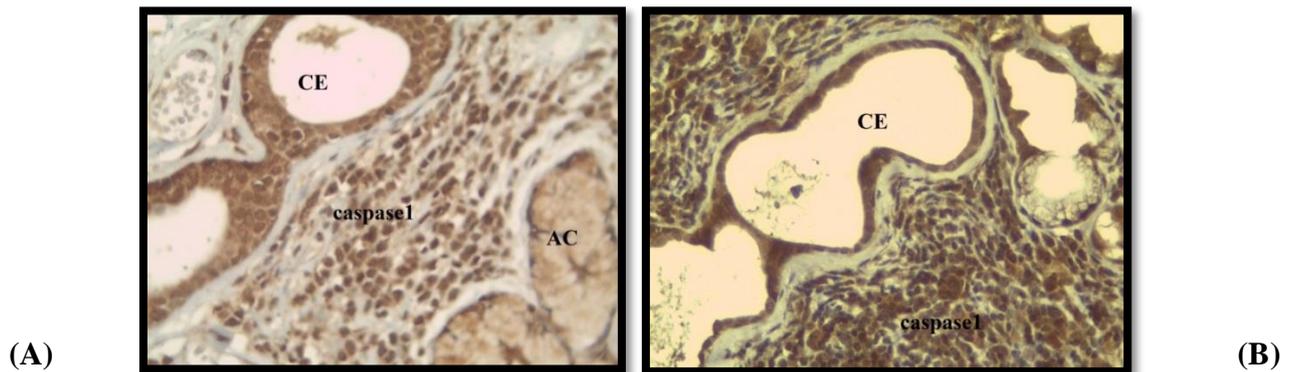


Figure 30. Immunomarquage de la caspase1 au niveau des glandes salivaires accessoires chez un patient SGS de grade 4 (Gr X20 (A) ; Gr X40 (B)) (Micrographie originale).

La caspase1, appelée également Interleukin 1 Converting Enzyme (ICE) appartient à la famille des caspases dites « inflammatoires ». Elle est codée par le gène CASP1 porté sur chromosome 11 chez l'humain, se trouve sous forme inactive dans le cytoplasme (**Masters, 2013**).

L'activation de la caspase1 se déroule au sein d'un complexe intracellulaire multiprotéique appelé inflammasome, ce dernier est formé suite à la reconnaissance de divers signaux inflammatoires. (**Kersse et al., 2011**) et qui est un complexe cytosolique de signalisation qui active la caspase1, contrôle la libération de cytokines et de facteurs inflammatoires produits dans le cytosol comme les interleukines 1 α/β (**Groslambert et Py., 2018**).

La relation entre le NLRP3 et caspase1 se traduit suite de la présence des motifs microbiens (pathogen-associated molecular patterns [PAMP]) ou de signaux de dangers endogènes (damage-associated molecular patterns [DAMP]) entraîne la synthèse de pro-IL-1 et activent aussi NLRP3 qui est un récepteur intra-cytoplasmique, par changement conformationnel qui permet à son tour l'interaction avec la protéine adaptatrice ASC (apoptosis-associated speck-like forming protein containing a CARD) avec la procaspase-1. Ces trois partenaires

s'oligomérisent pour former un hétéro-heptamère qui constitue la plateforme de «L'inflammasome NLRP3 » dans laquelle est activée la caspase1.

Une fois la caspase1 est activée, elle clive le pro-domaine des pro-cytokines IL-1 β et IL-18 inactives. Ce clivage entraîne leur activation et leur sécrétion dans le même temps, la caspase1 déclenche la mort inflammatoire de la cellule dans un processus appelé pyroptose (**Jamilloux et al., 2014**).

En cancérologie, l'activation de la caspase1 est équivoque puisque la présence d'IL1 β dans la région tumorale permet d'une part le recrutement de cellules immunosuppressives favorisant la prolifération tumorale et son échappement au système immunitaire de l'hôte (**Tu et al., 2008 ; Bruchard 2013**) mais aussi de lymphocytes T CD8 via l'IL18, qui quant à eux provoquent une réponse antitumorale efficace (**Ghiringhelli et al., 2009**).

3.10. Expression immunohistochimique de NOD-Like Receptor family Pyrin domain containing 3 « NLRP3 » au cours du SGS :

Chez des patients atteints de SGS de grade 3 et 4, l'analyse immunohistochimique révèle un marquage positif de l'inflammasome NLRP3 avec un pourcentage qui varie entre 60% et 70%. Ce marquage est de caractéristique cytoplasmique, il est intense au niveau du cytoplasme des lymphocytes et marque une coloration brunâtre foncée.

Le NLRP3 est plus abondant au niveau des cellules mononuclées infiltrantes, ainsi que dans les cellules inflammatoires et faible dans les cellules acinaires et canalaire (**Figure 31**).

Notre étude est en accord avec une autre étude ayant été réalisée sur des patients présentant un SGS en rapportant une activation de l'inflammasome NLRP3 (**Chi et al., 2017 ; Zheng et al., 2015**).

Récemment, plusieurs investigations ont démontré que l'activation de l'inflammasome NLRP3 pourrait contribuer directement ou indirectement à la pathogénèse du syndrome de Sjögren. Ces expériences ont porté sur le rôle du récepteur P2X7, qui est un récepteur extracellulaire ATP-dépendant impliqué dans l'activation de l'inflammasome NLRP3 et à l'initiation et la progression de l'immunité innée chez les patients atteints du SGS. Ceci a été fortement étayé par des études montrant que l'expression de P2X7R était significativement améliorée dans le tissu des glandes salivaires et sur les PBMC CD 14+ chez les patients atteints du syndrome de Sjögren. Cela implique que l'assemblage et le déclenchement de l'activation de NLRP3 via le canal ionique P2X7R K⁺ pourrait être responsable de la

pathogénèse du syndrome de Sjögren. (Xie et al., 2014 ; Baldini et al., 2013 ; Lester et al., 2013).

De plus, des études cliniques sur le SGS ont révélé une augmentation de l'ARNm de l'IL-1 β et des taux d'IL1 β chez les patients atteints de SGS, aboutissant à la dégradation d'organes et à l'activation systémique de l'inflammasome NLRP3 (Kim et al., 2017 ; Niu et al., 2015).

L'inflammasome NLRP3 a été retrouvé dans les cellules myéloïdes, principalement les monocytes, les macrophages, les neutrophiles et les cellules dendritiques (Guarda et al., 2011). Il est constitué de 3 protéines, la protéine NLRP3, ASC et la pro-caspase-1.

Cependant, le mécanisme précis de l'activation de l'inflammasome NLRP3 dans la pathogénèse du syndrome de Sjögren est inconnu. Dans ce sens, l'activation des récepteurs TLR, tels que TLR 3 et TLR4, est requis pour l'induction de NF- κ B, fournissant les substrats des cytokines inflammatoires, en particulier IL-1 β et IL-18 dans le processus d'activation de l'inflammasome NLRP3. En effet, l'activation transcriptionnelle de TLR3 et TLR4 dans les cellules endothéliales des glandes salivaires cultivées induit une perte fonctionnelle de glandes salivaires et est également responsable d'une sialadénite (Deshmukh et al., 2009).

Trois voies principales concernant l'activation de l'inflammasome NLRP3 ont été décrites. La première implique les espèces réactives de l'oxygène, la seconde, une protéine lysosomale nommée cathepsine B et la dernière concerne les mouvements ioniques (Jin et Flavell, 2010).

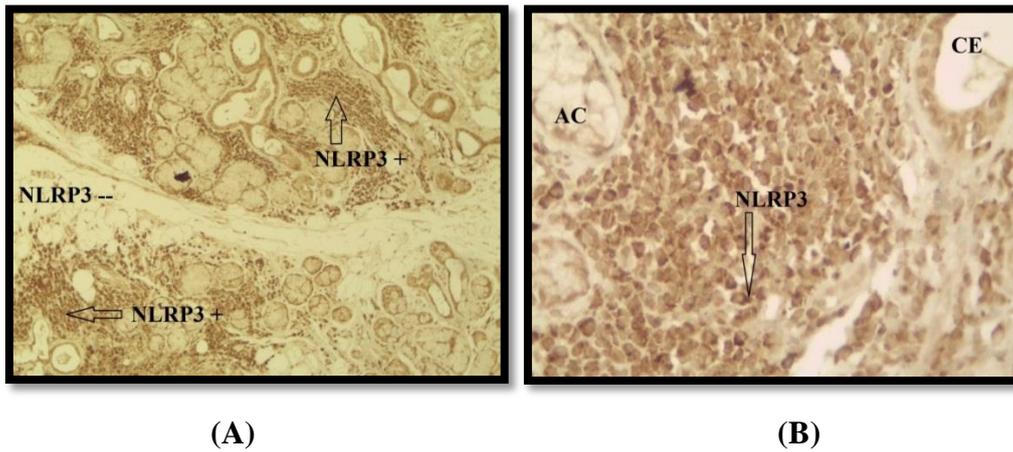


Figure 31. Expression immunohistochimique de l'inflammasome NLRP3 dans une glande salivaire accessoire d'un patient atteint du SGS de grade 4 (Gr: X10 (A) ; Gr : X20 (B)) (Micrographie originale).

NLRP3+ : Présence de coloration (expression immunohistochimique)

NLRP3- : Absence de coloration (pas d'expression immunohistochimique)

Conclusion :

Ce mémoire a eu pour objectifs de contribuer à statuer quant à l'implication de certains paramètres biochimiques ainsi que d'identifier des marqueurs immunohistochimiques (P16, P53, bcl-2, bcl-6, pSTAT3, caspase1 et NLRP3) retrouvés au niveau de l'infiltrat inflammatoire caractérisant des patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren.

La partie théorique a permis de mettre en évidence la physiopathologie de cette affection ainsi que les manifestations glandulaires et les atteintes systémiques pouvant être induit par le syndrome de Gougerot-Sjögren.

La partie pratique a permis de constater sur un plan biochimique, inflammatoire, hématologique, histologique, et immunohistochimique chez les patients :

- ✓ Une très nette prépondérance féminine, avec deux pics de fréquence : le premier entre 30 et 40 ans et le second varie entre 60 et 70 ans.
- ✓ Les différents dosages effectués révèlent des perturbations au niveau des bilans inflammatoire et hématologiques en comparaison avec les sujets témoins. Par contre, des bilans rénaux, hépatiques, glycémiques ont été sans différence significative en comparaison avec la population témoin.
- ✓ Une désorganisation architecturale au niveau des glandes salivaires accessoire chez tous nos patients, se caractérise par la présence d'un infiltrat lymphoplasmocytaire.
- ✓ L'étude immunohistochimique des cellules mononuclées infiltrantes des glandes salivaires pathologiques expriment fortement le gène anti-apoptotique bcl-2, et moyennement le bcl-6.
- ✓ L'absence totale de la protéine p16, ainsi que la p53 dans toutes les glandes pathologiques, ce qui démontre que l'expression de bcl-2 se produirait par un mécanisme indépendant de la voie p53.
- ✓ La présence de pSTAT3, démontrant que ce facteur pourrait contribuer au développement du SGS.
- ✓ Le marquage positif de la caspase1 contribué à cliver le pro-domaine des pro-cytokines : IL-1 β et IL-18 inactives et déclenche l'inflammation.
- ✓ L'expression positive de l'inflammasome NLRP3 pourrait contribuer à la pathogénèse du SGS en activant la caspase1 qui déclenche la mort inflammatoire des cellules par pyroptose.

En perspective, nous proposons d'élargir l'échantillonnage de la population des patients ainsi que des témoins et d'explorer l'expression d'autres marqueurs inflammatoires et anti inflammatoires afin de mieux comprendre leurs rôles dans le syndrome de Gougerot Sjögren.

Références bibliographiques

- **Aeby Mathias**, Maurer Britta, Distler Oliver. (2017). «Le syndrome de Sjögren primaire, une maladie systémique: partie 1» Forum Med Suisse ; 17(47):1027-1038
- **Aikaterini Liapi, Alice Horisberger, François Spertini, Camillo Ribi.** (2016). Rev Med Suisse ; volume 12. 698-702
- **Alegria, G. C., Doare, E., Devauchelle-Pensec, V., & Jousse-Joulin, S.** (2020). Biopsies des glandes salivaires en rhumatologie. Revue Du Rhumatisme Monographies.
- **Alonso R, Buors C, Le Dantec C, Hillion S, Pers JO, Saraux A, et al.** (2010). Aberrant expression of CD6 on B-cell subsets from patients with Sjogren's syndrome. J Autoimmun ; 35:336–41.
- **Anaïs SOULAT.** (2019). évaluation des besoins en formation des médecins généralistes sur la prise en charge thérapeutique ambulatoire des maladies systémiques en occitanie ouest.
- **B. Xie, Y. Chen, S. Zhang, et al.** (2014). The expression of P2X7 receptors on peripheral blood mononuclear cells in patients with primary Sjögren's syndrome and its correlation with anxiety and depression, Clin. Exp. Rheumatol. 32. 354–360.
- **Baaj, M., Safi, S., Hassikou, H., Tabache, F., Mouden, K., & Hadri, L.** (2010). Quadriparésie hypokaliémique révélant un syndrome de Gougerot-Sjögren associé à une thyroïdite auto-immune. Néphrologie & Thérapeutique, 6(1), 52–56.
- **Baldini, C. Rossi, F. Ferro, et al.** (2013). The P2X7 receptor-inflammasome complex has a role in modulating the inflammatory response in primary Sjögren's syndrome, J. Intern. Med. 274 480–489
- **Baudet-Pommel M, Deschaumes C, Sauvezie D, Sauvezie B.** (2001). Syndrome de Gougerot-Sjogren : complications bucco-dentaires. Actual Odonto-Stomatol ; 213:65-77.
- **Bave U, Nordmark G, Lovgren T, Ronnelid J, Cajander S, Eloranta ML, Alm GV, Ronnblom L.** (2005). Activation of the type I interferon system in primary Sjogren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism. Arthritis Rheum ; 52 : 1185-95

- **Ben Abdelghani, K., Turki, S., Gharbi, C.-H., Mahfoudhi, M., Ben Hmida, F., Goucha, R., ... Kheder, A. (2006).** Atteinte rénale au cours du Syndrome de Gougerot-Sjögren. *La Revue de Médecine Interne*, 27, S342.
- **Benjamin Terrier & Loïc Guillevin. (2014).** Service de médecine interne, Centre de Référence National pour les Vascularites systémiques, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris.
- **Bennaser, M., Jaziri, F., Rouached, L., Aoudia, R., Elleuch, M., Mahfoudhi, M., ... Ben Abdallah, T. (2016).** Atteinte rénale cours de syndrome de Gougerot Sjögren. *La Revue de Médecine Interne*, 37, A160–A161.
- **Bergmeyer, H.U., Gawehn, K., and Grassl, M. (1974)** in *Methods of enzymatic analysis*. Second edition, volume 1, 509-510, academic press, Inc., New York.
- **Berthélémy, S. (2014).** L'hémogramme ou numération-formule sanguine. *Actualités Pharmaceutiques*, 53(538), 53–55.
- **Bessis, D., Francès, C., Guillot, B., & Guilhou, J.-J. (2007).** Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées.
- **Bodard, Q., Carre, D., Chenal, P., Zarnitsky, C., Midhat, M., & Litrowski, N. (2019).** Syndrome de Sweet médicamenteux à l'hydroxychloroquine : à propos de 2 cas. *La Revue de Médecine Interne*.
- **Bordron, A., Charras, A., Le Dantec, C., & Renaudineau, Y. (2018).** Épigénome et syndrome de Gougerot-Sjögren. *La Revue de Médecine Interne*, 39(5), 346–351.
- **Brady, C.A., and Attardi, L.D. (2010).** p53 at a glance. *J. Cell. Sci.* 123, 2527–2532.
- **Brito-Zeron P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. (2016).** Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*; 2:16047.
- **Brito-Zeron P, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suarez-Cuervo C, Casanovas A, et al. (2016).** Systemic activity and mortality in primary Sjogren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis* ;75:348–55.
- **Brockdorff N. (2002).** X-chromosome inactivation: closing in on proteins that bind Xist RNA. *Trends Genet* 18 (7): 352-358.
- **Bromberg, J. (2002).** Stat proteins and oncogenesis. *J Clin Invest* 109, 1139-1142.
- **Brooks WH, Le Dantec C, Pers JO, Youinou P, Renaudineau Y. (2010).** Epigenetics and autoimmunity. *J Autoimmun* ; 34:J207–19.

- **Capaldo C, Carvajal Alegria G, Cornec D, Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Renaudineau Y. (2016).** The active immunological profile in patients with primary Sjogren's syndrome is restricted to typically encountered autoantibodies. *Clin Exp Rheumatol*; 34:722.
- **Castel. C, (2016).** LES THERAPEUTHIQUES DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN. [Thèse de doctorat, Université du droit et de la sante de Lille 2 ; faculté de chirurgie dentaire] soutenu le : 19 Janvier 2016
- **Céline Sylvie MIMBOE BILONGO. (2016).** Filtration glomérulaire chez des patients diabétiques et/ou hypertendus suivis à l'hopital de district de la cité verte: détermination de la créatinémie, protéinurie et urémie, Université de N'Gaoundéré.
- **Chapusot, C., Assem, M., Martin, L., Chalabreysse, L., Benhamiche, A. ., Lignier, M. Piard, F. (2001).** Expression de la protéine p21WAF1/CIP1 dans les cancers colorectaux : étude de sa relation avec les mutations du gène p53 et l'expression de la protéine p53 et de l'antigène Ki67. *Pathologie Biologie*, 49(2), 115–123.
- **CHARRAS Amandine, (2018).** Altérations du méthylome au cours du Syndrome de Gougerot Sjögren. Thèse de doctorat. L'université De Bretagne Occidentale. Thèse présentée et soutenue à Brest.
- **Chebbi, W., Salem, W. B., Klii, R., Kessomtini, W., Jerbi, S., & Sfar, M. H. (2015).** Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif du sujet âgé: caractéristiques cliniques et immunologiques. *Pan African Medical Journal*, 20.
- **Chehata S, Laatiri MA, Bouaouina N, et al. (2000).** Gougerot-Sjögren's syndrome disclosed by MALT lymphoma of the salivary glands. Report of 3 cases. *Ann Med Int*;151:93–6
- **Chi W, Hua X, Chen X, et al. (2017).** Mitochondrial DNA oxidation induces imbalanced activity of NLRP3/NLRP6 inflammasomes by activation of caspase-8 and BRCC36 in dry eye. *J Autoimmun*; 80:65–76.
- **Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. (2010).** Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjogren's syndrome. *J Autoimmun*;34:400–7
- **Clark DA, Lamey PJ, Jarrett RF, Onions DE. (1994).** A model to study viral and cytokine involvement in Sjogren's syndrome. *Autoimmunity*; 18:7–14.
- **Cojocar, M., Cojocar, I.M., Silosi, I., and Vrabie, C.D. (2011).** Gastrointestinal manifestations in systemic autoimmune diseases. *Maedica* 6, 45–51.

- **Coppo, P., Flamant, S., De, M., V, Jarrier, P., Guillier, M., Bonnet, M. L., Lacout, C., Guilhot, F., Vainchenker, W., and Turhan, A. G. (2006).** Br. J. Haematol. 134, 171-179
- **Cornec D, Saraux A, Cochener B, Pers JO, Jousse-Joulin S, Renaudineau Y, et al. (2014).** Level of agreement between 2002 American-European Consensus Group and 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome and reasons for discrepancies. Arthritis Res Ther ; 16:R74.
- **Crestani B, Schneider S, Adle-Biassette H, Debray MP, Bonay M, Aubier M. (2007).** Manifestations respiratoires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren. Rev Mal Respir ; 24:535-51.
- **Damak, C., Ben Salah, R., Sallemi, K., Frikha, F., Snoussi, M., Jallouli, M., ... Bahloul, Z. (2016).** Acidose tubulaire distale au cours de syndrome de Gougerot-Sjögren : à propos de 8 cas. La Revue de Médecine Interne, 37, A160.
- **Daridon C, Devauchelle V, Hutin P, et al. (2007).** Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum; 56:1134-44
- **Darnell, J. E., Jr., Kerr, I. M., and Stark, G. R. (1994).** Science 264, 1415-1421
- **Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al. (2004).** «Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients,» Medicine (Baltimore), vol. 83, pp. 280-291.
- **Demeron KM, Volpert OV, Tainsky MA, Bouck N. (1994).** Control of angiogenesis in fibroblasts by p53 regulation of thrombospondin-1. Science; 265:1582-4.
- **Ding J, Zhang W, Haskett S, Pellerin A, Xu S, Petersen B, et al. (2016).** BAFF overexpression increases lymphocytic infiltration in Sjogren's target tissue, but only inefficiently promotes ectopic B-cell differentiation. Clin Immunol ; 169:69-79
- **Ding, J., Zhang, Z., Roberts, G.J., Falcone, M., Miao, Y., Shao, Y., Zhang, X.C., Andrews, D.W., and Lin, J. (2010).** Bcl-2 and Bax interact via the BH1-3 groove-BH3 motif interface and a novel interface involving the BH4 motif. J. Biol. Chem. 285, 28749-28763.
- **Dogan A, Bagdi E, Munson P, Isaacson PG. (2000).** CD10 and BCL-6 expression in paraffin sections of normal lymphoid tissue and B-cell lymphomas. Am. J. Surg. Pathol; 24(6):846-852.

- **Drs AIKATERINI LIAPI , ALICE HORISBERGER , Pr FRANÇOIS SPERTINI et Dr CAMILLO RIBI . (2016).** Syndrome de Sjögren : quand le suspecter et comment le confirmer. Service d'immunologie et allergie, Département de médecine interne, CHUV, suisse.
- **Du Roure C. (2008).** Transcription factors, gatekeepers of cell identity. *Med Sci (Paris)* 24: 700-702.
- **Éva Vallois.** 2018. Les syndromes secs : cas particulier du syndrome de Gougerot-Sjögren, iatrogénie et conseil à l'officine. *Sciences pharmaceutiques.*
- **Finbloom, D. S. and Larner, A. C. (1995).** *Cell Signal.* 7, 739-745
- **Fox P, Bowman S, Segal B, Vivino F, Murukutia N, Choueiri K, Ogale S, McLean L. (2008).** Oral involvement in primary Sjögren's syndrome. *The Journal of the American dental association*, vol. 139, n° 112, pp. 1592- 1601.
- **Fox RI, Kang HI. (1992).** Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Amer* ;18:517–38
- **Fox RI. (2005).** Sjögren syndrome. *Lancet* ; 366: 321-331
- **François H, Mariette X. (2017).** Atteinte rénale au cours du syndrome de Sjögren. <http://www.empremium.com/data/traites/nep/18-68843/> [Internet].
- **Gentric-Tilly A. (2009).** Syndrome de Gougerot-Sjögren du sujet âgé. *Annales 102 de Médecine Interne*, vol. 153, n° 16, pp. 378-382.
- **Ghiringhelli, F., Apetoh, L., Tesniere, A., Aymeric, L., Ma, Y., Ortiz, C., Vermaelen, K., Panaretakis, T., Mignot, G., Ullrich, E., et al. (2009).** Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1beta-dependent adaptive immunity against tumors. *Nat Med* 15, 1170-1178.
- **Gottenberg JE, Busson M, Loiseau P, Cohen-Solal J, Lepage V, Charron D, et al. (2003).** In primary Sjögren's syndrome HLA class II is exclusively associated with autoantibody production and spreading of the autoimmune response. *Arthritis Rheum*;48:2240–5
- **Gottenberg J-E, Cagnard N, Lucchesi C, Letourneur F, Mistou S, Lazure T, Jacques S, Ba N, Ittah M, Lepajolec C, Labetoulle M, Ardizzone M, Sibilgia J, Fournier C, Chiocchia G, Mariette X. (2006).** Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjogren's syndrome. *PNAS*; 103: 2770-5.

- **Groslambert, M., & Py, B. F. (2018).** NLRP3, un inflammasome sous contrôle. *Médecine/sciences*, 34(1), 47–53.
- **Guarda, G., Zenger, M., Yazdi, A. S., Schroder, K., Ferrero, I., Menu, P., Tardivel, A., Mattmann, C., and Tschopp, J. (2011).** Differential expression of NLRP3 among hematopoietic cells. *J Immunol* 186(4), 2529-34.
- **Hajri S, Barbouch S, Chermiti M, Harzallah A, Aouadia R, Ben HF, et al. (2016).** L'atteinte rénale au cours du syndrome de Sjögren primitif: étude comparative. <http://www.empremium.com/data/revues/17697255/v12i5/S1769725516303509/> [Internet].
- **Hakkou Fouzia, Saliha Chbicheb, Wafae El Wady. (2011).** Syndrome de Gougerot-Sjögren: manifestations buccales et prise en charge. Service d'Odontologie chirurgicale, CCTD, Rabat, Maroc
- **Hamdi, M. S., Boukhris, I., Azzabi, S., Kechaou, I., Hariz, A., Cherif, E., ... Khalfallah, N. (2015).** *Le purpura vasculaire au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren : une nouvelle série. La Revue de Médecine Interne*, 36, A154.
- **Hatron P-Y. (2016).** Syndrome de Gougerot-Sjögren. [Internet]. <http://www.empremium.com/data/traites/tm/tm-73132/>
- **Hatron, P-Y. (2015).** Un siècle de syndrome de Gougerot-Sjögren. *Ressources*, 92, 33-35.
- **Hayashi Y, Arakaki R, Ishimaru N. (2004).** Apoptosis and estrogen deficiency in primary Sjögren syndrome. *Curr Opin Rheumatol*; 16: 522-6.
- **Heard E. (2004).** Recent advances in X-chromosome inactivation. *Curr Opin Cell Biol* 16 (3): 247-255.
- **Holmberg KV, Hoffman MP. (2014).** Anatomy, biogenesis and regeneration of salivary glands. *Monogr Oral Sci*; 24:1–13,
- **Homo-Delarche, F., Fitzpatrick, F., christeff, N., Nunez, E. A., Bach, J. F. and Dardenne, M. (1991).** Sex steroids, glucocorticoids, stress and autoimmunity. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 40(4-6), 619-637.
- **Hulkkonen J, Pertovaara M, Anttonen 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)*; 40:656–61.

- **Ingen-Housz-Oro S. (2011).** Dermatitis herpetiformis: a review. *Ann dermatol Venereol*;138:221—7.
- **Jamilloux, Y., Sève, P., & Henry, T. (2014).** Les inflammasomes et les maladies humaines. *La Revue de Médecine Interne*, 35(11), 730–741.
- **Jin, C., and Flavell, R. A. (2010).** Inflammasome activation. The missing link: how the inflammasome senses oxidative stress. *Immunol Cell Biol* 88(5), 510-2.
- **Jonsson R., Moen K., Vestrheim D., Szodoray P. (2002).** Current issues in Sjögren’s syndrome. *Oral Dis* ; 8(3) : 130-40
- **K. Hakkou, S. Hajhouji , H. Zaddouq , I. Berkia , S. El Moussaoui , G. Belmejdoub.(2012).** Association thyroïdite d’Hashimoto et syndrome de Gougerot Sjögren révélée par un myxœdème : à propos d’un cas.*Annales d’Endocrinologie*, 73(4) ,316.
- **Kapsogeorgou EK, Christodoulou MI, Panagiotakos DB, Paikos S, Tassidou A, Tzioufas AG, et al. (2013).** Minor salivary gland inflammatory lesions in Sjogren syndrome: do they evolve? *J Rheumatol* ; 40:1566–71
- **Kassan SS, Moutsopoulos HM. (2004).** Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1275-84.
- **Kastan MB, Zhan Q, El-Deiry WS, Carrier F, Jacks T, Walsh WV, et al. (1992).** A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45 is defective in ataxia-telangiectasia. *Cell* ; 7:587–97.
- **Katz P. (2015).** Exploration des Pathologies des Glandes Salivaires - Dr. Philippe KATZ [Internet]. Institut d’Explorations Fonctionnelles des Glandes Salivaires)
- **Kersse, K., Bertrand, M. J., Lamkanfi, M., and Vandenabeele, P. (2011).** NOD-like receptors and the innate immune system: coping with danger, damage and death. *Cytokine Growth Factor Rev* 22, 257-276.
- **Khammassi, N., Mohsen, D., Kort, Y., Abdelhedi, H., & Cherif, O. (2015).** *Association syndrome de Gougerot Sjogren et maladie cœliaque. Pan African Medical Journal*, 22.
- **Kim SK, Choe JY, Lee GH. (2017).** Enhanced expression of NLRP3 inflammasome-related inflammation in peripheral blood mononuclear cells in Sjogren’s syndrome. *Clin Chim Acta* ; 474:147–54.

- **Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, et al. (2001).** Over expression of p16ink4a as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer*; 92: 276_84
- **Klein U, Dalla-Favera R. (2008).** Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy. *Nat Rev Immunol*; 22-33.
- **Kong L, Ogawa N, Nakabayashi T, Liu GT, D'Souza E, McGuff HS, et al. (1997).** Fas and Fas ligand expression in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*; 40:87–97.
- **Koski H, Janin A, Humphreys-Beher MG, Sorsa T, Malmström M, Konttinen YT. (2000).** Tumor necrosis factor-alpha and receptors for it in labial salivary glands in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* ; 19 : 131-7.
- **Ku, B., Liang, C., Jung, J.U., and Oh, B.-H. (2011).** Evidence that inhibition of BAX activation by BCL-2 involves its tight and preferential interaction with the BH3 domain of BAX. *Cell Res.* 21, 627–641.
- **Lahita, R. G. (1992).** The effects of sex hormones on the immune system in pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 28(3-4), 136-137. **(a)**
- **Lahita, R. G. (1992).** The importance of estrogens in systemic lupus erythematosus. *Clinical Immunology and immunopathology*, 63(1), 17-18 **(b)**.
- **Lassoued, K., Coppo, P., & Gouilleux-Gruart, V. (2005).** Place des anticorps antinucléaires en pratique clinique ? *Réanimation*, 14(7), 651–656.
- **Layné F. Guyader D. (2003).** Conduite à tenir devant une cytolysé chronique. *Encyclopédie médico-chirurgicale. Hépatologie.* Paris : Elsevier SAS.
- **Le VALMI. (2010).** (MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTÉMIQUES : GÉNÉRALITÉS.
- **Lechtman, S., Roriz, M., Lloret-Linarès, C., Champion, K., Cacoub, P., Mouly, S., & Sène, D. (2016).** Cytopénies périphériques associées au syndrome de Gougerot-Sjögren primaire : facteurs cliniques, biologiques et immunologiques associés à partir d'une cohorte de 173 patients. *La Revue de Médecine Interne*, 37, A87.
- **Lewandowski, N. (2016).** Apports d'une intervention orthophonique à la prise en charge d'un Syndrome de Gougerot-Sjögren. [Mémoire en vue de l'obtention du Certificat de Capacité d'Orthophoniste de l'Université de Lorraine, Faculté de médecine département d'orthophonie] soutenu le : 24 juin 2016

- **Lovgren T, Eloranta ML, Bave U, Alm GV, Ronnblom L. (2004).** Induction of interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG. *Arthritis Rheum* ; 50 : 1861-72.
- **Lovgren T, Eloranta ML, Kastner B, Wahren-Herlenius M, Alm GV, Ronnblom L. (2006).** Induction of interferon-alpha by immune complexes or liposomes containing systemic lupus erythematosus autoantigen and Sjogren's syndrome autoantigen-associated RNA. *Arthritis Rheum*; 54: 1917-27.
- **Lowe SW, Ruley HE, Jacks T, Housman DE. (1993).** p53- dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anti-cancer agents. *Cell*; 74:957-67.
- **M. Abdallaha, S. Darghoutha, S. Hamzaoui a, M. Ben Ahmedb, A. Harmel a, M. Ennafaaa, K. Bouslamaa, S. M'rada. (2010).** Vascularite urticarienne hypocomplémentémique de McDuffie associée à un syndrome de Gougerot Sjogren. *La Revue de Médecine interne*, 31(7), e8-e10.
- **M. Xavier HEIM. (2018).** Intérêt de l'exploration de CD146 membranaire et soluble comme biomarqueur des pathologies auto-immunes, Marseille.
- **Mapoure, N. Y., Ali-Ahmad, R., Aubert, L., Fernandez, C., Schleinitz, N. Macla, F. (2011).** Polyneuropathie axonale aiguë et syndrome de gougerot sjogren. *Revue neurologique*, 167(6-7), 530-532.
- **Mariette X. (2002).** Current and potential treatments for primary Sjögren's syndrome. *Joint Bone Spine* ; 69:363-366
- **Mariette, X. (2004).** Traitement actuel de la xérostomie au cours du syndrome de Sjögren. *La Revue de Médecine Interne*, 25(4), 287-293.
- **Mariette, X. (2010).** *Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren. La Revue de Médecine Interne*, 31, S2-S6.
- **MARIN N. (2019).** Le phénomène de Raynaud physiopathologie, traitements médicamenteux et médecines alternatives étude du suivi de patients picards. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Soutenue publiquement le 8 janvier
- **Marx RE, Stern D. (2012).** «Oral and maxillofacial pathology : A rationale for diagnosis and treatment. Second edition. Vol II,» Quintessence Publishing Co, pp. 524-528.

- **Masago R, Aiba-Masago S, Talal N, et al. (2001).** Elevated proapoptotic bax and caspase 3 activation in the NOD scid model of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*; 44:693–702
- **Masters, S. L. (2013).** Specific inflammasomes in complex diseases. *Clin Immunol* 147, 223-228.
- **Maurac, A., Borie, R., Debray, M.-P., Cazes, A., & Crestani, B. (2018).** *Atteintes bronchiolaires de la polyarthrite rhumatoïde et du syndrome de Gougerot-Sjögren. Revue Du Rhumatisme Monographies, 85(3), 221–225.*
- **Mavragani CP, Moutsopoulos HM. (2010).** « The geoepidemiology of Sjögren's syndrome,» *Autoimmun Rev*, vol. 9, pp. A305-A310.
- **Mavragani CP, Moutsopoulos HM. (2014).** Sjögren's syndrome. *Annu Rev Pathol*; 9:273–85
- **Mercer WE, Shields MT, Amin M, Sauve GJ, Apella E, Romano JW, et al. (1990).** Negative growth regulation in a gliostroma tumor cell line that conditionally expresses human wild type p53. *Proc Natl Acad Sci USA* ; 87:6166–70.
- **MEYER-LUEKEL H., KIELBASSA AM. (2002).** Utilisation des substituts salivaire chez les patients souffrants de xérostomie. *Rev Mens Suisse Odontostomatol* ; 112 : 1049-1058
- **Miceli-Richard C, Comets E, Loiseau P, Puechal X, Hachulla E, Mariette X. (2007).** Association of an IRF5 gene functional polymorphism with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*; 56:3989–94.
- **MINUK (1998)** .International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). *Clin Chem Lab Med*; 36:185
- **Miyashita T, Reed JC. (1995).** Tumor suppressor p53 is a direct transcriptional activator of the human bax gene. *Cell* ; 80:293–9.
- **Monnier, S., Lebas, C., Meckenstock, R., Khau, D., Therby, A., & GrederBelan, A. (2011).** *Tétraparésie hypokaliémique révélant un syndrome de Gougerot-Sjögren. La Revue de Médecine Interne, 32(10), e108–e110.*
- **Monsonogo J. (2007).** *Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus.* Springer, Paris, p 4- 35, p435-50
- **Nakamura N, Yamada G, Itoh T, et al. (2002).** Pulmonary MALT lymphoma with amyloid production in a patient with primary Sjögren's Syndrome. *Intern Med* ; 41:309—11.

- **Nakshbandi, U., Haacke, E. A., Bootsma, H., Vissink, A., Spijkervet, F. K. L., van der Vegt, B., & Kroese, F. G. M. (2020).** *Bcl6 for identification of germinal centres in salivary gland biopsies in primary Sjögren's syndrome. Oral Diseases.*
- **nie Bruchard. (2013).** Etude de NLRP3 dans les cellules myéloïdes immunosuppressives et les lymphocytes TCD4 dans un contexte de cancer.
- **Nikitakis NG, Rivera H, Lariccia C, et al. (2003).** Primary Sjögren's syndrome in childhood: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 96:42–7.
- **Niu L, Zhang S, Wu J, et al. (2015).** Up-regulation of NLRP3 Inflammasome in the tears and ocular surface of dry eye patients. *PLoS One*; 10:e0126277.
- **Ohlsson, M., Szodoray, P., Loro, L. L., Johannessen, A. C., & Jonsson, R. (2002).** CD40, CD154, Bax and Bcl-2 Expression in Sjogren's Syndrome Salivary Glands: a Putative Anti-Apoptotic Role During its Effector Phases. *Scandinavian Journal of Immunology*, 56(6), 561–571
- **Olschowka, N. (2005).** L'histoire de Henrick Sjögren. Récupéré du site de l'Association canadienne du syndrome de Sjögren : <http://www.sjogrens.ca/fr/histoire3.html>
- **Pasquet F. M. Pavic a, J. Ninet b, A. Hot b. (2014).** Maladies auto-immunes et cancers. Première partie : cancers au cours des maladies auto-immunes et de leur traitement. *La revue de médecine interne* 35 ; 310-316
- **Patel R, Shahane A. (2014).** The epidemiology of Sjogren's syndrome. *Clin Epidemiol*; 6:247–55.
- **PERILLEUX E., ANSELME B., RICHARD D. (1998).** Biologie humaine : anatomie, physiologie, santé. Paris : Nathan, 448 p
- **Picone, O., Alby, C., Frydman, R., & Mariette, X. (2006).** *Syndrome de Gougerot-Sjögren en gynécologie obstétrique. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 35(2), 169–175.
- **Pierre May, Evelyne May. (2008).** Rôles de P53 dans le cycle cellulaire, l'apoptose et le cancer .france.
- **Quartuccio, L., et al. (2012).** BLYS upregulation in Sjogren's syndrome associated with lymphoproliferative disorders, higher ESSDAI score and B-cell clonal expansion in the salivary glands. *Rheumatology (Oxford)*. 52(2): p. 276-81.

- **R. Fort , A. Fauquier , A. Hot , C.A. Durel. (2019).** Médecine interne, hôpital Édouard-Herriot – HCL, Lyon .Purpura fébrile avec arthralgies sous rituximab : savoir évoquer une maladie sérique M. Antoine.
- **R.Quiles, J.M. Fernandez Romero, CLIN.CHEM. (1993).** 39/3, p.500-503.
- **Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Kostov B, Siso-Almirall A, Bosch X, Buss D, et al. (2015).** Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*; 14:670–9
- **Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. (2012).** Primary Sjogren syndrome. *BMJ*. 344:e3821.
- **Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, 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
- **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)*. 54 (12):2230–8.
- **Rischmueller M, Tieu J, Lester S. (2016).** Primary Sjogren’s syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 30(1):189–220.
- **Roncin S. (2001).** L’œil sec. *Rev Prat*; 31:140-7.
- **Rostoker G, Uzzan B, Epardeau B, Chapman A. (1986).** Vascularite urticarienne associée à un syndrome de Gougerot Sjögren apparemment primitif. *Ann Dermatol Venereol*; 113:59–62.
- **S. Lester, L. Stokes, K.K. Skarratt, et al. (2013).** Epistaxis with HLA DR3 implicates the P2X7 receptor in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome, *Arthritis Res. Ther.* 15R71.
- **S. VARACHE, V. DEVAUCHELLEPENSEC, S. JOUSSE-JOULIN, A. SARAUX. (2010).** Service de Rhumatologie, CHU de la Cavale Blanche, BREST : Comment prendre en charge un syndrome de Gougerot-Sjögren.
- **Sandy Courapied. (2010).** Implication de l’oncogène STAT3 dans la réponse aux traitements de chimiothérapies : Application au cancer colorectal. UNIVERSITÉ D’ANGERS.

- **Sangrajrang S, Arpornwirat W, Cheirsilpa A, Thisuphakorn P, Kalalak A, Sornprom A, et al. (2003).** Serum p53 antibodies in correlation to other biological parameters of breast cancer. *Cancer Detect Prev* ; 27:182–6.
- **Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. (2016).** Treatment of primary Sjogren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*; 12 (8):456–71.
- **Sauvezie B, Deschaumes C, Rigal D, Baudet-Pommel M, Kemeny JL, Bonafous J, Prin P, Dubost JJ. (2000).** Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Encycl Méd Chir Appareil locomoteur* 14-223-A-10. Elsevier SAS, Paris.
- **Sène D, Jallouli M, Lefaucheur JP, et al. (2011).** «Peripheral neuropathies associated with primary Sjögren syndrome : immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensorimotor neuropathy,» *Medicine (Baltimore)*, vol. 90, pp. 133-8.
- **Shin SS, Sheibani K, Fishleder A, Ben-Ezra J, Bailey A, Koo CH, et al. (1991).** Monocytoid B-cell lymphoma in patients with Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study of 13 patients. *Hum Pathol*; 22:422–30.
- **Soussi T. (1996).** The humoral response to the tumor-suppressor gene product p53 in human cancer: implications for diagnosis and therapy. *Immunol Today*;17:354–6.
- **Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. (2001).** Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome : a pilot study. *Arthritis Rheum* ; 44 : 2371-5.
- **Stewart JJ. (1999).** Theory and treatment of the X-inactivation chimera in female prevalent autoimmune disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 47: 355-359.
- **Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, Schirra F, Yamagami H, Liu M, et al. (2002).** Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci* ; 966:211–22.
- **Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (2008).** WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues.
- **Taiym S, Haghghat N, Al-Hashimi I. (2004).** «A comparison of the hormone levels in patients with Sjögren's syndrome and healthy controls» *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, vol. 97, pp. 579-583.
- **Talal N, Bunim JJ. (1964).** The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome. *Am J Med*; 36:529–40

- **Thabet, M., Ben Abdelkrim, A., Saad, G., Hasni, Y., Kacem, M., Chaieb, M., ... Ach, K. (2020).** *Association d'une hypoparathyroïdie avec un syndrome de Gougerot-Sjögren. Annales d'Endocrinologie, 81(4), 370.*
- **Thompson N, et al. (2016).** Exploring BAFF: its expression, receptors and contribution to the immunopathogenesis of Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford); 55(9):1548–55.*
- **Tilkin AF, Lubin R, Soussi T, et al. (1995).** Primary proliferative the cell response to wild-type p53 protein in patients with breast cancer. *Eur J Immunol; 25:1765–9.*
- **Tincani, A., Andreoli, L., Cavazzana, I., Doria, A., Favero, M., Fenini, M.-G., Franceschini, F., Lojacono, A., Nascimbeni, G., Santoro, A., et al. (2013).** Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012. *BMC Med. 11, 93.*
- **Trivaille C, Chassagne P, Doucet J, Perol MB, Landrin I, Manchon ND, Boureille J, Bercoff E. (1993).** Elévation des aminotransférases. *Rev Med interne, 14, 832-40.*
- **Tu, S., Bhagat, G., Cui, G., Takaishi, S., Kurt-Jones, E. A., Rickman, B., Betz, K. S., Penz-Oesterreicher, M., Bjorkdahl, O., Fox, J. G., and Wang, T. C. (2008).** Overexpression of interleukin-1beta induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice. *Cancer Cell 14, 408-419.*
- **U.S. Deshmukh, S.R. Nandula, P.R. Thimmalapura, Y.M. Scindia, H. (2009).** Bagavant, Activation of innate immune responses through Toll-like receptor 3 causes a rapid loss of salivary gland function, *J. Oral Pathol. Med. 38. 42–47*
- **Vaillant L, LeDû S. (2006).** Syndrome de Gougerot-Sjögren. In : BessisD, Francès C, Guillot B, GuilhouJJ, édés, *Dermatologie et Médecine, vol. 1 :Manifestations dermatologiques des connectivites, vasculites et affections systémiques apparentées.* Springer-Verlag France: 8.1-8.9.
- **Valériane Rossier, Pierre-Alexandre Bart, François Spertini (2012).** Syndrome de Sjögren : enfin une nouvelle approche de traitement.
- **Varoquier, C., Salmon, J.-H., Sibia, J., & Gottenberg, J.-É. (2013).** *Critères diagnostiques du syndrome de Gougerot-Sjögren. Revue Du Rhumatisme Monographies, 80(1), 20–25.*
- **VIDAILHET B., ROBIN O., POLO A. et al. (2000).** Salivation. In : *Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie, 22-008-A-05,7p.*
- **Vidailhet B., Robin O., Polo A. et al. (2000).** Salivation. In : *Encycl Med Chir (Paris), Stomatologie, 22-008-A-05,7p*

- **Vincent DELATOUR, Béatrice LALERE, Gilles DUMONT, Jean-Marc HATTCHOUEL, Marc FROISSART, Jacques DE GRAEVE et Sophie VASLIN-REIMANN. (2011).** Development of a reference method for creatinine measurement to improve diagnosis and follow-up of kidney disease, Paris.
- **Vitali C. (2003).** «Classification criteria for Sjögren's syndrome,» *Ann Rheum Dis*, vol. 62, pp. 94-95.
- **Vousden KH, Lu X. (2002).** Live or let die: the cell's response to p53. *Nat Rev Cancer*; 2:594–604.
- **Westhoff G, Zink A. (2010).** Epidemiology of primary Sjogren's syndrome. *Z Rheumatol.* ; 69(1) 49 - 9.
- **Yang, J., Chatterjee-Kishore, M., Staugaitis, S. M., Nguyen, H., Schlessinger, K., Levy, D. E., and Stark, G. R. (2005).** *Cancer Res.* 65, 939-947
- **Yannopoulos DI, Roncin S, Lamour A, Pennec YL, Moutsopoulos HM, Youinou P.(1992).** Conjunctival epithelial cells from patients with Sjögren's syndrome inappropriately express major histocompatibility complex molecules, La(SSB) antigen, and heat-shock proteins. *J Clin Immunol*;12:259–65
- **Yasser M, El Miedany, Ihab Ahmed, Hossam Moustafa, Mohammed El Baddini. (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*, vol. 71, n° 15, pp. 365-371.
- **Yu, G.T.; Bu, L.L.; Zhao, Y.Y.; Liu, B.; Zhang, W.F.; Zhao, Y.F.; Zhang, L.; Sun, Z.J. (2014).** Inhibition of m TOR reduce Stat3 and PAI related angiogenesis in salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Am. J. Cancer Res.* 764–775.
- **Zambo Abolo, J. F., Benjilali, L., & Essaadouni, L. (2017).** Chevauchement entre syndrome des antisyntétases à anti-PL12 et syndrome de Gougerot-Sjögren compliqué d'hypertension pulmonaire. *La Revue de Médecine Interne*, 38, A190–A191.
- **Zheng Q, Ren Y, Reinach PS, et al. (2015).** Reactive oxygen species activated NLRP3 inflammasomes initiate inflammation in hyperosmolarity stressed human corneal epithelial cells and environment-induced dry eye patients. *Exp Eye Res*; 134:133–40.
- **Ziza JM. Syndrome de Gougerot-Sjögren. In: Godeau P, Herson S, Piette J, editors. (1996).** *Traité de médecine*. Paris: Flammarion. p. 136–45.

- **Zouaoui, K., Ben Tekaya, A., Bouden, S., Tekaya, R., Mahmoud, I., & Abdelmoula, L. (2020).** Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont-ils des troubles de la mémoire ? *Revue Du Rhumatisme*, 87, A132–A133.

Listes des annexes:

Tableau 3. Annexe 1: Critères de classification du Groupe de Consensus Américano-Européen (Vitali et al., 2002).

- 1.** Symptômes buccaux : réponse positive à au moins une des questions suivantes :
 - a. sensation quotidienne de sécheresse buccale depuis plus de 3 mois ;
 - b. gonflement persistant ou récurrent des glandes parotides chez l'adulte ;
 - c. nécessité de boire fréquemment pour permettre la déglutition des aliments.
- 2.** Signes oculaires :
 - a. test de Schirmer pathologique : moins de 5 mm en 5 min (sans anesthésie) ;
 - b. test au Rose Bengale ou autre colorant pathologique (score ≥ 4 selon van Bijsterveld).
- 3.** Signes histologiques : sialadénite lymphocytaire appréciée par un expert anatomopathologiste, comportant au moins un foyer lymphocytaire pour 4 mm² de tissu glandulaire. Le foyer lymphocytaire doit être adjacent à une zone muqueuse normale et comporter au moins 50 lymphocytes. Ceci correspond à un score de Chisholm supérieur ou égal à 3.
- 4.** Atteinte objective des glandes salivaires, définie par au moins un test pathologique :
 - a. flux salivaire non stimulé < 1,5 ml en 15 min ;
 - b. sialographie parotidienne montrant des atélectasies diffuses sans obstruction des canaux principaux ;
 - c. retard de capture, ou faible concentration, ou retard de sécrétion du traceur sur la scintigraphie salivaire.
- 5.** Présence d'auto-anticorps anti-SSA (Ro) ou anti-SSB (La) ou les deux.

Le SGS primitif est défini par : la présence de 4 des 6 critères dont le critère histologique ou le critère sérologique ou la présence d'au moins 3 des 4 critères objectifs (items 3, 4, 5 ou 6).

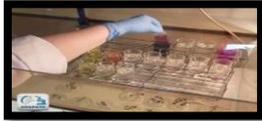
Le SGS secondaire est défini par la présence du critère 1 ou 2, et deux des critères 3, 4 ou 5, chez un patient ayant une maladie associée (autre connectivite).

Le diagnostic de SGS est exclu en cas de :

 - irradiation cervico-faciale ;
 - hépatite C chronique ;
 - SIDA ;

- lymphome préexistant ;
- sarcoïdose ;
- réaction du greffon contre l'hôte ;
- utilisation de médicaments anticholinergiques (après au moins 4 demi-vies).

Tableau 4. Annexe 2: Matériels non biologique

Matériels	Réactifs et solution	Verreries
Centrifugeuse : 	Kit CRP : 	Pipette de Westergren et portoir en inox : 
Automate de l'FNS : 	Formol, xylene et Coloration hématoxyline- éosine : 	Lames et lamelle de verre : 
Automate biochimie : 	Paraffine : 	4 Tube : 01 tube EDTA 01 tube héparinate de lithium. 01 tube citrate trisodique à 3,8 %. 01 tube sec.
Microscope photonique : 	Colle EuKitt : 	

<p>L'étuve :</p> 	<p>Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) :</p> 
<p>Réfrigérateur :</p> 	<p>Chromogène de la peroxydase (DAB) :</p> 
<p>Bain marie :</p> 	<p>Anticorps primaires (p16, p53, bcl-2, bcl-6, pSTAT3, NLRP3, caspase1)</p>
<p>Cassettes :</p> 	<p>L'eau ammoniacque et l'eau distillée</p>
<p>Moules métalliques :</p> 	<p>Bain de TBS</p>
<p>Crayon hydrophobe (Dakopen) :</p> 	

Tableau 5. Annexe 3: Valeurs usuelles de FNS

Paramètres	femmes	hommes	Enfants (6 à 15ans)	Unités
Globules blanc (GB)	3,8 – 6,0	4,0 – 5,9	5,0 – 11,0	m/mm ³
Lymphocyte (Lym)	20,0 - 40,0	0,6 - 4,0	1,5 – 6,5	m/mm ³
Monocyte (Mon)	0,00 – 1,0	1,0 – 10,0	0,0 – 0,8	m/mm ³
Granulocyte (Gra)	1,2 – 7,0	30,0 – 70,0	/	m/mm ³
Globules rouge (GR)	4,0 – 10,0	4,0 – 10,0	4,0 – 5,4	m/mm ³
VGM	80,0 – 100,0	83,0 – 98,0	77 - 91	fl
Hct	33,0 – 54,0	35,0 – 54,0	37 - 45	%
TCMH	25,0 – 32,0	25,0 – 33,0	24 - 30	pg
CCMH	28,0 – 36,0	28,0 – 36,0	32 - 36	g/dl
IDR	8,0 – 12,0	8,0 – 12,0	/	/
Hémoglobine (Hgb)	10,0 – 16,5	12,0 – 18,0	11,5 – 14,5	g/dl
Plaquettes (PLT)	100 - 450	150 - 450	150 -400	m/mm ³
VMP	6,0 – 13,0	6,0 – 13,0	6 - 13	fl

Tableau 6. Annexe 4: Valeurs usuelles de bilan biochimique

Valeurs :	Intervalle de référence :
Glycémie	0,70-1,05 g/l
Urée	0,16-0,49 g/l
Créatinine	5-12 mg/l
ASAT	10-32 U/L
ALAT	10-31 U/L
PAL	35-129 U/L

Tableau 7. Annexe 5 : Valeurs usuelles de VS

Valeurs	âge < 50 ans	âge > 50 ans
Femme	< 20 mm/h	< 30 mm/h
homme	< 15 mm/h	< 20 mm/h

Tableau 8. Annexe 6 : Valeurs usuelles de CRP

Paramètre	Normes femmes	Normes hommes
CRP	<6 mg/l	<6 mg/l