



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la recherche
Scientifique



Université Blida 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie et Physiologie Cellulaire (BPC)
Laboratoire de Biotechnologie, Environnement et Santé

MEMOIRE

De : fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master.

Option : Biochimie.

Chef d'option : Dr SAIDI F.

Sous l'intitulé :



*Contribution à l'étude du statut de la vitamine D et de
quelques paramètres biochimiques et inflammatoires chez
une population atteinte par le syndrome de Gougerot-Sjögren
primaire*

Présenté par

M^{elle} **AISSI Rabia** et M^{elle} **AGUENINI Fella**

Soutenu le 1 juillet 2018 devant le jury composé de :

M ^{me} KEBBAS S	Maitre de conférences B	Université de Blida-1	Présidente
M ^{me} EDDAIKRA A	Maitre de conférences B	Université de Blida-1	Examinatrice
M ^{me} BENCHABANE S	Maitre de conférences B	Université de Blida-1	Promotrice
M ^{me} BOUZENAD A	Maitre assistante	Institut pasteur d'Algérie	Co-promotrice

Année universitaire : 2017 – 2018

Remerciements

Nous tenons à remercier toute personne ayant contribué à la réalisation de ce travail :

Mme BENCHABANE Sarah notre promotrice, pour ses judicieux conseils qui ont contribué à alimenter notre réflexion

Mme BOUZENAD Amel notre co-promotrice pour son accueil, sa disponibilité et son soutien favorable pour l'aboutissement de ce travail.

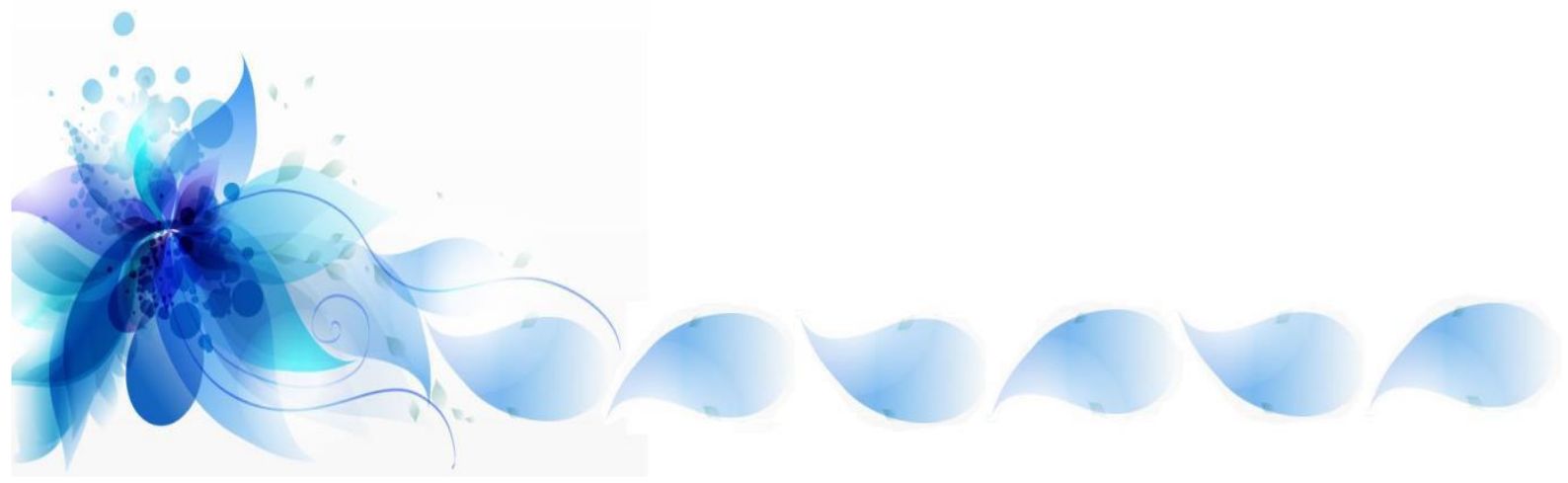
Nos vifs remerciements vont également à Mme KEBBAS S. qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de soutenance de ce mémoire ; ainsi qu'à Mme EDDAIKRA A. pour avoir pris le temps d'examiner ce mémoire.

Professeur HAOUICHAT chef du service rhumatologie à l'hôpital de Douera, qui nous a accepté et aidé pour le recrutement des patients.

Professeur ACHELI maître assistante à l'hôpital de Douera et à l'établissement public de santé, de proximité d'El Achour, pour sa gentillesse infinie, son aide et ses conseils.

Nos remerciements s'adressent aussi au personnel du laboratoire d'analyse médicale de l'institut Pasteur EL HAMMA et à tous ceux qui ont contribué à l'évolution de ce travail de près ou de loin.

MERCI



Dédicaces

Je dédie ce mémoire à toute ma famille,

A mes parents qui m'ont toujours encouragé et soutenu.

*Je le dédie à ma sœur ZINEB, mes deux frères ABDELMALEK et MONCEF
et ma belle-sœur SARAH.*

Je le dédie aussi à ma copine KHAOULA et mon binôme FELLA.

Je le dédie à toutes mes cousines

*Et finalement une dédicace à tous les étudiants Master 2 biochimie de Blida
2017-2018.*

****Rabia ****



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, Que dieu leur prête santé

À mes chères sœurs Zahra et Amina... pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

À mon cher fiancé « Walid » qui n'a jamais cessé de croire en moi.

À mes grands-parents maternels et mes grand parents paternels, puisse Dieu vous protéger du mal, vous procurer une longue vie pleine de bonheur.

À tous mes oncles et tantes, cousins et cousines

Je le dédie aussi à ma copine Khaoula et mon binôme Rabia.

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

Fella



Liste des figures

Figure 1 : Langue dépaillée au cours d'un syndrome de Gougerot Sjögren.....	02
Figure 2 : Anatomie des glandes salivaires principal.....	04
Figure 3 : Modèle physiopathologique du syndrome de SGSp.....	08
Figure 4 : Structure biochimique de la vitamine D.....	10
Figure 5 : Résumé du métabolisme de la vitamine D.	11
Figure 6 : Architect ci4100.....	17
Figure 7 : Passeur d'échantillons	18
Figure 8 : Répartition des patients SGSp selon le sexe.....	23
Figure 9 : Répartition des patients SGSp selon l'âge.....	23
Figure 10 : Répartition de la population selon le grade Chisholm et Masson.....	25
Figure 11 : Prévalence des manifestations occulo-buccales au cours du SGSp.....	26
Figure 12 : Répartition de la population en fonction des atteintes extra-glandulaires.....	28
Figure 13 : Répartition des patients selon la sensation de fatigue.....	28
Figure 14 : Classification des patients atteints du SGSp selon le type de traitement prescrit.....	29
Figure 15 : Prévalence des antécédents familiaux de maladies auto-immunes chez les patients atteints du SGSp.....	29
Figure 16 : Evaluation des taux sériques de la VS chez les patients atteints du SGSp et les témoins.....	30
Figure 17 : Evaluation des taux sériques de la CRP chez les patients atteints du SGSp et les témoins.....	30
Figure 18 : Evaluation des taux sériques du magnésium chez les patients atteints du SGSp et les témoins.....	31
Figure 19 : Evaluation des taux sériques du calcium chez les patients atteints du SGSp et les témoins.....	31

Figure 20 : Evaluation des taux sériques du phosphore chez les patients atteints du SGSp et les témoins.....	31
Figure 21 : Evaluation des taux sériques de la créatinine les patients atteints du SGSp et les témoins.....	32
Figure 22 : Evaluation des taux sériques de l'urée chez les patients atteints du SGSp et les témoins.....	32
Figure 23 : Evaluation des taux sériques de l'acide urique chez les patients atteints du SGSp et les témoins.....	32
Figure 24 : Cytopénie chez les patients atteints du SGSp.....	33
Figure 25 : Présence et absence de cytopénie dans la population atteinte du SGSp.....	33
Figure 26 : Evaluation des taux sériques de la vitamine D chez les patients atteints du SGSp et les témoins.....	34

Liste des tableaux

Tableau 1 : Valeurs Normales de la vitesse de sédimentation (VS)

(mm /Heure).....Annexe VI

Tableau 2 : Valeurs normales de la numérotation formule sanguine

(NFS).....Annexe VII

Tableau 3 : Valeurs Normales pour tous les paramètres de biochimie.....Annexe VIII

Abréviations

AECG: American European Consensus Group.

BAFF: B-cell activating factor of TNF family.

CMV : Cytomégalovirus.

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène.

CYP2R1 : Vitamine D25 hydroxylase

CYP27B1 : 1 α -hydroxylase.

7-DHC : 7-déhydrocholéstérol.

EBV : Epstein-Barr virus.

INF : Interféron.

LB : lymphocyte B

LED : lupus Erythémateux Disséminé.

LT : Lymphocyte T.

MAI : maladie auto-immune.

NFS : Numeration formule sanguine .

PR: Polyarthrite Rhumatoïde.

PTH: Parathormone.

SGSp : syndrome de Gougerot Sjögren primaire.

TLR : Toll like receptor.

UVB : rayonnements ultras violets B.

VDBP : vitamin D binding protein.

VDR: vitamin D receptor.

Glossaire

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

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

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

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

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

Haplotype : c'est un ensemble de gènes de différents loci situés sur un même chromosome, ils sont généralement transmis ensemble à la génération suivante.

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

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

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

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

Salive : C'est une sécrétion aqueuse, hypotonique qui contient des quantités variables de : mucines, enzymes, anticorps. La production salivaire peut varier de 0.1-4ml/min avec une production journalière de 1.5L.

Statut vitaminique D : c'est lorsque le taux sérique de 25 hydroxyvitamine D est supérieur à 30 ng/ml, les réserves sont dites « suffisantes » et le statut vitaminique D est qualifié d'optimal.

Toll like receptor (TLR) : c'est une classe de récepteurs présents aux surfaces de certaines cellules, jouant un rôle important dans immunité innée et la défense contre les microorganismes par reconnaissance de leurs motifs moléculaire dénommés PAMP.

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

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

Résumé

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

La vitamine D est une hormone liposoluble essentielle au maintien de l'homéostasie phosphocalcique et le métabolisme osseux, elle possède également des propriétés importantes dans la modulation de la réponse immunitaire. La forme active de la vitamine D joue un rôle crucial dans l'auto-immunité et sa déficience est un facteur de risque pour plusieurs maladies auto-immunes.

Notre étude a pour objectif l'étude du statut de la vitamine D chez les patients atteints du SGSp. A cet effet, nous avons été amenés à doser par chimiluminescence les taux sériques de cette vitamine chez les patients atteints du SGSp. Nous nous sommes également intéressés au cours de ce travail à étudier l'implication de certains paramètres biochimiques, hématologiques et inflammatoires chez nos patients.

Nos résultats montrent une nette prédominance féminine de ce syndrome. Les résultats des dosages sériques ont révélé l'absence d'anomalies pour les bilans phosphocalcique et rénal, cependant un taux sérique significativement bas de la vitamine D chez les patients atteints du SGSp par rapport aux sujets témoins a été retrouvé. Une cytopénie a également été retrouvés chez 50% des patients.

Les résultats de cette étude mettent en évidence une éventuelle association entre une déficience en vitamine D et le SGSp.

Mots clés : Syndrome de Gougerot Sjögren, Vitamine D3, auto-immunité, auto anticorps.

Abstract

Sjogren's syndrome is a systemic autoimmune exocrinopathy characterized by dry eye (xerophthalmia) and dry mouth (xerostomia). The SGSp may be primitive or secondary to another autoimmune disease; however, its pathophysiology is not yet fully understood, it is multifactorial and involves many aspects.

Vitamin D is a liposoluble prohormone essential for the maintenance of phosphocalcic homeostasis and bone metabolism, it also has important properties in the modulation of the immune response. The active form of vitamin D plays a crucial role in autoimmunity and its deficiency is a risk factor for many autoimmune diseases.

Our study aims is to study the status of vitamin D in SGSp patients. For this purpose, we used chemiluminescence to assay serum levels of this vitamin in patients with SGSp. We have also been interested in this work to study the involvement of some biochemical and inflammatory parameters in our category of patient.

Our results show a female predominance during this syndrome. Blood measures no marked abnormalities for renal balance, phosphocalcic balance and inflammatory balance. while a significant low serum level of vitamin D in SGSp patients was observed and cytopenia in 50% was revealed.

The results of this study open the prospects for proving the relationship of hypovitaminosis D with SGSp.

Keywords: Sjogren's syndrome, vitamin D, autoimmunity, autoantibody.

ملخص

متلازمة غوجرو شوغرن هي اعتلال الغدد الصماء المناعي الذاتي، تتميز بجفاف العين (جفاف الملتحمة) وجفاف الشفتان (جفاف الفم). قد تكون المتلازمة بدائية أو ثانوية لمرض مناعة ذاتية آخر. حتى الآن لم يتم فهم الفيزيولوجية المرضية لهذه المتلازمة فهي متعددة العوامل وتشمل عدة جوانب.

فيتامين (د) هو هرمون أساسي للمحافظة على صحة العظام وايض الفوسفور والكالسيوم، كما أن له خصائص هامة في تعديل الاستجابة المناعية. يلعب الشكل الفعال لفيتامين (د) دورا اساسيا في المناعة الذاتية ونقصه قد يؤدي الى ظهور العديد من أمراض المناعة الذاتية.

الهدف من الموضوع المطروح في هذه المذكرة، دراسة مستويات فيتامين (د) في مصل الأشخاص المصابين بمتلازمة غوجرو شوغرن وهذا باستعمال تقنية "chiluminescence" وبعض المعايير البيو كيميائية، توازن الفوسفور والكالسيوم والمعايير الالتهابية والدموية في فئتنا المختارة من المرضى.

تتمثل نتائج هذه الدراسة في هيمنة إصابة الإناث، يبين قياس المعايير السابقة عدم وجود لاختلاف في توازن الكلى، توازن الفوسفور والكالسيوم والمعايير الالتهابية. في حين ان مستوى الفيتامين (د) لدى الاشخاص المصابين بهذه المتلازمة منخفض بشكل ملحوظ، مع نقص في الكريات الدموية عند 50 ٪ من المرضى.

توسع نتائج هذه الدراسة إثبات العلاقة بين نقص فيتامين (د) مع متلازمة غوجرو شوغرن.

كلمات مفتاحية: متلازمة غوجرو شوغرن، فيتامين (د)، المناعة الذاتية، اجسام مضادة ذاتية.

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	01
-------------------	----

Chapitre I : rappel bibliographique

Partie 1 : syndrome de Gougerot Sjögren

I. Généralités

I.1 Définition.....	02
I.2 Classification.....	02
I.3 Epidémiologie.....	02
I.4 Clinique du syndrome de Gougerot Sjögren.....	03
I.4.1. Manifestations oculaires.....	03
I.4.2. Manifestations buccaux.....	03
I.4.3. Manifestations extra glandulaires.....	04
I.5. Diagnostic.....	04
I.6. Glandes salivaires.....	05
I.7. Physiopathologie.....	05
I.7.1 Facteurs impliqués dans la pathogenèse.....	06
I.7.1.1. Terrain génétique.....	06
I.7.1.2. Facteurs viraux.....	06
I.7.1.3. Facteurs hormonaux.....	06
I.7.1.4. Les cytokines impliquées.....	07
I.7.1.5. Les lymphocytes impliqués.....	07
I.7.1.6. Les cellules épithéliales.....	07
I.7.1.7. Les autoanticorps.....	08
I.7.2. Mécanismes physiopathologiques.....	08

I.8. Traitement.....	09
I.8.1 Traitement symptomatologique.....	10
I.8.2 Traitement du fond.....	10

Partie 2 : La vitamine D

1. Généralités.....	11
2. Métabolisme.....	12
3. Effets de la vitamine D.....	12
4. Vitamine D et auto-immunité.....	13

Chapitre II : matériel et méthode

II.1. Matériel	
II.1.1. Population étudiée.....	14
II.1.2. Matériel non biologique.....	14
II.2. Méthodes	
II.2.1. Démarche de travail.....	15
II.2.2. Méthodes de dosage des paramètres biologique.....	16
II.2.2.1. Vitesse de sédimentation (VS).....	16
II.2.2.2. Numération formule sanguine (NFS).....	17
II.2.2.3. Biochimie.....	17
II.3. Outils biostatistiques.....	19

Chapitre III : résultats et discussion

III.1. Caractéristiques de la population étudiée	
III.1.1. Répartition des patients atteints du syndrome de Gougerot Sjögren selon le sexe...20	
III.1.2. Répartition des patients atteints du syndrome de Gougerot Sjögren selon l'âge.....20	
III.1.3. Classification des patients selon les données histopathologiques.....21	
III.2. Classification des patients selon les caractéristiques cliniques	
III.2.1. Manifestations occulo-buccales.....22	
III.2.2. Manifestations extra glandulaires.....23	
III.2.3 Asthénie.....25	

III.3. Classification des patients atteints du syndrome de Gougerot Sjögren selon le traitement prescrit.....	25
III.4. Classification des patients selon la présence d'antécédents familiaux de maladies auto-immunes.....	26
III.5. Description des données biologiques	
III.5.1. Interprétation du bilan inflammatoire.....	27
III.5.2. Interprétation du bilan phosphocalcique.....	28
III.5.3. Interprétation du bilan rénal.....	29
III.5.4. Interprétation du bilan hématologique.....	30
III.5.5. Interprétation du dosage sérologique de la vitamine D.....	31
Conclusion.....	35
Références bibliographiques	
Liste des Annexes	

Introduction

Le Syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une exocrinopathie auto-immune systémique caractérisée par une sécheresse oculaire et buccale, par une infiltration lymphoïde des glandes exocrines, ainsi que par la production d'auto-anticorps (**Pers et al., 2008; Gálvez et al., 2009**). Le SGS est dit, par définition, primitif lorsqu'il est isolé. Il est par contre, qualifié de secondaire, lorsqu'il est associé à une autre connectivite ou maladie auto-immune. Le SGS est la plus fréquente des connectivites après la polyarthrite rhumatoïde (PR) (**Hakkou et al., 2011**).

Le SGS est par ailleurs au confluent de l'auto-immunité et des affections lymphoprolifératives malignes puisque 5% des patients développent un lymphome à cellules B suite à une expansion clonale des lymphocytes B (LB) (**Liang et al., 2013**).

L'étiologie de cette affection comme la plus part des maladies auto-immunes (MAI) n'est pas formellement identifiée, cependant, il est bien établi qu'elle fait intervenir des mécanismes physiopathologiques complexes, multifactoriels, survenant chez des individus génétiquement prédisposés, déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux et au cours desquelles sont impliquées différentes molécules et cellules du système immunitaire organisées en un réseau inextricable d'interactions (**Mariette, 2010 ; Chebbi et al., 2015 ; Pers et al., 2008**).

La vitamine D a été reconnue depuis des décennies pour son rôle dans la régulation du métabolisme phosphocalcique, par contre les études plus récentes visent à mettre en évidence sa place dans la parution et l'évolution de certaines maladies du système immunitaire. Schématiquement, elle active l'immunité innée et régule négativement l'immunité adaptative ; de ce fait : elle constitue un facteur important impliqué à la fois dans le développement et dans la pérennisation des MAI (**Viard, 2015**).

De ce fait, les objectifs de notre étude ont porté essentiellement sur l'étude du statut de la vitamine D chez les patients atteints du SGSp. A cet effet, nous avons été amenés à analyser les taux sériques de cette vitamine chez les patients atteints du SGSp en rapport avec la progression de la pathologie. Nous nous sommes également intéressés à étudier l'implication de certains paramètres biochimiques tels que les bilans phosphocalcique et rénal, ainsi que le bilan inflammatoire, et enfin le bilan hématologique chez nos patients.

I. Généralités :**I.1. Définition :**

Le Syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une exocrinopathie auto-immune systémique lentement progressive caractérisée par une sécheresse oculaire (xérophtalmie), et buccale (xérostomie), L'association xérostomie et xérophtalmie constitue le syndrome sec, élément caractéristique du SGS (**Pers et al., 2008**). La sécheresse, la fatigue et les polyarthralgies (avec possibilité d'arthrites non érosives) constituent la triade symptomatique caractéristique du syndrome. Le support histologique de cette pathologie est une infiltration lymphocytaire (**Claire-Lise, 2016 ; Chebbi et al., 2015**) associé à un terrain dysimmunitaire marqué par la présence d'anticorps antinucléaires qui concerne principalement le tissu glandulaire exocrine, mais qui pourrait être extra glandulaire également, touchant ainsi d'autres organes de l'organisme (**Martel et al., 2014**).

I.2. Classification :

Il existe deux types de SGS :

- ✓ Primitif (SGSp) lorsqu'il est isolé ; ainsi la xérostomie et la xérophtalmie ne sont pas associées à une autre maladie systémique (**Desprez, 2013**).
- ✓ Secondaire lorsqu'il est associé à des maladies systémiques clairement définies, il s'agit le plus souvent d'une polyarthrite rhumatoïde (PR), lupus érythémateux disséminé (LED) (**Pers et al., 2008**).

I.3. Epidémiologie :

Avec une prévalence estimée entre 0,1 et 1,7 % dans la population générale (**Martel et al., 2014**), le SGSp est la deuxième MAI systémique derrière la PR (**De Seze et al., 2008**). Une nette augmentation chez la population maghrébine a été rapportée (**Ibn Yacoub et al., 2012**). Cependant, dans notre pays, la prévalence du SGSp est difficile à déterminer compte tenu de l'absence d'études systématiques. Le SGSp touche préférentiellement les femmes avec un sex-ratio de neuf femmes pour un homme. Elle peut survenir à tout âge. Néanmoins, le pic de fréquence de début de la maladie se situerait autour de 50 ans (**Jousse-joulin, 2015 ; Desprez, 2013 ; Hakkou et al., 2011**).

I.4. Clinique du syndrome de Gougerot Sjögren :

En plus de la forme classique de la maladie associant une sécheresse oculaire et buccale, une asthénie profonde ainsi que des douleurs articulaires y sont associées (Claire-Lise, 2016). Cependant, les atteintes oculaires et buccales dominent la symptomatologie dans le SGS (90% des cas) (Baudouin et al., 2003).

I.4.1. Manifestations oculaires :

La xérophtalmie se manifeste par une impression de corps étranger, de voile devant les yeux ou d'une photophobie avec un besoin régulier d'instiller des gouttes oculaires (Aikaterini et al., 2016), prurit, rougeur, brûlures (Baudouin et al., 2003 ; Roncin et al., 1995) et qui varient d'un patient à un autre selon la sévérité de la sécheresse (Hakkou et al., 2011).

I.4.2. Manifestations buccaux :

L'hyposialorrhée se manifeste par une xérostomie pouvant s'associer à des brûlures buccales, des difficultés à la mastication d'aliments secs, augmentation du risque des caries dentaires, modifications de la flore buccale et anomalies du goût (Aikaterini et al., 2016 ; Madero-Visbal et Milas, 2014).



Figure 1 : Langue dépaillée au cours d'un syndrome de Gougerot-Sjögren (Jensen et Vissink, 2014).

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

Néanmoins, des manifestations extra glandulaires pourraient affecter ces patients

I.4.3. manifestations extra glandulaires

- Les atteintes neurologiques : sont multiples et semblent fréquentes, néanmoins les neuropathies affectant le système nerveux périphérique touchent plus spécifiquement les patients atteints du SGSp. Les complications neurologiques centrales quant à elles sont peu rapportées au cours de cette maladie (**Alegria et al., 2014 ; Delalande et al., 2010 ; Azeroual et al., 2007**).
- Les atteintes du système locomoteur : qui regroupent les manifestations articulaires ou musculaires, il s'agit souvent de polyarthralgies à caractère inflammatoire. Dans le SGSp, cette polyarthrite n'est pas érosive ni destructrice.
- Les atteintes pulmonaires : classiquement, elle est plus fréquente et plus sévère au cours du SGS secondaire, l'atteinte se manifeste par une sécheresse nasale et une sécheresse trachéo-branchique se traduisant par une toux chronique (**Crestani et al., 2006**).
- Les atteintes rénales : l'atteinte rénale tubulo-interstitielle est une manifestation extra glandulaire qui survient dans 20 à 50% des cas (**Bennaser et al., 2016**).
- Les atteintes vasculaires : le phénomène de Raynaud est l'atteinte vasculaire la plus fréquemment décrite chez ces patients (**Hakkou et al., 2011**).

I.5. Diagnostic

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

Actuellement, des critères consensuels font autorité et ont permis d'harmoniser l'approche diagnostique. En effet, en 2002, la communauté médicale internationale a adopté les critères établis par l'American European Consensus Group (AECG) qui exigent la présence d'une anomalie immunologique objective : la présence d'un infiltrat inflammatoire nodulaire, c'est à dire de grade supérieur ou égal à 3 de Chisholm sur la biopsie des glandes salivaires accessoires ou présence d'auto-anticorps anti-SSA ou anti-SSB (**Varoquier et al., 2013**). Ces critères consensuels sont référencés dans l'**annexe II**.

I.6. Glandes salivaires :

Les glandes salivaires sont des organes exocrine lobulaires, où chaque lobe est constitué d'acini, ces derniers peuvent être séreux, muqueux ou mixte responsables de la production et la sécrétion de la salive (**Badoual et al., 2013**).

Elles sont classiquement regroupées en glandes salivaires principales, réparties symétriquement dans la cavité buccale : parotides, submandibulaires et sublinguales ; elles sont plus volumineuses et sécrètent la majeure partie de la salive (**Georges, 2012**). Il existe aussi les glandes salivaires accessoires qui assurent l'humidification permanente de la bouche, elles sont petites et disséminées sur toute la surface de la cavité buccale : labiales, palatines, linguales, jugales et dorsales (**Jensen et Vissink, 2014**).

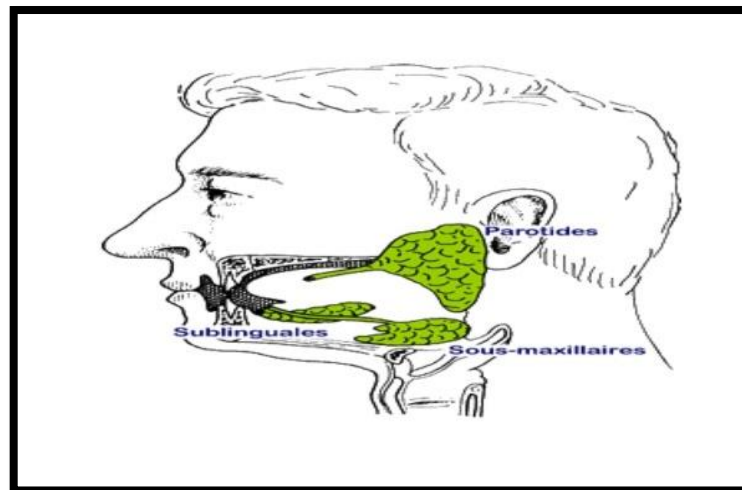


Figure 2 : anatomie des glandes salivaires principales (**Georges, 2012**).

I.7. Physiopathologie

La physiopathologie du SGSp n'est pas encore totalement élucidée, elle est multifactorielle (**Vaillant et Le dù, 2007**) et implique plusieurs aspects ; immun, nerveux et endocrinien, qui font partie d'un circuit fonctionnel pour la production de salive et des larmes. (**Oppliger, 2006** ; **Pers et al., 2008** ; **Chebbi et al., 2015**).

I.7.1. facteurs impliqués dans la pathogenèse

I.7.1.1. Terrain génétique

Les allèles HLA-DR et HLA-DQ représentent les associations les plus fréquemment étudiées dans le SGSp, surtout HLA-DRB1 et HLA-DQB1 (**Marie-Michèle, 2012**). Les cas familiaux d'un syndrome de SGSp sont rares, bien qu'un antécédent familial d'une autre maladie auto-immune soit possible (**Mariette, 2010**).

I.7.1.2. Facteurs viraux

Durant cette pathologie, une étiologie virale est suspectée du fait de la fréquence du portage virale dans la cavité buccale (**Picone et al., 2006**). Cependant, à l'heure actuelle, aucun virus n'est impliqué d'une façon exclusive dans l'induction du SGSp, (**Martel et al., 2014**) bien qu'il existe certains virus pouvant être incriminés ; principalement Epstein-Barr virus (EBV) et cytomégalo virus (CMV) (**Maslinska et al., 2014**).

I.7.1.3. Facteurs hormonaux

La proportion des femmes atteintes par le SGSp par rapport aux hommes suggère que les hormones sexuelles sont impliquées dans le développement du syndrome. En effet, l'œstrogène et la prolactine sont des stimulateurs du système immunitaire. La baisse du taux sérique principalement chez les femmes ménopausées a marqué leur implication dans l'induction du SGSp (**Castel, 2016 ; Martel et al., 2014**).

I.7.1.4. Les cytokines

Les cytokines jouent un rôle axial dans les réactions auto-immunes, ceci est montré par leur taux élevés au cours du SGSp (**Pers et al., 2005**). L'INF- γ joue un rôle important dans l'expression des molécules HLA-2 à la surface des cellules épithéliales et dans la présentation de l'auto-antigène (**Castel, 2016**). D'autres cytokines sont secrétés tel que l'IL-6 responsable de l'exacerbation de l'inflammation (**Maslinska et al., 2014**).

De plus, de nombreux travaux confirment le lien entre la production excessive de la cytokine BAFF et le développement de plusieurs MAI, en particulier le SGSp. En effet, cette cytokine est impliquée dans la perturbation de l'activation et la prolifération des LB, elle est synthétisée par les LT, les cellules épithéliales et les LB infiltrés sous l'influence de quelques cytokines telles que l'IL-10 et l'INF- γ (**Pers et al., 2008 ; Le Guern et Mouthon, 2011**).

I.7.1.5. Les lymphocytes impliqués

La stimulation chronique du système immunitaire est au centre de la physiopathologie du SGSp. Dans ce sens, aussi bien les LB que les LT y sont impliqués.

Dans les glandes salivaires, on observe un infiltrat lymphoïde considérable caractérisé d'une part par une importante proportion de LT principalement les LT CD4+ qui subissent une activation accrue et contribuent à la destruction cellulaire lors du SGSp et d'autre part par des LB qui constituent 5 à 20% de la population lymphocytaire et sont le plus souvent activés (Castel, 2016).

I.7.1.6. Les cellules épithéliales

Les cellules épithéliales des glandes salivaires accessoires des patients atteints du SGSp présentent des altérations morphologiques et fonctionnelles, elles jouent un rôle dominant par la surexpression de HLA-DR et certaines molécules de co-stimulation à leur surface et la présentation des peptides antigéniques (Martel et al., 2014 ; El hilali, 2001).

I.7.1.7. Les autoanticorps

La présence des auto-anticorps anti-SSA et anti-SSB est associée à une pathologie plus sévère caractérisée par une fréquence accrue d'atteintes systémiques. Le système parasympathique avec son médiateur ; l'acétylcholine est le stimulus majeur de la production de salive via les récepteurs muscariniques de type M3. Les auto-anticorps dirigés contre ces récepteurs joueraient un rôle direct dans la physiopathologie du SGSp au niveau du tarissement de la salive et des larmes (Martel et al., 2014).

I.7.2. Mécanismes physiopathologiques

La maladie survient chez les personnes qui disposent un terrain génétique particulier (prévalence de l'Haplotype HLA-DQ et DR (Hakkou et al., 2011)). Suivant le scénario actuel, l'intrication d'un facteur environnemental (virus principalement) conduit à l'activation des cellules épithéliales glandulaires via l'immunité innée et les TLR. Cette activation rend les cellules épithéliales des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) en présentant sur leurs membranes HLA-DR et des molécules de Co-stimulation ce qui augmente la production d'interféron (IFN). Ce dernier est responsable des troubles survenant au système immunitaire : le premier est un infiltrat lymphocytaire au niveau de l'épithélium salivaire caractérisé par la

présence des LT et LB activés (cet infiltrat est l'origine des principaux signes de sécheresse) et le second est l'activation polyclonale des LB responsable d'une production excessive des B cell activating factor (BAFF) (Martel *et al.*, 2014 ; Vaillant et Le d^u, 2007) et d'une hypergammaglobulinémie (Rogers *et al.*, 2004).

En effet, en se basant sur des données bibliographiques acquises, plusieurs phases ont été mises en évidence au cours de ce processus pathologique (Figure 3). Est tout d'abord décrit, une activation de l'épithélium est observée entraînant une infiltration lymphocytaire majoritairement constituée de LT et plus particulièrement de LT activés CD4 et CD8. Ensuite, et de façon concomitante avec la progression de la maladie, de nouvelles populations cellulaires apparaissent telles que les cellules dendritiques (productrices d'interféron [IFN]), et les LB. Ces derniers peuvent devenir prédominants et s'organiser en centres germinatifs ectopiques avec l'aide des LT folliculaires et en présence de BAFF. 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). Cette hyperactivation s'accompagne, au niveau périphérique, d'anomalies des sous-populations lymphocytaires B, reflet de l'attraction des LB mémoires dans les tissus. (Bordron *et al.*, 2017)

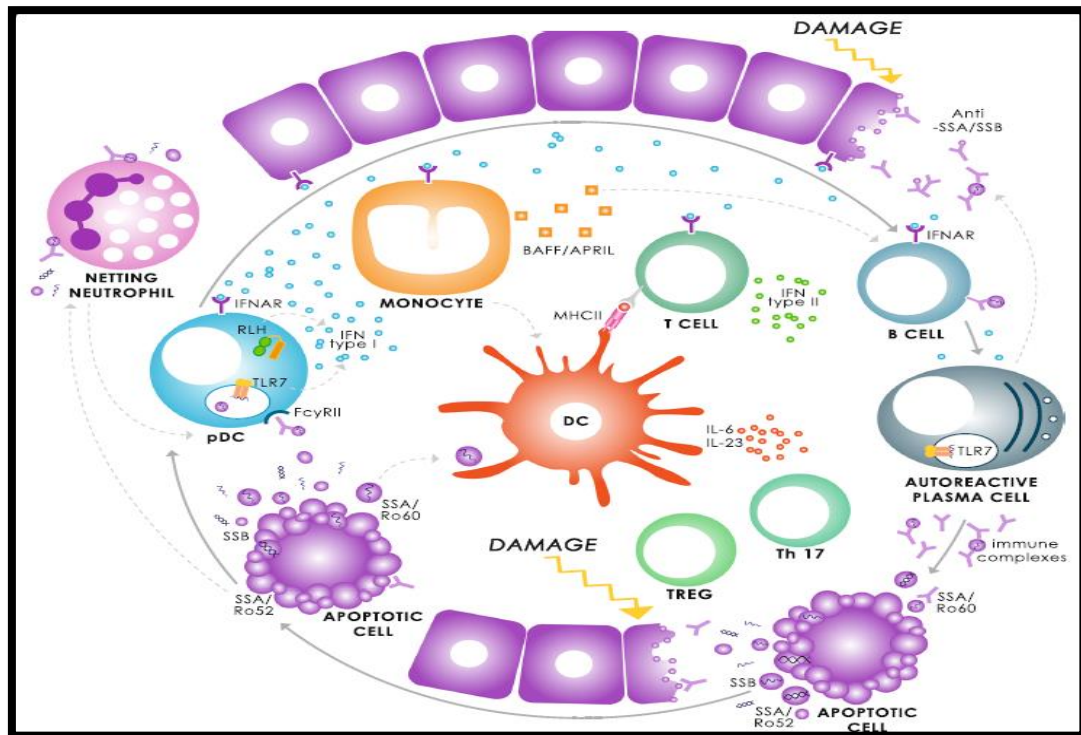


Figure 3 : Modèle physiopathologique du syndrome de SGSp. (Maria *et al.*, 2015).

I.8. Traitement

Malgré les nombreux progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie, le principal traitement du SGSp reste symptomatique et vise à la palliation des symptômes et la prévention des complications (**Vivino, 2017 ; Gottenberg et al., 2015**).

I.8.1. Traitement symptomatiques

Le traitement de la xérostomie est difficile (**El hilali, 2001**) mais il existe des substituts salivaires (Artisial® spray) qui peuvent améliorer l'état de certains patients. Les effets des traitements locaux comme les larmes artificielles (Unilarm®) sont limités et peuvent être utilisés en fonction de la gêne occasionnée (**Saint-Marcoux et De Bandt, 2007**). Le seul médicament ayant prouvé son efficacité dans les études randomisées du syndrome sec est : le chlorhydrate de pilocarpine (Salagen®) (**Vaillant et Le dù, 2007**).

I.8.2. Traitement de fond

Les immunosuppresseurs tels que le plaquenil ou le méthotrexate sont souvent utilisés notamment en cas d'arthralgie et de purpura avec hypergammaglobulinémie.

Les corticoïdes sont facilement utilisés en cas de complications viscérales. De plus, les biothérapies et les anticorps monoclonaux ciblés tels que les anti-TNF (La première étude humaine a utilisé de l'infliximab (Rémicade®)) ont été utilisés mais sans grande efficacité. Les anti-lymphocytes B (anti CD-22 et surtout anti-CD-20) ont des résultats plus prometteurs, notamment dans les formes récentes (moins de dix ans) et sévères et/ou anciennes avec des atteintes extra glandulaires (**Varache et al., 2010**).

Vitamine D

1. Généralités

La vitamine D est une hormone liposoluble essentielle au maintien de l'homéostasie phosphocalcique et le métabolisme osseux de l'organisme (**Patrelle, 2012 ; Lafleur et al., 2016**), elle possède aussi des propriétés importantes dans la modulation de la réponse immunitaire et dans la défense anti-infectieuse de la première ligne (**Tonnel, 2006 ; Schoindre et al., 2012 ; Viard, 2015**).

Elle présente une double origine :

- ✓ Exogène apportée par l'alimentation sous deux (2) formes principales : l'ergocalciférol (D2) produit essentiellement par les végétaux et les champignons et le Cholécalficérol (D3) d'une source animale (**Landrier, 2014 ; Guillot et al., 2011**).
- ✓ Endogène résultant d'une néo synthèse qui se déroule au niveau de l'épiderme sous l'action des rayonnements ultras violets B (UVB) (**Souberbielle, 2013**).

La 25-OH vitamine D (25(OH) D) ou calcidiol est la forme de stockage dont le dosage de la forme circulante est réalisé en routine pour évaluer les réserves en vitamine D de l'organisme (**Vierge et al., 2017**).

Il existe de grandes variations de la vitamine D à l'échelon individuel, liées aux conditions d'environnement (exposition solaire, habitudes vestimentaires), à l'application d'écrans solaires, situation géographique, degré de pigmentation de la peau, à l'âge (capacité de synthèse de la vitamine D réduite de 75 % à l'âge de 70 ans) et au poids (l'obésité diminue la biodisponibilité de la vitamine D) (**Audran et Briot, 2010 ; Schoindre et al., 2012**).

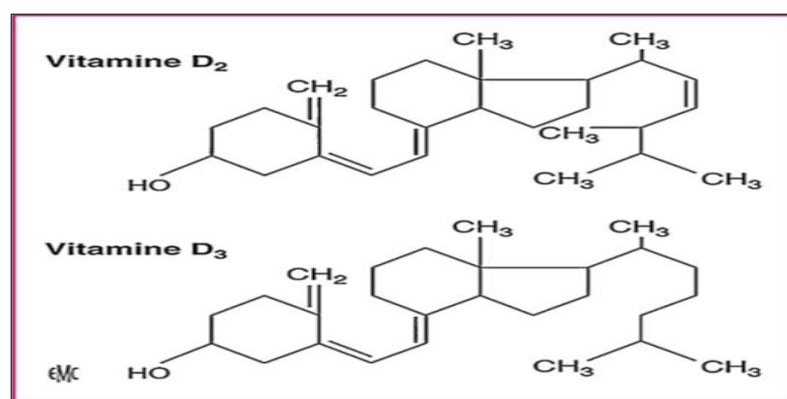


Figure 4 : structure biochimique de la vitamine D (**Mallet, 2014**)

2. Métabolisme

Les vitamines D2 et D3 subissent les mêmes transformations dans l'organisme et manifestent sensiblement la même activité biologique (Bayard et Riand, 2008).

La peau peut synthétiser la vitamine D sous l'action des UVB (290-315nm), ces rayonnements photolysent la 7-déhydrocholéstérol (7-DHC) de l'épiderme en pré vitamine D, suivie par une isomérisation thermique qui donne naissance à la vitamine D (Mistretta et al., 2008). Cette dernière est transportée dans le sang par la vitamin D Binding Protein (VDBP) ; où elle subit une première hydroxylation hépatique pour donner la 25(OH)D qui représente le statut vitaminique d'un individu avec une demi vie de 3 semaines, puis une deuxième hydroxylation rénale pour donner la 1, 25(OH)2 D ou calcitriol considérée comme la forme active de la vitamine D caractérisée par une courte demi vie de 4 heures (Haddad, 2012 ; Briot et al., 2009).

Plusieurs enzymes sont impliquées au niveau hépatique, mais la vitamine D 25 hydroxylase (CYP2R1) paraît être l'enzyme clé. Il n'existe qu'une 1 α -hydroxylase (CYP27B1), fortement exprimée au niveau du rein, catalysant la conversion de la 25(OH) D en 1,25(OH) 2 D (Schoindre et al., 2012). L'activité de la 1 α -hydroxylase rénale est régulée par des paramètres du métabolisme phosphocalcique comme la parathormone (PTH) (Souberbielle, 2013) (Figure 5).

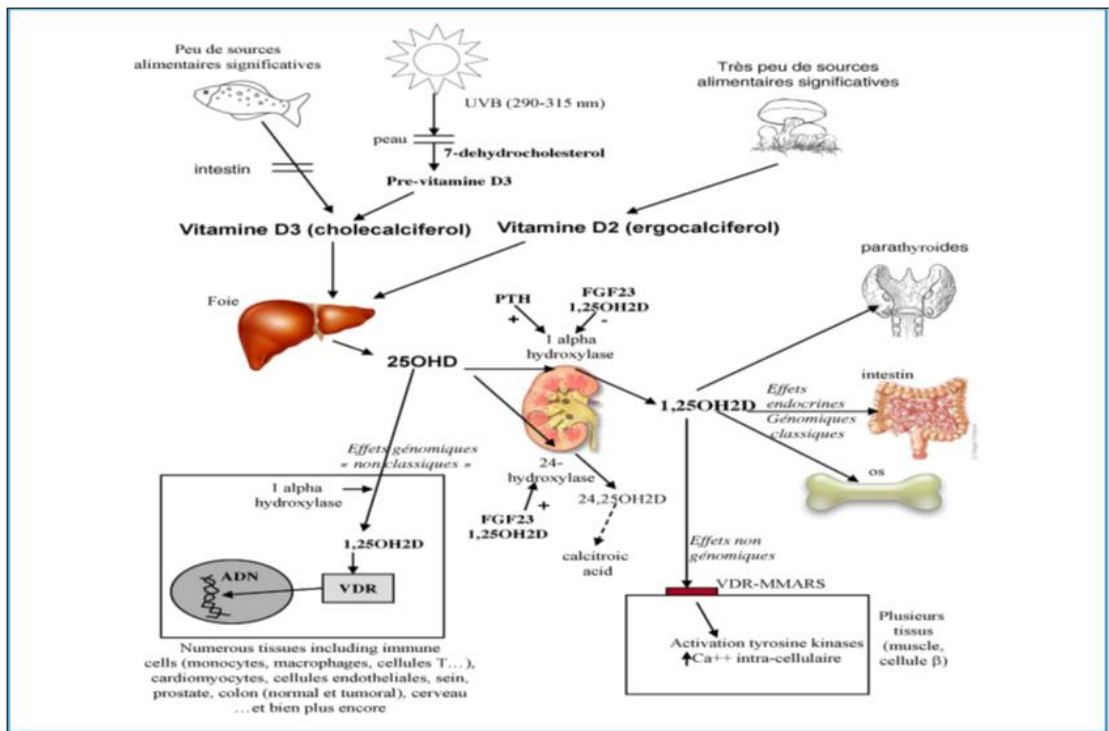


Figure 5 : Métabolisme de la vitamine D (Souberbielle, 2013).

3. Effets de la vitamine D :

La 25(OH) D est une hormone hypercalcémiant qui agit essentiellement à trois niveaux : Intestinal, osseux et rénal.

Au niveau intestinal, elle possède deux sites d'action pour permettre l'absorption intestinale du calcium alimentaire et des phosphates : Sur la bordure en brosse des cellules intestinales par l'augmentation de la synthèse des transporteurs du calcium et au niveau des cellules intestinales.

Au niveau osseux, la réabsorption osseuse du calcium en cas d'hypocalcémie est favorisée directement par la vitamine D par activation et différenciation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en cellules ostéoclastiques.

Au niveau rénal, elle augmente la réabsorption tubulaire du calcium par action directe comme elle accélère le transport du calcium et des phosphates par un mécanisme dépendant de la PTH (**Tissandié et al., 2006**).

4. Vitamine D et immunité

La forme active de la vitamine D joue un rôle crucial dans l'auto-immunité et sa déficience est un facteur de risque pour plusieurs maladies auto-immunes tel que la PR ainsi que le LED (**Garcia-Carrasco et al., 2017**).

L'expression du récepteur de la vitamine D a été largement étudiée et s'avère ubiquitaire, cette très large expression peut expliquer les effets cliniques pluritissulaires de la vitamine D. Elle agit sur les acteurs de l'immunité innée grâce à ce récepteur exprimé à l'état basal sur les macrophages et les cellules dendritiques, comme elle influence sur les LB et LT de l'immunité adaptative qui l'expriment essentiellement à l'état activé (**Bahri et al., 2013**). La vitamine D produite par le rein agit via la circulation générale sur les tissus cibles et celle produite localement agit par un mécanisme autocrine/paracrine sur les cellules voisines (**Bouvard et al., 2010**).

Il s'agit d'une étude perspective établie sur 10 patientes diagnostiquées du SGSp, ayant été recrutées au niveau du service de rhumatologie de l'EPH établissement de santé public de Douira et au niveau de l'établissement de proximité de santé publique (EPSP) d'El Achour-Draria de la wilaya d'Alger. Les prélèvements sanguins ont été analysés au niveau du laboratoire de biologie médicale à l'institut Pasteur d'Algérie de l'annexe d'El Hamma entre le mois de Janvier et Mai 2018.

II.1. Matériel

II.1.1. Population étudiée

Dans cette étude, nous avons inclus tous les patients diagnostiqués SGSp rencontrés au cours de la consultation médicale au niveau du service rhumatologie à l'hôpital de Douira et d'El Achour sur la base des critères cliniques ou biologiques relatifs au diagnostic établi par un médecin rhumatologue.

Le nombre de patients rencontrés au cours de la durée de l'étude est de dix (10) patientes toutes de sexe féminin. Les patientes sous supplémentation de vitamine D dans la période de l'étude ont été exclues.

II.1.2. Matériel non biologique (Annexe III)

II.2. Méthodes

II.2.1. Démarche de l'Etude :

L'étude a été menée en incluant deux étapes :

Etape 1 : Recrutement des patients déjà diagnostiqué pour SGSp.

Au niveau des établissements de santé, il y'a sélection de tous les patients déjà diagnostiqués pour SGSp avec recueil des renseignements cliniques au moment de la consultation médicale selon un questionnaire établi pour les besoins de l'étude (**Annexe IV**) et remplis par les auteurs de ce mémoire avec l'aide des internes du Service, et à l'aide des comptes rendus d'hospitalisation dans le cas des patients pour lesquels le questionnaire était incomplet.

Tous les patients sélectionnés sont diagnostiqués SGSp car ils répondaient aux critères de Vitali et al en 2002.

Etape 2 : Réalisation du Bilan biologique des patients SGSp.

Des prélèvements sanguins sont réalisés chez tous les patients SGSp après remplissage d'une fiche de renseignements spécifique (**Annexe V**) pour la réalisation d'un bilan biologique.

On prélevé pour chaque patient 03 tubes comme suit :

- 01 tube EDTA
- 01 tube héparinate de lithium.
- 01 tube de citrate trisodique à 3,2%.

Le bilan biologique comprend les paramètres suivants :

a) Bilan inflammatoire :

- Protéine c réactive (CRP)
- Vitesse de sédimentation (VS)

b) Bilan biochimique :

- Bilan rénal : urée sanguin, créatinine sanguine, acide urique sanguin
- Bilan phosphocalcique : Calcium sanguin, Phosphore sanguin, Magnésium sanguin, Vitamine D 25OH

c) Bilan hématologique :

- Numération formule sanguine (NFS)

Le dosage des paramètres de ce du bilan biologique est réalisé au niveau du laboratoire de biologie médicale à l'institut pasteur d'Algérie annexe el Hammah. Ils ont étaient réalisés le jour même du prélèvement.

II.2.2. Méthodes de dosage des paramètres biologiques :

II.2.2.1. Vitesse de sédimentation (VS) :

✓ Prélèvement :

- Sang total sur tube citrate trisodique à 3,2 %.
- L'examen doit être effectué dans les 3 heures qui suivent le prélèvement.

✓ Mode opératoire :

- Homogénéiser l'échantillon de sang

- Plonger l'extrémité de la pipette de westergreen dans le tube citrate.
- Aspirer à l'aide d'une poire, le sang jusqu'à la graduation « zéro » de la pipette de westergreen
- Installer la pipette en position bien verticale sur le portoir.
- Déclencher le chronomètre.
- Au bout de une (01) heure exactement noter la graduation correspondant à la position de l'interface entre globules rouges (GR) et plasma après la sédimentation des GR (nombre de millimètres parcourus par les globules au cours de la sédimentation : VS 1ere heure).

Valeurs normales : annexe VI**II.2.2.2. Numération formule sanguine (NFS) :**

✓ Prélèvement :

- Sang total sur tube EDTA.

✓ Principe :

La NFS est réalisée sur un analyseur d'hématologie automatique permettant de quantifier à partir de sang total la numération des érythrocytes, des leucocytes et des thrombocytes et de donner l'équilibre leucocytaire sur trois ou cinq populations des Globules blanc .l'automate donne également les résultats calculés des constantes hematimetriques.

✓ Mode opératoire :

- Allumer l'appareil.
- Réalisation d'un lavage à blanc avec de l'eau distillée.
- Introduction de l'identifiant du patient : nom, prénom, sexe et le code correspondant.
- Appuyer sur la touche d'analyse permettant de donner la main au chariot d'analyse des échantillons.
- Homogénéiser le tube de sang total par la réalisation de retournements du tube.
- Introduction du tube dans le chariot d'analyse et déclencher l'analyse par la touche analyse.
- Affichage du résultat de NFS sur l'écran de l'automate après 60 secondes.
- Impression des résultats.

Valeurs Normales : annexe VII

II.2.2.3. Biochimie :

✓ Prélèvement :

- Sang total sur tube héparinate de lithium

✓ Principe :

Le dosage des paramètres biochimiques est réalisé par l'Architect ci 4100. Il utilise la technologie de dosage immunologique micro particulaire par chimiluminescence (CMIA) pour déterminer la présence d'antigènes, d'anticorps ou d'analytes dans les échantillons analysés.

✓ Paramètres concernés :

CRP, urée sanguin, créatinine sanguine, acide urique sanguin, Calcium sanguin, Phosphore sanguin, Magnésium sanguin, Vitamine D 25OH

✓ Mode opératoire :

Le dosage des paramètres biochimiques est réalisé à partir d'un même échantillon sur tube hepariné comme suit :

- Etiquetage des tubes par des codes à barres spécifiques
- Centrifugation des tubes héparines à 3000 rpm/min.
- Placement des tubes centrifugés dans les portoirs d'échantillons de l'automate Architect Ci4100.
- Déposer les portoirs au niveau de l'automate de manière à orienter son étiquette code-barres vers l'avant de l'instrument.
- Attendre la fin de l'analyse.
- Retirer les portoirs d'échantillons à la fin de l'analyse.
- Impression des résultats.

✓ Présentation de l'automate :

Le système Architect ci 4100 se compose de 3 éléments principaux :



Figure 6 : Architect ci 4100

1)- Centre de contrôle :

C'est la partie informatique du système qui permet à l'opérateur de sélectionner les menus, icônes ou fonctions proposés par le logiciel. Différents éléments périphériques peuvent être reliés au centre de contrôle comme une imprimante ou un onduleur.

2)- Passeur d'échantillons :

Il assure le transport des portoirs de tubes contenant les échantillons, contrôles, calibrateurs et de portoirs réactifs à travers le système. Les échantillons sont présentés aux modules (chimie ou immunologie) en fonction des analyses programmées.



Figure 7 : Passeur d'échantillons.

Le robot de transport prend chaque portoir pour le présenter au lecteur code à barre pour l'identification de l'échantillon puis acheminement vers le rail de prélèvement, une fois terminé le robot de transport replace le portoir échantillons dans sa section d'origine.

3)- Deux modules d'analyse :

- ✓ Un module immunologique (i 1000) capable d'effectuer jusqu'à 100 tests chimiluminescence (CMIA) par heure, il se compose principalement par :
 - Centre d'analyses.

- Centre de contrôle.
 - Centres des solutions communes et déchets.
 - Centre informatique et des cartes électroniques.
- ✓ Un module de chimie (c 4000) capable d'effectuer jusqu'à 400 tests photométriques et 600 tests potentiométriques, il est composé principalement par 3 éléments :
- Centre d'analyses.
 - Centre de solutions communes et des pompes.
 - Centre des cartes électroniques.

1) Principe de dosage des paramètres biochimiques

Photométrie : Le système optique est un photomètre direct qui utilise un réseau de diffraction concave capable d'effectuer des mesures pour la plupart des analytes. C'est une technique qui permet de déterminer la concentration de soluté dans une solution par la mesure de l'absorbance à des longueurs d'ondes précises.

Selon le moment de lecture, on constate le dosage en point final qui correspond à la lecture de l'absorbance à l'état d'équilibre, et le dosage en cinétique qui correspond à la lecture le calcul d'en moins 3 variations d'absorbance. L'activité est définie par la variation d'absorbance par minute durant le temps de lecture principale.

2) Principe de dosage des électrolytes

Potentiométrie : C'est la méthode Integrated Chip Technology (ICT) qui est utilisée pour l'analyse simultanée des électrolytes (Na, K et Cl) par des électrodes sélectifs semi-conductrices contenus dans une puce unique.

Des électrodes sélectives des ions sodium potassium et chlorure utilisent des membranes sélectives pour chacun de ces ions. Un potentiel électrique (tension) se développe à travers les membranes entre l'électrode de référence et l'électrode de mesure conformément à l'équation de Nernst. Précédemment est comparée aux tensions des calibrateurs déterminés précédemment et convertie en concentration ionique.

3) Principe de dosage de la vitamine D

Le dosage de la vitamine D par Architect est un dosage standardisé par une méthode immunologique micro particulaire par CMIA pour la détermination quantitative de la 25 OH D dans le sérum et le plasma

La Chimiluminescence est la production de lumière suite à une réaction chimique d'oxydo-réduction du luminol par l'eau oxygénée. Cette réaction conduit à l'apparition d'une espèce dans un état électronique excité (gain d'électron) et que son retour à l'état fondamental s'accompagne de l'émission d'un photon par fluorescence.

Le mécanisme se déroule en quelques étapes :

- Oxydation de l'eau oxygénée en anion superoxyde par les ions hexacyanoferrate (III) en milieu basique.
- Oxydation du luminol L par l'anion super oxyde et production de l'anion P dans un état excité P* (état singulet).
- La désexcitation de P* se fait par fluorescence.

Valeurs normales : annexe VIII

II.3. Analyse biostatistiques

La comparaison entre les témoins et les patients avec SGSp est réalisée par le test « t » de Student pour les différents paramètres à l'aide du logiciel Prism 6.0. Les différences sont considérées significatives à $P < 0,05$.

III.1. Caractéristiques de la population étudiée

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

Nos résultats démontrent que la population de patients figurant dans notre étude est exclusivement féminine (100%) (**Figure 8**). Cependant, il n'est pas exceptionnel d'observer des cas de SGS_p chez les sujets de sexe masculin. 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_p ; 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 1999, Diallo et coll dans une étude prospective sur 130 patients atteints de SGS_p en milieu hospitalier avaient retrouvé 120 femmes pour 10 hommes.

Ainsi, les hormones sexuelles pourraient tenir un rôle important au cours de cette pathogénie. Dans ce contexte, il a été établi qu'une carence en œstrogènes stimule le développement des cellules B dans la moelle osseuse de la souris, aboutissant ainsi à une augmentation de la production d'auto-anticorps fortement impliqués au cours de cette pathologie. Cette production d'auto-anticorps par déficience en œstrogènes est essentiellement médiée par des cytokines à caractère pro-inflammatoire telles que IL-6, l'IFN γ , ainsi que le TNF- α (**Ishimaru et al., 1999**). De plus, il a été établi que les niveaux réduits d'hormones sexuelles activent les cellules immunitaires dans les glandes salivaires et lacrymales, ce qui entraîne une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, provoquant ainsi une apoptose des cellules épithéliales des glandes salivaires et lacrymales (**Kamachi et al., 2002 ; Mostafa et al., 2012**).

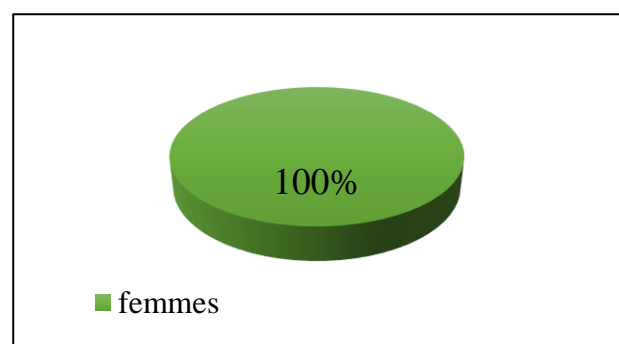


Figure 8 : Répartition des patients atteints du SGS_p selon le sexe

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

La moyenne d'âge des patients recrutés est de 50 ± 22.6 ans avec des extrêmes d'âge allant de 36 à 68 ans. La tranche d'âge où la survenue du SGS_p a été la plus importante est celle se

situant entre 44 à 52 ans avec un pourcentage de 40%, suivie de la tranche allant de 36 à 44 ans (30% des cas pathologiques) (**Figure 9**). Ce résultat est comparable à ceux retrouvés dans d'autres populations décrivant que le pic d'incidence est situé au voisinage de la ménopause, période durant laquelle le taux d'œstrogène chute (**Meyer, 2003 ; Castel, 2016**).

Le SGS_{Sp} est effectivement une maladie typique de l'adulte d'âge moyen, rarement observé chez l'enfant (**Mzabi et al., 2011 ; Chebbi et al., 2015**). Son diagnostic est en effet, souvent posé durant la quatrième et la cinquième décennie de la vie. Bien que très rares, il n'est pas exceptionnel d'observer des cas de SGS_{Sp} chez les enfants. Cependant, les manifestations cliniques chez ces sujets sont différentes par rapport à celles observées chez le sujet adulte (**Cimaz et al., 2003 ; Ruchika, 2014**).

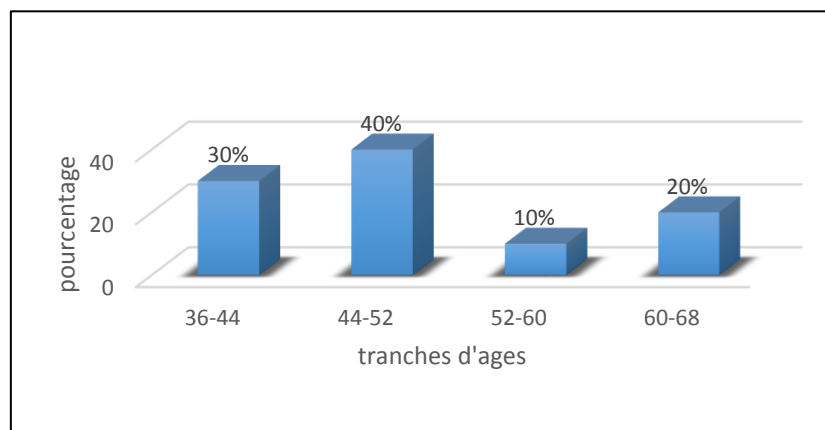


Figure 9 : Répartition des patients atteints du SGS_{Sp} en fonction de l'âge.

III.1.3. Classification des patients selon les données histopathologiques

Selon la classification histopathologique communément admise, notre étude révèle que la majorité de notre population de patients appartient au grade 3 de Chisholm et Masson avec un pourcentage d'effectifs de 40 % (**Figure 10**). L'étude histologique des glandes salivaires accessoires pathologiques révèle un infiltrat lymphoplasmocytaire autour des acini et des canaux excréteurs ce qui provoque leur altération puis leur destruction, entraînant ainsi une modification architecturale des structures exocrines contrairement aux glandes salivaires accessoires des sujets sains. L'infiltration lymphoplasmocytaire est habituellement classée en fonction de son importance en 4 stades. Les stades 1 et 2 correspondent à un infiltrat léger, avec un infiltrat plus prononcé pour le stade 2, mais où l'on note la présence de moins de 50 cellules lymphocytaires par 4 mm² de tissu glandulaire. Le stade 3 quant à lui correspond à un foyer de plus de 50 lymphocytes par 4 mm², et enfin dans le stade 4, l'infiltration est encore plus

importante, réalisant plus d'un foyer de 50 cellules par 4 mm². Les stades 3 et 4 de la classification de Chisholm et Masson sont plus spécifiques de la maladie (**Oughazzo, 2016**)

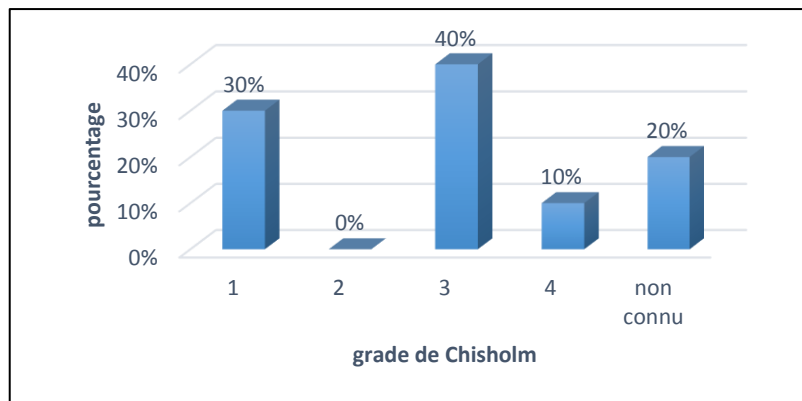


Figure 10 : Répartition de la population selon le grade Chisolm et Masson.

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

III.2.1. Manifestations occulo-buccales

Les manifestations occulo-buccales sont considérées comme étant les atteintes les plus caractéristiques du SGSp, cependant elles varient d'un patient à un autre par leur intensité ou encore leur présence. Dans notre étude, la xérophtalmie a été la manifestation la plus fréquemment retrouvée (80% des patients) suivie de la xérostomie avec 70% des cas (**Figure 11**). Cette forte prédominance de ces manifestations a également été largement retrouvée dans une autre étude réalisée précédemment (**Feki et al., 2016**)

Dans le SGSp, la sécheresse buccale représente l'une des manifestations subjectives les plus gênantes. Ce symptôme souvent considéré comme bénin constitue un réel handicap pour le patient de par sa chronicité et son retentissement relationnel (**Clement, 2007**). Le tissu épithélial de ces patients est graduellement remplacé par des infiltrats lymphoplasmocytaire. L'IFN- γ est responsable des troubles survenant au niveau du système immunitaire (**Martel et al., 2014**) où l'infiltrat lymphocytaire glandulaire est responsable de la destruction du tissu glandulaire sain et de sa cicatrisation sous forme de fibrose. Il existe également des perturbations de l'innervation sensitive de ces glandes avec atteinte de l'arc réflexe « bouche sèche – stimulation de la sécrétion salivaire » (**Batbayar et al., 2004**). Ces modifications spécifiques de la cellule épithéliale désignent le terme épithélite auto immune qui est utilisé pour définir la maladie (**Mariette, 2010**)

D'une façon similaire aux glandes salivaires, le SGSp entraîne une infiltration inflammatoire et une fibrose progressive des glandes lacrymales. Les cellules inflammatoires expriment de manière anormale des marqueurs d'activation immunitaire comme ICAM-1 qui sont responsables d'une sécrétion de taux élevés d'IL-6. Cette modification influe très probablement sur le métabolisme des cellules épithéliales avec l'exacerbation de leur apoptose, engendre ainsi une hyperplasie et une dédifférenciation épithéliale avec perte précoce des cellules à mucus augmentant ainsi le déficit lacrymal par accélération de l'évaporation du film lacrymal (Pflugfelder *et al.*, 1999).

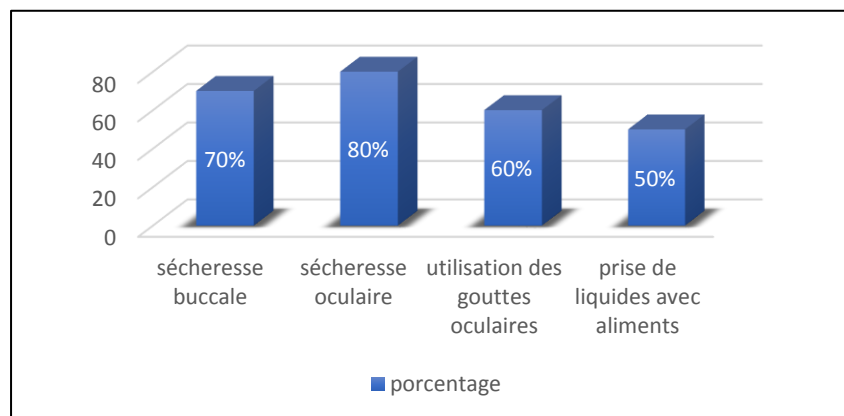


Figure 11 : Prévalence des manifestations occulo-buccal au cours du SGSp.

III.2.2. Manifestations extra glandulaires

Selon **Ramos-Casals en 2012**, les manifestations extra-glandulaires touchent, jusqu'à 70% des patients. Chez notre population les manifestations extra glandulaires sont multiples, et elles sont présentes chez 100% des cas (**Figure 12**).

Dans un rapport il a été décrit que atteinte articulaire touchait 50 à 75% des patients (**Ramos-Casals et al., 2012**). De plus, selon l'étude réalisée par **Botsios et ses collaborateurs en 2011**, cette atteinte a été décrite dans 71,5% des cas de SGSp, bien qu'elle touchait 99 % des cas inclus dans l'étude faite par **Diallo et coll. en 2016** et 68% des cas dans l'étude de **Ter Borg et Kelder en 2016**. Dans notre étude, les arthralgies étaient présentes dans 50% des cas.

Cette fréquence des atteintes articulaires au cours du SGSp est significativement plus faible que celle signalée pour le LED (**Haga et Peen, 2007**). L'atteinte articulaire semble être la manifestation initiale précédant le SGSp dans 17% des cas. Selon certains travaux, les symptômes articulaires peuvent révéler des SGSp dans 10% des cas. Par conséquent, il semble important de les rechercher systématiquement chez les patients présentant un SGSp. En effet,

une évolution de 1 an du SGSp est rapportée chez 5% des patients atteints de polyarthralgies inflammatoire précoce (**Fauchai et al., 2010**).

Nous avons également recherché l'éventuelle présence de manifestations neurologiques dans notre cohorte de patients, où elle a touché 60% de nos patients caractérisés par des fourmillements des membres. Leur fréquence varie entre 20% et 25% des cas et leur pathogénie reste inconnue (**Rafai et al., 2009**).

Les caractéristiques neurologiques au cours de SGSp sont diversement appréciées compte tenu de l'hétérogénéité des critères de diagnostic utilisés, la plupart concernent le système nerveux périphérique, les atteintes du système nerveux central sont exceptionnelles (**Bott, 1991**). Elles semblent être la conséquence d'une lésion des vaisseaux irriguant les nerfs. Les atteintes neurologiques périphériques sont bien connues tandis que les atteintes centrales restent exceptionnelles. Les symptômes provoqués par les neuropathies sont, selon les nerfs atteints, des fourmillements, une douleur ou un affaissement musculaire (**Moutsopoulos, 1980**).

Dans notre étude, le phénomène de Raynaud a été établi chez 20% des patients. Dans une étude de **Kraus et al en 1992**, 13 à 30% des patients atteints du SGSp ont un phénomène de Raynaud. Le phénomène de Raynaud est un phénomène vasospastique des extrémités déclenché par le froid, sa physiopathologie reste incomplètement comprise (**Qacif et al., 2004**). Il peut être le premier trait observé chez certains patients, suggérant un diagnostic de SGSp (**Ramos, 2012**).

De plus, 20% de nos patients SGSp présentaient une manifestation pulmonaire. La prévalence de cette atteinte chez les patients atteints de SGSp est difficile à estimer. Il a été rapporté que la prévalence estimée de l'atteinte pulmonaire se situe entre 9 et 24%. Les manifestations pulmonaires chez les SGSp se développent généralement tard au cours de la maladie (**Stojan et al., 2013**).

En outre en recherchant le statut des manifestations cutanées dans notre étude, nous avons trouvé que 10% des patients présentaient une atteinte cutanée de type purpura. Il a été rapporté précédemment qu'un purpura est rencontré dans 5 à 25% des cas (**Kaplan, 1986**). Le SGSp est souvent caractérisé par une peau sèche, de type squameuse. On observe également chez ces patients des cheveux cassants et secs ainsi qu'une sudation réduite.

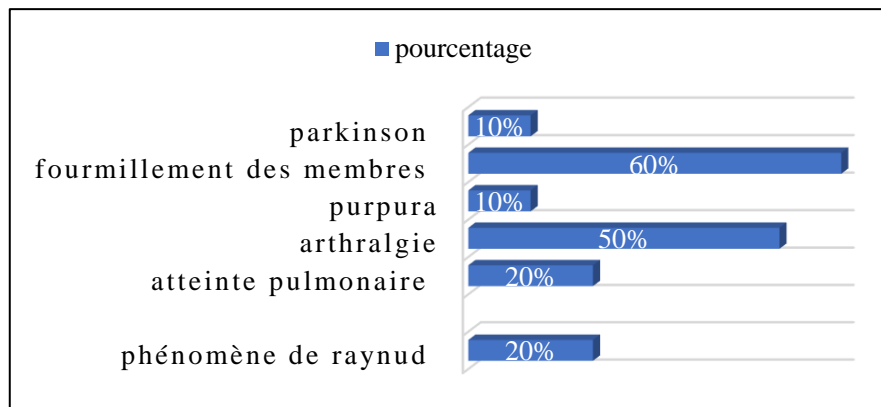


Figure 12 : Répartition des patients atteints du SGSp en fonction des atteintes extra glandulaires.

III.2.3. Asthénie

Dans notre série, l'asthénie a été retrouvée dans 100% des cas (**Figure 13**). Une autre étude a estimé que la prévalence de l'asthénie dans le SGSp était de 87,5% (**Ibn yacoub et al., 2012**). Il a été établi que la fatigue est un bon indicateur de l'activité du SGSp (**Oughazzou, 2016**).

Certains chercheurs suggèrent que cette fatigue dans le SGSp n'est pas la même que la notion normale de la fatigue (**Mengshoel et al., 2014**), elle réduit la qualité de vie liée à la santé et la capacité au travail (**Segal et al., 2009 ; Westhoff et al., 2011**).

L'étude faite par **Theander et al., 2010** montre que le sommeil perturbé, mais aussi la douleur musculo-squelettique nocturne et l'anxiété influent de manière significative sur la fatigue chez les patients atteints du SGSp.

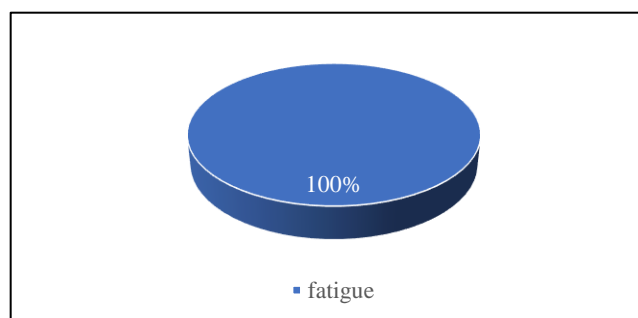


Figure 13 : Répartition des patients selon la sensation de fatigue.

III.3. Classification des patients atteints du SGSp selon le traitement prescrit

Nos patients étaient tous sous traitement. 50% de notre cohorte des patients étaient sous hydroxychloroquine (plaquenil®) alors que 41% d'entre eux étaient sous méthotrexate (**Figure**

14). L'hydroxychloroquine est un antipaludéen de synthèse qui a montré son efficacité en cas de polyarthrites. Par contre, le méthotrexate est un immunosuppresseur qui est proposé en cas de polyarthrite et /ou après échec du plaquenil® (Ibrim david, 2012).

Dans la littérature, l'hydroxychloroquine a prouvé son efficacité dans les anomalies biologiques du SGSp. En effet, il a été décrit une amélioration des signes biologiques, une diminution de la VS, ainsi qu'une baisse du taux de l'IL- 6 et de la CRP (Mariette, 2004 ; Kaplan, 1999). En revanche, de nombreuses études mettent en question son efficacité sur les signes cliniques, notamment sur l'amélioration des flux salivaires et lacrymaux (Mariette, 2004).

Notons que 30% de nos patients étaient sous biothérapie, dans ce contexte il a été rapporté dans une autre étude, une forte baisse du taux des LB après 6 à 9 mois de traitement par le rituximab (anti CD20). De plus il a été noté que la fatigue et la qualité de vie de ces patients se sont améliorées chez ces patients (Devauchelle et al., 2014).

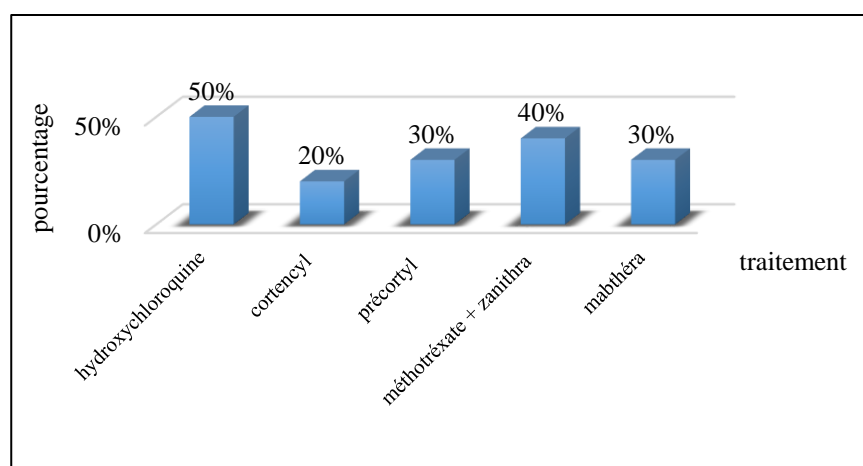


Figure 14 : Classification des patients atteints du SGSp selon le type de traitement prescrit

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

Dans notre série, 11% des patients présentaient un antécédent familial de LED et 11% un antécédent de PR, alors que 78% d'entre eux ne présentaient aucun antécédent familial de maladie auto-immune. De plus un antécédent familial de SGSp n'a été décrit chez aucun de nos patients (Figure 15). Ces données corroborent avec des résultats d'autres cohortes ayant rapporté que les cas familiaux d'un syndrome de SGS sont rares, bien qu'un antécédent familial d'une autre maladie auto-immune soit possible (Mariette, 2010).

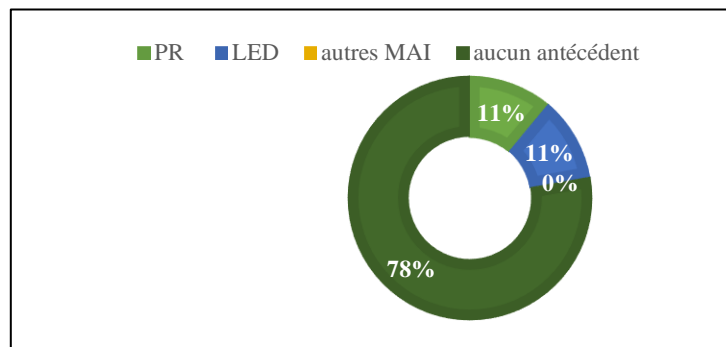


Figure 15 : Prévalence des antécédents familiaux de MAI chez les patients atteints du SGSp.

III.5. Description des données biologiques

III.5.1. Interprétation du bilan inflammatoire

Le SGSp est marqué par une élévation de la vitesse de sédimentation, parfois au-delà de 100 à la première heure, cette augmentation est liée à la présence d'une hypergammaglobulinémie polyclonale observée chez 70% des patients en moyenne (**Hatron, 2001**). Cette hypergammaglobulinémie est évocatrice du diagnostic en témoignant de l'hyperactivité des LB (**Godeau, 2004**). Le traitement étiologique sera orienté vers la composante inflammatoire ou dysimmunitaire dans le but de limiter les manifestations systémiques du SGSp. Cette prise en charge aspire d'avantage à stabiliser les malades ainsi qu'à limiter les conséquences fonctionnelles de la maladie qu'à la soigner (**Castel, 2016**).

Dans notre série, tous les patients étaient sous traitement principalement à caractère anti inflammatoire ce qui a pu influencer les résultats de la VS et de la CRP qui se sont révélés être sans différence significative entre les patients et les témoins sains (**Figure 16 ; Figure 17**).

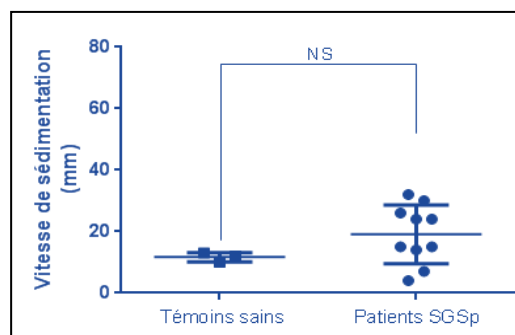


Figure 16 : Evaluation des taux sériques de la VS chez les patients atteints du SGSp et les témoins.

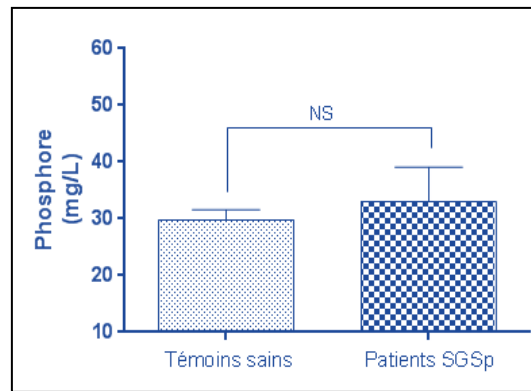


Figure 20 : Evaluation des taux sériques du phosphore chez les patients atteints du SGSp et les témoins.

III.5.3. Interprétation du bilan rénal

L'atteinte rénale au cours du SGSp est souvent sous-estimée, sa recherche doit être systématique afin de prévenir les complications potentiellement graves (**Damak et al., 2016**). Nos résultats ne montrent pas une différence significative (**Figure 21 ; 22 ; 23**) et ils sont contradictoires par rapport au résultat trouvé précédemment chez une autre population décrivant une baisse de la créatinine (**Bossini et al., 2001**).

Il y a plusieurs manifestations de l'implication du rein dans les SGSp. Le plus commun est la néphrite interstitielle, caractérisée par un infiltrat interstitiel, conduisant à des lésions tubulaires. En effet, il a été rapporté qu'environ 30% des patients atteints de SGSp ont une néphrite interstitielle, mais seulement 5 à 10% des patients présentent des symptômes cliniques (**Moerman et al., 2013**).

Néanmoins, l'atteinte rénale dans le SGSp diffère de celle du LED, car elle est typiquement caractérisée par une néphrite interstitielle et associée à une acidose systémique, de faibles taux de protéinurie ainsi qu'à une perte progressive de la fonction rénale (**Mariette et Criswell, 2018**).

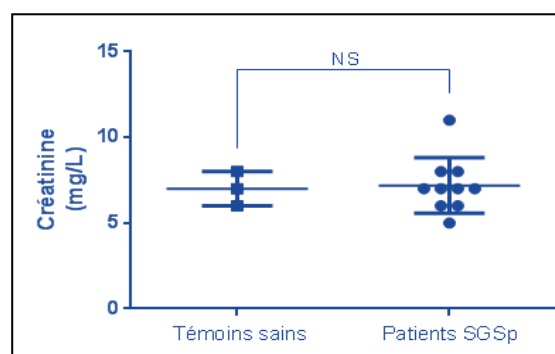


Figure 21 : Evaluation des taux sériques de la créatinine chez les patients atteints du SGSp et les témoins.

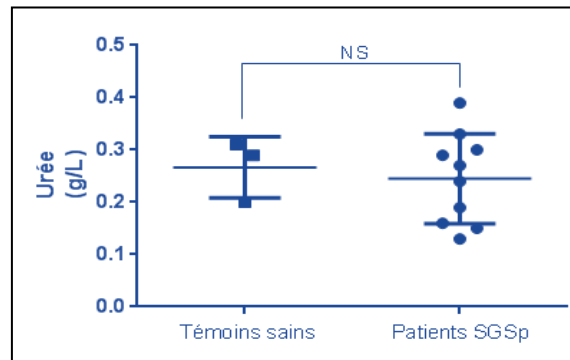


Figure 22 : Evaluation des taux sériques de l'urée chez les patients atteints du SGSp et les témoins.

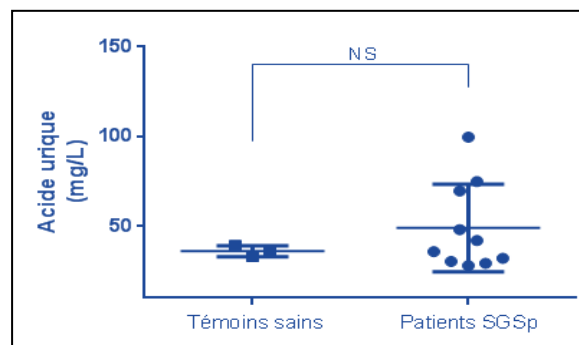


Figure 23 : Evaluation des taux sériques de l'acide urique chez les patients atteints du SGSp et les témoins.

III.5.4. Interprétation du bilan hématologique

L'atteinte hématologique a été définie dans notre cas par la présence d'une anomalie de la numération sanguine, où l'on a retrouvé une cytopénie chez 50% des cas. En effet parmi ces cas, une thrombopénie a été retrouvée chez 10% des cas, une leucopénie chez 10% également des patients et enfin une anémie chez 30% des cas (**Figure 24 ; 25**). Nos résultats sont comparables à ceux retrouvés par **Lechtman et al en 2016** où une cytopénie a été également été décrite chez 50 % des cas atteints du SGS. De plus, dans la série étudiée par **Oughezzou en 2016** l'atteinte hématologique a été retrouvée dans 26,2% des cas, avec une anémie dans 7,5% des cas, une leucopénie dans 3,75% des cas, et une thrombopénie dans 3,75% des cas.

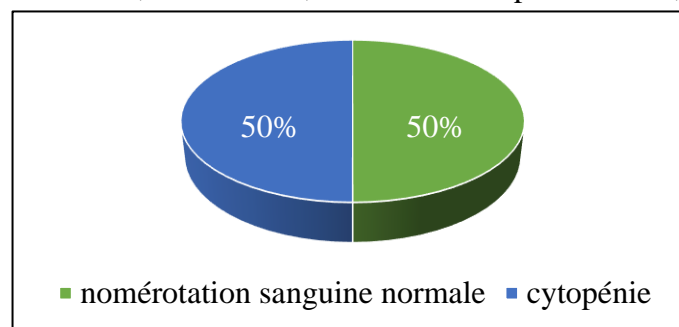


Figure 24 : Cytopénie chez les patients atteints du SGSp.

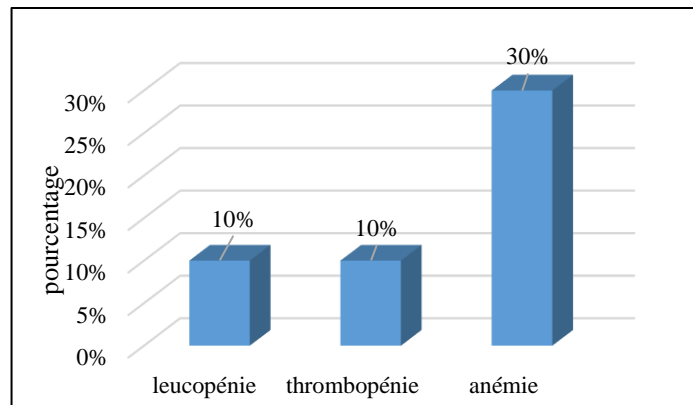


Figure 25 : Répartition des patients SGSp selon les anomalies de la numération formule sanguine

III.5.5. Interprétation des résultats de la vitamine D

Nous nous sommes également intéressées au cours de notre étude du dosage des taux de la vitamine D chez notre population de patients comparativement aux sujets sains. Nos résultats montrent que les taux sériques de vitamine D sont significativement bas chez les patients atteints du SGSp par rapport aux témoins ($P = 0.0376$) (**Figure 26**). D'autres études évaluant le statut de la vitamine D chez les patients atteints du SGS montrent des résultats contradictoires, certaines révèlent des taux bas par rapport aux témoins (**Erten et al., 2015**), alors que d'autres montrent des taux similaires entre les patients et les contrôles sains (**Rosen et al., 2016**).

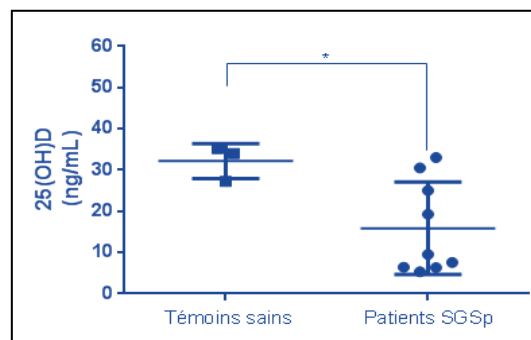


Figure 26 : Evaluation des taux sériques de la vitamine D chez les patients atteints du SGSp et les témoins.

La 1,25(OH) 2D est un puissant immunomodulateur *in vitro*, avec de possibles conséquences sur le contrôle du système immunitaire et de l'auto-immunité *in vivo*. Globalement, de nombreuses études expérimentales sont en faveur d'une inhibition de l'immunité acquise et d'une stimulation de l'immunité innée par la vitamine D.

Les études montrent que la 1,25(OH) 2D réduit la prolifération lymphocytaire et la production de certaines cytokines et peut atténuer ou même prévenir différentes MAI. Elle diminue la

prolifération des LB activés qui expriment le VDR en induisant leur apoptose, inhibe la différenciation plasmocytaire et participe à la régulation génétique de la production des cytokines et l'expression des VDR comme elle affecte les processus biologiques importants par lesquels ces cellules interagissent (**Arnson et al., 2007**).

De plus, des données *in vitro* ont montré que la 1,25 [OH] 2D inhibe la prolifération des lymphocytes T en particulier la réponse immunitaire Th1 et modifie la sécrétion des cytokines : diminution de l'IL-2 et de L'IFN- γ (cytokines pro-inflammatoire) et augmentation de L'IL-5 et de L'IL-10 (cytokines anti-inflammatoire) qui oriente la réponse lymphocytaire T vers la voie Th2 (**Ouasti, 2016**)

Le mécanisme de ces effets immunorégulateurs est en partie lié à la stimulation de la synthèse de TGF- β et d'IL-4 et nécessite la présence de calcium (**De Jaeger et Chérin, 2010**).

Les macrophages et certaines cellules dendritiques possèdent l'équipement enzymatique nécessaire aux deux étapes d'hydroxylation de la vitamine D native, alors que les LT activés et les LB n'expriment que la 1 α -hydroxylase. Le calcitriol produit localement serait physiologiquement concentré dans le microenvironnement lymphoïde et agirait sur le système immunitaire de façon autocrine ou paracrine (**Schoindre et al., 2012**).

Ces résultats sont concordants avec de nombreuses études épidémiologiques montrant une relation entre une plus grande fréquence de certaines MAI et des concentrations basses de la 25OHD. En effet, plusieurs études montrent une association entre le niveau sérique bas de la 25OHD et l'incidence élevée de plusieurs MAI (**Bellastella et al., 2015**).

Les propriétés immuno-modulatrices de la vitamine D peuvent agir sur le processus auto-immun qui conduit au diabète type 1 (DT1) (**Bahri et al., 2013**). La cellule β -pancréatique exprime le VDR et possède une activité 1 α -hydroxylase. En régulant la concentration calcique extracellulaire et les flux calciques transmembranaires, la vitamine D contribue à moduler la sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline (**Schlienger et al., 2010**). Plusieurs études ont montré que la supplémentation en vitamine D dans le jeune âge était associée à une baisse de l'incidence du DT1 (**Chaa, 2017**)

La prévalence de déficience en vitamine D chez des patients atteints du PR est plus élevée par rapport à la population générale (**Guillot et al., 2010**). Au cours de cette pathologie une population LT helper (Th) appelés Th1 est incriminée d'une part et d'autre part, une cytokine pro-inflammatoire, le TNF- α . L'excès de cytokines pro-inflammatoires et le déficit en cytokines

anti-inflammatoires définit un déséquilibre de la balance Th1–Th2 qui s'est appliqué à de nombreuses MAI (**Karray et al., 2012**).

L'étude de **Patel et ses collaborateurs**, portant sur 206 patients ayant une PR évoluant depuis moins de six mois, qui montre une association inverse entre le taux de vitamine D et le nombre d'articulations douloureuses, le taux de la CRP, et la qualité de vie. Dans cette étude, chaque augmentation du taux de vitamine D de 10 ng/mL s'accompagnait d'une baisse de 25 % du taux de la CRP (**Patel et al., 2007**). D'autres travaux ont trouvé des résultats concordants en ce qui concerne l'association entre taux bas de vitamine D et activité de la maladie (**Gatenby et al., 2013**)

L'étude faite par **Kamen et al en 2006**, montrent un taux bas de la 25-OH D sérique chez les patients atteints du LED et diagnostiqués récemment par rapport aux témoins. De plus, il a été suggéré que la déficience en vitamine D est un facteur de risque pour cette maladie.

Certains variant du gène NOD2 exprimé dans les cellules dendritiques, les macrophages et les cellules intestinales épithéliales représentent les facteurs génétiques majeurs dans l'héritabilité de la maladie de Crohn, un défaut d'expression de NOD2 en cas d'insuffisance en vitamine D pourrait mimer les mutations de NOD2 et favoriser de ce fait le développement de la maladie de Crohn (**Bahri et al., 2013**). Des expériences montrent que cette maladie s'est accélérée par la carence en vitamine D et réprimée par le traitement 1.25 (OH) 2 D (**Arnson et al., 2007**).

Concernant le syndrome des antiphospholipides (SAPL), certaines études ont trouvé des taux de vitamine D plus bas par rapport aux témoins sains. L'une d'elles a montré une association entre un taux de vitamine D inférieur à 15 ng/mL et la survenue de manifestations thrombotiques, pulmonaires, ophtalmologiques, cutanées et neuropsychiatriques du SAPL. Les auteurs ont également montré in vitro sur un modèle de cellules endothéliales que la vitamine D inhibait la libération de facteur tissulaire normalement induite par les anticorps anti-b2-GP1, mécanisme pro-thrombotique important au cours du SAPL (**Andreoli et al., 2012 ; Agmon-Levin et al., 2011**).

La vitamine D, via ses effets pléiotropes sur le système immunitaire, pourrait donc jouer un rôle dans la prévention et le traitement des MAI. Ces effets sont dus à l'expression par certains médiateurs immunitaires du VDR et /ou de la 1 α - hydroxylase (les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages activés et les lymphocytes). Cette expression permet la production

de calcitriol qui agirait sur le système immunitaire d'une façon autocrine et paracrine (Recoules, 2014).

Conclusion et perspectives

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une exocrinopathie auto-immune inflammatoire chronique de cause inconnue qui touche particulièrement les femmes. Elle est souvent caractérisée par une sécheresse oculaire et buccale définissant le syndrome sec, ce dernier peut être associé à l'atteinte de différents organes.

Nos résultats montrent une nette prédominance féminine essentiellement en phase de péri-ménopause ainsi qu'une présence du syndrome sec oculaire et buccal chez tous nos patients. Les résultats des dosages sériques ont révélé l'absence d'anomalies pour les bilans phosphocalcique, rénal et inflammatoire, cependant un taux sérique significativement bas de la vitamine D chez les patients atteints du SGS par rapport aux sujets témoins a été retrouvé. Une cytopénie a également été retrouvés chez 50% des patients.

En perspective, nous proposons :

- D'élargir l'échantillonnage des patients ainsi que de la population témoin afin d'appuyer nos résultats quant à l'implication de la vitamine D dans le SGS soit comme un facteur causale ou une conséquence de la pathologie.
- Explorer l'implication de la vitamine D dans d'autres pathologies à caractère auto-immun

Annexe I : les critères de gravité de la sécheresse

1. Les médicaments
 - ✓ Les neuroleptiques (benzodiazépines)
 - ✓ Les antidépresseurs : IMAO (inhibiteurs de monoamine oxydase), tricycliques
 - ✓ Les antihistaminiques
 - ✓ L'alpha et bêta bloquants
 - ✓ Les antiparkinsoniens
 - ✓ Les opiacés
 - ✓ Les inhibiteurs calciques
 - ✓ L'atropine (antispasmodique qui bloque la stimulation aux réponses cholinergiques)
2. Antécédents de radiothérapie
3. Vieillessement
4. Tabac
5. Etat anxio-dépressif
6. Sarcoïdose (maladie inflammatoire systémique qui touche préférentiellement les poumons)
7. Le vent
8. Longue exposition à la télévision ou PC.

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

I – Symptômes oculaires

Au moins un des trois critères suivants :

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

II – Symptômes buccaux

Au moins un des trois critères suivants :

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

III – Signes cliniques ophtalmologiques

Au moins un des deux tests suivants positif :

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

IV – Atteintes des glandes salivaires

Au moins un des trois tests suivants positif :

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

V – Histopathologie

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

VI – Auto-anticorps

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

Critères d'exclusion

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







Annexe III : Liste du matériel non biologique et des automates de laboratoire.

✓ Tubes de prélèvements

- **Tube de citrate trisodique 3.2 % :** Contient du citrate qui bloque de façon réversible le calcium qui est utilisé à toute étape de la coagulation. Il est utilisé pour le dosage des facteurs de coagulations (TCA, TP, fibrinogène).
- **Tube EDTA :** Contient de l'EDTA qui altère le moins la morphologie des cellules. Il est utilisé surtout pour les Numérations de formule sanguine (NFS).
- **Tube héparine :** Contient de l'héparinate de lithium qui bloque la perméabilité cellulaire à l'ion potassium K. on l'utilise pour faire plusieurs paramètres biochimiques comme l'ionogramme

✓ Consommable :

- Matériels de prélèvement : épicroaniennes, coton, sparadraps, garrot.
- Tubes de prélèvement
- Support et pipettes de westergreen pour la vitesse de sédimentation.
- Poire à aspirer
- Portoirs de tubes/godets
- Micropipettes
- Embouts
- Les gants
- Godets
- Raks

<p>Automate de biochimie Architect : ci4100</p>	
<p>Automate analyseur hématologique d’NFS : MS4s</p>	
<p>Centrifugeuse de paillasse : EBA 21 Hettic zentrifugen</p>	
<p>Support et pipette pour la mesure de la vitesse de sédimentation</p>	
<p>Poire à aspirer</p>	
<p>Portoirs de tubes/godets</p>	

Annexe IV : Questionnaire

N° :

Date :

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

N° de téléphone :

➤ **Antécédents personnels :**

1)- Ménopause : Age :

2)- Fumeur : Oui Nombre de paquets :
 Non

3)- autres :

➤ **Antécédents familiaux d'autres maladies auto immunes**

➤ **Age de début de la maladie**

➤ **Age au moment du diagnostic**

➤ **Diagnostic établi :**

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

✓ **Données cliniques :**

• xérophtalmie et xérostomie	Oui	Non
• test de Schirmer	Positif	Négatif
• hypertrophie parotidienne bilatérale récidivante	Oui	Non
• biopsie des glandes salivaires	Grade 3	Grade 4
• scintigraphie des glandes salivaires	Normal	Anormal
• manifestations extra glandulaires	Oui	Non
• L'atteinte articulaire (plus fréquente)	Oui	Non
Type : Arthralgies de type inflammatoire	Oui	Non
Polyarthrite symétrique non destructive	Oui	Non
• manifestations neuropsychiatriques	Oui	Non
Type : Atteintes du système nerveux périphérique soit		
*polyneuropathie axonale sensitive	Oui	Non
*mono neuropathie multiple sensitivomotrice sévère	des nerfs médians et sciatiques	
poplités externes	Oui	Non

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

- Type du syndrome de gougerot sjogren :

Primaire :

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

Secondaire :

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

- Plusieurs symptômes généraux apparaissent :

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

- Quelques anomalies biologiques :

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

- Questionnaire établi par le médecin :

A. En ce qui concerne les symptômes oculaires :

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

B. En ce qui concerne les symptômes buccaux :

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

➤ Manifestations clinique :

- Syndrome sec occulo-buccal
- Atteintes neurologiques
- Vascularite
- Arthralgies
- Purpura
- Parenchymal-organ involvement (rein, foie, estomac)
- Phénomène de Raynaud
- Lymphome

- **Traitement :** Oui Non
- Type du traitement :
 - Dose du traitement :
 - Durée du traitement :

➤ **Paramètres biologiques :**

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

➤ **Grade selon Chisholm :**

Grade 3 Grade 4

Annexe V: Fiche de renseignements du laboratoire de biologie médicale de l'institut pasteur d'Algérie annexe El hamma

وزارة الصحة والسكان وإصلاح المستشفيات
Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière

Institut Pasteur d'Algérie



معهد باسٲور بالجزائر

Laboratoire d'Analyses Médicales

Institut Pasteur d'Algérie annexe El-Hamma

Fiche de Renseignement

➔ **CODE PATIENT :**

Date:

Nom:.....	Date de naissance :/...../.....
Prénom:.....	Sexe: <input type="checkbox"/> Masculin
N° de téléphone :.....	<input type="checkbox"/> Féminin

➔ **PRELEVEMENT:**

Identité du préleveur:.....	Date du prélèvement :/...../..... àH
Prélèvement : <input type="checkbox"/> Sang ;	<input type="checkbox"/> Urine;
Nombre de Tubes: <input type="checkbox"/> EDTA <input type="checkbox"/> Hépariné <input type="checkbox"/> Citrate de Sodium <input type="checkbox"/> Sec	
Problème éventuel rencontré lors du prélèvement:	

➔ **Unité d'Hémiobiologie:**

Code Patient:	Nom:.....	Prénom:.....	Date:.....
<input type="checkbox"/> NFS	<input type="checkbox"/> Groupe ABO RhD	<input type="checkbox"/> Groupe Phénotypé	<input type="checkbox"/> TP
<input type="checkbox"/> Frottis Sanguin	<input type="checkbox"/> RAI	<input type="checkbox"/> Vitesse de sédimentation	<input type="checkbox"/> TCK
<input type="checkbox"/> Taux de Réticulocytes	<input type="checkbox"/> Test de Coombs direct	<input type="checkbox"/> Fibrinogène	<input type="checkbox"/> INR

➔ **Unité de Biochimie:**

Code Patient :	Nom:.....	Prénom:.....	Date:.....
<input type="checkbox"/> Glycémie à jeun	<input type="checkbox"/> Cholestérol- HDL	<input type="checkbox"/> Calcium	<input type="checkbox"/> Chimie des Urine
<input type="checkbox"/> Glycémie post prandiale	<input type="checkbox"/> Cholestérol- LDL	<input type="checkbox"/> Magnésium	<input type="checkbox"/> Microalbuminurie
<input type="checkbox"/> Insuline	<input type="checkbox"/> Cholestérol Total	<input type="checkbox"/> Phosphore	<input type="checkbox"/> Protéinurie de 24H
<input type="checkbox"/> Peptide C	<input type="checkbox"/> Trigycérides	<input type="checkbox"/> Vitamine D (25 OH vit D)	<input type="checkbox"/> Créatinine urinaire
<input type="checkbox"/> Urée	<input type="checkbox"/> Apolipoprotéine B	<input type="checkbox"/> CK-MB	<input type="checkbox"/> Urée urinaire
<input type="checkbox"/> Créatinine	<input type="checkbox"/> Apolipoprotéine A1	<input type="checkbox"/> Troponine	<input type="checkbox"/> Acide urique urinaire
<input type="checkbox"/> Acide Urique	<input type="checkbox"/> Fer Sérique	<input type="checkbox"/> ACE	<input type="checkbox"/> Clairance de la créatinine (DFG)
<input type="checkbox"/> ALAT ou SGPT	<input type="checkbox"/> Ferritine	<input type="checkbox"/> CA 125	<input type="checkbox"/> Glucose urinaire (glucosurie)
<input type="checkbox"/> ASAT ou SGOT	<input type="checkbox"/> folates (vitamine B9)	<input type="checkbox"/> CA 15-3	<input type="checkbox"/> Ionogramme urinaire
<input type="checkbox"/> Bilirubine Directe (conjugée)	<input type="checkbox"/> Transferrine	<input type="checkbox"/> CA 19-9	<input type="checkbox"/> Calcium urinaire
<input type="checkbox"/> Bilirubine Indirecte	<input type="checkbox"/> Vitamine B12	<input type="checkbox"/> PSA Libre	<input type="checkbox"/> Magnésium urinaire
<input type="checkbox"/> Bilirubine Totale	<input type="checkbox"/> TIBC(cap. de liaison fer Total)	<input type="checkbox"/> PSA Totale	<input type="checkbox"/> Hémoglobine Glyquée
<input type="checkbox"/> Gamma- GT	<input type="checkbox"/> Coefficient de Saturation (CS)	<input type="checkbox"/> Béta-HCG	
<input type="checkbox"/> Phosphatase Alcaline(PAL)	<input type="checkbox"/> Albumine	<input type="checkbox"/> AFP	
<input type="checkbox"/> T3 Libre ou FT3	<input type="checkbox"/> Antistreptolysine O(ASLO)	<input type="checkbox"/> Ionogramme sanguin	
<input type="checkbox"/> T4 Libre ou FT4	<input type="checkbox"/> Protéine C réactive (CRP)	<input type="checkbox"/> Amylase totale	
<input type="checkbox"/> TSH	<input type="checkbox"/> Protéines Totales	<input type="checkbox"/> Lipase	
	<input type="checkbox"/> Haptoglobine		

Téléphone : Standard : +213 (0)21 67 25 02 / 25 11 / 23 44 poste 215

➔ **RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :**

• Patient à jeun: <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
• Traitement: <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
• Nom du Médicament:.....
• Maladies Chroniques :.....
• Patient hospitalisé: <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Nom de l'hôpital:.....
• Signes Cliniques:.....
• Transfusion: <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
• Grossesse: <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
• Ictère: <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
• Signes Hémorragiques: <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
• Antécédants :.....

Annexe VI : Valeurs Normales de la vitesse de sédimentation (VS) à 01 Heure (mm / Heure)

***Enfant : 03 -13**

***Avant 50 ans :**

Homme : 0 -15

Femme : 0 -20

***Après 50 ans :**

Homme : 0 -20

Femme : 0 -30

Annexe VII : Tableau des valeurs normales de la numération formule sanguine (NFS)

Paramètres	Femmes	Hommes	Enfants (6 à 15 ans)	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)	0.0 – 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 rouges (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

Annexe VIII : Valeurs Normales (Hommes et femmes) des paramètres biochimiques.

Paramètres	Normes femmes	Normes Hommes
CRP	<5 mg/l	<5 mg/l
Urée sanguin	0.16-0.43 g/l	0.17 - 0.56 g/l
Créatinine sanguin	6-11 mg/l	7 - 13 mg/l
Acide urique sanguin	26-60 mg/l	35 – 72 mg/l
Calcium sanguin	84-102mg/l	84 - 102 mg/l
Magnésium sanguin	16-26mg/l	16 - 26 mg/l
Phosphore sanguin	23-47mg/l	23- 47mg/l
Vitamine D	30 – 70ng/ml	30 – 70 ng/ml

A

- **Agmon-Levin N., Blank M., Zandman-Goddard G., Orbach H., Meroni P.L. & Tincani A. (2011)** Vitamin D: an instrumental factor in the antiphospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression. *Ann Rheum Dis*, (70), 145-50.
- **Aikaterini L., Horisberger A., Spertini F. & Ribl C. (2016)** *Revue Med Suisse*, (12), 689-702.
- **Alegria C.G., Devauchelle-pensec V. & Saraux A. (2014)** Existe-il des atteintes neurologiques spécifiques du syndrome de sjögren primitif ? Is there specific neurological disorders of primary Sjögren's syndrome? *Joint Bone Spine. Revue du Rhumatisme*, 82(2), 86-89.
- **Andreoli L., Piantoni S., Dall'Ara F., Allegri F., Meroni P.L. & Tincani A. (2012)** Vitamin D and antiphospholipid syndrome, (21), 736-40.
- **Anonyme (2007)**. Méthodologies du diagnostic et de la surveillance de la sécheresse oculaire : Rapport de la sous-commission Méthodologie du diagnostic du Dry Eye WorkShop international, *DEWS*, 5(2), 108-152.
- **Arnson Y., Amital H. & Shoenfeld Y. (2007)** Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Annals of the rheumatic diseases*, 66(9), 1137-1142.
- **Audran M. & Briot K. (2010)** Analyse critique du déficit en vitamine D. *Revue du rhumatisme*, 77(2), 139-143.
- **Azeroual A., Benomar A., Harmouche H., Daoudi N., Benhaddou E.A., Yahyaoui M. & Maaouni A. (2007)** Syndrome cérébelleux isolé révélant un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire. *Revue Neurologique*, 163(12), 1242-1245.

B

- **Badoual C., Cros J., Roussel H., Wassef M. & Cucherousset J. (2013)** Les carcinomes des glandes salivaires : description histologique des principaux sous-types histologiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, (448), 55-61.
- **Bahri L., Sanhaji L., Tayeb Z., El Maataoui O., Farouqi B., Takourt B. & El Bakkouri J. (2013)** Vitamine D et immunité. *Revue Marocaine de Rhumatologie*, (23).
- **Batbayar B., Nagy G., Kövesi G., Zelles T. & Fehér E. (2004)** Morphological basis of sensory neuropathy and neuroimmunomodulation in minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arch Oral Biol*, (49), 529-538.

- **Baudouin C. P.J., Pisella F. & Brignole. (2003)** Traitements actuels de la xérophtalmie dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. *La revue de médecine interne*, 25(2004), 376–382.
- **Bayard J. & Riand R. (2008)** La vitamine D. *Caduceus express institut Central des Hôpitaux Valaisans*. 10(8).
- **Bellastella G., Maiorino M.I., Petrizzo M., De bellis A., Capuano A., Esposito K. & Giugliano D. (2015)** Vitamin D and autoimmunity: what happens in autoimmune polyendocrine syndromes?. *Journal of endocrinological investigation*, 38(6), 629-633.
- **Bennaser M., Jaziri F., Rouached L., Aoudia R., El leuch M., Mahfoudhi M. & Abdallah T.B. (2016)** Atteinte rénale cours de syndrome de Gougerot Sjögren. *La Revue de Médecine Interne*, (37), A160-A161.
- **Bordron A., Charras A., Le dantec C. & Renaudineau Y. (2017)** Épigénome et syndrome de Gougerot-Sjögren. *La Revue de Médecine Interne*. Les pages ne figurent pas.
- **Bossini N., Savoldi S., Franceschini F., Mombelloni S., Baronio M., Cavazzana I. & Scolari F. (2001)** Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 16(12), 2328-2336.
- **Bott M.A., Warter J.M., Kheiralla J.C. & Imler M. (1991)** Lésions neurologiques centrales au cours d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *La Revue de Médecine Interne*, 12(6), S471.
- **Botsios C., Furlan A., Ostuni P., Sfriso P., Andrettae M., Ometto F. & Punzi L. (2011)** Le syndrome de Sjögren primitif à début tardif: manifestations cliniques et immunologiques. Comparaison avec la maladie à début précoce ou l'âge adulte dans une cohorte de 336 patients italiens. *Revue du rhumatisme*, 78(2), 147-150.
- **Bouvard B., Annveiller C., Sallé A., Beauchet O., Chappard D., Audran M. & Legrand E. (2010)** Les effets extra-osseux de la vitamine D : faits, questions et controverses. *Revue du rhumatisme*, (77), A18-A25.
- **Briot K., Audran M., Cortet B., Fardellone P., Marcelli C., Orcel P. & Roux C. (2009)** Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *La Presse Médicale*, 38(1), 43-54.

C

- **Castel C. (2016)** Les thérapeutiques du syndrome de Gougerot-Sjögren. Thèse de doctorat. Université du droit et de la santé de Lille 2

- **Chaa S. (2017)** Diabète de type 1 et maladies auto immunes chez l'enfant. Thèse de doctorat. Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen Algérie.
- **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(1).
- **Cimaz R., Casadei A., Rose C., Bartunkova J., Sediva A., Falcini F. & Sztajnbok F.R. (2003)** Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. European journal of pediatrics, 162(10), 661-665.
- **Claire-lise G. & Mirtain S. (2016)** Syndrome de Gougerot Sjögren et retentissement sur la vie professionnelle : étude qualitative menée au Centre Hospitalier Annecy Genevois. Médecine humaine et pathologie.
- **Clement T. (2007)** Etat parodontal et syndrome de Gougerot-Sjögren : à propos d'une étude cas-témoin portant sur 206 patients au service de médecine interne de l'hôpital Aristide le dantec de Dakar. Thèse de doctorat, université cheikh anta diop de Dakar
- **Cornec D., Devauchelle-pensec V., Saraux A. & Jousse-joulin S. (2016)** Apport de l'échographie des glandes salivaires dans la prise en charge du syndrome de Sjögren : où en sommes-nous ? La Revue de Médecine Interne, 37(3), 186-194.
- **Crestani B. & Schneider S. (2006)** Les atteintes respiratoires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren. Revue Maladies Respiratoire, 23(6), 751-3.
- **Currey H.L. (1988)** Essentials of Rheumatology. Churchill Livingstone, New York

D

- **Damak C., Salah R.B., 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.
- **De Jaeger C. & Chérin P. (2010)** Vitamine D : effets sur la santé. Recommandations de bon usage. Médecine & Longévité, 2(4), 182-199.
- **Delalande S., De seze J., Ferriby D. & Vermersch P. (2010)** Les manifestations neurologiques du syndrome de Gougerot-Sjögren. La Revue de médecine interne. (31). S8-S15.
- **Delli K., Vissink A. & Spijkervet F.K. (2014)** Salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics, 26(1), 23-33.

- **De seze J., Delalande S. & Vermersch P. (2005)** Les manifestations neurologiques du Gougerot-Sjögren. *La revue de médecine interne*. 26(8), 624-636.
- **Desprez J., Galicier L., Goudemand J., Quemeneur T., Vrigneaud L. & Coppo P. (2013)** Purpura thrombotique thrombocytopenique associé au syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *Néphrologie & Thérapeutique*, 5(9), 325.
- **Devauchelle-pensec V., Pers J.O., Youinou P. & Saraux A. (2008)** Le rituximab est-il un traitement d'avenir dans le syndrome de Sjögren ?. *La Revue de médecine interne*, 29(12), 967-970
- **Devauchelle-Pensec V., Mariette X., Jousse-Joulin S., Berthelot J.M., Perdriger A., Puéchal X. & Hachulla E. (2014)** Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 160(4), 233-242.
- **Diallo S., Niasse M., Diaw C. A. B., Diallo R. & Diouf C. (2016)** Syndrome de Gougerot-Sjogren: étude préliminaire de 266 observations au Sénégal. *Revue du rhumatisme*, (83), A266-A267

E

- **El hilali Z. (2001)** Le syndrome de gougerot sjogren : utilisation de RNM et la modélisation moléculaire en vue d'obtention d'une nouvelle approche thérapeutique. Université Henri Poincaré Nancy. Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques. Thèse présentée en vue d'obtention du diplôme d'état en pharmacie. Nancy. France.
- **Erten Ş., Şahin A., Altunoğlu A., Gemcioğlu E. & Koca C. (2015)** Comparison of plasma vitamin D levels in patients with Sjögren's syndrome and healthy subjects. *International journal of rheumatic diseases*, 18(1), 70-75.

F

- **Fauchais A.L., Martel C., Gondran G., Lambert M., Launay D., Jauberteau M. O. & Hatron P.Y. (2010)** Immunological profile in primary Sjögren syndrome: clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease. *Autoimmunity reviews*, 9(9), 595-599.
- **Feki N.B., Fkihi A. & Velmans N. (2016)** Le syndrome de Gougerot Sjögren. Une étude monocentrique à propos de 66 cas. *La Revue de Médecine Interne*, (37), A159-A160.

G

- **Galvez J., Saiz E., Lopez P., Pina M. F., Carrillo A., Nieto A., Rosique J., Reyes Y. & Climent A. (2009)** Évaluation diagnostique et critères de classification du syndrome de Sjögren. *Revue du rhumatisme*, 76(1), 48-54.
- **Garcia-carrasco M., Jimenez-herrera E.A., Galvez-romero J.L., De lara L.V., Mendoza-pinto C., Etchegaray-morales I., Munguía-realpozo P., Ruiz-arguelles A., Jose R., Vera-recabarren M. & Cervera R. (2017)** Vitamin D and Sjögren syndrome. *Autoimmunity reviews*, 16(6), 587-593.
- **Gatenby P., Lucas R. & Swaminathan A. (2013)** Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheuma tol*, (25), 184-91.
- **Georges D. (2012)** pathologies générales et salive. Université Henri Poincaré – Nancy faculté de chirurgie dentaire. Thèse Pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Nancy. France.
- **Godeau P., Herson S. & Piette J.C. (2004)** Traité de médecine. Paris, Medecinescience.Flammarion, 4e edition; 160-70.
- **Gottenberg J.E., Sordet C., Chatelus E., Theulin A., Rahal N., Javier R.M. & Sibilia J. (2015)** Biothérapies au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *La Lettre du Rhumatologue*, No 410
- **Guillot X., Semerano L., Saldenberk-kermanac'h N., Falgarone G. & Boissier M.C. (2011)** Vitamine D et inflammation. *Revue du rhumatisme*, 78(2), 128-133.

H

- **Haddad F. (2012)** Dosage de la vitamine D en EHPAD. Thèse de doctorat, Université René Descartes, Paris, 20p
- **Haga H.J. & Peen E. (2007)** A study of the arthritis pattern in primary Sjögren's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*, (25), 88-91.
- **Hakkou F., Chbicheb S. & El wady W. (2011)** Syndrome de Gougerot-Sjögren : manifestations buccales et prise en charge. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*. (17), 323-330.
- **Hatron P.Y. & Auchais AL. F. (2001)** Le syndrome de Gougerot- Sjögren primitif. *La Revue du praticien*. 51(2), 159-164.

I

- **Ibn Yacoub Y., Rostom S., Laatiris A. & Hajjaj-Hassouni N. (2012)** Primary Sjögren's syndrome in Moroccan patients: characteristics, fatigue and quality of life. *Rheumatol Int* (32), 2637–2643.
- **Ibrim David K. (2012)** Hyposialie et asialie : le cas particulier du syndrome de Gougerot Sjögren. Thèse de doctorat. Université de Nantes
- **Ishimaru N., Saegusa K., Yanagi K., Haneji N., Saito I. & Hayashi Y. (1999)** Estrogen deficiency accelerates autoimmune exocrinopathy in murine Sjögren's syndrome through fas-mediated apoptosis. *The American journal of pathology*, 155(1), 173-181.

J

- **Jensen S.B. & Vissink A. (2014)** Salivary Gland Dysfunction and Xerostomia in Sjögren's Syndrome. *Oral and maxillofacial surgery clinics*, 26 (1), 35-53.
- **Jousse-joulin S. (2015)** L'échographie des glandes salivaires. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 82(4), 212-216.

K

- **Kamachi M., Kawakami A., Yamasaki S., Hida A., Nakashima T., Nakamura H. & Miyashita T. (2002)** Regulation of apoptotic cell death by cytokines in a human salivary gland cell line: Distinct and synergistic mechanisms in apoptosis induced by tumor necrosis factor α and interferon γ . *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 139(1), 13-19.
- **Kamen D.L., Cooper G.S., Bouali H., Shaftman S. R., Hollis B. W. & Gilkeson G.S. (2006)** Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*, 5(2), 114-117.
- **Kaplan G. & Mariette X. (1986)** Syndrome de Gougerot-Sjögren. In : *Les maladies et syndromes systémiques.* /KAHN M.F. et PELTIER A.P : *Les Maladies systémiques.* Flammarion, Paris, 329p.
- **Kaplan G. (1999)** «Syndrome de Gougerot-Sjögren : critères de diagnostic et modalités thérapeutiques,» *Press Med*, 28(122), 1202-1208.
- **Karray E.F., Dhifallah I.B., Abdelghani K.B., Ghorbel I.B., Khanfir M., Houman H. & Zakraoui L. (2012)** Étude d'association des polymorphismes FokI et BsmI du

gène récepteur de la vitamine D avec la susceptibilité à la polyarthrite rhumatoïde et à la maladie de Behçet dans la population tunisienne. *Revue du rhumatisme*, 79(2), 132-136.

- **Kraus A., Caballero-Uribe C., Jakez J., Villa A.R. & Alarcon-Segovia D. (1992)** Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Association with other extraglandular manifestations. *J Rheumatol*, (19), 1572 - 4.

L

- **Lafleur M., Serrab J. M., Nguyend S., Depiesseb F. & Edouarda P. (2016)** Vitamine D et sports. *Journal de Traumatologie du Sport*.
- **Landrier J.F. (2014)** Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Oilseeds & fats Crops and Lipids OCL*. 21(3) D302.
- **Le gal M. (2004)** Santé bucco-dentaire et syndrome de Gougerot-Sjögren. Etude prospective. Faculté de chirurgie dentaire. Université de BRETAGNE occidentale. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Brest. France.
- **Le guern V. & Mouthon L. (2011)** Syndrome de Gougerot-Sjögren et lymphomes : de la physiopathologie au traitement. *La Presse Médicale*. 40 (12), Part : 1, 1113-1119.
- **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.
- **Liang Y., Yang Z., Qin B. & Zhong R. (2013)** Primary Sjogren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*, ann rheum dis, (73), 1151-1156.

M

- **Madero-visbal R. & Milas Z. (2014)** The role of parotidectomy in Sjögren's syndrome. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 26(1), 83-90.
- **Mallet E. (2014)** Vitamine D. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 27(1), 29-38.
- **Maria N.I., Vogelsang P. & Versnel M.A. (2015)** The clinical relevance of animal models in Sjögren's syndrome: the interferon signature from mouse to man. *Arthritis research & therapy*. 17(1), 172.
- **Mariette X. (2010)** Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren. *La Revue de médecine interne*, 31, S2-S6.

- **Mariette X. & Criswell L.A. (2018)** Primary Sjögren's Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 378(10), 931-939.
- **Martel C., Jauberteau M.O., Vidal E. & Fauchais A.L. (2014)** Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *La Revue de Médecine Interne*, 35(8), 524-530.
- **Maślińska M., Przygodzka M., Kwiatkowska B. & Katarzyna Sikorska-Siudek. (2015)** Sjögren's syndrome: still not fully understood disease *Rhumatologie International*, 35(2), 233–241.
- **Mengshoel A.M., Norheim K.B. & Omdal R., (2014).** Primary Sjogren's syndrome: fatigue is an ever-present, fluctuating, and uncontrollable lack of energy. *Arthritis care & research*, 66(8), 1227-1232.
- **Meyer O. (2003)** Lupus et autres connectivites et vie hormonale. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 31(9), 746-756.
- **Mielczarska – semblat A. (2010)** Prévalence de la carence en vitamine d dans la population de la région de meaux. These de doctorat, Université paris diderot - paris 7
- **Mistretta V.I., Delanaye P., Chapelle J.P., Souberbielle J.C. & Cavalier E. (2008)** Vitamine D2 ou vitamine D3 ? *Revue de médecine interne*, 29 (10), 815-820.
- **Moerman R.V., Bootsma H., Kroese F.G. & Vissink A. (2013)** Sjögren's syndrome in older patients. *Drugs & aging*, 30(3), 137-153.
- **Mostafa S., Seamon V. & Azzarolo A.M. (2012)** Influence of sex hormones and genetic predisposition in Sjögren's syndrome: a new clue to the immunopathogenesis of dry eye disease. *Experimental eye research*, 96(1), 88-97.
- **Moutsopoulos H.M., Chusea T.M. & Mann D.L. (1980)** Sjögren's syndrome current issues. *Ann. Int. Med.*, (91), 212-226.
- **Mzabi A., Ismail F.B.F., Ach M., Belgacem M., Karmani M. & Kechrid C.L. (2011)** Un syndrome de Gougerot Sjögren révélé par un syndrome de Mikulicz et compliqué d'une tubulopathie et d'ostéomalacie. *La revue de médecine interne*, 32(S1), 115.

N

- **Nicolas X., Ansart S., Le berre R. & Pennec Y.L. (2004)** Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif : problèmes diagnostiques et thérapeutiques. *Médecine thérapeutique*, 10(5), 334-341

O

- **Ouasti A. & Aguli Z. (2016)** Statut de la vitamine d chez les enfants récemment diabétiques de type 1. Thèse de doctorat, université de Tlemcen, 115p
- **Oughazzou I. (2006)** AUTO-ANTICORPS ET SYNDROME DE GOUGEROT SJÖGREN : EXPERIENCE DU CHU DE MARRAKECH. Faculté de médecine et de pharmacie. Université de Kadi Ayyad. Thèse en vue d'obtention du diplôme d'état docteur en médecine. Marrakech. Maroc.
- **Oppliger R.** Syndrome de Sjögren : étude de la cohorte HUG entre 1995 et 2000, 2006, faculté de Médecine de l'université de Genève pour obtenir le grade de Docteur en médecine, Genève, Suisse.

P

- **Patel S., Farragher T., Berry J., Bunn D., Silman A. & Symmons D. (2007)** Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*; (56), 2143-9.
- **Patrelle B. (2012)** Le statut vitaminique D des personnes de plus de 65 ans hospitalisées au sein des hôpitaux de Saint-Maurice en Ile-de-France : l'influence des habitudes de vie et la pratique de ville de leur médecin traitant. Thèse de doctorat, Université pierre et marie curie, Paris, 108p
- **Pers J.O., Daridon C., Devauchelle V., Jousse S., Saraux A., Jamin C. & Youinou P. (2005)** BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1050(1), 34-39.
- **Pers J.O., Le pottier L., Devauchelle V., Saraux A. & Youinou P. (2008)** Les lymphocytes B dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. *La Revue de médecine interne*, 29(12), 1000-1006.
- **Pflugfelder S.C., Jones D., Ji Z., Afonso A. & Monroy D. (1999)** Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res*, (19), 201-11.
- **Picone O., Alby C., Frydman R. & Mariette X. (2006)** Syndrome de Gougerot-Sjögren en gynécologie obstétrique : revue de la littérature. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 35(2), 169-175.
- **Pineau G. (2012)** Marie-Michèle. Produire sa vie : autobiographie et autoformation. Paris : Téraèdre.

Q

- **Qacif H., Ziani M., Tiev K.P. & Cabane J. (2004)** Syndrome de Raynaud. Médecine thérapeutique, 10(5), 342-349.

R

- **Rafai M.A., Boulaajaj F.Z., Moutawakil F., Addali N., El Moutawakkil B., Fadel H. & Slassi I. (2009)** Neurological manifestations revealing primitive Gougerot–Sjogren syndrome : 9 cases. Joint Bone Spine, 76(2), 139-145.
- **Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Sisó-Almirall A., & Bosch X. (2012).** Primary Sjögren syndrome. *Bmj*, 344, e3821.
- **Recoules F. (2014).** Actualité sur la prescription de vitamine D : essai de synthèse de la littérature en 2014 à l'usage du médecin généraliste. Thèse de doctorat.
- **Reksten T.R. & Jonsson M.V. (2014)** Sjögren's syndrome: an update on epidemiology and current insights on pathophysiology. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics, 26(1), 1-12.
- **Rogers S.J., Williams C.S. & roman G.C. (2004)** Myelopathy in Sjogren's syndrome: Role of Nonsteroidal Immunosuppressants. *Drugs*, 64(2), 123-132.
- **Roncin S., Pennec Y.L., Colin J. & Youinou P. (1995)** La composante oculaire du syndrome de Gougerot-SjSgren. *Rev. ft. Allergol*, 36 (3), 253 261.
- **Rosen Y., Daich J., Soliman I., Brathwaite E. & Shoenfeld Y. (2016)** Vitamin D and autoimmunity. *Scandinavian journal of rheumatology*, 45(6), 439-447.
- **Ruchika P & Anupama S. (2014)** The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clinical Epidemiology*, (6), 247–255.

S

- **Saint-Marcoux B. & De Bandt M. (2007)** Syndrome de Gougerot Sjögren : critères de classification, lymphomes, traitements. *Revue du rhumatisme*, (74) ,737-744.
- **Segal B., Bowman S.J., Fox P.C., Vivino F.B., Murukutla N., Brodscholl J., Ogale S. & McLean L. (2009)** Primary Sjogren's Syndrome: health experiences and predictors of health quality among patients in the United States. *Health and quality of life outcomes*, 7(46).
- **Schlienger J.L., Luca F. & Griffon C. (2010)** deficit en vitamine D et risque de diabete. *Medecine des maladies metaboliques*, 4(5), 558-562

- **Schoindre A.Y., Terrier B., Kahn J.E., Saadoun D., Souberbielle J.C., Benveniste O. & Costedoat-chalumeau N. (2012)** Vitamine D et auto-immunité. Première partie : aspects fondamentaux. *La Revue de médecine interne*, 33(2), 80-86.
- **Schoindre A.Y., Terrier B., Kahna J.E., Saadounb D., Souberbielle J.C., Benvenisted O., Amourab Z., Piette J.C., Cacoubb P. & Costedoat-chalumeaub N. (2012)** Vitamine D et auto-immunité. Deuxième partie : aspects cliniques. *Revue de médecine interne*, 33 (2), 87-93.
- **Souberbielle J.C. (2013)** Actualités sur la vitamine D. *Cahiers de nutrition et de diététique*, 48 (2), 63-74.
- **Stojan G., Baer A.N. & Danoff S.K. (2013)** Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Current allergy and asthma reports*, 13(4), 354-360.

T

- **Ter borg E.J. & kelder J.C. (2016)** polyarthritis in primary sjogren's syndrome represents a distinct subset with less pronounces B cell proliferation a dutch cohort with long term follow up. *Clinical rheumatology*, 35 (3), 649-655.
- **Theander L., Strombeck B., Mandl T. & Theander E. (2010)** Sleepiness or fatigue? Can we detect treatable causes of tiredness in primary Sjogren's syndrome? *Rheumatology (Oxford)*, 49(6):1177-1183.
- **Tissandie E., Gueguen Y., Aigueperse J. & Souidi M. (2006)** Vitamine D : métabolisme régulation et maladies associées. *médecine sciences*, 22(12), 1095 – 1100.
- **Tonnel A.B. (2016)** Lumière, vitamine D et allergie .*Revue française d'allergologie*, 56(3), 196-198.

V

- **Vaillant L. & Le du S. (2007)** Syndrome de Gougerot-Sjögren. In : *Manifestations dermatologiques des connectivites, vascularites et affections systémiques apparentées*. Springer, Paris (chapitre d'un livre)
- **Varache S., Cornec D., Morvan J., Devauchelle P.V., Berthelot J. M., Le Henaff B.C. & Nowak E. (201)** Diagnostic accuracy of ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis in a 2-year cohort. *The Journal of rheumatology*, 38(7), 1250-1257.

- **Varoquier C., Salmon J.H., Sibilis J. & Gottenberg J.É. (2013)** Critères diagnostiques du syndrome de Gougerot-Sjögren. *Revue du Rhumatisme monographies*, 80(1), 20-25.
- **Viard J.P. (2015)** Vitamine D et pathologies infectieuses. *Médecine Nucléaire*, 39(5), 430-434.
- **Vierge M., Laborie S., Bertholet-thomas A., Carlier M.C., Picaud J.C., Claris O & Bacchetta J. (2017)** Neonatal intoxication to vitamin D in premature babies: A series of 16 cases. *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 24(9), 817-824.
- **Virevialle C. (2013)** Evaluation clinique de la surface oculaire et analyse morphologique des nerfs cornéens sous épithéliaux dans le blépharospasme (Doctoral dissertation).
- **Vivino F.B. (2017)** Sjogren's syndrome: clinical aspects. *Clinical Immunology*, 182, 48-54.

W

- **Wechsler B. & Huong D. (2000)** Ménopause et maladies systémiques. *La Revue de médecine interne*, (21), 478-481.
- **Westhoff G., Dorner T. & Zink A. (2011)** Fatigue and depression predict physician visits and work disability in women with primary Sjogren's syndrome: results from a cohort study. *Rheumatology (Oxford)*, 51(2), 262-269.