

UNIVERSITE de LIMOGES  
Faculté de Médecine



ANNEE 1996



106 026042 8

THESE N° 146 1

**ANALYSE MORPHOLOGIQUE  
DES CRITERES DIAGNOSTIQUES  
DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN  
SUR LES BIOPSIES  
DE GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES  
A propos de 90 cas**

**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le 26 avril 1996*

par

**Agnès GARNIER**

née le 3 octobre 1966 à Chadrac (Haute-Loire)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur CATANZANO G. ....	PRESIDENT
Monsieur le Professeur BERTIN P. ....	JUGE
Monsieur le Professeur LABROUSSE F. ....	JUGE
Monsieur le Professeur LIOZON F. ....	JUGE
Madame le Docteur LOUSTAUD-RATI V. ....	MEMBRE INVITE



**ANALYSE MORPHOLOGIQUE  
DES CRITERES DIAGNOSTIQUES  
DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN  
SUR LES BIOPSIES  
DE GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES  
A propos de 90 cas**

**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le 26 avril 1996*

par

**Agnès GARNIER**

née le 3 octobre 1966 à Chadrac (Haute-Loire)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur CATANZANO G. .... PRESIDENT  
Monsieur le Professeur BERTIN P. .... JUGE  
Monsieur le Professeur LABROUSSE F. .... JUGE  
Monsieur le Professeur LIOZON F. .... JUGE  
Madame le Docteur LOUSTAUD-RATI V. .... MEMBRE INVITE

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Mr le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS : Mr le Professeur VANDROUX Jean-Claude.  
Mr le Professeur DENIS François

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ADENIS Jean-Paul (C.S.)	Ophtalmologie
ALAIN Luc (C.S.)	Chirurgie Infantile
ALDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine Interne B
ARNAUD Jean-Paul (C.S.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique (C.S.)	Histologie, Embryologie et Cytogénétique
BAUDET Jean (C.S.)	Clinique Obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien (C.S.)	Clinique Médicale Cardiologique
BERNARD Philippe	Dermatologie
BERTIN Philippe	Thérapeutique
BESSEDE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
BONNAUD François (C.S.)	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S.)	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean (C.S.)	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et Information Médicale
BRETON Jean-Christian (C.S.)	Biochimie et Biologie Moléculaire
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert (C.S.)	Anatomie Pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie

CHRISTIDES Constantin	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
COGNE Michel	Immunologie
COLOMBEAU Pierre (C.S.)	Urologie
CUBERTAFOND Pierre (C.S.)	Clinique de Chirurgie Digestive
DARDE Marie-Laure (C.S.)	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S.)	Pédiatrie
DENIS François (C.S.)	Bactériologie, Virologie
DESCOTTES Bernard (C.S.)	Anatomie
DUDOGNON Pierre (C.S.)	Rééducation Fonctionnelle
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMAS Michel (C.S.)	Neurologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul (C.S.)	Radiologie et Imagerie Médicale
FEISS Pierre (C.S.)	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie Digestive
GAROUX Roger (C.S.)	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation Médicale
GAY Roger (C.S.)	Réanimation Médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie Médicale et Respiratoire
HUGON Jacques	Histologie, Embryologie et Cytogénétique
LABROUSSE Claude (C.S.)	Rééducation Fonctionnelle
LABROUSSE François	Anatomie Pathologique
LASKAR Marc (C.S.)	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard (C.S.)	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
LEGER Jean-Marie (C.S.)	Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude (C.S.)	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale
MELLONI Boris	Pneumologie
MENIER Robert (C.S.)	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie Infantile
NATHAN-DENIZOT Nathalie	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude (C.S.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
PERDRISOT Rémy	Biophysique et Traitement de l'Image
PILLEGAND Bernard (C.S.)	Hépto-Gastro-Entérologie

PIVA Claude (C.S.)	Médecine Légale
PRALORAN Vincent (C.S.)	Hématologie et Transfusion
RAVON Robert (C.S.)	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie et Biologie Moléculaire
ROUSSEAU Jacques (C.S.)	Radiologie et Imagerie Médicale
SAUTEREAU Denis	Hépatogastro-entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S.)	Oto-rhino-laryngologie
TABASTE Jean-Louis (C.S.)	Gynécologie, Obstétrique
TREVES Richard (C.S.)	Thérapeutique
TUBIANA-MATHIEU Nicole	Cancérologie
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie
VANDROUX Jean-Claude (C.S.)	Biophysique et Traitement de l'Image
VIDAL Elisabeth (C.S.)	Médecine Interne
WEINBRECK Pierre	Maladies Infectieuses

**PROFESSEURS ASSOCIE A MI-TEMPS :**

MOULIN Jean-Louis                      3 ème Cycle de Médecine Générale

**SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

POMMARET Maryse

(C.S.) = Chef de Service.

## A NOTRE PRESIDENT DE THESE

---

Monsieur le Professeur CATANZANO  
Professeur des Universités en Anatomie Pathologique  
Biologiste des Hôpitaux  
Chef de Service

Vous m'honorez de votre confiance en acceptant la présidence de cette thèse.

Vous m'avez accueilli dans votre Service où vous avez guidé mes premiers pas d'anatomopathologiste.

En hommage à la richesse et à la qualité de votre enseignement, veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

## A NOS JUGES

---

Monsieur le Professeur BERTIN  
Professeur des Universités en Thérapeutique  
Médecin des Hôpitaux

Pour avoir accepté avec gentillesse et spontanéité de juger cette thèse.  
Pour votre disponibilité et pour votre aide à la réalisation de ce travail  
Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements sincères.

---

Monsieur le Professeur LABROUSSE  
Professeur des Universités en Anatomie Pathologique  
Praticien Hospitalier

Pour avoir accepté de diriger cette thèse  
Pour ton aide précieuse, tes conseils avisés et tes idées enthousiastes qui  
m'ont permis de mener à bien ce travail  
Pour m'avoir appris mon métier  
Trouve dans cette thèse le témoignage de ma plus vive reconnaissance.

---

Monsieur le Professeur LIOZON  
Professeur des Universités en Clinique Médicale  
Médecin des Hôpitaux

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger  
ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

---

Madame le Docteur LOUSTAUD-RATI  
Médecin des Hôpitaux

Pour avoir accepté de juger ce travail  
Pour votre bienveillance et votre aide à la réalisation de cette thèse  
Trouvez dans ce travail le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur BOUTROS-TONI  
Professeur des Universités en Biostatistiques et Informatique Médicale  
Biologiste des Hôpitaux  
Docteur ès Sciences Naturelles  
Docteur en Biologie Humaine : Mathématiques et Statistiques  
Lauréat de l'Académie Nationale de Médecine

Pour votre disponibilité et votre gentillesse  
votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail  
Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

A mes parents,

---

A Frédéric et à Camille,

A Christophe, Stéphane et Géraldine,

A ma famille

A Jean-Claude et à la mémoire de Jo

A Marie-Hélène

A Florence

A tous mes amis

A Caroline

Pour l'expérience acquise à tes cotés

Pour ton chaleureux soutien

En souvenir des bons moments passés ensembles.

A Véronique, à Manuella, à Mme Leboutet, à Eric

Qui ont su me communiquer leur enthousiasme et leurs connaissances dans leur spécialité.

Qu'ils trouvent ici l'assurance de ma sincère reconnaissance.

A Barbara, Isabelle et Nasser

A toute l'équipe du Laboratoire d'Anatomo-Cyto-Pathologie et plus particulièrement à Brigitte, Chantal, Joëlle, Marion, Pascale ainsi que Albert.

pour leur participation à ce travail et leur accueil chaleureux tous au long de ces années d'internat.

A Agnès Riché et à Laurent Delaire pour leur aide précieuse à la réalisation de ce travail.

# 1. PLAN.

## 2. INTRODUCTION.

## 3. GENERALITES.

- 3.1. LE SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN.
- 3.2. L'HEPATITE VIRALE C.
- 3.3. RAPPELS HISTOPATHOLOGIQUES.
- 3.4. RAPPELS SUR LES MOLECULES D'ADHESION.

## 4. MATERIEL ET METHODES.

- 4.1. CRITERES D'INCLUSION.
- 4.2. LES PATIENTS.
- 4.3. LE MATERIEL : LA BIOPSIE DE GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES.
- 4.4. METHODES.

## 5. RESULTATS

- 5.1. ETUDE DESCRIPTIVE.
- 5.2. ETUDE STATISTIQUE.

## 6. DISCUSSION.

- 6.1. BIAIS METHODOLOGIQUES.
- 6.2. ETUDE MORPHOLOGIQUE COMPARATIVE DES TROIS TYPES DE SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN.
- 6.3. ETUDE IMMUNOHISTOLOGIQUE.
- 6.4. ETUDE DES CRITERES DIAGNOSTIQUES MORPHOLOGIQUES.

## 7. CONCLUSION.

## 8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

## 9. TABLE DES MATIERES ET ANNEXES.

## 2. INTRODUCTION.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) entre dans le cadre des maladies autoimmunes. Il se traduit cliniquement par une diminution des sécrétions des glandes exocrines marquées par une infiltration lymphocytaire et s'accompagne de nombreuses lésions viscérales provoquées soient par un tarissement des sécrétions des glandes exocrines soit par des phénomènes autoimmuns. Il est caractérisé par une diminution des sécrétions lacrymales responsable d'une xérophtalmie et d'une diminution des sécrétions salivaires, entraînant une xérostomie. L'évolution vers un syndrome lymphoprolifératif n'est pas rare. Ceci fait de ce syndrome une pathologie carrefour entre les maladies autoimmunes et les lymphomes malins non hodgkiniens.

Les arguments en faveur d'une origine virale sur un terrain génétique particulier réceptif s'accumulent. Ainsi un ou des virus pourraient être le point de départ d'une dérégulation des lymphocytes, aussi bien circulants, que des lymphocytes au niveau des organes cibles. Le processus inflammatoire du syndrome de Gougerot-Sjögren pourrait être initié par un virus sialotrope. De nombreux virus sialotropes sont actuellement incriminés. L'un des derniers impliqué, est le virus de l'hépatite C (VHC) identifié en 1988 (196). Le mécanisme physiopathologique des lésions des glandes salivaires accessoires retrouvées lors d'une infection par le VHC est actuellement inconnu. S'agit-il de lésions provoquées par le virus lui-même ou de lésions provoquées par une réaction inflammatoire autoimmune initiée par ce virus d'autant plus que VHC semble avoir des liens intimes avec les phénomènes autoimmuns (présence d'autoanticorps, association à de

nombreuses affections autoimmunes) ? Le SGS associé à une infection par VHC est-il une entité particulière comme les lymphadénites lymphocytaires focales provoquées par le virus de l'immunodéficience humaine (HIV) ou peut-il être assimilé aux SGS primitifs comme les SGS associés aux dysfonctionnements thyroïdiens ou aux SGS secondaires comme la cirrhose biliaire primitive ?

Depuis les années 60, de nombreux travaux essayent de trouver des critères diagnostiques cliniques, biologiques et histopathologiques du SGS. A l'heure actuelle, il n'existe pas de véritable consensus international en ce qui concerne les critères morphologiques à retenir au niveau des glandes salivaires accessoires pour le diagnostic du SGS. Le grading de Chisholm (32) et la classification de Chomette (37) ne sont pas parfaits et manquent de sensibilité. Il apparaît donc intéressant de rechercher de nouveaux critères diagnostiques dans le but d'améliorer la sensibilité et la spécificité.

Notre travail comporte deux grands axes. Le premier repose sur une étude comparative morphologique et immunohistologique à partir de biopsies de glandes salivaires accessoires de SGS primitifs, secondaires et associés à une hépatite virale C. Le second, plus général consiste à rechercher au sein des lésions observées lors d'un SGS lesquelles pourraient être suffisamment significatives du SGS pour éventuellement être incluses parmi les critères morphologiques diagnostiques du SGS.

L'objectif initial de ce travail est dans un premier temps, la recherche de différences morphologiques significatives au niveau des glandes salivaires accessoires entre l'atteinte provoquée par un SGS primitif ou secondaire et l'atteinte salivaire retrouvée lors du SGS associé

à une hépatite chronique virale C, dans un deuxième temps d'effectuer un phénotypage des populations lymphocytaires au niveau des biopsies de glandes salivaires accessoires de patients porteurs d'une hépatite C ainsi qu'une étude de l'expression des molécules d'adhésion pour *in fine* essayer de trouver la place du SGS associé à une hépatite virale C.

La deuxième objectif de ce travail porte sur une étude des critères diagnostiques histopathologiques du SGS. Les buts de cette étude sont :

- de quantifier la fibrose par analyse d'image
- de corrélérer ces lésions avec l'âge
- de dégager d'éventuelles corrélations anatomiques
- de comparer le grading de Chisholm et Mason avec celui proposé en 1982 par Chomette et coll.
- de comparer la sensibilité et la spécificité diagnostique de chacune de ces lésions
- de réaliser une étude statistique discriminante de l'association des lésions dont l'analyse morphologique est la plus objective et reproductible recherchant une amélioration significative de la sensibilité et spécificité diagnostiques
- et de façon plus générale de faire le point sur l'état actuel de l'atteinte des glandes salivaires accessoires au cours du SGS par comparaison avec les principales études déjà publiées sur ce sujet.

### 3. GENERALITES.

#### 3.1. LE SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN.

##### 3.1.1.DEFINITION.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une maladie inflammatoire chronique probablement d'origine auto-immune caractérisée par une diminution des sécrétions lacrymales et salivaires. Sa définition est la réunion de deux éléments au moins de la triade sécheresse oculaire, sécheresse buccale, connectivite, en incluant dans les connectivites la polyarthrite rhumatoïde. Quand il y a une connectivite, on parle de syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire. En l'absence de connectivite, face à une sécheresse oculaire et buccale, on parle de Gougerot-Sjögren primitif, déterminant respectivement une xérophtalmie et une xérostomie (182), d'où la dénomination de « syndrome sec » parfois utilisée. Le tarissement des sécrétions est secondaire à l'infiltration lymphoplasmocytaire des glandes exocrines. Ceci explique le polymorphisme clinique de cette affection (53, 81, 140, 197, 204).

##### 3.1.2.HISTORIQUE.

En 1882, Leber décrit le premier la Kératite Filamentaire qui est aujourd'hui reconnue comme étant la principale manifestation oculaire du syndrome de Gougerot-Sjögren (19).

En 1888, Hadden a publié le cas d'une femme souffrant d'une sécheresse buccale associée à une déficience des sécrétions lacrymales.

Quatre ans plus tard, Mikulicz rapporta le cas d'une hypertrophie bilatérale parotidienne. La biopsie parotidienne révéla un intense infiltrat lymphocytaire focal. Celui-ci est aujourd'hui l'un des critères principaux de l'affection (140).

C'est en 1925 que le dermatologue Gougerot établit que la sécheresse oculaire affectant trois de ses patientes, n'était qu'un élément d'un syndrome sec étendu au système sécrétoire exocrine, nasal, buccal, laryngé et vaginal, avec possibilité d'un hypofonctionnement thyroïdien et ovarien.

En 1933, Sjögren, un ophtalmologue scandinave publia 19 cas de kératoconjunctivites sèches associant des troubles salivaires à une polyarthrite chez la majorité des patientes (19, 53, 140). Il établit ainsi le lien entre le syndrome sec et une pathologie plus générale. Cette pathologie prend alors le nom de Syndrome de Sjögren. Le syndrome de Sjögren regroupe communément la triade kératoconjunctivite sèche, xérophtalmie et polyarthrite rhumatoïde (19).

En 1953, Morgan et Castelman démontrèrent que l'histopathologie du syndrome de Sjögren et de la maladie de Mikulicz étaient identiques (19, 140).

En 1961, Bunim élargit le concept aux maladies autoimmunes autres que la polyarthrite rhumatoïde.

Talal (140) attira l'attention en 1964 sur l'association d'un SGS avec un lymphome malin. Depuis les recherches se développent : isolement d'une forme primitive indépendante de toute connectivite, découverte des antigènes nucléaires solubles spécifiques, mise en évidence d'un terrain génétique particulier. Nous y reviendrons par la suite.

### 3.1.3.SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN PRIMITIF.

#### 3.1.3.1.EPIDEMIOLOGIE.

L'incidence du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif dans la population générale est estimée à 0,5% (53). Ce serait en fréquence la deuxième maladie systémique après la polyarthrite rhumatoïde (140). Elle affecterait 2,7% de la population âgée de 52 à 72 ans (148). Plus de 90% des malades sont des femmes, sans prédominance raciale (182), plus souvent en période pérимénopausique. Il existe de rares formes familiales (19, 22, 194) ainsi que de très rares formes infantiles.

#### 3.1.3.2.CLINIQUE.

##### 3.1.3.2.1.Circonstances de découverte.

Dans les cas de reconnaissance aisée, le syndrome de Gougerot-Sjögren est suspecté devant une sécheresse lacrymale ou salivaire évidente tant la gêne fonctionnelle est importante. Bien souvent, la recherche d'une xérophtalmie ou d'une xérostomie est motivée par une symptomatologie clinique (arthrite, myalgie, vascularite, syndrome de Raynaud, dysthyroïdie, syndrome myéloprolifératif...) ou l'existence de signes biologiques (vitesse de sédimentation élevée, hypergammaglobulinémie isolée ou associée à une anémie ou une leucopénie chronique, présence d'auto-anticorps, la présence d'une cryoglobulinémie...).

### 3.1.3.2.2. Atteintes viscérales.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) primitif étant une connectivite autonome à part entière, ses manifestations systémiques sont extrêmement variées et leurs causes sont multiples (204) :

- celles qui sont liées au tarissement des autres sécrétions exocrines de l'organisme ;
- celles qui témoignent de l'infiltration lymphocytaire des différents organes ;
- celles qui relèvent d'une vascularite ;
- celles dont le mécanisme est mal élucidé.

#### *3.1.3.2.2.1. Manifestations cliniques liées au tarissement des sécrétions.*

Le tarissement progressif des sécrétions est à l'origine de symptômes résumés sous le terme « d'exocrinopathie autoimmune » (204).

L'atteinte des glandes lacrymales débute par une sécheresse oculaire aboutissant à une kératoconjonctivite sèche. Les signes fonctionnels sont nombreux et ne retiennent pas toujours l'attention du malade. L'un des plus incommodes est la sensation de corps étranger conjonctival. L'ulcération de la cornée, sa vascularisation ou son opacification, rarement suivies d'une perforation constituent les complications ophtalmologiques.

L'atteinte des glandes salivaires entraîne tout d'abord une hyposialie légère se manifestant par des signes fonctionnels discrets se

traduisant par une sensation de bouche sèche. Puis lorsque la xérostomie devient très gênante, les malades doivent s'humecter la bouche en permanence, conduisant à une polydipsie, éventuellement nocturne. Cette xérostomie s'accompagne d'une stomatite chronique avec brûlures buccales et glossite. Il existe souvent une agueusie, des difficultés d'élocution et des troubles de la mastication ainsi qu'une détérioration de l'état dentaire (19, 53, 182, 204). Dans un tiers des cas, une hypertrophie des glandes salivaires touchant préférentiellement les parotides (19, 53) est observée.

L'atteinte des voies aériennes est fréquente et se traduit par une sécheresse rhinopharyngée avec formation de croûtes, épistaxis, perturbation de l'olfaction, irritation pharyngolaryngée avec dysphagie haute et enrouement, toux chronique par irritation trachéale, bronchites à répétition (19, 204). Les sécrétions bronchiques épaissies peuvent former des bouchons muqueux responsables d'atélectasie. Cependant l'atteinte pulmonaire reste le plus souvent infraclinique, les patients ne présentant qu'un discret syndrome obstructif lors de l'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) (99).

Il existe de même, parfois, une baisse de l'acuité auditive par trouble de la perméabilité de la trompe d'Eustache (19).

La sécheresse vaginale et vulvaire se traduisant par une dyspareunie, un prurit, voire des surinfections mycosiques est d'observation courante (3 à 43% selon les séries 19, 99).

La sécheresse cutanée est habituelle.

L'atteinte digestive est rarement symptomatique, la gastrite atrophique n'a le plus souvent qu'une expression endoscopique et histopathologique (99). L'insuffisance pancréatique externe est classique, des cas de pancréatite aiguë et chronique ont été attribués au SGS (185, 204).

*3.1.3.2.2. Les atteintes articulaires et musculaires.*

Les trois quarts des patients atteints de SGS se plaignent de manifestations articulaires : arthralgies récidivantes, polyarthrites non destructrices avec parfois présence de facteurs rhumatoïdes. Le fait que ces arthrites ne soient pas destructrices permet de faire le diagnostic différentiel d'avec la polyarthrite rhumatoïde (99).

Les myalgies sont observées dans un tiers des cas. Elles s'accompagnent d'anomalies électromyographiques (185).

*3.1.3.2.3. Les atteintes des voies aériennes.*

La fibrose pulmonaire interstitielle (185) s'observe au cours du SGS comme dans la plupart des connectivites. Sa fréquence est de 4 à 30% selon les séries (44, 99, 204). Son expression clinique est proche de celle des fibroses idiopathiques. Lors de l'EFR, il existe une diminution de la diffusion du CO ainsi qu'un syndrome restrictif. Le lavage bronchiolo-alvéolaire montre une alvéolite lymphocytaire riche en lymphocytes T CD8 (99). Son évolution peut être sévère vers l'insuffisance respiratoire chronique avec retentissement cardiaque. Cette atteinte pulmonaire est potentiellement grave, pouvant évoluer

vers une fibrose pulmonaire interstielle sévère ou constituer le nid d'un lymphome.

#### *3.1.3.2.2.4. Les atteintes neuropsychiatriques.*

Les manifestations neurologiques centrales (185) seraient présentes dans 20% des cas (4, 99). Elles consistent en des déficits focalisés récidivants, des méningo-encéphalites souvent récurrentes, des manifestations médullaires et des atteintes multifocales mimant une sclérose en plaques (61).

Les atteintes périphériques (185) sont beaucoup plus fréquentes, autour de 50% des cas de SGS primitifs. Il s'agit essentiellement de neuropathies sensitives. L'atteinte sensitive du trijumeau (99, 204) est classiquement décrite.

Des syndromes dépressifs atypiques ainsi que des névroses ont été rapportés (185).

#### *3.1.3.2.2.5. Le syndrome de Raynaud et autres atteintes vasculaires.*

Dans le SGS primitif, le syndrome de Raynaud est fréquent, retrouvé dans près de un quart des cas (19, 106, 204). Il faut cependant signaler que la capillaroscopie ne retrouve pas de microangiopathie.

Des lésions inflammatoires vasculaires peuvent être rencontrées. Leur fréquence au cours du SGS primitif est différente selon les séries

allant de 10% (Bloch 19) à 20% (185) et peut rendre compte de manifestations musculaires, cutanées et neurologiques. Leur présence est bien corrélée avec la présence d'anticorps anti-SSA (Ro) et du facteur rhumatoïde (163, 185).

Les manifestations cutanées des vasculites (185) sont les plus fréquentes. Elles sont observées chez 27% des patients atteints de SGS primitif. Elles se traduisent parfois par un purpura hyperglobulinémique de Waldenström. Elles peuvent être consécutives à une cryoglobulinémie, plus rarement à une thrombopénie immune (Alexander et coll. 5).

Les manifestations neurologiques des vasculites se traduisent par des neuropathies sensitivomotrices quand l'atteinte est périphérique. Quand l'atteinte est centrale, on peut retrouver soit des manifestations psychiatriques à type d'hystérie, soit d'un déficit focalisé transitoire parfois associé à une hémiparésie, une méningoencéphalite, une comitialité, une aphasie, une myélopathie chronique progressive, soit une détérioration mentale progressive. L'atteinte neurologique centrale est liée à l'existence d'une vasculite des vaisseaux cérébraux ou spinaux (138, 185).

On rencontre parfois une vasculite musculaire non spécifique (185, 204).

Plusieurs types de lésions histologiques (185) sont rencontrées au cours du SGS primitif. Ces lésions affectent les petits et moyens vaisseaux. Ce sont essentiellement des vasculites leucocytoclasiques mais il existe aussi des lésions de vasculite

lymphocytaire, d'endartérite oblitérante, des formes aiguës avec nécrose fibrinoïde (192).

*3.1.3.2.2.6. Les atteintes rénales.*

Elles comportent des lésions tubulaires et glomérulaires. L'atteinte glomérulaire, exceptionnelle, est secondaire aux dépôts d'une cryoglobuline ou de complexes immuns circulants (19, 172).

La tubulopathie, plus fréquente, est caractérisée par une infiltration intertitielle lymphocytaire, suivie d'une atrophie tubulaire puis d'une fibrose. L'acidose tubulaire distale, souvent latente, peut parfois se compliquer d'hypokaliémie, de néphrocalcinose, d'ostéomalacie. Son incidence serait de 20% (19, 172, 185).

*3.1.3.2.2.7. Les atteintes digestives.*

L'atteinte hépatique est fréquente : 18 à 23% des cas en rapport avec une infiltration lymphocytaire discrète des espaces portes. Le plus souvent, une élévation des phosphatases alcalines, la présence d'anticorps anti-muscles lisses et anti-mitochondries sont retrouvées (99, 185).

*3.1.3.2.2.8. Autres manifestations associées.*

L'association SGS primitif et dysfonctionnement thyroïdien n'est pas fortuite (103, 154). Cette association semble liée à l'existence d'un terrain génétique particulier (HLA Drw3 et HLA B8). En

effet, ce terrain génétique est fréquemment retrouvé au cours du SGS, de l'hypothyroïdie primaire, de la maladie de Basedow et de la thyroïdite d'Hashimoto (103, 154).

L'atteinte des organes hématopoïétiques consiste en une splénomégalie et/ou en des adénopathies isolées sans signe de malignité dans 10 à 20% des cas. Lorsque ces adénopathies se modifient, il faut craindre une évolution vers un pseudolymphome voire vers un authentique lymphome malin non hodgkinien.

#### 3.1.3.2.3. Syndrome de Gougerot-Sjögren et lymphomes malins non hodgkiniens.

Le risque de survenue d'un syndrome lymphoprolifératif au cours d'un SGS est de 6.4 pour 1000, soit une incidence 43,8 fois plus importante que dans la population générale (144). Ce risque est notamment fonction du sexe, les femmes étant plus exposées que les hommes, de la présence d'une hypertrophie parotidienne, de la présence d'une splénomégalie et/ou d'adénopathies. Il est identique dans les formes primitives et secondaires, si bien que l'on considère le SGS comme un modèle d'autoimmunité qui fait le lien avec les proliférations lymphoïdes (137).

Le type de lymphoprolifération est variable. Il peut s'agir d'une simple prolifération lymphoïde polyclonale définissant une hyperplasie lymphoïde réactionnelle, d'une lymphadénite angioimmunoblastique entité du reste très discutée jusqu'aux lymphomes malins non hodgkiniens. Ce sont généralement des lymphomes de type B (55, 171, 213), le plus souvent de bas grade (144), en particulier des lymphome de type MALT de l'anneau de Waldeyer et de la parotide (96).

Des cas de lymphomes primitifs lacrymaux et salivaires ont été publiés (31, 203, 212). Il est possible que, dans les cas de lymphomes compliquant l'évolution des SGS, le point de départ de l'expansion clonale siège dans les glandes salivaires ou lacrymales (203).

### *3.1.3.3.BIOLOGIE.*

De nombreuses anomalies biologiques sont présentes lors d'un SGS primitif. Certaines sont assez caractéristiques du SGS, d'autres moins spécifiques sont retrouvées au cours de nombreuses connectivites.

#### *3.1.3.3.1.Anomalies hématologiques.*

L'anémie est retrouvée dans 25 à 40% des cas (212). Elle est parfois l'élément révélateur du SGS. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une anémie inflammatoire, très rarement d'une anémie de Biermer, exceptionnellement d'une anémie hémolytique par autoanticorps (19, 99, 212).

Une leucopénie inférieure à 4000 GB/mm<sup>3</sup> est présente dans un tiers des cas (19, 99, 212). Son mécanisme est dans la plupart des cas inconnu. Il existe une hyperéosinophilie chez 25% des patients atteints de SGS primitif.

La thrombopénie est souvent modérée. Elle est retrouvée dans seulement 2 à 9% des SGS primitifs (212).

### 3.1.3.3.2. Anomalies des protéines sériques.

La vitesse de sédimentation est élevée dans plus de 80% des SGS (99). Les protides totaux dépassent souvent 75 g/l. Plus de 75% des SGS primitifs présentent une hypergammaglobulinémie. Cette hyperglobulinémie est en général polyclonale, sous la forme d'un large dôme à l'électrophorèse des protéines plasmatiques. Il s'agit surtout d'une augmentation des IgG (212). Cependant l'existence d'une gammopathie monoclonale n'est pas rare. Elle est le plus souvent bénigne. Néanmoins, elle fait toujours craindre la présence d'une lymphopathie maligne associée.

La  $\beta_2$  microglobuline, protéine membranaire associée aux chaînes lourdes des antigènes d'histocompatibilité de classe I, est souvent augmentée dans les SGS primitifs comme secondaires. Un taux très élevé se rencontre essentiellement lorsqu'il existe une atteinte rénale ou des complications lymphomateuses (136).

Une cryoglobulinémie le plus souvent mixte est retrouvée dans environ 20% des cas (99).

### 3.1.3.3.3. Anomalies immunologiques.

Le SGS comme toutes les connectivites s'accompagne de nombreuses anomalies immunologiques.

De nombreux anticorps anti-organes peuvent être retrouvés avec une fréquence très variable : anticorps anti-canaux salivaires, anticorps anti-canaux excréteurs pancréatiques, anticorps anti-thyroïdiens, anti-microsomes thyroïdiens, anti-thyroglobuline, anti-muscle lisse, anti-mitochondrie, anti-cellule pariétale gastrique... Ils sont nombreux et non spécifiques.

Les facteurs rhumatoïdes sont détectés par le test au Latex et le test de Waaler-Rose et néphélobimétrie LASER. Ils sont retrouvés dans plus de 75% des cas, parfois même en dehors de toute manifestation articulaire (10).

La fréquence des anticorps anti-nucléaires (FAN) recherchés par immunofluorescence varie de 34 à 75% selon les études au cours du SGS primitif (135). Les anticorps anti-ADN sont moins fréquents et rencontrés essentiellement au cours du lupus. Deux anticorps, l'anticorps anti- Ro/SSA (Syndrome sec A) et l'anticorps anti-La/SSB (syndrome sec B) ont été décrits comme étant spécifiques du SGS. Le SSA est retrouvé dans 30 à 100% des cas, le SSB dans 20 à 100% des cas (10, 88, 93).

Le test de Coombs est positif dans 50% des cas (99) environ et des complexes immuns circulants sont retrouvés dans environ 85% des cas (108).

Il existe une hypocomplémentémie dans environ 1/3 des SGS (163).

#### 3.1.3.3.4. Antigènes d'histocompatibilité.

Le SGS primitif est associé de manière significative avec les antigènes HLA B8 (194) et HLA Dw3/DR3 (22, 78, 139, 141). La liaison la plus significative et la plus étroite se fait avec l'antigène supertypique Drw52 dont fait partie DR3 dans la plupart des populations. Les patients appartenant au groupe HLA DR3 semblent avoir plus de manifestations systémiques et d'anomalies immunologiques. C'est chez eux que la présence des auto-anticorps SSA et SSB est le plus fréquemment retrouvée.

### 3.1.3.4. DIAGNOSTIC.

#### 3.1.3.4.1. Atteinte oculaire.

En pratique, les tests les plus utilisés dans la recherche objective d'une hyposécrétion lacrymale sont le test de Schirmer, le test au rose Bengale, la mesure du temps de rupture du film lacrymal ou « Break-up Time » (185, 195).

##### - Le test de Schirmer (185, 195) :

Il est réalisé à l'aide d'une bandelette de papier buvard standardisé, mesurant 5 mm de large, 35 mm de long, graduée de 5 mm en 5 mm. L'une des extrémité, repliée à 5 mm est placée dans le cul de sac conjonctival inférieur, près de l'angle interne de l'oeil. Les résultats du test sont normaux si après 5 minutes, la longueur du papier buvard imprégnée est supérieure à 15 mm. Au dessous de 5 mm, il existe une hyposécrétion.

##### - Le test au rose Bengale (185, 195) :

Le rose Bengale est un colorant vital qui colore les cellules qui ont tendance à kératiniser, c'est notamment le cas au cours de la kératoconjonctivite sèche. Ce test apprécie les effets d'une altération de la fonction lacrymale ou d'un dessèchement à la surface de l'oeil. Il consiste en l'instillation d'une goutte de rose Bengale à 0,5% dans le cul de sac conjonctival. Le colorant se fixe sur la conjonctive découverte par la fente palpébrale. Les lésions de kératoconjonctivite sèche débutent au niveau de la partie inférieure de la cornée. Une coloration étendue à plus

des deux tiers inférieurs de la cornée est pratiquement spécifique d'une kératoconjonctivite sèche. Un score de rose Bengale supérieur ou égal à 4 en se référant au système de score de Van Bijsterveld est significatif.

- Le break-up time ou temps de rupture du film lacrymal (195) :

Il mesure en seconde le délai d'apparition après instillation d'une goutte de fluorescéine dans l'oeil d'une tache sèche sur la cornée, de localisation aléatoire, après clignement de la paupière. Si ce délai est inférieur à 10 secondes, il est considéré comme pathologique. Il faut souligner cependant que ce test dépend de nombreuses variables telles que la concentration en fluorescéine, l'âge et le nombre de clignements.

#### 3.1.3.4.2. Atteinte des glandes salivaires.

Les tests d'exploration de la xérostomie sont nombreux. Leur réalisation et leur interprétation sont plus ou moins aisées. Ils ne sont souvent pas tous réalisés en routine. On dénombre parmi eux, le test au sucre, l'étude du flux salivaire ou débit salivaire non stimulé, la scintigraphie des glandes salivaires, la sialographie, la biopsie des glandes salivaires sublinguales ou accessoires (107, 168, 185).

- Le test au sucre :

Il apprécie grossièrement une diminution du flux salivaire. Un morceau de sucre (N°4) est déposé sur la langue. Le délai de dissolution totale du sucre est mesuré. Il existe une diminution du flux salivaire si le temps de dissolution est supérieur à 5 minutes.

- Le débit salivaire non stimulé :

Ce test consiste à recueillir la salive au niveau du canal de Sténon pendant quinze minutes. Un débit salivaire inférieur à 1,5 ml en quinze minutes est considéré comme pathologique (47, 168).

- La scintigraphie des glandes salivaires :

Elle apprécie la fixation du technétium 99 m et son élimination dans la salive, analysant ainsi la valeur fonctionnelle du parenchyme glandulaire. Les résultats sont habituellement exprimés selon la classification de Schall en quatre stades, fonction de l'importance des anomalies de fixation et de sécrétion. C'est une méthode simple qui permet une bonne appréciation de la diminution de la sécrétion salivaire mais elle n'est pas spécifique du SGS (47).

- La biopsie des glandes salivaires accessoires.

Son apport au diagnostic de SGS sera détaillé par la suite. Le plus souvent est utilisé un grading semi-quantitatif de l'intensité de l'infiltrat inflammatoire selon Chisholm et Mason (32).

### 3.1.4.SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN SECONDAIRE.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est dit secondaire lorsqu'il est associé à une des affections suivantes : polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, poly et dermatopolymyosite, connectivite mixte de Sharp, cirrhose biliaire primitive (140, 204).

Le SGS secondaire est lié au terrain génétique HLA DR4 (141, 163). Pour certaines équipes, les anticorps anti-SSA (10 à 70%) et anti-SSB (2 à 20%) seraient retrouvés beaucoup moins fréquemment au cours d'un SGS secondaire (88, 163) en dehors du lupus érythémateux disséminé.

D'autres équipes ont montré que les anticorps anti-SSA et anti-SSB n'étaient pas spécifiques du SGS primitif et pouvaient s'observer avec une fréquence identique au cours d'un SGS secondaire (135, 170).

### 3.1.5.LES DIFFERENTS CRITERES DIAGNOSTIQUES.

Le problème des critères diagnostiques du SGS rejoint celui de sa définition, à savoir la difficulté d'obtenir un consensus international.

Malgré la multitude des atteintes viscérales, ce diagnostic doit être précis pour ne pas sous-estimer ni sur-estimer les diagnostics de SGS.

De nombreux critères diagnostiques ont été proposés depuis plus d'une dizaine d'années. Ils sont en partie résumés dans le tableau N° 1.

Les critères diagnostiques les plus récents (1993) ont été mis au point par une étude multicentrique européenne conduite par Vitali (200). Ces nouveaux critères diagnostiques semblent apporter une meilleure sensibilité et spécificité à l'établissement du diagnostic de SGS. Ils sont résumés ci-dessous :

#### Critères Européens (200) :

##### 1er critère : symptomatologie oculaire

Réponse positive à au moins une des trois questions suivantes :

- Etes-vous gêné depuis plus de trois mois, par une sécheresse oculaire ?
- Avez-vous, de temps en temps, la sensation de grains de sable, ou de graviers dans les yeux ?
- Utilisez-vous des larmes artificielles plus de trois fois par jour ?

2ème critère : symptomatologie buccale

Réponse positive à au moins une des trois questions suivantes :

- Avez-vous déjà eu la bouche sèche, pendant plus de trois mois ?
- Avez-vous eu, depuis votre âge adulte, des épisodes de gonflement des glandes salivaires ?
- Est-ce qu'il vous arrive de boire pour avaler des aliments secs ?

3ème critère : signes oculaires objectifs

Déterminés par au moins un résultat positif, à l'un des deux tests suivants :

- Test de Schirmer inférieur ou égal à 5 mm en 5 minutes.
- Test au rose Bengale avec un score de Van Bijsterveld supérieur ou égal à 4.

4ème critère : histologie des glandes salivaires accessoires

Présence d'un foyer de plus de 50 cellules mononucléées par 4 mm<sup>2</sup> de tissu glandulaire.

5ème critère : signes salivaires objectifs

déterminés par au moins un résultat positif, à l'un des trois tests suivants :

- scintigraphie salivaire.
- sialographie parotidienne.
- débit salivaire non stimulé inférieur ou égal à 1,5 ml en 15 minutes.

6ème critère : auto-anticorps

résultat positif à l'une des trois recherches suivantes :

- anticorps anti-SSA ou anti-SSB.
- facteurs antinucléaires.
- facteurs rhumatoïdes.

Le diagnostic est probable si trois critères sur six sont réunis.

Le diagnostic est certain si quatre critères sur six sont réunis, en acceptant comme paramètre sérologique uniquement la positivité des anticorps anti-SSA et anti-SSB.

Les critères d'exclusion sont la présence d'un lymphome préexistant, d'une sarcoïdose, d'un syndrome d'immunodéficience acquis (SIDA), d'une maladie du greffon contre l'hôte.

Le syndrome sec oculaire est défini par la présence de symptômes cliniques (réponse affirmative à l'interrogatoire proposé par les critères de la communauté Européenne (200)), confirmés par au moins un test objectif (Schirmer et/ou rose Bengale).

Le syndrome sec buccal associe les symptômes cliniques (réponse affirmative à l'interrogatoire proposé par les critères de la communauté Européenne (200)), à au moins deux tests objectifs (flux salivaire et/ou scintigraphie salivaire et/ou biopsie des glandes salivaires accessoires).

Tableau 1 : les différents critères diagnostiques (20).

Critères de	Recherche de l'atteinte des glandes salivaires	Recherche de l'atteinte oculaire	Recherche d'autoanticorps
Fox (73, 74)	<b>XEROSTOMIE:</b> - xérostomie symptomatique - débit salivaire non stimulé inf 1,5 ml en 15 mn BGSA : = ou Sup à 1 focus/4 mm <sup>2</sup>	<b>KERATOCONJONCTIVITE SECHE :</b> - Schirmer inf ou = 10 mm en 5 minutes - score de Van Bijsterned = ou sup à 4 points (rose Bengale)	<b>Anti-SSA ou anti-SSB + FAN = ou sup 1/160</b> <b>FR sup 1/160</b>
Copenhagen (124)	<b>XEROSTOMIE:</b> - débit salivaire non stimulé inf ou = 1,5 ml en 15 mn - scintigraphie salivaire avec sécrétion diminuée -BGSA = ou sup à 1 focus/4 mm <sup>2</sup>	<b>KERATOCONJONCTIVITE SECHE</b> - Schirmer inf ou = 10 mm en 5 mn - break-up time inf ou = 10 s - score Van Bijsterned sup ou = 4 points (rose Bengale)	non inclus
Japonais (20)	- poussée de tuméfaction parotidienne - BGSA ou Lacrymale avec plus d'1 agrégat cellulaire péricanalaire - sialographie + (nodule sup à 1 mm)	<b>KERATOCONJONCTIVITE SECHE</b> - Schirmer inf ou = 10 mm en 5 mn - score Van Bijsterned sup ou = 4 points (rose Bengale) - test à la fluorescéine +	non inclus
Grecs (174)	- Xérostomie symptomatique - poussée de tuméfaction parotidienne - débit salivaire parotidien stimulé inf 1 ml/5 min/glande - BGSA (Tarpley classe II) (Cf p 55)	- sécheresse oculaire symptomatique - Schirmer inf à 10 mm/5 min - examen à la lampe à fente et test au rose Bengale	non inclus
Daniels et Talal (185)	- BGSA focus score sup à 1 (après exclusion des aires avec ectasies canalaire, fibrose intertitielle et régression acinaire)	- test au rose Bengale et examen à la lampe à fente - break-up time - Schimer inf à 5 mm/5 min	<b>hyper globulinémie</b> <b>FR +</b> <b>FAN +</b> <b>Anti-SSA +</b> <b>Anti-SSB +</b>

### 3.1.6. PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN.

Le SGS se caractérise par une hyperactivité des lymphocytes B circulants et par une efflorescence d'autoanticorps contre divers constituants du noyau (146).

La physiologie des lymphocytes T est anormale puisque les cellules T produisent moins d'interleukine 2 (IL2) au niveau du sang périphérique (75) et que les cellules NK sont défailantes (181, 185). Les glandes exocrines constituent un site d'hyperactivité immunologique au cours du SGS. La majorité des lymphocytes sont des lymphocytes T (80%) pour la plupart activés même s'ils sont dépourvus de récepteurs pour IL2 (13). Ils expriment des antigènes HLA de classe II, portent des molécules LFA-1 et produisent de grande quantité d'interféron  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) et d'IL2 au niveau des glandes salivaires (75). Les lymphocytes B (20%) sont capables de sécréter des autoanticorps. Ils produisent de plus des facteurs de croissance et de différenciation comme IL1, IL2, IL3, IL4 (55, 143). Il se pourrait que l'activation et la prolifération de lymphocytes B auto-réactifs au seins du parenchyme glandulaire salivaire favorise l'émergence d'un clone malin (55, 203).

Il existe un excès de molécules HLA de classe I à la surface des cellules épithéliales des glandes exocrines, une expression inappropriée des molécules HLA de classe II (143, 149, 185) ainsi que l'expression des molécules ICAM-1 (70, 125, 149) au niveau de ces même cellules épithéliales.

La destruction cellulaire des glandes salivaires par les lymphocytes T activés au cours du SGS ferait intervenir d'une part le granzyme A qui

est une sérine protéase contenue dans les granules des lymphocytes activés et d'autre part les perforines (7).

Comme pour toute maladie autoimmune, l'immunopathologie du SGS fait intervenir un facteur déclenchant, peut-être viral, et un terrain génétique réceptif (HLA B8, DR3, Drw52). Ce serait là le point de départ d'une dérégulation des lymphocytes aussi bien circulants que dans les organes cibles.

### 3.1.7.SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN ET VIRUS.

Les recherches d'un lien éventuel d'un SGS et infections virales sont en plein essor. Il faut surtout accorder de la valeur à la mise en évidence du virus in situ dans les cellules épithéliales des glandes salivaires. Actuellement la présence du virus d'Epstein Barr (EBV) dans environ 50% des cas de SGS semble démontrée (30, 69, 71, 125, 129, 155, 175, 209). Ce virus peut être retrouvé dans les glandes salivaires accessoires normales. Il serait cependant rencontré plus fréquemment dans les glandes salivaires de patients atteints de SGS (173). L'EBV, dans le SGS ne semble pas associé à la survenue d'un lymphome contrairement aux lymphomes chez les immunodéprimés (30, 173).

Le cytomégalovirus (CMV), le « human herpes virus 6 » (HHV6) et le « human herpes virus 7 » (HHV7) ont également été proposés comme pouvant être à l'origine d'un SGS. Le CMV a été récusé devant des résultats non significatifs. Ces virus ont un tropisme salivaire mais actuellement le lien éventuel avec un SGS n'est pas démontré car l'ADN en particulier de HHV6 est aussi bien retrouvé au niveau des cellules épithéliales des glandes salivaires chez les sujets

normaux que chez les sujets atteints de SGS toutefois sans différence significative de fréquence (69, 125, 126, 159).

Une des théories les plus classiques tentant d'expliquer le rôle des virus dans les maladies autoimmunes est le concept de mimétisme moléculaire. Elle est basée sur des similitudes moléculaires que peuvent présenter deux séquences peptidiques, l'une appartenant au micro-organisme incriminé, l'autre à la cellule qui en est la cible dans l'organisme (142, 143). Plusieurs modèles expérimentaux d'autoimmunité étayent cette hypothèse.

Ces virus pourraient dans certains cas infecter les cellules épithéliales et entraîner une hyperexpression des molécules HLA de classe I et de classe II et des molécules d'adhésion, hyperexpression qui a été démontrée sur les cellules épithéliales de glandes salivaires au cours du SGS. Ces modifications pourraient, chez des sujets génétiquement prédéterminés, favoriser la présentation d'auto ou d'hétéro-antigènes (viraux) par les cellules épithéliales à des cellules lymphoïdes aboutissant à la prolifération lymphocytaire puis à la destruction glandulaire (68, 69, 125, 126, 127, 128). Les cellules T jouent un rôle central dans la réponse immune, qui peut être amplifiée par des coopérations intercellulaires et la production de cytokines. Dans le modèle expérimental de la souris chez qui le gène « *tax* » du virus HTLV1 a été transféré (67, 128), ce gène « *tax* » est mis en évidence au niveau des cellules épithéliales des glandes salivaires. De plus, chez ces souris, il apparaîtrait des lésions similaires à celles retrouvées lors d'un SGS au niveau des glandes salivaires. L'atteinte des cellules épithéliales canalaire précède l'infiltration lymphoplasmocytaire. Ce gène « *tax* » pourrait avoir un rôle dans la physiopathologie du SGS par

l'activation cellulaire de gènes promoteurs et réguler l'expression des gènes codant pour IL2 et pour le récepteur cellulaire à IL2. Des études japonaises ont démontré la présence du gène « tax » du virus HTLV1 au niveau des glandes salivaires de patients atteints de SGS (69, 70, 127, 184).

Des études expérimentales ont permis de montrer l'existence de lymphocytes T potentiellement autoréactifs qui peuvent être réactivés par un signal activateur ou par la levée d'un signal inhibiteur. Une infection virale pourrait peut-être entraîner l'activation de clones de telles cellules et ainsi engendrer la perte de tolérance périphérique (67, 69).

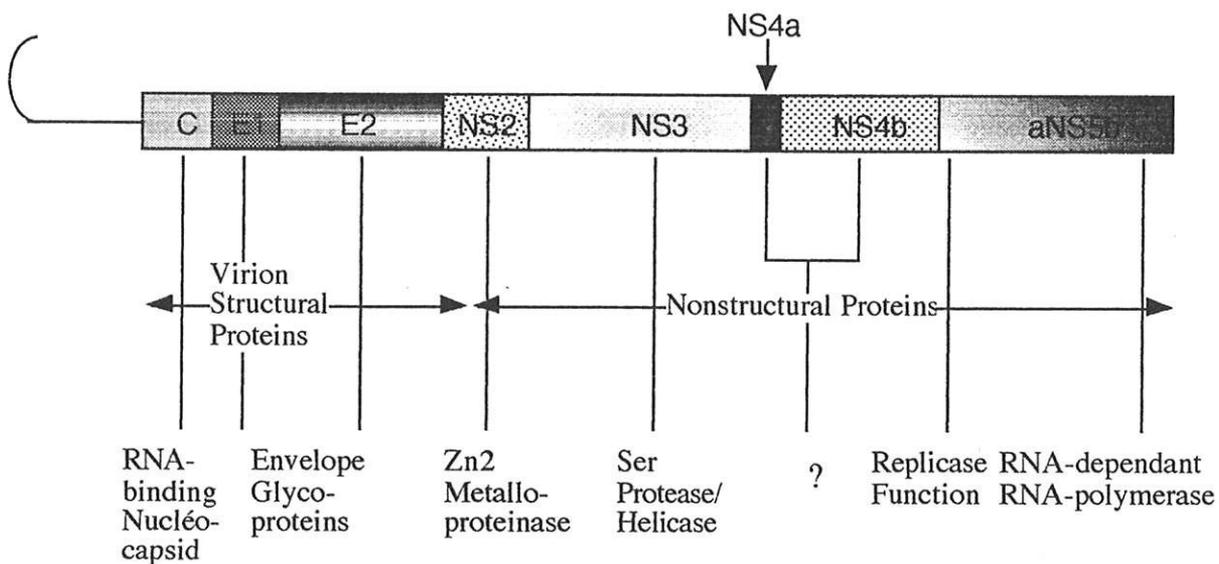
Ainsi, il semble bien que l'on retrouve la présence de séquences nucléotidiques et l'augmentation d'expression de gènes rétroviraux dans les cellules épithéliales de glandes salivaires lors du SGS. Leur action physiopathologique dans le SGS reste encore à découvrir.

## 3.2. L'HEPATITE VIRALE C.

### 3.2.1. LE VIRUS DE L'HEPATITE C.

Le virus de l'hépatite C (VHC), anciennement non-A non-B, a été identifié en 1988 (191, 196). C'est un petit virus enveloppé à ARN, appartenant à la famille des Flaviviridae.

Schéma 1 : le virus de l'hépatite C (105).



### 3.2.2. LES TESTS SEROLOGIQUES.

Les tests sérologiques évoluent rapidement. Actuellement sont utilisés des tests de 2ème et 3ème générations (24, 152).

*3.2.2.1. TECHNIQUE ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) (152).*

C'est un test de dépistage. Des protéines recombinantes ou peptides synthétiques sont fixés sur un support solide. Ils se lient aux anticorps présents dans le sérum. Cette liaison est révélée par une immunoglobuline G antihumaine.

*3.2.2.2. TECHNIQUE RIBA (recombinant immunoblot assay) (152).*

C'est l'un des nombreux tests de confirmation, effectué si le test ELISA est positif. Pour être considéré positif, il faut que le test indique une réactivité vis à vis de 2 au moins des 4 constituants (antigène viral recombinant, 2 protéines non structurales, protéine structurale virale). Certains tests RIBA sont dits indéterminés, lorsqu'il existe une réactivité vis à vis d'une seule bande (196).

*3.2.2.3. TECHNIQUE PAR POLYMERASE CHAIN REACTION (PCR) (152).*

La technique d'amplification par la « nested PCR » en routine permet une recherche qualitative d'ARN viral. Elle est le plus souvent effectuée après les tests de confirmation RIBA positifs.

#### 3.2.2.4.LES DIFFERENTS GENOTYPES VIRAUX.

Il existe au moins 6 génotypes du VHC dont le type 1a, 1b, 2a, 2b, 3a (147, 152, 153). En France, le type 1b paraît prédominant et semble associé à une atteinte hépatique plus sévère (60, 112, 147, 152).

#### 3.2.3.MODE DE TRANSMISSION.

La prévalence du VHC au sein de la population française adulte est estimée entre 1 et 4%.

Le mode de transmission principal semble être la voie sanguine, représentant environ 30% des hépatites C chroniques actuellement diagnostiquées (25, 150). Le dépistage sérologique garantit maintenant une réduction importante du risque transfusionnel, sans être cependant nul (8, 25, 54).

La transmission percutanée non transfusionnelle est importante. Des antécédents de toxicomanie par voie intra veineuse sont retrouvés chez 30% des patients atteints d'hépatite C (25, 150). Trente pour cent des hémodialysés chroniques sont contaminés. Le risque chez les professionnels de santé est estimé à 3-5% (54).

La contamination sexuelle existe mais est très faible. La contamination mère-enfant (transmission intra-utérine, périnatale, post-natale) est extrêmement faible. La contamination familiale non sexuelle n'est pas prouvée. Enfin, chez 30% des malades atteints d'hépatite C chronique aucun facteur de risque évident n'est retrouvé (54).

### 3.2.4.SYMPATOMATOLOGIE.

#### 3.2.4.1.CLINIQUE, BIOLOGIE HEPATIQUE.

La période d'incubation virale est de 5 à 12 semaines après le contage.

La phase aiguë de l'hépatite C est dans deux tiers des cas asymptomatique. Vingt cinq pour cent des patients développent un ictère. L'infection progresse dans 80% des cas vers la chronicité.

L'hépatite C chronique se définit par une élévation des transaminases alanine-aminotransférases (ALAT) supérieure à 6 mois en dehors d'autres causes de cytolyse. Chez les patients non cirrhotiques, les gammaglobulines sont peu augmentées. Le diagnostic sera établi grâce à la ponction biopsie hépatique.

Ces hépatites chroniques C évoluent vers la cirrhose dans 20% des cas, après 10 à 20 ans d'évolution. Le développement d'un hépatocarcinome est l'une des principales complications après 20 à 30 ans d'évolution (25, 211).

#### 3.2.4.2.ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES.

Un grand nombre de publications (28, 79, 83, 120, 122, 151, 157, 190) soulignent l'association fréquente entre hépatite virale C et désordres immunitaires et autoimmuns. Leur liens avec le VHC reste encore à établir pour la plupart d'entre eux.

Des anticorps anti-LKM1 (anti-liver kidney microsome) sont retrouvés chez 5 à 6% des patients atteints d'hépatite C (190), des anticorps anti-mitochondrie chez moins de 5% des patients, des anticorps anti-GOR chez 67 à 81% des patients atteints d'hépatite virale C (122, 157, 190). Les anticorps anti-GOR sont dirigés à la fois contre des protéines de la capsidedu VHC et contre un composant nucléaire de l'hôte. Cette réactivité croisée pourrait être due selon Tran (190) à des homologues de séquence entre l'épitope GOR et les protéines de la capsid du VHC.

Une cryoglobuline mixte (HC8) est observée dans moins de 54% des cas et des facteurs rhumatoïdes dans moins de 59 à 81% des patients atteints d'hépatite C (120, 151).

Une infection à HCV est fréquemment retrouvée chez les patients ayant une hépatite autoimmune, un SGS, un lichen plan, une thyroïdite autoimmune, une glomérulonéphrite membranoproliférative, une périartérite noueuse, une porphyrie cutanée tardive (28, 83, 120).

Des observations de thrombopénie modérée, de purpuras thrombopéniques autoimmuns vraisemblablement provoqués par HVC sont rapportées (151).

Il faut aussi inclure des cas de neuropathies périphériques, de syndrome de Raynaud, de polyarthralgies et arthrites, de myalgies (28).

#### *3.2.4.3. ATTEINTE HISTOPATHOLOGIQUE LORS DE LA PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE.*

Au niveau de la ponction biopsie hépatique, l'hépatite chronique C s'accompagne d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire portal et périportal. L'hépatite chronique sera plus ou moins active selon que l'on

retrouve la présence ou l'absence de modifications nécrotico-inflammatoires de la région périportale (nécrose parcellaire ou « piecemeal necrosis ») (17, 58). Dans l'hépatite chronique persistante, la nécrose parcellaire est minime ou absente, l'architecture n'est pas modifiée et la fibrose est absente ou discrète. Dans l'hépatite chronique active, la nécrose parcellaire est marquée, l'architecture lobulaire est modifiée et il peut exister des septa fibreux. L'hépatite chronique lobulaire est caractérisée par la prédominance de lésions nécrotico-inflammatoires lobulaires et focales (17). Serait évocatrice de l'hépatite chronique C, l'association d'une stéatose hépatocytaire, de nodules lymphoïdes au niveau des espaces portes et de lésions inflammatoires des canaux biliaires interlobulaires (58).

#### 3.2.4.3.1. Score de Knodell (102).

L'index d'activité le plus employé est le score de Knodell qui est basé sur l'appréciation :

- de la nécrose parcellaire cotée de 0 à 10
- de la nécrose et/ou dégénérescence hépatocytaire cotée de 0 à 4
- de l'inflammation portale cotée de 0 à 4
- de la fibrose cotée de 0 à 4.

#### 3.2.4.3.2. Grille METAVIR (16).

Plus récemment le groupe METAVIR a proposé l'utilisation d'une nouvelle grille d'analyse (16). Cette grille paraît plus adaptée à l'hépatite chronique virale C car elle prend en considération des lésions apparemment plus spécifiques du VHC. Elle est basée sur l'analyse semi-

quantitative de l'activité de l'hépatite, du degré de fibrose suivant sa localisation portale et autour de la veine centrolobulaire, de l'inflammation portale et/ou septale, des lésions canalaies, de la nécrose et des altérations hépatocytaires, des lésions de stéatose hépatocyttaire, des lésions des sinusoides, d'une éventuelle cholestase.

#### 3.2.4.3.3.Immunohistochimie.

Au niveau de l'infiltrat inflammatoire portal, il n'y a pas de différence entre les populations lymphocytaires T CD4 et CD8. Il existe au niveau des centres germinatifs des follicules lymphoïdes de nombreux lymphocytes B activés. Les lymphocytes T CD4 sont prédominants au niveau des zones de nécroses parcellaires périportales alors qu'au niveau de l'infiltrat parenchymateux intralobulaire les lymphocytes T CD8 sont majoritaires (58, 131). Cette relative prédominance périportale des lymphocytes T CD4 suggère que ces lésions inflammatoires pourraient être dues à des phénomènes autoimmunitaires (58).

#### 3.2.5.HEPATITE C ET SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN.

De nombreuses études ont suggéré l'association du virus de l'hépatite C avec diverses maladies autoimmunes. Aucun travail n'a à l'heure actuelle démontré formellement le mécanisme d'action du virus de l'hépatite C comme facteur déclenchant de ces maladies.

Certaines équipes ont souligné l'association hépatite virale chronique C et SGS (6, 14, 83, 87, 97, 119, 157, 158). Haddad et coll. (87) ont rapporté que la prévalence de la sialadénite lymphocytaire

focale caractéristique du SGS était supérieure à 50% dans une série de 29 patients atteints d'hépatite chronique ou cirrhose à virus C. Une infection par le virus de l'hépatite C est retrouvée chez environ 10% des patients avec un SGS primitif (125).

Certains auteurs ont pensé que le virus de l'hépatite C pourrait être un agent étiologique du SGS (14, 160). D'autres comme Barrier, Aceti (1, 15, 77) pensent qu'il ne faut pas assimiler le SGS primitif à la sialadénite lymphocytaire de l'hépatite C. S'agit-il d'un véritable SGS ou seulement d'un infiltrat lymphoïde des glandes salivaires? Le problème reste non résolu.

Quoiqu'il en soit, le SGS associé à une hépatite C chronique a un consteste immunologique particulier. Il ne présente pas ou peu d'anticorps anti-SSA ou SSB (97), mais des complexes immuns circulants sont fréquemment retrouvés (52, 98) ainsi qu'une cryoglobuline mixte. On peut donc penser que le virus de l'hépatite C pourrait intervenir dans la pathogénèse de certains SGS s'accompagnant d'une cryoglobulinémie mixte (52, 83, 98). Le taux d'IgA sérique dans les SGS associés à une hépatite C serait plus bas que celui des SGS primitifs (202).

La présence du virus de l'hépatite C dans les cellules mononuclées du sang périphérique, en particulier les lymphocytes B a été démontrée. De plus, il existe une expansion de lymphocytes B CD5+ au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C. Celle-ci est à rapprocher de celle décrite au cours des maladies autoimmunes (54, 190). Le virus de l'hépatite C a été mis en évidence par PCR dans la salive de patients atteints d'hépatite C chronique (104, 130). Jorgensen et coll. (97) ont mis en évidence par méthode immunohistochimique la présence de protéines virales du virus de l'hépatite C au niveau des glandes salivaires.

L'aspect histologique au niveau des biopsies de glandes salivaires accessoires du SGS associé à une hépatite virale C est proche de celui observé dans les SGS primitifs ou secondaires (52, 151, 153, 156). Cependant, l'infiltrat inflammatoire est plus souvent retrouvé en position périvasculaire que péricanalaire (151) et ces lésions ne détruisent jamais les canaux dans l'étude de Pawlotski (151). Une capillarite lymphocytaire est retrouvée dans environ 50% des cas (151, 153). Dans son étude, Pirisi semble trouver que les lésions des glandes salivaires observées lors d'une hépatites C chronique sont plus sévères (156). Ces lésions pourraient être secondaires à une atteinte virale directe ou à une réaction immunologique induite par le virus C.

Tout ceci amène à penser que les « SGS » rencontrés au cours des hépatites C chroniques pourraient être rapprochés de ceux observés au cours des affections dysimmunitaires.

### 3.3. RAPPELS HISTOPATHOLOGIQUES.

#### 3.3.1. RAPPELS HISTOLOGIQUES DES GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES.

Le terme de glande salivaire s'applique à des formations tubuloacineuses de structure et de topographie différentes. On distingue des glandes majeures ou principales, parotides, sous-maxillaires et sublinguales, et des glandes salivaires mineures ou intramurales ou accessoires, irrégulièrement réparties sous la muqueuse de la bouche et du pharynx essentiellement.

Les glandes salivaires accessoires sont classées en glandes linguales, buccales, palatines et labiales.

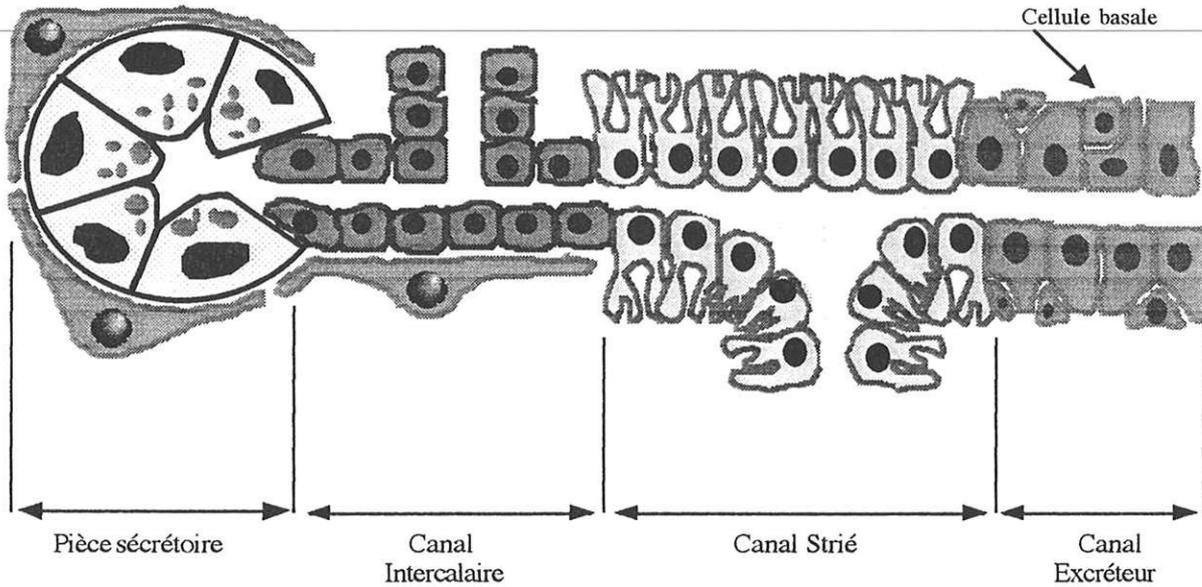
Les lèvres sont recouvertes du côté externe, par un épithélium malpighien kératinisé comportant poils, glandes sébacées et sudoripares, du côté interne, par un épithélium malpighien non kératinisé comportant des glandes salivaires accessoires labiales logées au niveau du chorion.

Les glandes salivaires labiales sont des glandes unilobulées. Ce sont essentiellement des glandes muqueuses. Il existe occasionnellement un croissant séreux en demi lune.

L'unité sécrétoire élémentaire est constituée par un acinus composé de cellules muqueuses de grande taille à cytoplasme clair contenant des grains de mucigène, à noyau basal. Parfois, lorsque les unités sécrétoires sont mixtes, les cellules séreuses forment des croissants séreux entourant la partie terminale des acini muqueux. Les cellules séreuses sont plus basophiles, leur noyau est central. Elles possèdent des grains de zymogène. L'acinus se draine dans un canal

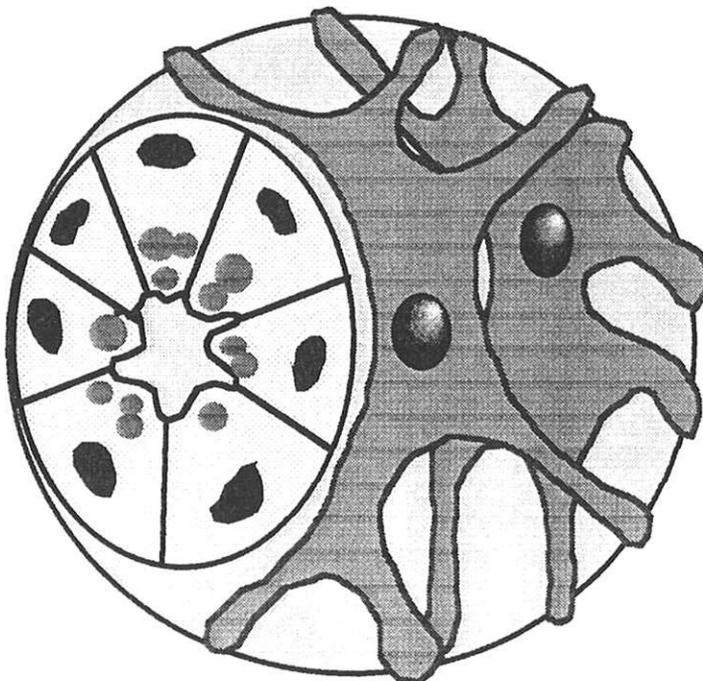
intercalaire, puis dans un canal strié, ensuite dans un canal excréteur(134).

**Schéma 2 : unité de sécrétion (134).**



Les acini séreux et muqueux sont entourés par les expansions de cellules contractiles, les cellules myoépithéliales. Ces cellules myoépithéliales sont disposées entre les cellules épithéliales et la membrane basale (121).

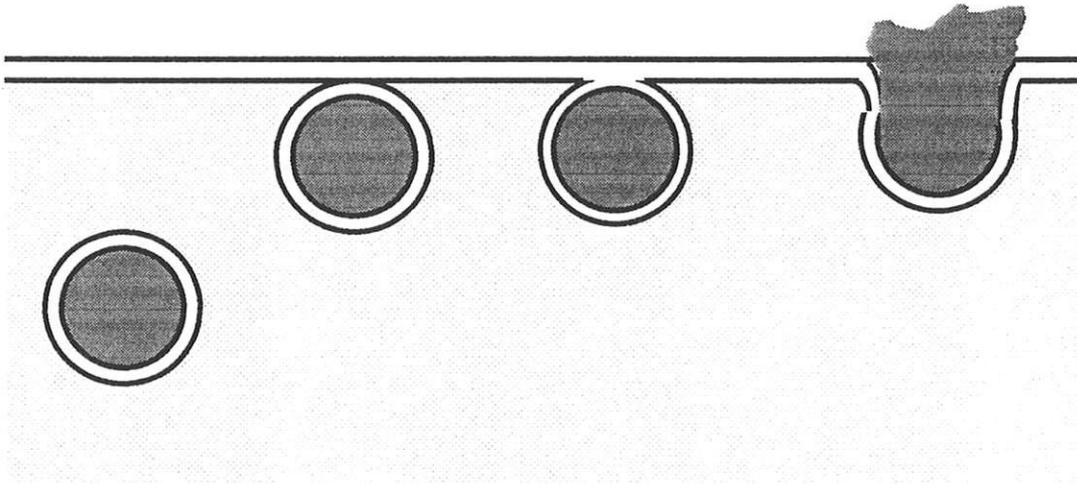
**Schéma 3 : cellule myoépithéliale.**



Les différentes glandes salivaires sont séparées par du tissu conjonctif où cheminent non seulement les canaux excréteurs de gros diamètres mais aussi des vaisseaux sanguins, des lymphatiques et des filets nerveux (121).

Les glandes salivaires accessoires sont des glandes mérocrines. L'excrétion se fait par exocytose. La contraction des cellules myoépithéliales règle la sécrétion de salive en poussant le contenu des acini dans le système des canaux (121).

**Schéma 4 : mode d'excrétion mérocrine.**



### 3.3.2.LESIONS HISTOPATHOLOGIQUES OBSERVEES AU COURS DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN.

De nombreuses lésions histologiques sont retrouvées au niveau des glandes salivaires accessoires comme des glandes salivaires principales, lors d'un syndrome de Gougerot-Sjögren, primitif ou secondaire. Ces lésions élémentaires, pouvant toucher l'interstitium, les structures épithéliales canalaire et acinaire, sont regroupées sous le terme de « sialadénites lymphocytaires focales » (111).

Au niveau de l'interstitium (109, 113), on peut observer un infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes, de plasmocytes, d'histiocytes. Cet infiltrat peut être péricanalaire, périvasculaire, intralobulaire, nodulaire ou diffus. A côté de cet infiltrat inflammatoire, on retrouve une fibrose collagène, formant au départ un manchon péricanalaire, qui s'étend progressivement aux septa interlobulaires puis infiltre les lobules glandulaires, pouvant alors être mutilante et détruire les structures acinaires. Cette sclérose est plus ou moins peuplée de cellules fusiformes à noyau fortement chromophile, de lymphocytes et mastocytes (37).

Les canaux excréteurs intralobulaires (109, 113) sont le siège d'ectasies, d'altérations épithéliales dégénératives (basophilie, épithélium endothélioforme...), d'exocytose inflammatoire (115) au niveau de leurs épithéliums, exceptionnellement d'une prolifération myoépithéliale.

Les acini (109), quant à eux peuvent être affectés d'une diminution de la mucosécrétion. Il peut exister une raréfaction voire une disparition des acini. Certains d'entre eux peuvent être atrophiques, le plus souvent ils sont le siège d'une transformation canalaire.

On peut observer très rarement une réaction tuberculoïde péricanalaire (109, 110).

Au niveau des glandes salivaires principales (19, 32, 113), on retrouve un infiltrat inflammatoire souvent diffus, détruisant et remplaçant les acini, comportant souvent des follicules lymphoïdes à centres clairs germinatifs. Certains canaux excréteurs persistant au sein

de l'infiltrat inflammatoire sont le siège d'altérations dégénératives, de dilatations. D'autres sont affectés par une prolifération cellulaire mixte épithéliale et myoépithéliale, constituant ainsi des nodules épimyoépithéliaux. Ces nodules édifient des dépôts plus ou moins abondants de substance hyaline. Se produisent ensuite comme au niveau des glandes salivaires accessoires, la sclérose et l'atrophie glandulaire.

Beaucoup de ces images sont peu ou non spécifiques du SGS. De nombreux auteurs ont travaillé sur la signification, la spécificité, la sensibilité vis à vis des entités les plus fréquemment retrouvées au cours du SGS.

Waterhouse et Doniach ont défini en 1966 le « focus », lésion élémentaire de base de la sialadénite lymphocytaire focale comme étant un amas d'au moins 50 lymphocytes et histiocytes pouvant comporter quelques plasmocytes en périphérie (32).

En 1968, Chisholm et Mason (32) ont instauré un grading de l'intensité de l'infiltrat inflammatoire :

**Tableau 2 : éléments de la définition histopathologique des grades d'atteinte anatomique des glandes salivaires accessoires selon Chisholm et Mason (32).**

Grade	Lymphocytes par 4 mm <sup>2</sup> de glandes salivaires
0	Absent
1	Infiltrat léger
2	infiltrat modéré ou inférieur à un focus
3	Un focus
4	Plus d'un focus

Un focus étant un agrégat de plus de 50 éléments lymphocytaires et histiocytaires.

La présence d'au moins un focus/4mm<sup>2</sup> de glande salivaire apparaît comme étant le seuil diagnostique en faveur d'un syndrome de

Gougerot-Sjögren (33), c'est à dire un score de Chisholm supérieur ou égal à 3.

Ce grading est une méthode simple et reproductible d'évaluation semi-quantitative de la densité de l'infiltrat inflammatoire. Il ne prend pas en compte la topographie de l'infiltrat ni la présence de lésions associées. Sa réalisation apparemment simple n'est pas exempte de subjectivité. Ce score de Chisholm reste cependant d'utilisation incontestée depuis 1968 malgré son absence de spécificité (la présence de plus d'un focus a été retrouvée notamment au niveau de glandes salivaires de patients porteurs d'une maladie du greffon contre l'hôte ou au cours du SIDA (20)) et son manque de sensibilité (110, 116).

Greenspan et coll (82) ont modifié le grading de Chisholm, considérant comme significatif d'un SGS les biopsies de glandes salivaires accessoires comportant plus de 2 foci/4mm<sup>2</sup>. Cette classification repose sur le « focus score » ou nombre de foci (agrégat de plus de 50 lymphocytes et histiocytes) dénombrés par 4mm<sup>2</sup> de glande salivaire accessoire. Le focus score représente une extension du grade 4 de la classification de Chisholm. Un focus score de 10 est le plus haut score qui puisse être compté par 4mm<sup>2</sup>. Arbitrairement un focus score de 12 est attribué quand l'infiltrat inflammatoire est très dense, avec confluence des différents foci.

Greenspan et coll. (82) ont observé que le nombre de plasmocytes diminuait lorsque la taille du focus augmentait. Dans les petits foci, les plasmocytes sont repartis dans tout l'infiltrat. Ces petits foci sont constitués d'une majorité de plasmocytes où se mêlent de nombreux lymphocytes. Les plus volumineux foci sont composés essentiellement de lymphocytes. La proportion des lymphocytes T augmente avec la taille

du focus. Ces résultats sont retrouvés dans l'étude de Cleland-Zamudio en 1993 (41).

Dans le SGS, des mastocytes sont retrouvés aussi bien dans les foci que près des canaux. Ceux-ci sont groupés près des canaux et des vaisseaux dans les glandes salivaires normales (82).

Dans l'étude de Greenspan et coll. (82), il n'a pas été mis en évidence une relation significative entre l'importance de l'infiltrat et la destruction acinaire.

La présence de matériel hyalin autour de canaux altérés et de vaisseaux a été notée.

Le focus score, variante du grading de Chisholm est lui aussi de réalisation facile. Il ne prend en compte que l'appréciation semi-quantitative de l'intensité de l'infiltrat inflammatoire. Son appréciation bien entendu n'est pas exempte de subjectivité. Il est de sensibilité et de spécificité voisine de celle du grading de Chisholm (20, 116).

Tarpley et coll. ont en 1974 (187) proposé une nouvelle classification restant peu, voire pas utilisée en France.

**Tableau 3 : grading histologique des glandes salivaires accessoires dans le SGS selon Tarpley et collaborateurs (187).**

classe 0	normal
classe I (1+)	aggrégats de cellules rondes, composés de lymphocytes, plasmocytes, histiocytes 1 à 2 aggrégats
classe II (2+)	au moins 3 aggrégats cellulaires par lobule
classe III (3+)	infiltration lobulaire diffuse par des cellules rondes avec destruction partielle du tissu acinaire, avec présence ou absence de fibrose le type cellulaire inflammatoire prédominant variant du lymphocyte au plasmocyte
classe IV (4+)	infiltration diffuse par des cellules rondes avec présence ou absence de fibrose, détruisant complètement l'architecture lobulaire

Chaque agrégat est composé d'environ 50 cellules (lymphocytes, plasmocytes, histiocytes).

Cette classification évalue de façon semi-quantitative l'intensité de l'infiltrat inflammatoire ainsi que le degré de destruction lobulaire mais ne prend pas en compte la fibrose, la topographie de l'infiltrat inflammatoire ni la présence de lésion canalaire associée.

La classification proposée par Chomette et coll. (36, 37) en 1982 individualise trois degrés :

degré I : infiltrat lymphocytaire discret avec début de dilatation de quelques canaux intralobulaires soulignés par un étui fibreux.

degré II : infiltrat lymphocytaire plus intense avec ectasies canalaire nettes. Les manchons scléreux péricanalaires tendent à diffuser et à détruire par place les acini.

degré III : fibrose peu inflammatoire (rares lymphocytes et mastocytes) avec ectasies canalaire très marquées et régression plus ou moins marquée des lobules glandulaires au sein de la sclérose.

Cette classification a des performances voisines de celle de Chisholm pour l'appréciation de l'intensité de l'infiltrat lymphoïde interstitiel. Elle comporte un avantage supplémentaire. Elle possède une gradation dans la progression des lésions sur le plan anatomique allant du degré I au degré III (installation progressive de la fibrose, des ectasies canalaire et de la destruction glandulaire). Chomette et coll. (36, 37) considèrent que l'ectasie canalaire est suffisamment précoce et constante pour permettre une appréciation diagnostique meilleure que la seule présence de lymphocytes. Le Charpentier et coll. (H1) considèrent le degré II de la classification de Chomette comme étant évocateur d'un SGS. Cette classification possède elle aussi une mauvaise sensibilité (110) mais sa spécificité semble meilleure que celle du score

de Chisholm. Elle est elle aussi de réalisation facile mais non exempte de subjectivité.

Pour Daniels (48, 49, 185), les lésions de fibrose, ectasie canalaire, atrophie acinaire diffuse et infiltrat inflammatoire diffus sont non spécifiques puisque retrouvées aussi bien au niveau des glandes salivaires de sujets atteints de SGS qu'au niveau de patients dépourvus de SGS. Elles pourraient être provoquées par l'involution physiologique de la sénescence. Il les classe dans les sialadénites non spécifiques. Aussi, il a proposé d'exclure les glandes contenant ces lésions non spécifiques pour déterminer le focus score lymphocytaire. Pour lui, l'association d'un syndrome sec important à une sialadénite lymphocytaire focale au niveau de la biopsie des glandes salivaires accessoires, fait de la sialadénite lymphocytaire focale le meilleur critère diagnostique de la composante salivaire du SGS (50).

Nombreux sont ceux qui discutent de la valeur du seuil significatif du focus score pour le diagnostic de SGS. Pour certains comme Vitali (199), Bodeutsch (20) un focus score supérieur ou égal à 1 est significatif, pour d'autres comme Daniels et Witcher (51), Lindahl et Hedfors (118), Smith (177) le focus score serait significatif pour le diagnostic de SGS lorsqu'il est supérieur strictement à 1 focus/4mm<sup>2</sup>. D'autres auteurs (40) pensent qu'un focus score égal à 1 suggérerait la possibilité d'un SGS et que le seuil acceptable pour le diagnostic de SGS serait la présence d'au moins 2 foci/4mm<sup>2</sup> de glande salivaire.

Leroy et coll. ont souligné la valeur diagnostique du tropisme canalaire de l'infiltrat inflammatoire. La présence d'une exocytose semble corrélée au focus score dans leur étude (114, 116), mais elle

n'est pas corrélée à la fibrose. Ces auteurs se demandent si la présence d'une exocytose inflammatoire ne serait pas plus caractéristique du SGS primitif que le focus score. Ils suggèrent d'adjoindre le critère d'infiltration inflammatoire canalaire au focus score pour le diagnostic du SGS primitif (115). Ce concept « d'épithélite » est repris par Youinou (209). Dans le modèle expérimental de la souris dont le SGS a été induit par le gène tax, les lésions épithéliales précèdent l'afflux de lymphocytes. Ces auteurs défendent l'hypothèse selon laquelle la maladie débute dans les cellules épithéliales. Il apparaît de plus dans le suivi de l'évolution des lésions salivaires que les lésions initiales avoisinent les canaux puis s'étendent progressivement à l'ensemble du tissu.

Le Charpentier et coll. (110) proposent que soient considérées comme évocatrices de SGS les lésions suivantes :

- grade 3 ou 4 de Chisholm et Mason (32).
- degré II de Chomette (37).
- canaux quel que soit le grade ou le degré d'atteinte du reste du parenchyme glandulaire.

Dans son étude des atteintes canales, ils ont considéré comme atteinte canalaire :

- légère la présence d'une simple exocytose lymphocytaire au niveau d'un épithélium canalaire normal par ailleurs
- modérée un épithélium canalaire partiellement détruit avec ou sans ectasies débutantes
- sévère la destruction complète de l'épithélium, les ectasies, la prolifération myoépithéliale.

Pour Tarpley (187), les foci seraient plus nombreux et de plus grandes tailles dans les SGS primitifs comparés aux SGS secondaires. Leroy (115) semble trouver que l'exocytose est plus spécifique du SGS primitif que du SGS secondaire.

D'autres études ne trouvent pas de véritable différence morphologique entre SGS primitif et secondaire (62, 148, 179).

Janin (94) trouve peu de différence morphologique entre le SGS primitif et les SGS secondaires (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé) mais note au niveau des SGS secondaires liés à une sclérodermie (95) une importante sclérose capsulaire, interstitielle, péricanalaire. Cette sclérose se dispose en anneau autour des canaux. Ceux-ci sont séparés par une bande de fibrose de l'infiltrat inflammatoire. Il existe un aspect de microangiopathie capillaire sclérosante dans les cloisons interlobulaires. A ce niveau, le capillaire a une paroi très épaissie, contenant de nombreux fibroblastes ou péricytes associés à une fibrose qui prend une disposition circulaire. La fibrose est jeune, faite de collagène III. Cette fibrose détruit très tardivement l'architecture lobulaire. De nombreux fibroblastes coexistent avec un infiltrat lymphocytaire diffus très modéré. Les mastocytes sont très nombreux et dégranulés, contrairement à ce qui est observé au cours d'un SGS primitif. Ceci confirme l'étude beaucoup plus ancienne de Fiessinger et coll. (63) et celle de Kazandjian et coll. (101).

Il existe quelques particularités morphologiques au niveau des biopsies de glandes salivaires de patients atteints de SGS secondaire associé à une cirrhose biliaire primitive (94). L'infiltrat inflammatoire est dense péricanalaire avec une importante exocytose lymphocytaire au niveau des canaux excréteurs. De nombreuses cellules épithéliales canalaire nécrosées sont retrouvées au contact des éléments lymphocytaires en exocytose. La structure canalaire est parfois

complètement détruite. Le phénotypage lymphocytaire retrouve de très nombreux lymphocytes T CD8+ en position basale autour de cellules basales canalaire nécrosées.

### 3.3.3. IMMUNOHISTOCHEMIE ET GOUGEROT-SJOGREN.

L'étude immunohistochimique, sur le plan strict du diagnostic n'apporte aucune contribution à l'individualisation du SGS parmi les divers syndromes inflammatoires des glandes salivaires.

Les lymphocytes T sont majoritaires au niveau de l'infiltrat inflammatoire. Le haut pourcentage de lymphocytes T dans le SGS est indépendant de la taille du focus (3). Plus de 50% des lymphocytes T sont des lymphocytes T activés au niveau de l'infiltrat inflammatoire des glandes salivaires dans le SGS (3).

Les lymphocytes T CD4 sont prédominant aussi bien au niveau d'un SGS primitif que secondaire (91, 132), qu'au niveau d'autres sialadénites (sarcoïdose, lithiase...) (3, 35). Le rapport CD4/CD8 est supérieur à 1 et est augmenté par rapport à celui de sujets normaux aussi bien au niveau du sang circulant qu'au niveau des glandes salivaires accessoires (3, 72, 198). Il semblerait qu'une proportion importante de lymphocytes B au niveau des foci plaiderait plutôt en faveur d'un stade initial ou moins évolutif de la maladie. La prépondérance de lymphocytes T CD8 serait en faveur de la phase résolutive de la maladie (35). Pour le SGS primitif, la diminution du taux de lymphocytes T CD8 ne peut être attribuée à la présence d'anticorps anti-lymphocyte comme cela est le cas chez les patients avec un lupus érythémateux disséminé (72).

Le ratio du nombre des lymphocytes T CD8- « initiés » (CD45RA-, CD45RO+) sur celui des lymphocytes « naifs » (CD45RA+, CD45RO-)

semble plus élevé au niveau des foci par rapport à celui retrouvé au niveau des zones où l'infiltrat inflammatoire est diffus. Ceci met en évidence la prépondérance des cellules CD4 « activées » au niveau des foci dans le SGS, la maturation des lymphocytes CD4 se faisant des lymphocytes « naïfs » vers les lymphocytes « activés » (132).

Il semble exister une expression sélective des gènes de la famille  $V\beta$  par les cellules T de l'infiltrat inflammatoire des glandes salivaires des patients atteints de SGS primitif (178), avec présence d'une restriction du répertoire des chaînes  $V\alpha$  du récepteur des cellules T (180).

Certains lymphocytes B arborent la molécule CD5 au niveau de leur surface membranaire, marqueur qui était initialement supposé être l'appanage des lymphocytes T (210). Chez le sujet normal, les 20 à 30% des lymphocytes B circulants qui détiennent ce marqueur sont difficiles à détecter car la densité de la molécule CD5 est 5 à 10 fois plus faible sur la membrane d'un lymphocyte B que sur celle d'un lymphocyte T. Les lymphocytes B ne représentent qu'une minorité de cellules mononuclées qui infiltrent les glandes salivaires. Au moins 10% de ces lymphocytes B possèdent l'anticorps CD5. Les lymphocytes B-CD5+ constitue une lignée autonome. Ils représentent environ 25% de la population cellulaire des foci de taille importante et sont quasiment absents des foci de petite taille lors d'un SGS (3). Il semblerait que les lymphocytes B-CD5+ prolifèrent plus volontiers que les lymphocytes B non CD5. Au cours du SGS, la fréquence des lymphomes malins non hodgkiniens est 44 fois plus grande dans la population malade ayant un fort taux de lymphocytes B-CD5+ (210). Les lymphocytes B participant à l'infiltration des glandes salivaires peuvent faire l'objet de réarrangements des gènes

des chaînes lourdes et des chaînes légères des immunoglobulines. Le taux des lymphocytes B-CD5+ est plus important chez les patients atteints de SGS produisant un pic monoclonal d'immunoglobulines (210). Ces lymphocytes B-CD5 sont donc capable de proliférer, possèdent une différenciation orientée et une régulation autonome.

Dans les glandes salivaires de patients normaux, les plasmocytes présents sont en majorité des plasmocytes à IgA (198).

Des études ont montré la présence de plasmocytes à IgG et IgM (20, 57, 91, 183) associés à un nombre augmenté de plasmocytes à IgA (20, 73) lors d'un SGS primitif ou secondaire.

Les cellules NK détectées par l'anticorps CD57 sont souvent raréfiées au niveau de l'infiltrat inflammatoire de la glande salivaire lors d'un SGS.

L'apparition d'un pseudolymphome se caractérise par la survenue d'une population cellulaire polymorphe comportant une majorité de cellules B polyclonales (lymphocytes et plasmocytes). L'apparition d'un lymphome B se caractérise par l'apparition d'une « pullulation » monoclonale de cellules tumorales presque toujours de phénotype B (20, 35, 72, 76).

### 3.3.4. DIAGNOSTICS HISTOLOGIQUES DIFFERENTIELS.

#### *3.3.4.1. LESIONS HISTOPATHOLOGIQUES DES GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES OBSERVEES LORS DE LA SENESCENCE.*

Une atrophie acineuse, une dilatation canalaire ainsi qu'une hyperplasie ou transformation canalaire sont fréquemment observées avec une tendance à l'augmentation en fonction de l'âge, affectant les femmes plus précocement que les hommes. Il existe avec l'âge une réduction progressive, proportionnelle, du volume des acini avec augmentation correspondante des canaux et du tissu fibreux (167).

Chez le sujet âgé, les lobules sont considérablement atrophiés, plus ou moins infiltrés d'adipocytes, séparés les uns des autres par un abondant tissu adipeux. Il survient une sclérose engainant d'abord les canaux extralobulaires puis intralobulaires. Celle-ci entraîne des modifications de calibre des canaux avec présence d'ectasies et de sténoses donnant aux canaux un aspect monoliforme. La sécrétion est fortement perturbée. Il existe une distension des lumières acinaires ainsi qu'une raréfaction des grains sécrétoires dans les cellules (39). Une infiltration légère à modérée est d'observation courante chez le sujet âgé mais généralement, celle-ci est diffuse sans agrégat cellulaire de plus de 50 éléments (39, 56, 167).

#### *3.3.4.2. LESIONS HISTOPATHOLOGIQUES DES GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES OBSERVEES AU COURS DE L'AMYLOSE.*

La biopsie de glandes salivaires accessoires labiales s'avère fiable pour détecter l'amylose. Celle-ci est caractérisée par des dépôts

éosinophiles anhistes sur la coloration Hématéine-Eosine-Safran. Ces dépôts possèdent des caractères tinctoriaux spécifiques : dichroïsme rouge/vert en lumière polarisée après coloration par le Rouge Congo, métachromasie rouge après coloration par le Cristal Violet. Il existe une fluorescence vert/jaune en lumière ultraviolette après imprégnation par la Thioflavine T non spécifique mais très sensible.

Les dépôts sont retrouvés constamment autour de la basale des canaux inter et intralobulaires en anneau plus ou moins épais. Dans 90% des cas, ils intéressent aussi la basale des acini. Les localisations périvasculaires (50%) ou interstitielles (38%) sont moins fréquentes.

Ces dépôts retentissent sur les canaux qui peuvent devenir ectasiques, parfois revêtus d'un épithélium aplati. Il peut exister une raréfaction acinaire pouvant aller jusqu'à leur disparition (34, 86).

#### *3.3.4.3. LESIONS HISTOPATHOLOGIQUES DES GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES OBSERVEES AU COURS DE LA SARCOIDOSE.*

La biopsie des glandes salivaires accessoires, utilisée conjointement aux données cliniques, radiologiques et biologiques peut apporter un argument diagnostique décisif.

Elle peut révéler la présence de follicules épithélio-gigantocellulaires sans nécrose caséuse. Les cellules géantes de type Langhans contiennent parfois des corps cristallins astéroïdes ou des calcifications (89, 113).

**3.3.4.4. LESIONS HISTOPATHOLOGIQUES DES  
GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES  
OBSERVEES AU COURS D'UNE GVH (maladie  
de réaction du greffon contre l'hôte ).**

Lors d'une maladie de rejet du greffon contre l'hôte, il existe un infiltrat de cellules mononuclées aussi bien au niveau de l'épithélium malpighien non kératinisé de surface qu'au niveau de l'interstitium des glandes salivaires accessoires. De nombreux éléments inflammatoires sont en exocytose au niveau de l'épithélium des canaux excréteurs. Certaines cellules épithéliales canalaire sont nécrosées. On observe une fibrose souvent assez marquée, parfois associée à une dégénérescence myxoïde interstitielle. Ces lésions sont assez similaires à celles retrouvées lors d'une sclérodermie, d'une cirrhose biliaire primitive et d'un SGS (9, 145, 162).

**3.3.4.5. LESIONS HISTOPATHOLOGIQUES  
OBSERVEES AU COURS D'UNE INFECTION  
PAR LE VIRUS HIV.**

Le virus de l'immunodéficience humaine 1 (HIV1) a un tropisme salivaire. Il a été mis en évidence au niveau des glandes salivaires (208) et longtemps incriminé comme agent étiologique possible d'un SGS. Ce virus provoque au niveau des glandes salivaires accessoires des lésions assez similaires à celles retrouvées dans le SGS (29, 85, 92, 165, 181, 193, 208) en ce qui concerne l'infiltrat inflammatoire. Il est maintenant considéré comme un pseudo-SGS car l'infiltrat lymphoïde des glandes salivaires accessoires, souvent important, ( grade 3 et 4 de Chisholm) est constitué par une majorité de lymphocytes T CD8, contrairement à celui du SGS. Le ratio CD4/CD8 au niveau de l'infiltrat inflammatoire des glandes salivaires accessoires est voisin de 0.5 dans l'infection par HIV

alors qu'il est supérieur à 2 dans le SGS (92, 165, 186). De plus, il n'est pas retrouvé de lésions épithéliales (29, 165). Les marqueurs sérologiques habituellement présents lors d'un SGS (facteurs rhumatoïdes, facteurs antinucléaires, anticorps anti-SSA et SSB) sont absents (MOR). L'atteinte des glandes salivaires chez les patients atteints par l'HIV semble liée à la présence de HLA-DR5 (92, 186).

**Tableau 4 : diagnostic différentiel du SGS (92).**

	<b>SGS</b>	<b>Maladie du greffon contre l'hôte</b>	<b>Sialadénite lymphocytaire au cours de l'infection par HIV</b>
manifestations extraglandulaires	peu fréquentes peuvent être pulmonaire, gastrointestinale, rénale, neurologique	prédominantes cutanée, pulmonaire, gastrointestinale	prédominantes pulmonaire, neurologique, gastrointestinale
phénotype lymphocytaire	CD4	CD8	CD8
autoanticorps	fréquence élevée Facteurs rhumatoïdes FAN Anti-Ro/SSA Anti-La/SSB	absent	faible fréquence de facteurs rhumatoïdes FAN absence de SSA et SSB
association HLA	B8, DR2, DR3, DR4	absente	DR5

*3.3.4.6.LESIONS POSTRADIOTHERAPIQUES,  
LITHIASES SALIVAIRES...*

3.3.4.6.1.La sialolithiase.

Elle est exceptionnelle au niveau des glandes salivaires accessoires. Il existe souvent des dilatations importantes des canaux excréteurs, essentiellement des gros canaux collecteurs. Le revêtement canalaire est souvent en métaplasie malpighienne. La lumière canalaire contient des exsudats inflammatoires. Le parenchyme sécréteur est habituellement très altéré, dissocié par des éléments inflammatoires et est remplacé par un tissu scléro adipeux (113).

3.3.4.6.2.Les lésions post radiothérapie.

Elles sont dose-dépendantes. A la suite d'irradiations importantes et répétées, sont observés d'intenses altérations avec nécrose focale des lobules glandulaires, oedème interstitiel, infiltration leucocytaire, altération fibrinoïde des parois vasculaires. Après quelques semaines, ces lésions de radionécrose laisseront la place à une fibrose cicatricielle avec atrophie glandulaire et acini en transformation canalaire.

Lorsque l'irradiation est moins importante, les lésions sont nettement plus discrètes, on peut observer tout au plus de rares foyers de cytolysse intralobulaire ainsi qu'une discrète réaction inflammatoire interstitielle (38, 113, 162).

Des lésions histopathologiques semblables celles rencontrées au cours du SGS sont également observées chez des patients sous neuroleptiques (38).

### 3.4. RAPPELS SUR LES MOLECULES D'ADHESION.

L'adhésion des cellules entre elles et à la matrice extracellulaire est une condition indispensable à l'organisation et au fonctionnement de l'ensemble des tissus de l'organisme. Cette adhésion repose en partie sur l'expression de glycoprotéines membranaires permettant une adhésion sélective entre deux cellules voisines ou entre une cellule et la matrice extracellulaire.

L'ensemble de ces protéines spécialisées est regroupé sous le terme de « protéines d'adhésion ». La sélectivité ou la spécificité d'une protéine d'adhésion donnée repose sur sa capacité d'interagir avec un nombre limité de molécules appelées ligands.

Une propriété fondamentale des molécules d'adhésion réside dans leur capacité à mettre en relation le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire. La reconnaissance d'un ligand extracellulaire par une molécule d'adhésion entraîne la production d'informations destinées au reste de la cellule, susceptibles de modifier la structure ou la fonction de cette dernière (166).

#### 3.4.1.LES DIFFERENTES FAMILLES DE MOLECULES D'ADHESION.

Plusieurs familles biochimiques sont décrites, dont les quatre principales sont les cadhérines, les intégrines, la superfamille des immunoglobulines et les sélectines (65).

### 3.4.1.1. LES CADHÉRINES.

Les cadhérines sont des molécules d'adhésion cellulaire présentes sur la plupart des cellules (64).

Elles jouent un rôle essentiel, complémentaire de celui des jonctions spécialisées, dans l'adhésion calcium dépendante qui implique une forte association de ces molécules au cytosquelette, en particulier aux filaments d'actine. Cette famille comprend plusieurs molécules (65) :

- la E-cadhérine ou L-CAM (liver-cell adhesion molecule) présente dans la plupart des tissus épithéliaux.
- la N-cadhérine caractéristique du tissu nerveux, du muscle et du cristallin.
- la P-cadhérine, retrouvée au niveau du placenta, de l'épiderme, du mésothélium.
- la M-cadhérine caractéristique du tissu musculaire.
- et d'autres molécules.

### 3.4.1.2. LES INTÉGRINES.

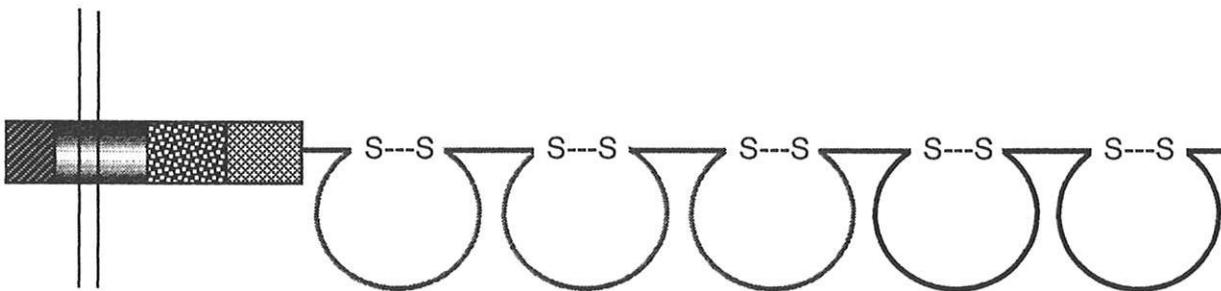
Les premières intégrines connues ont été des récepteurs cellulaires pour des protéines de la matrice extracellulaire, comme la fibronectine et la laminine. Toutes les intégrines ont la même structure de base. Elles sont constituées d'une chaîne  $\alpha$  et d'une chaîne  $\beta$ . Les intégrines sont réparties en plusieurs sous familles définies à partir de la nature de la chaîne  $\beta$  (64). La sous famille  $\beta 2$  qui nous intéresse plus particulièrement est constituée par des intégrines spécialisées dans l'adhésion intercellulaire et exprimées uniquement par des leucocytes (166). Chaque intégrine est capable de se lier avec un nombre limité de ligands. La  $\beta 2$  intégrine LFA-1 a comme ligand ICAM-1 et ICAM-2

(188). Les intégrines ont une distribution très localisée sur la membrane plasmique. Leur adhésion dépend d'un cation, essentiellement le magnésium (65).

### 3.4.1.3. LA SUPERFAMILLE DES IMMUNOGLOBULINES.

Ces molécules possèdent toutes dans leur région extracellulaire au moins un domaine analogue à celui des immunoglobulines (65).

**Schéma 5 : Prototype des molécules d'adhésion de la superfamille des immunoglobulines (NCAM).**



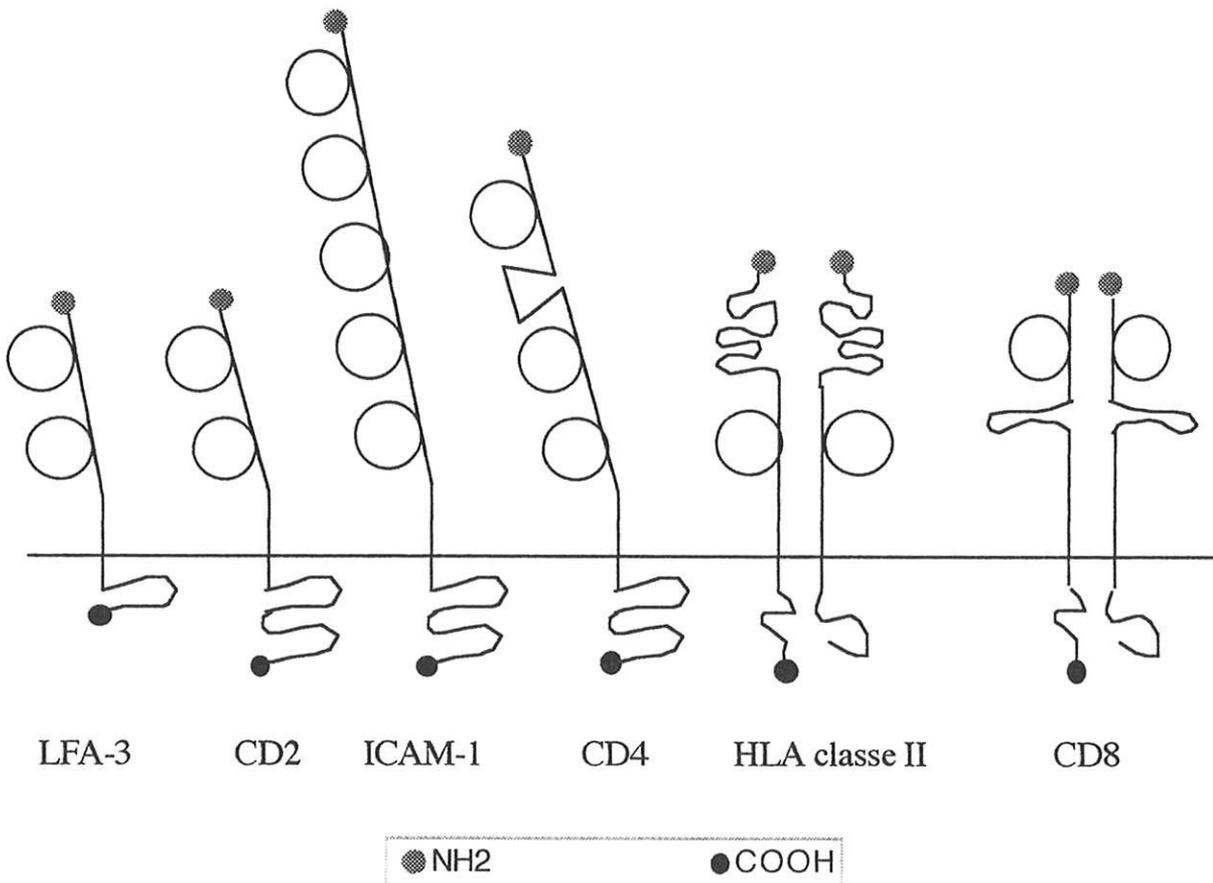
Elles exercent des fonctions très diversifiées, dont le point commun est la reconnaissance d'un ligand extracellulaire. Un certain nombre d'entre elles ne sont pas des protéines d'adhésion au sens strict du terme. Les immunoglobulines, le récepteur des lymphocytes T pour l'antigène, les molécules HLA de classe I et II, la  $\beta 2$  microglobuline, certains récepteurs hormonaux appartiennent à la superfamille des immunoglobulines. Il en est de même de CD4 et CD8 à la surface des lymphocytes T, de LFA-3 et CD2. Plusieurs protéines membranaires des cellules endothéliales impliquées dans l'adhésion entre endothélium et

leucocytes, à l'état normal ou en situation inflammatoire sont aussi des protéines de la superfamille des immunoglobulines.

**Tableau 5 : quelques protéines d'adhésion de la superfamille des immunoglobulines (166).**

	Nom	Distribution	Ligand
Protéines Endothéliales	ICAM-1 (CD54)	Endothélium	LFA-1, p150, 95
	ICAM-2	Endothélium	LFA-1
Protéines Leucocytaires	CD2	Lymphocytes T	LFA-3
	CD4	Lymphocytes T	HLA classe II
	CD8	Lymphocytes T	HLA classe I
	LFA-3 (CD58)	Leucocytes, endothélium	CD2

**Schéma 6 : Molécules d'adhésion de la superfamille des immunoglobulines.**



L'adhésion intercellulaire est indépendante du calcium.

#### 3.4.1.4. LES SELECTINES.

Ces molécules se caractérisent par trois régions extracellulaires typiques : un domaine de type lectine reconnaissant des structures sucrées complexes, un domaine analogue à un élément de « l'épidermal growth factor » (EGF), et un troisième retrouvé dans certaines protéines contrôlant le complément (65). Trois molécules de cette classe sont actuellement connues :

- le L-sélectine ou LECAM-1.
- la E-sélectine ou LECAM-2.
- la P-sélectine ou LECAM-3.

Ce sont des molécules calcium dépendantes exprimées par différentes cellules sanguines et endothéliales. L'adhésion cellule circulante-cellule endothéliale liée aux sélectines nécessite l'activation leucocytaire, elle est précoce et brève. Elle intervient notamment durant le processus inflammatoire (64).

#### 3.4.2. LES MOLECULES D'ADHESION LIEES AUX LYMPHOCYTES T.

Les systèmes d'adhésion des lymphocytes T à leurs cibles, aux cellules présentant l'antigène ou aux lymphocytes B sont multiples. Le premier est spécifique de l'antigène, il s'agit du récepteur T des lymphocytes T, les autres sont non spécifiques, appartenant essentiellement à la superfamille des immunoglobulines et à la famille des intégrines (66, 84).

Quatre récepteurs principaux impliqués dans l'adhésion des lymphocytes T ont été reconnus. Ils sont résumés dans le tableau suivant N°6 :

Tableau 6 : les molécules d'adhésion des lymphocytes T (66).

Dénomination	Expression cellulaire	fonction	Ligand
LFA-1 (CD11a)	Leucocytes	Adhésion	ICAM-1
CD2	T (NK)	Adhésion, activation T	LFA-3
CD4	T (monocyte, cellule dendritique, système nerveux)	Adhésion, régulation négative?	Molécules HLA de classe II
CD8	T (+/- NK)	Adhésion, régulation négative?	Molécules HLA de classe I

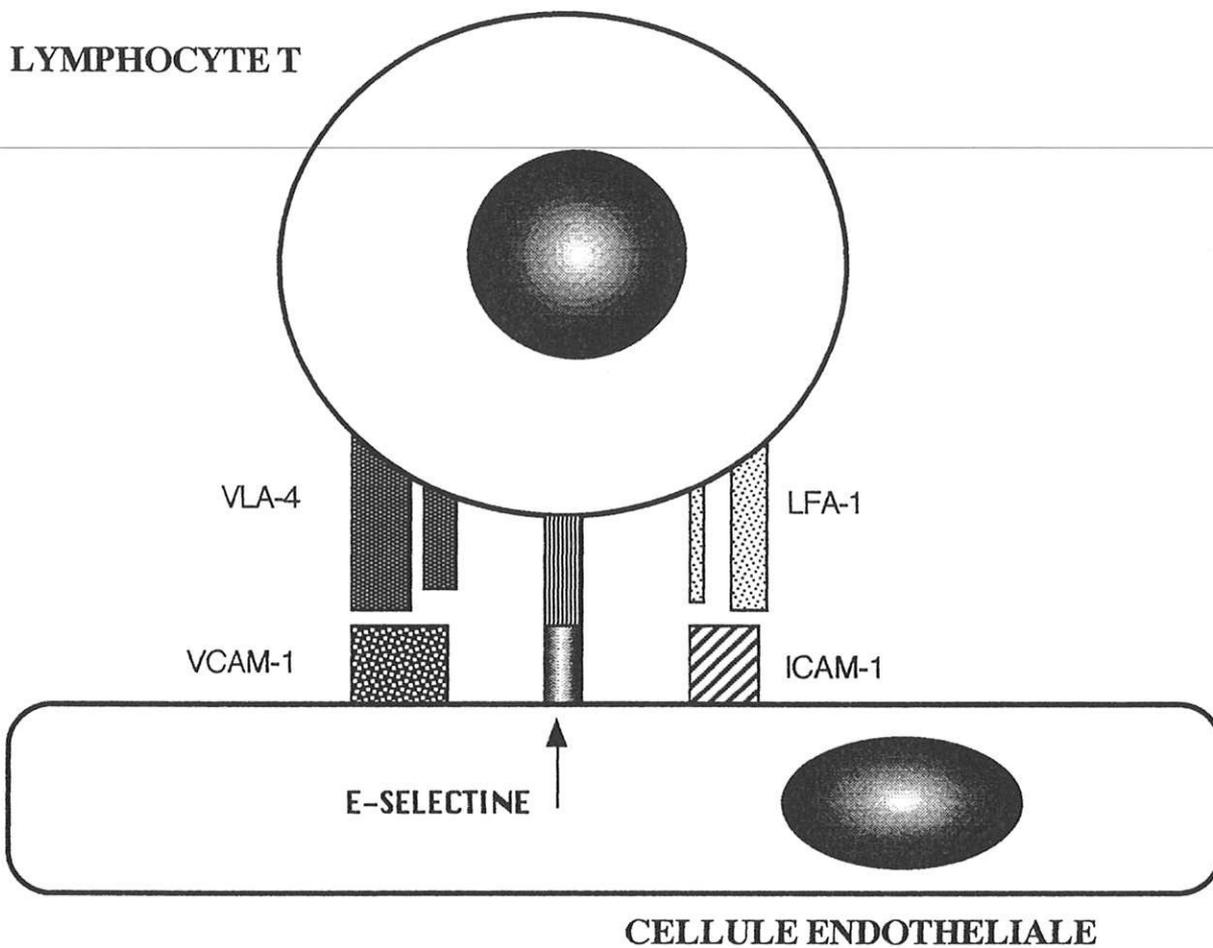
### 3.4.3.ROLE DES MOLECULES D'ADHESION AU COURS DU PROCESSUS INFLAMMATOIRE ET IMMUNITAIRE.

Les protéines d'adhésion jouent des rôles clés au niveau de plusieurs phases de la réaction inflammatoire et immunitaire :

- au moment du recrutement des leucocytes sanguins au niveau du foyer inflammatoire ;
- au moment de l'induction de la réponse immunitaire par la présentation de l'antigène aux lymphocytes T ;
- au moment de la reconnaissance et de la lyse des cellules cibles par les lymphocytes cytotoxiques (84, 166).

Le recrutement des leucocytes au niveau d'un foyer inflammatoire repose d'abord sur l'interaction entre les leucocytes circulants et les cellules endothéliales des vaisseaux au voisinage du foyer inflammatoire. Cette étape permet ensuite la diapédèse et la migration des leucocytes vers le foyer inflammatoire. L'interaction entre leucocytes et cellules endothéliales est basée sur l'expression coordonnée de couples de protéines d'adhésion complémentaires. Cette interaction est résumée dans le schéma N°7.

**Schéma 7 : mécanismes moléculaires de l'adhésion des lymphocytes aux cellules endothéliales.**



La reconnaissance de l'antigène est fondée sur l'interaction spécifique entre le récepteur membranaire du lymphocyte T et l'antigène correspondant, à condition que celui-ci soit présenté en association avec une molécule HLA de classe I ou II. Cette liaison spécifique est insuffisante à elle seule pour induire une réponse biologique.

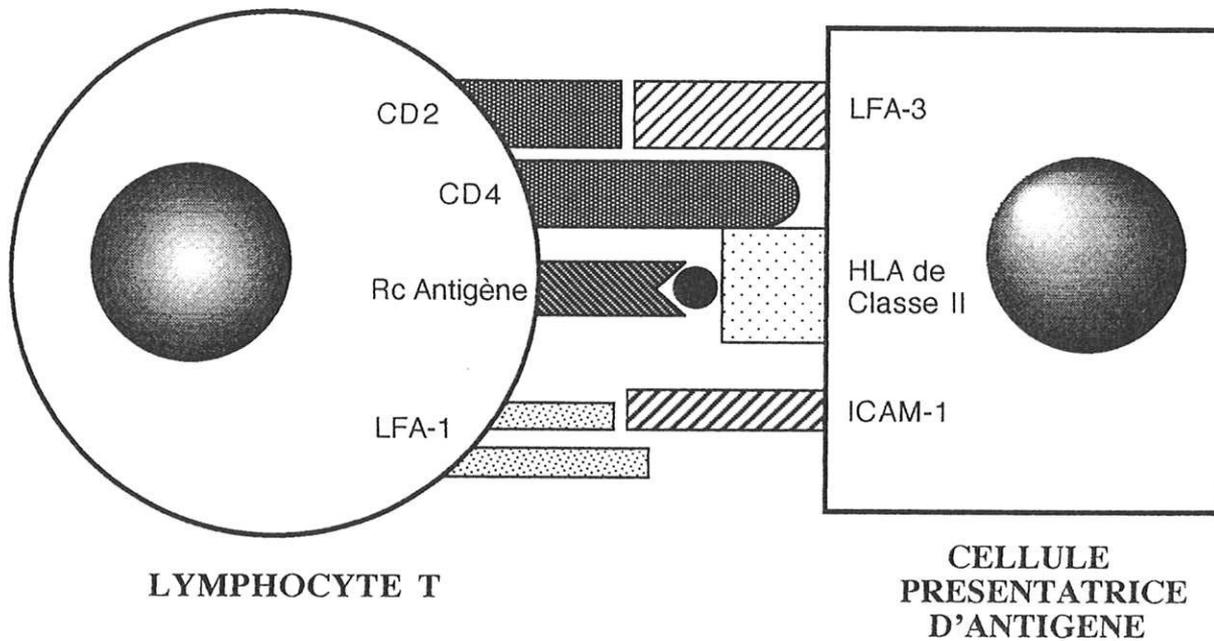
L'interaction entre le lymphocyte T et la cellule porteuse de l'antigène doit être renforcée par des interactions entre protéines d'adhésion complémentaires.

Les principaux couples de molécules d'adhésion mis en jeu sont (188) :

- CD2 et LFA-3 ;
- CD3 et molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (HLA A,B,C) ou de classe II (HLA DR, DQ DP) (66) et antigène ;
- CD4 et molécules HLA de classe II ;
- CD8 et molécules HLA de classe I ;
- LFA-1 et ICAM-1 ou ICAM-2.

Ceci est illustré par le schéma suivant :

**Schéma 8 : mécanisme d'adhésion entre lymphocyte T et cellule présentatrice d'antigène.**



Le mécanisme est identique au début de la réponse immunitaire, lorsqu'un lymphocyte T encore non stimulé reconnaît l'antigène à la surface d'une cellule spécialisée, monocyte ou macrophage, ou à sa phase finale, lorsqu'un lymphocyte T cytotoxique reconnaît l'antigène sur la cellule anormale qui deviendra sa cible.

Ces molécules d'adhésion ne jouent pas seulement un rôle mécanique ; elles transmettent aussi aux cellules qui les portent, un signal d'activation très puissant et parfois des signaux de désactivation (18). Par exemple, CD2 est un récepteur d'activation des lymphocytes T. L'interaction CD2-LFA-3 semble amplifier ou induire l'activation des lymphocytes T. La fixation d'anticorps spécifiques sur CD4 peut provoquer l'inhibition de l'activation non spécifique de lymphocytes T. Il se pourrait que l'interaction CD4-molécule HLA de classe II soit inhibitrice de l'état d'activation du lymphocyte T (66).

Dans l'inflammation chronique, l'expression des molécules d'adhésion par les lymphocytes T, B, l'endothélium, l'épithélium n'a pas seulement une influence sur l'attraction des lymphocytes T vers le site inflammatoire mais semble aussi amplifier la réponse inflammatoire, par le biais des régulations des différentes interactions cellulaires.

#### 3.4.4. MOLECULES D'ADHESION ET SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN.

Chez les sujets normaux, au niveau des glandes salivaires accessoires, ICAM-1 est exprimé seulement par les macrophages et l'endothélium vasculaire. Il n'est pas exprimé par épithélium acinaire et tubulaire. HLA-DR, molécule du système d'histocompatibilité de classe II n'est pas exprimée par les cellules épithéliales acineuses et canalaire. Celles-ci expriment les molécules HLA de classe I.

Chez les patients porteurs d'un SGS, il existe une expression aberrante des molécules HLA de classe II par l'endothélium, par l'épithélium acinaire et canalaire (35, 91) ainsi qu'une densité de

molécules HLA de classe I (27) anormalement élevée à la surface des structures épithéliales. Ceci semble relater le potentiel acquis par la cellule épithéliale et endothéliale à présenter l'antigène aux lymphocytes T. De même, ICAM-1 est exprimé par les cellules épithéliales acinaires et canalaire à proximité de l'infiltrat inflammatoire (11, 161). On retrouve aussi une extension limitée à l'épithélium acinaire attendant aux sites d'intense inflammation, de l'expression de LFA-3 (27, 161). De même un certain nombre de cytokines sont exprimées par l'épithélium glandulaire et canalaire. Les récepteurs à l'interleukine 2 (IL2) sont exprimés au niveau de l'infiltrat inflammatoire mais aussi au niveau des cellules épithéliales (43) dans le SGS primitif comme secondaire. Le récepteur à IL2 est considéré comme un marqueur cellulaire d'activité au cours du processus immunitaire et inflammatoire (176). Selon Fox (69, 75) l'interféron- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) pourrait induire l'expression des molécules HLA-DR et de ICAM-1 à la surface des cellules épithéliales acinaires et tubulaires des glandes salivaires accessoires et initialiser le processus immunitaire. Seulement, INF- $\gamma$  exerce aussi une régulation négative sur l'activation induite par IL2 et IL4 (176). INF- $\gamma$  et IL2 sont sécrétés notamment par les lymphocytes T activés. Il semble donc que la présence de l'INF- $\gamma$  au sein des lésions inflammatoires soit très controversée et mérite des clarifications (176).

#### 3.4.5. MOLECULES D'ADHESION ET AFFECTIONS VIRALES.

Une infection virale entraîne la production de lymphokines. Par cet intermédiaire, elle peut produire l'expression d'antigènes de surface cellulaire, notamment les antigènes de surface HLA de classe I et II et des molécules d'adhésion comme ICAM-1.

Certaines protéines d'adhésion pourraient être détournées de leurs fonctions normales pour servir de récepteurs à des agents pathogènes, en particulier viraux. L'exemple le mieux connu est celui de la protéine CD4, site de fixation pour le virus de l'immunodéficience humaine (HIV) (66). De même ICAM-1 servirait de récepteur cellulaire à certains rhinovirus (188).

Il apparaît donc intéressant d'étudier l'expression des différentes molécules d'adhésion des lymphocytes T au niveau des glandes salivaires accessoires lors d'une infection par le virus de l'hépatite C, virus récemment incriminé dans la genèse d'une sialadénite lymphocytaire nodulaire (Haddad et coll. 87).

## 4. MATERIEL ET METHODES.

### 4.1. CRITERES D'INCLUSION.

#### 4.1.1. POUR TOUS LES PATIENTS.

Il s'agit d'un travail rétrospectif réalisé à partir de dossiers de patients atteints d'un syndrome de Gougerot-Sjögren bien documenté selon les nouveaux critères européens publiés par Vitali et coll. en 1993 (200).

La xérophtalmie est recherchée par :

- la réponse au questionnaire proposé par Vitali et Coll. (200).
- un test de Schirmer et/ou un test au rose Bengale et/ou un « Breack-up time » ou temps de rupture des larmes, test très rarement effectué.

la xérostomie est recherchée par :

- la réponse à l'interrogatoire établi dans les critères proposés par la Communauté Européenne (200).
- le grade de Chisholm (3 2) donné par l'analyse de la biopsie des glandes salivaires accessoires.
- au moins un des examens suivants :
  - \* débit salivaire non stimulé et/ou test au sucre.
  - \* scintigraphie des glandes salivaires.

les anomalies immunologiques recherchées sont :

- les facteurs rhumatoïdes.
- les facteurs antinucléaires (FAN).
- les anticorps anti-SSA et anti-SSB.

#### 4.1.2.PATIENTS PORTEURS D'UNE HEPATITE C.

Ces patients sont retenus selon les critères suivants :

- \* arguments épidémiologiques compatibles.
- \* présence d'une cytolyse hépatique chronique.
- \* tests sérologiques de dépistage, et de confirmation de

deuxième et de troisième générations, positifs :

- technique ELISA. Si un test de dépistage est positif à deux reprises, un test dit « de confirmation » est pratiqué.

- tests de confirmation (Riba2, Riba3, Orthodiagnostic system\*, tests Abbott\* à double bille, Matrix Abbott\*, Déciscan, Sanofi diagnostic\*, Pasteur\*).

- recherche qualitative d'ARN viral par amplification génique ou « nested PCR ».

- \* ponction biopsie hépatique par voie transpariétale ou transjugulaire.

Ces patients pouvaient présenter ou non un SGS.

#### 4.1.3.SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN PRIMITIF.

Les patients n'ayant pas de connectivite connue, n'ayant pas d'hépatite C et répondant aux critères diagnostiques proposés par Vitali et Coll. (200) sont classés en SGS primitif.

#### 4.1.4.SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN SECONDAIRE.

Sont considérés comme ayant un SGS secondaire, les patients répondant aux critères diagnostiques de Vitali et atteints d'une des affections suivantes : polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, connective mixte de Sharp, cirrhose biliaire primitive.

#### 4.1.5.CRITERES DE NON INCLUSION.

Les critères de non inclusion retenus pour la série des patients porteurs d'une hépatite C chronique sont :

- la présence d'une autre cause de cytolyse chronique
- la présence d'une hépatite autoimmune
- la présence d'une cirrhose biliaire primitive, d'une hépatite granulomateuse.

Pour tous les patients, ont été retenus comme critères de non inclusion la présence :

- d'une infection due au HIV
- d'une réaction de rejet du greffon contre l'hôte
- d'un lymphome
- d'une sarcoïdose

- d'une amylose
- d'une lithiase salivaire.

Ont été exclus bien entendu les cas où les dossiers étaient incomplets ainsi que les cas où la biopsie des glandes salivaires accessoires avait été effectuée en dehors du service d'Anatomie Pathologique de Monsieur le Professeur Catanzano du CHRU Dupuytren.

#### 4.2. LES PATIENTS.

Les patients de cette étude ont été suivis dans les services de Médecine Interne A de Monsieur le Professeur Liozon et de Madame le Professeur Vidal, dans le service de Rhumatologie de Monsieur le Professeur Trèves du C.H.R.U. Dupuytren de Limoges de fin 1989 à début février 1996.

Un groupe témoin a été réuni. Il comprend des patients ne présentant pas d'hépatite C ni de SGS ainsi que des patients porteurs d'une hépatite C sans SGS.

#### 4.3. LE MATERIEL : LA BIOPSIE DE GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES.

La biopsie des glandes salivaires principales n'est plus guère pratiquée en raison de ses trop nombreux risques. La biopsie de la glande sublinguale sur son versant antérolatéral semble cependant être reconsidérée parce que cette technique permet de prélever un volume important de tissu glandulaire sans risque opératoire ni séquelles esthétiques ou salivaires (2).

Dans notre étude, les biopsies sont des biopsies de glandes salivaires accessoires labiales. Elles ont été effectuées soit dans le service

d'Odontologie du Docteur Collineau à l'Hôpital Rebeyrol, soit dans le service de Stomatologie du Docteur Dufetelle au CHRU Dupuytren. Elles ont été prélevées selon la technique préconisée par Daniels (48) qui consiste en une excision dirigée de plusieurs glandes salivaires labiales (3 à 5) après une petite incision horizontale au niveau de la muqueuse labiale éversée. Ces biopsies sont alors fixées par le liquide de Bouin. Dans vingt cas, une partie des biopsies a été congelée dans l'isopentane refroidi dans l'azote liquide puis conservée à -80°C jusqu'à utilisation.

#### 4.4. METHODES.

##### 4.4.1.HISTOPATHOLOGIE.

###### 4.4.1.1.TECHNIQUE STANDARD EN PARAFFINE.

###### 4.4.1.1.1.Préparation des lames :

- Coupes en paraffine : après fixation, les prélèvements sont inclus en paraffine après déshydratation dans un appareil automatique (Shandon).

Les coupes sont réalisées au microtome 2035 Jung Biocut réglé à 5  $\mu$ . Les lames sont ensuite mises à l'étuve une nuit à 45°C.

- Coloration standard par Hématéine-Eosine-Safran (HES).

## 4.4.1.1.2. Etude morphologique.

Une fiche a été remplie pour chaque cas, comportant différents paramètres morphologiques : inflammation, fibrose, régression acinaire, involution adipeuse, ectasie canalaire, exocytose inflammatoire, dépôt, prolifération myoépithéliale. Pour chaque cas, tous les niveaux de coupes ont été examinés une première fois. Le niveau de coupe comportant les lésions les plus significatives a été sélectionné.

Lors d'une seconde lecture, ont été analysés successivement :

L'intertistium :

*l'infiltrat inflammatoire* a été précisé selon sa topographie (intralobulaire, péricanalaire, périvasculaire), son caractère nodulaire ou diffus, son « focus score » ainsi que selon sa composition cellulaire (lymphocytes, plasmocytes, histiocytes). Un comptage des différentes populations cellulaires a été effectué à l'aide d'un compteur manuel. Ce comptage a été effectué sur 100 éléments inflammatoires. Le résultat est donné en pourcentage. Lorsque le nombre d'éléments inflammatoires est trop modéré, il n'est précisé que le type cellulaire prédominant. L'infiltrat inflammatoire a été de plus estimé semi quantitativement selon le grading de Chisholm et Masson (32) proposé en 1968.

Grade	Lymphocytes par 4 mm <sup>2</sup> de glandes salivaires
0	Absent
1	Infiltrat léger
2	infiltrat modéré ou inférieur à un focus
3	Un focus
4	Plus d'un focus

Un focus étant un agrégat de plus de 50 éléments lymphocytaires et histiocytaires.

Planche N°1

Photo 1 : Infiltrat Inflammatoire Péricanalaire-Exocytose

(HES, X 400)

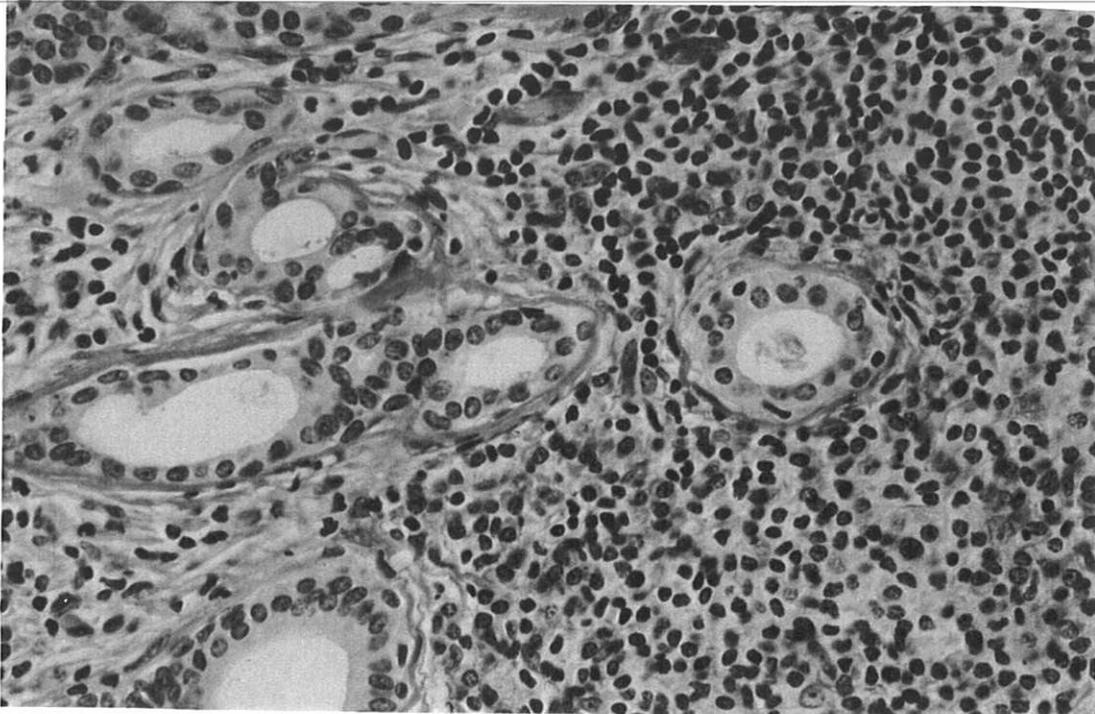


Photo 2 : Infiltrat Inflammatoire Péricanalaire

(HES, X400)

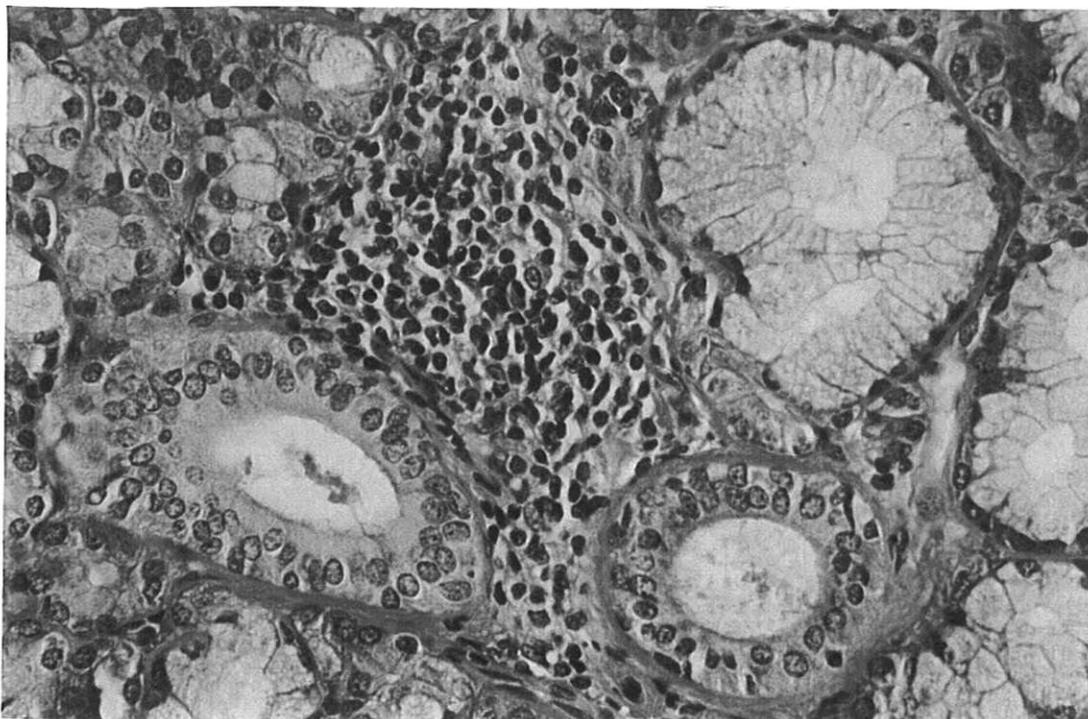
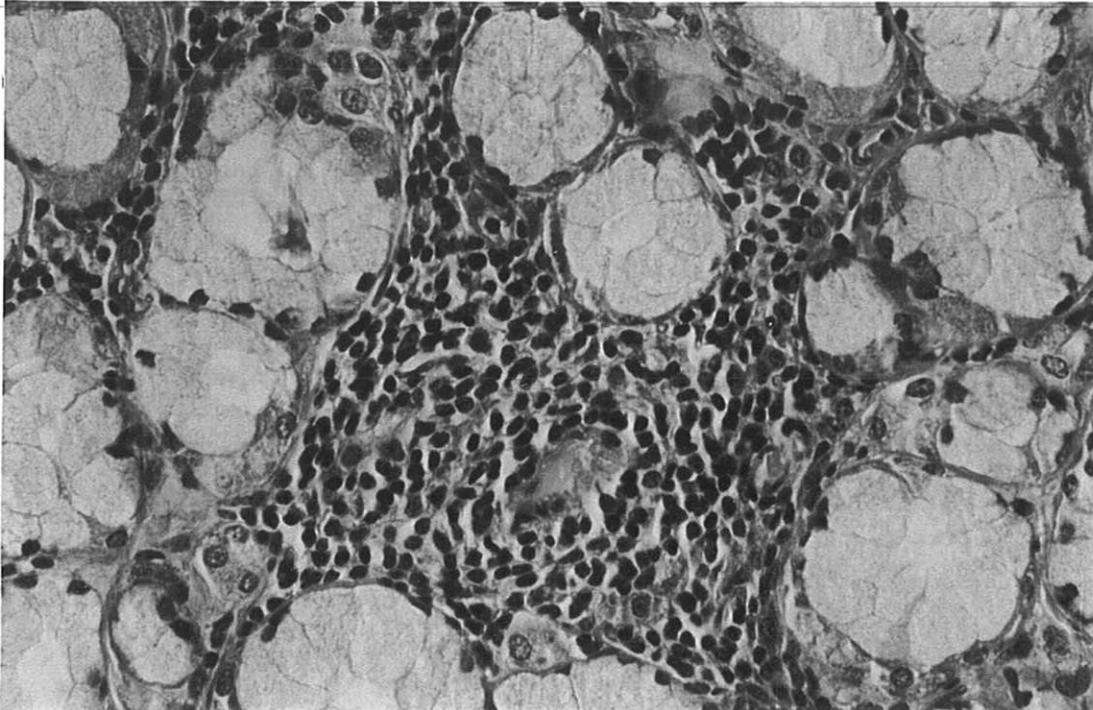


Planche N°2

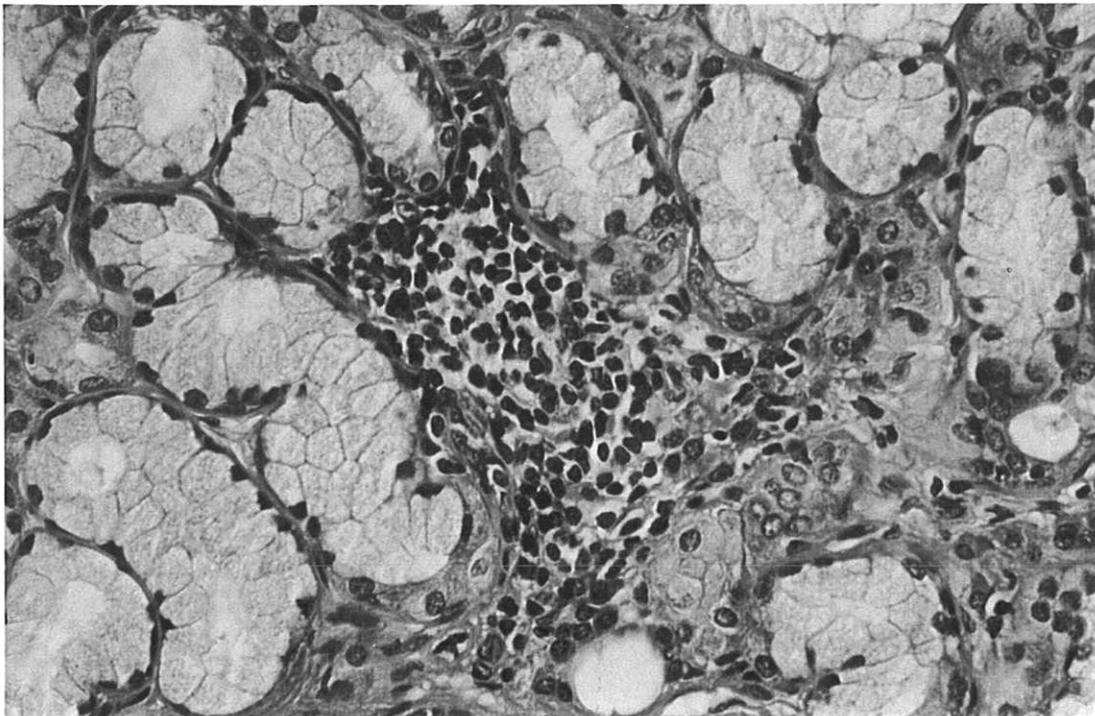
**Photo 3 : Infiltrat Inflammatoire Périvasculaire**

(HES, X400)



**Photo 4 : Infiltrat Inflammatoire Intralobulaire**

(HES, X400)



*la fibrose collagène* est analysée selon sa topographie (péricanalaire, périvasculaire, intralobulaire) et son intensité. Un grading semi quantitatif a été effectué différenciant :

degré 0	fibrose absente
degré 1	fibrose légère exclusivement péricanalaire et/ou périvasculaire
degré 2	fibrose modérée, péricanalaire s'étendant à quelques septa interacinaires.
degré 3	fibrose sévère, péricanalaire, périvasculaire et intralobulaire, parfois mutilante
degré 4	fibrose sévère et étendue en surface

*les dépôts éventuels* et leurs types ont été recherchés.

*l'involution adipeuse* éventuelle a été précisée. Celle-ci n'est pas toujours d'évaluation facile. En raison de la présence physiologique d'adipocytes dans les glandes salivaires, seuls les adipocytes infiltrant le lobule glandulaire, ont été pris en compte.

#### Les structures épithéliales :

*les acini* peuvent avoir subi une altération ou être normaux. Ont été étudiées successivement :

- la présence ou l'absence d'une régression acineuse.

~~- la raréfaction voire la disparition acinaire.~~

- la présence ou l'absence de transformation canalaire. Les acini présentent des images de dédifférenciation. Les cellules muqueuses s'aplatissent, deviennent cubiques voire pavimenteuses. Le noyau se situe alors au niveau du pôle basal de la cellule, le cytoplasme devient basophile.

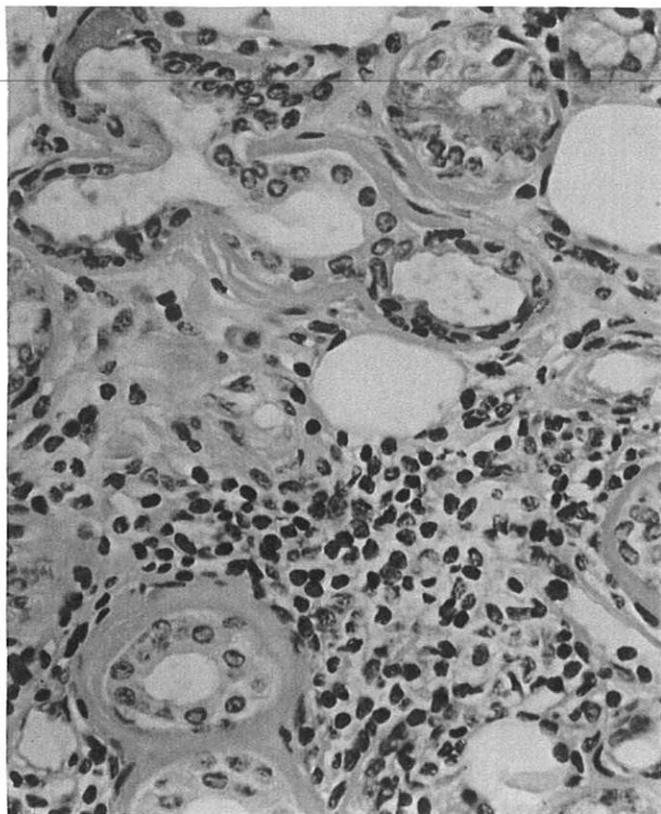
*les canaux excréteurs.* Les ectasies canalaire sont recherchées et classées en :

degré 0	canaux non modifiés
degré 1	légère avec discrète dilatation luminale sans altération épithéliale
degré 2	modérée avec dilatation de la lumière des canaux excréteurs, basophilie, début de destruction de l'épithélium
degré 3	sévère avec dilatation importante et altération épithéliale profonde (cellule atrophique aplatie, destruction)

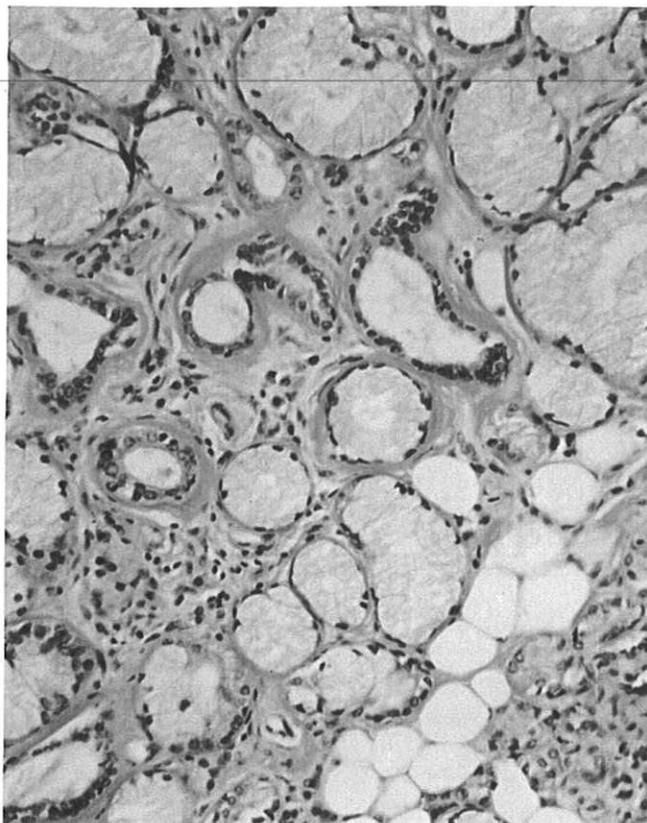
Lorsque le canalicule s'altère, les zones ectasiques alternent parfois avec des zones sténosées. Les cellules épithéliales ont tendance à s'aplatir. Il existe le plus souvent de nombreuses altérations cellulaires

Planche N°3

**Photo 5 : Manchon Fibreux Péricanalaire (HES, X400)**



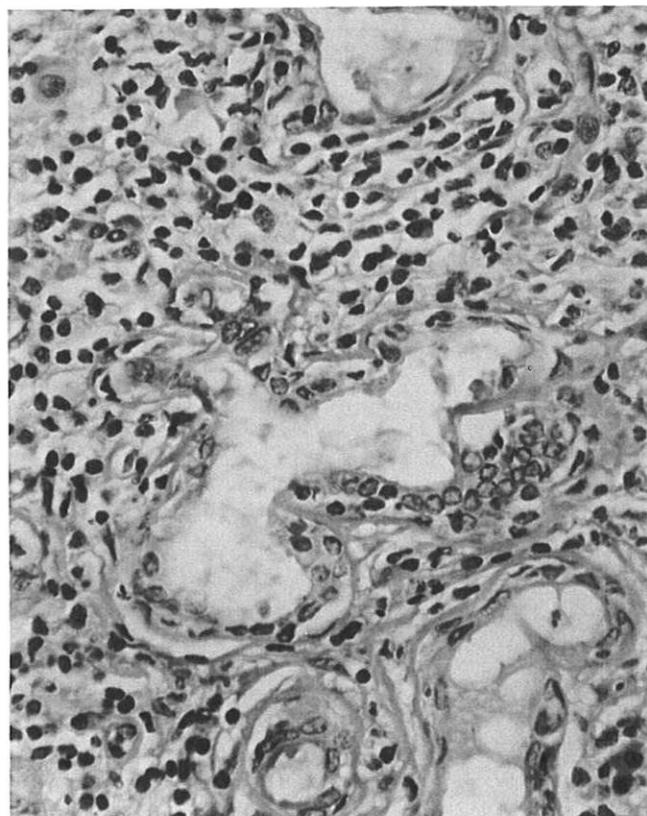
**Photo 6 : Fibrose Sévère (HES, X100)**



**Photo 7 : Ectasie Canalaire (HES, X250)**



**Photo 8 : Altération Epithéliale Canalaire (HES, X400)**



dégénératives. La présence ou l'absence de remaniements métaplasiques canaux est notée. Il s'agit le plus souvent de métaplasie oncocytaire, parfois de métaplasie malpighienne pour les canaux de gros calibre. Est recherchée une exocytose inflammatoire au niveau de l'épithélium canalaire. Celle-ci est considérée comme significative dès que trois éléments inflammatoires au moins sont retrouvés par section de canal. La prolifération myoépithéliale est notée s'il y a lieu.

#### Classement selon la classification de Chomette (37).

degré I : infiltrat lymphocytaire discret avec début de dilatation de quelques canaux intralobulaires soulignés par un étui fibreux.

degré II : infiltrat lymphocytaire plus intense avec ectasies canaux nettes. Les manchons scléreux péricanaux tendent à diffuser et à détruire par place les acini.

degré III : fibrose avec ectasies canaux très marquées et régression plus ou moins marquée des lobules glandulaires au sein de la sclérose.

Dans notre étude, nous avons inclus dans le degré III de Chomette une fibrose de degré 4, des ectasies sévères avec présence ou absence d'un infiltrat inflammatoire nodulaire.

#### 4.4.2. ANALYSE D'IMAGE.

##### 4.4.2.1. PRINCIPE.

Une quantification de la fibrose à l'aide d'un analyseur d'image a été effectuée. Après une saisie de l'image sur ordinateur, il a été effectué une quantification de l'aire occupée par la fibrose calculée comparativement à l'aire totale de l'image.

#### 4.4.2.2. *TECHNIQUE.*

##### 4.4.2.2.1. Matériels utilisés.

Le microscope utilisé est un photomicroscope Axiophot Zeiss équipé d'une caméra JVC RM LP 55 connectée à un ordinateur Power Macintosh. Le logiciel Optilab/Pro 2,5,1 de Grafteck est un logiciel de traitement et d'analyse d'images.

##### 4.4.2.2.2. Saisie de l'image.

La préparation histologique est observée à l'objectif 10. Après mise au point, une image correspondant à une partie du champ jugée significative est saisie. L'image numérisée, affichée sur l'écran, correspond à un grossissement final de 250 fois.

##### 4.4.2.2.3. Seuillage.

A partir de cette image, un seuillage est effectué. Le seuillage est une transformation qui permet d'extraire une phase de l'image par discrimination des niveaux de gris. Cette opération transforme l'image en image binaire en vue de l'analyse et du traitement morphologique.

Le seuillage se fait interactivement en utilisant l'histogramme de l'image. Dans la fenêtre de seuillage choisie, tous les pixels seront mis à un.

Après avoir défini l'intervalle de seuillage, les niveaux de gris seuillés apparaissent en rouge, ce qui correspond au niveau de gris 1

dans la palette binaire. Les autres pixels de l'image demeurent inchangés.

L'image est seuillée grâce au plan HSL (teinte, saturation, luminosité).

#### 4.4.2.2.4. Analyse morphologique.

Les fonctions utilisées sont des transformations simples issues de la morphologie mathématique s'appliquant à des images binaires. L'élément structurant est une matrice binaire utilisée comme masque dans la définition du voisinage d'un pixel.

##### 4.4.2.2.4.1. Morphologie évoluée : passe-bas.

Le filtre passe-bas élimine les objets qui disparaissent après  $N/2$  érosions, l'érosion étant un opérateur morphologique qui permet d'éliminer les points blancs isolés dans l'image.

Le principe de l'érosion consiste à éliminer tout pixel dont au moins un des voisins est noir.  $N$  correspond à la taille du filtre. Dans notre étude, le filtre 5 a été utilisé pour tous les cas. Ne persistent que les particules qui ont une largeur supérieure à la taille du filtre.

##### 4.4.2.2.4.2. Morphologie primaire : calcul d'aire.

Après filtrage passe-bas, a été effectué un calcul d'aire, qui correspond au pourcentage de surface occupée par les formes sélectionnées par rapport à la surface totale de l'image.

Planche N°4

Photo 9 : Image Numérisée  
(HES, X250)

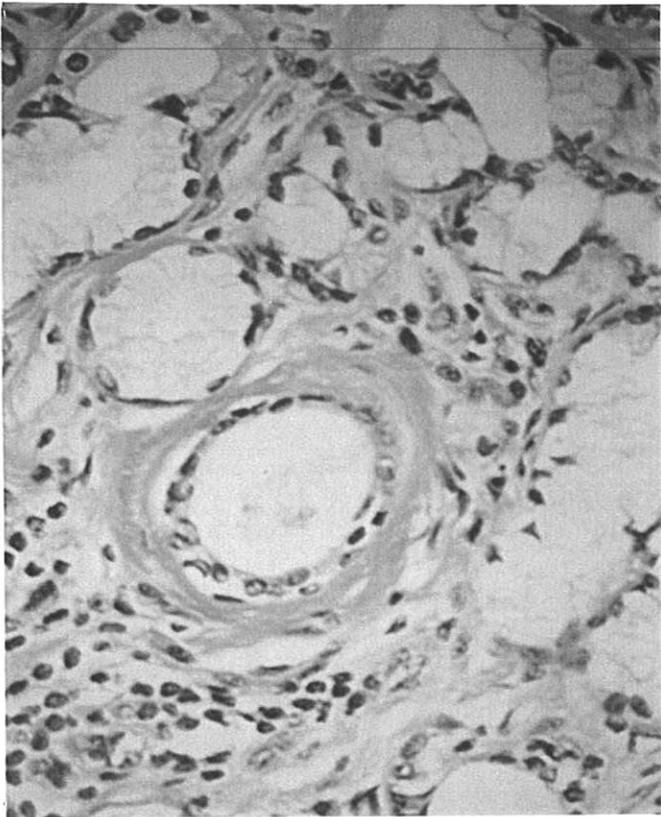


Photo 10 : Seuillage Fibrose

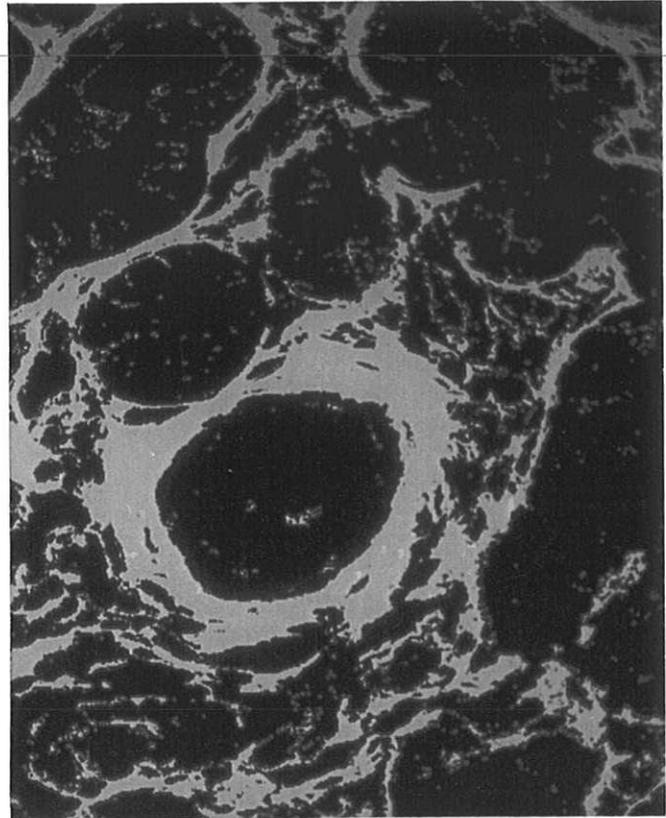


Photo 11 : Opération Passe-Bas

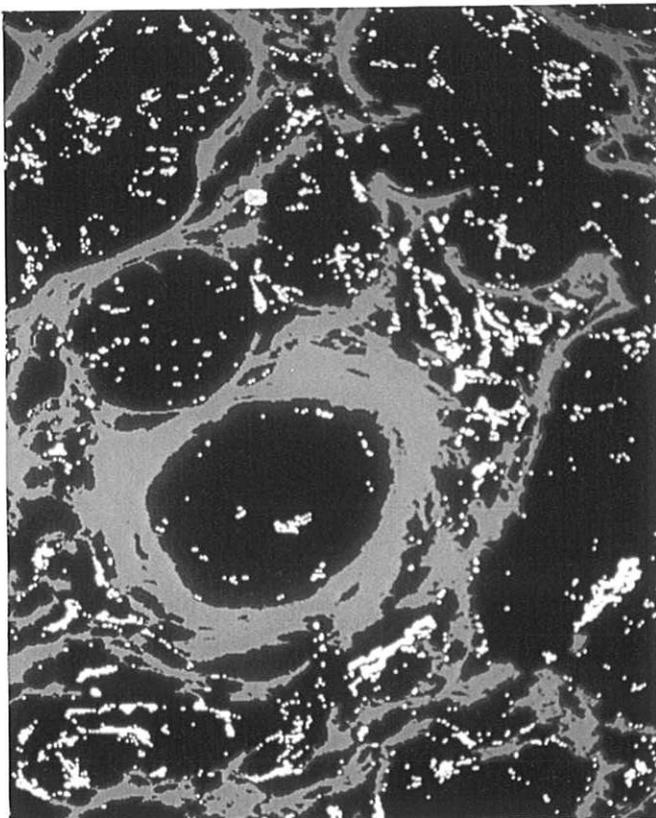
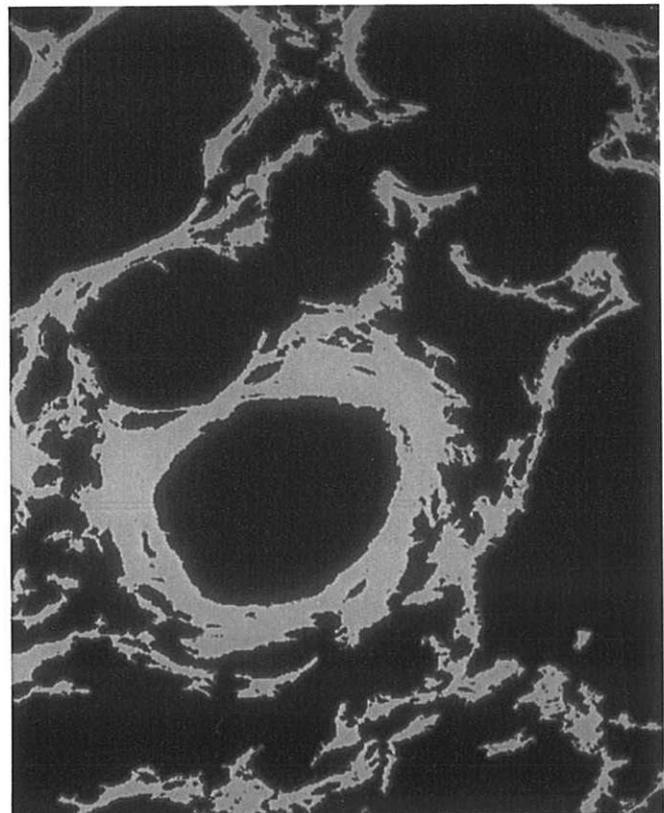


Photo 12 : Image Finale



Pour chaque observation, 5 images correspondant à des champs différents ont été saisies et pour chacune d'elles, le pourcentage des formes sélectionnées est calculé. Il correspond à la surface occupée par la fibrose par rapport à la surface totale de l'image. Le résultat final donné correspond à la moyenne des différentes surfaces calculées pour les 5 champs.

#### 4.4.3.IMMUNOHISTOLOGIE.

##### 4.4.3.1.PREPARATION DES LAMES.

- Coupes en congélation : les coupes (5 $\mu$  d'épaisseur) sont réalisées au cryostat (Reichert Jung 2800 Frigocut). Après séchage à température ambiante durant 12 à 24 heures, les coupes sont fixées 10 minutes à l'acétone à la température du laboratoire. Les lames sont ensuite soit utilisées directement pour la technique après séchage de 2 ou 3 minutes, soit congelées et stockées à - 80°C. Avant emploi, les lames stockées à - 80°C doivent être réchauffées 10 minutes à température ambiante et refixées 10 minutes dans l'acétone.

*4.4.3.2.METHODE IMMUNOHISTOCHIMIQUE  
UTILISÉE: technique APAAP (phosphatase  
alcaline antiphosphatase alcaline) sur  
coupes en congélation (45).*

Réhydratation des coupes dans TBS 0,05 M, pH 7,6 pendant 15 minutes.

Immersion des lames dans du sérum bovine albumine (BSA bioproducts) dilué à 30% dans du TBS à 0,4%.

Incubation avec l'anticorps primaire monoclonal dilué dans du TBS pendant 45 minutes en chambre humide.

Pour chaque anticorps, une gamme de dilution a été testée.

Incubation 30 minutes en chambre humide avec un anticorps de liaison lapin anti-souris (Dako Z259) dilué au 1/30 dans du TBS.

Rinçages de 2 fois 3 minutes dans du TBS.

Incubation avec le complexe phosphatase alcaline anticorps monoclonal de souris anti phosphatase alcaline (Dako D 651) dilué au 1/50 dans du TBS, 30 minutes en chambre humide.

Rinçages : 3 minutes dans du TBS 0,05 M pH 7,6.

3 minutes dans du TBS 0,1 M pH 8,2.

Révélation de l'activité phosphatase alcaline dans une solution mixte de Naphtol AS phosphatase et Fast Red TR Salt 30 minutes à l'abri de la lumière avec pour 100 ml de tampon TBS 0,1 M pH 8,2 :

- 1- Naphtol AS phosphate (Sigma) 2 mg
- 2- Diméthyl Formamide (Merck) 200 µl
- 3- TBS 0,1 M pH 8,2 10 ml
- 4- Levamisole (Sigma) 13 µl
- 5- Fast Red TR Salt (Sigma) 10 mg

Le mélange se fait chronologiquement de 1 à 5, la solution est préparée extemporanément.

Rinçages à l'eau courante de 2 fois 3 minutes.

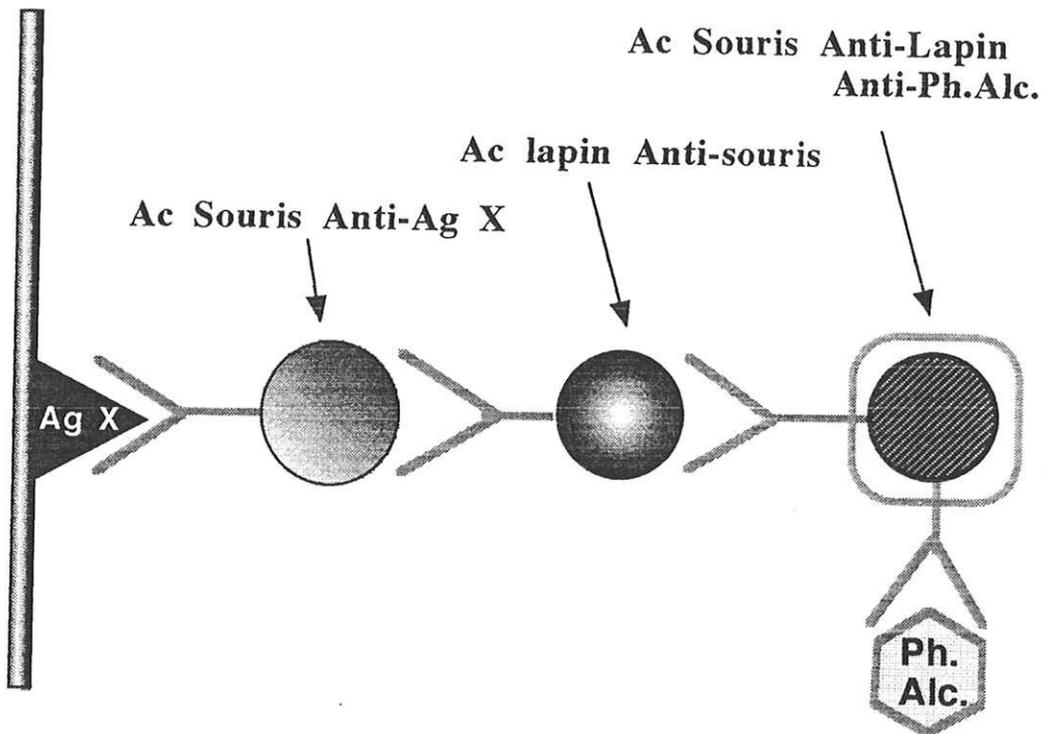
Contre coloration 10 secondes dans l'hématoxyline de Harris filtrée.

Rinçage à l'eau courante.

Montage en milieu aqueux (Immunmount Dako).

Les lames sont lues au microscope photonique. La positivité apparaît sous la forme de grains rouges.

Schéma 9 : Principe de la méthode APAAP.



#### 4.4.3.3. Anticorps utilisés.

Les anticorps utilisés sont exposés dans le tableau N°7 page suivante :

Tableau 7 : les différents anticorps utilisés dans notre étude.

	Anticorps	CD	Spécialité
<b>Associés aux lymphocytes T</b>	CD2*	CD2	Récepteur rosette E
	CD3*	CD3	Complexe CD3, L T mature
	CD4*	CD4	L T auxiliaire
	IOT8**	CD8	L T suppresseur/cytotoxique
<b>Associés aux lymphocytes B</b>	CD22*	CD22	L B
<b>Natural killer</b>	IOT10**	CD57	Natural killer
<b>Associés aux macrophages</b>	CD68* (KP1)	CD68	Macrophages
<b>Marqueurs d'activité</b>	CD25*	CD25	Récepteur à IL2
	HLA-DR*	HLA-DR	HLA-DR
<b>Marqueurs des molécules d'adhésion</b>	CD11a*	CD11a	LFA-1
	CD18*	CD18	LFA-1
	CD54*	CD54	ICAM-1
	CD58*	CD58	LFA-3

\* Dako

\*\* Immunotech

L : lymphocyte

CD : cluster de différenciation

L'interprétation des résultats a été effectuée par 2 lecteurs en double aveugle. Le comptage cellulaire a été effectué sur 400 éléments au grossissement 400.

Les résultats sont exprimés en pourcentage pour les immunomarquages par les anticorps anti CD3, CD4, CD8, CD22. Il a été précisé la présence ou l'absence d'éléments lymphocytaires en exocytose canalaire pour chaque immunomarquage.

Pour les immunomarquages avec les anticorps HLA-DR, CD25, CD11a, CD18, CD54, CD58, la positivité a été évaluée au niveau de l'épithélium acinaire, canalaire, de l'endothélium, de l'infiltrat inflammatoire en évaluant le pourcentage de cellules marquées :

+/- rares cellules positives

+ 10 % de cellules positives/champs à l'objectif 200

++ 20 à 50% de cellules positives/champ à l'objectif 200

+++ plus de 50% de positives/champ à l'objectif 200

Les résultats de l'immunomarquage par CD57 ont été classés en :

0 négatif

+/- rares cellules marquées (1 à 10)/champ à l'objectif 200

+ plus de 10 cellules marquées/champ à l'objectif 200.

#### 4.4.4.ETUDE STATISTIQUE.

L'étude statistique a été réalisée par Mr le Professeur Boutros-Toni.

Les but de cette étude statistique étaient :

- comparer l'aspect morphologique des différents groupes de SGS à la recherche de différences morphologiques significatives

- de rechercher l'existence d'une corrélation entre l'analyse quantitative de la fibrose par analyse d'image et l'analyse semi-quantitative de la fibrose

- de rechercher la validité des critères diagnostiques histopathologiques du SGS.

Pour l'étude comparative des trois séries de SGS (primitif, secondaire, associé à une hépatite C), il a été utilisé le test du Chi-deux.

La corrélation entre l'analyse semi-quantitative de la fibrose et la quantification de la fibrose par analyse d'image a été effectuée par analyse de variance après régression linéaire (test de student et test de Fisher).

L'étude des critères diagnostiques a été réalisée par analyse statistique discriminante (analyse statistique discriminante pas à pas,

fonction discriminante de Fisher). Pour l'effectuer, la population de notre série a été divisée en 2 groupes :

- groupe A : SGS présent.
- groupe B : SGS absent.

Le groupe B comprend les sujets atteints d'hépatite C sans SGS.

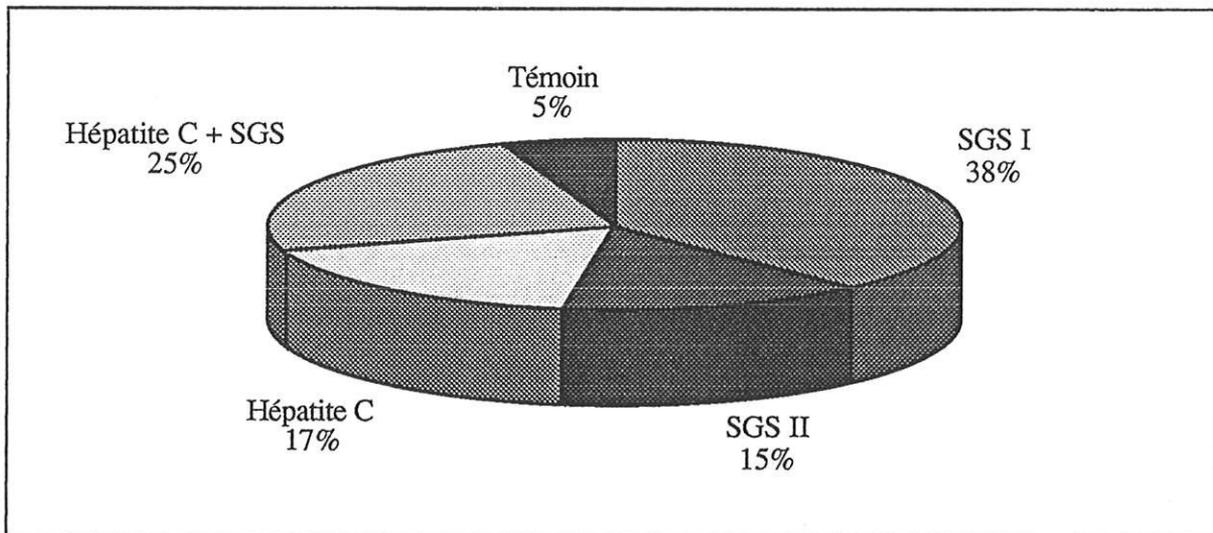
## 5. RESULTATS

### 5.1. ETUDE DESCRIPTIVE.

#### 5.1.1. EPIDEMIOLOGIE.

Cent seize dossiers ont été retenus dans cette étude. Il s'agit de 61 patients atteints d'un SGS primitif ou secondaire, de 49 patients atteints d'une hépatite C chronique et de 6 patients témoins. L'âge moyen de cette série est de 57,3 ans.

**Graphique 1 : répartition des différents sous groupes au sein de la série.**



Le groupe des patients atteints de SGS comprend 11 patients dont le diagnostic de SGS est probable (3 critères positifs selon Vitali 200) soit 18% et 50 patients dont le diagnostic de SGS est certain (4 critères positifs selon Vitali 200) soit 82%.

Le SGS est primitif dans 44 cas dont 43 femmes (98%) et 1 homme (2%). L'âge moyen est de 63 ans.

Le SGS est secondaire dans 17 cas comprenant 13 femmes (76,5%) et 4 hommes (23,5%) (polyarthrite rhumatoïde = 13 cas, lupus érythémateux disséminé = 2 cas, connectivite mixte de Sharp = 1 cas). L'âge moyen des SGS secondaires est de 61 ans.

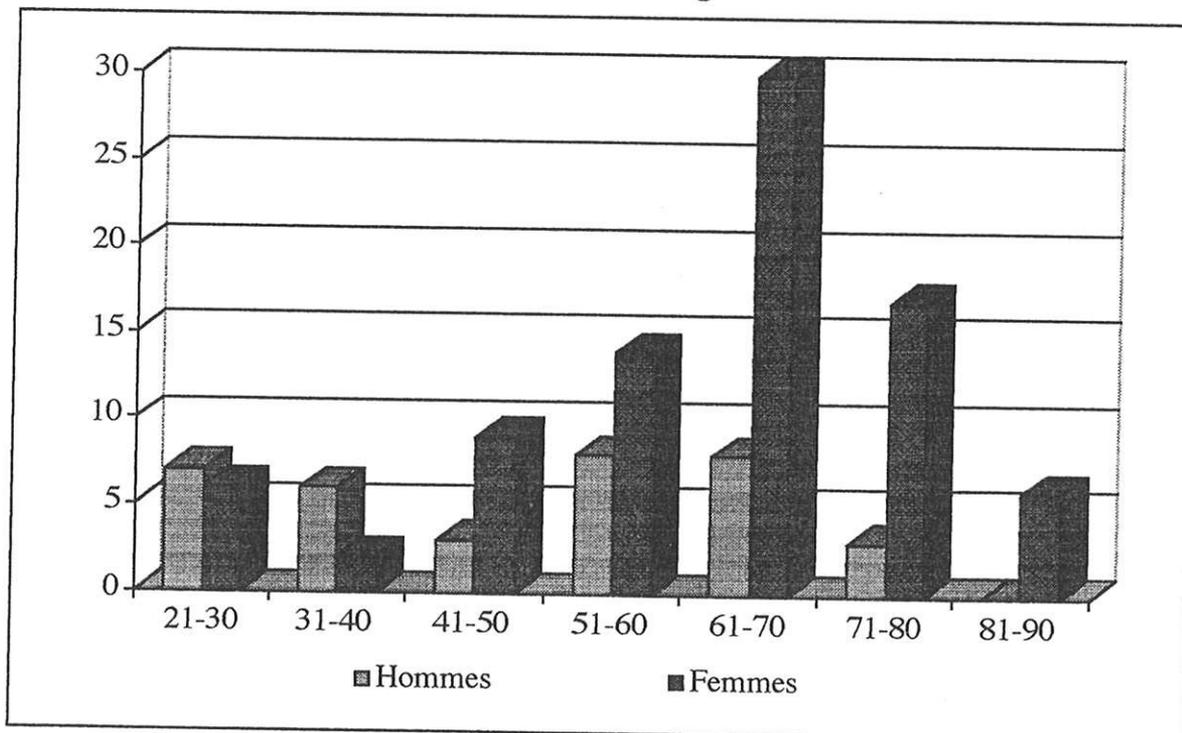
Le groupe des patients atteints d'hépatite C chronique comprend 49 patients représentant un âge moyen de 55 ans. Cette population se divise en deux groupes :

- Un groupe de 29 patients avec SGS qui se divise en 23 diagnostics de certitude et 6 diagnostics probables. Il existe 45% d'hommes (n=13) et 55% de femmes (n=16) au sein de ce groupe.

- Un groupe de 20 patients sans SGS qui se répartit entre 7 hommes et 13 femmes.

Le groupe témoin est représenté par 6 patients, dont 4 femmes et 2 hommes. L'âge moyen est de 64 ans.

**Graphique 2 : répartition de la série selon l'âge et le sexe.**



## 5.1.2.DONNEES CLINIQUES.

Le tableau suivant expose les données cliniques et biologiques des différents groupes de notre série.

Tableau 8 : données cliniques et biologiques.

	SGS primitif (n = 44)	SGS secondaire (n = 17)	SGS et hépatite C (n = 29)	Hépatite C sans SGS (n = 20)
Sécheresse oculaire clinique	39 (89%)	17 (100%)	26 (90%)	4 (20%)
Sécheresse buccale clinique	40 (91%)	17 (100%)	27 (93%)	5 (25%)
Schirmer et/ou rose Bengale +	39 (89%)	13 (76%)	28 (97%)	5 (25%)
Scintigraphie salivaire perturbée et/ou FS	24 (55%)	12 (71%)	27 (93%)	12 (60%)
Anticorps anti- SSA	9 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Anticorps anti- SSB	7 (16%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
FR	11 (25%)	12 (71%)	0 (0%)	0 (0%)
FAN	26 (59%)	11 (65%)	15 (52%)	1 (5%)

(FS : flux salivaire, FR : facteurs rhumatoïdes, FAN : facteurs antinucléaires)

La prévalence des différents critères cliniques et biologiques de Vitali dans les différents groupes est donnée entre parenthèses.

Tous les patients ayant un SGS secondaire ont une sécheresse oculaire et buccale clinique confirmée respectivement par des tests objectifs oculaires (Schirmer et/ou rose Bengale) dans 76% des cas et des

tests objectifs salivaires (Scintigraphie salivaire et/ou flux salivaire) dans 71% des cas.

Aucun des patients atteints de SGS secondaire et d'hépatite C n'a d'anticorps anti-SSA et anti-SSB. Ceux-ci sont présents chez 9 des patients porteurs d'un SGS primitif (20% des SGS primitifs).

Aucun patient porteur d'une hépatite C n'a de facteurs rhumatoïdes à des taux significatifs. Ceux-ci sont présents chez 25% des SGS primitifs et chez 71% des SGS secondaires.

Les facteurs antinucléaires sont retrouvés à des taux significatifs chez 59% des SGS primitifs, chez 65% des SGS secondaires, chez 52% des patients porteurs d'une hépatite C associée à un SGS et chez seulement 1 patient (5%) porteur d'une hépatite C sans SGS.

### 5.1.3.ETUDE MORPHOLOGIQUE.

Les résultats détaillés de l'étude morphologique sont énoncés ci-dessous groupes par groupes.

#### 5.1.3.1.SGS PRIMITIF.

Les principaux résultats sont donnés dans le tableau page 194.

#### La fibrose :

La fibrose est présente chez 42 des 44 patients inclus dans le groupe n°1 (96%). Elle est au départ péricanalaire chez 13 d'entre eux (30%), puis elle s'étend aux septa lobulaires chez 16 d'entre eux (36%).

Elle est retrouvée en position péricanalaire, périvasculaire et intralobulaire chez 13 d'entre eux (30%).

### L'infiltrat inflammatoire :

Trente trois patients ont un score de Chisholm égal ou supérieur à 3 (75%) et 23 d'entre eux (52%) ont un focus score supérieur à 1.

Cet infiltrat est péricanalaire chez 39 d'entre eux (89%) et périvasculaire chez 23 (52%).

Dans un seul cas, il est retrouvé une réaction tuberculoïde. Il n'est pas retrouvé de prolifération myoépithéliale.

Dans 21 cas (48%), l'infiltrat est composé de plus de 80% de lymphocytes. Dans 15 cas (34%), l'infiltrat inflammatoire contient plus de 10% d'histiocytes et plus de 10% de plasmocytes.

Dans 3 cas (7%), les plasmocytes représentent plus de 30% des éléments cellulaires composant l'infiltrat inflammatoire. L'infiltrat a un caractère nodulaire chez 38 patients (86%).

### Les atteintes canalaire :

Les ectasies canalaire, tous degrés confondus, sont retrouvées sur 40 biopsies des glandes salivaires accessoires (BGSA) (91%).

L'exocytose d'éléments inflammatoires au niveau de l'épithélium canalaire est présente dans 28 cas (64%). Sur 9 BGSA sont retrouvés des canaux en métaplasie oncocytaire (20%).

Les atteintes acinaires :

Il existe une raréfaction acinaire dans 34 cas (77%). Pour 3 d'entre eux, les acini ont quasiment disparu (7%). On retrouve la présence de transformation canalaire chez 30 BGSA (68%).

Vingt neuf glandes salivaires sont le siège d'une involution adipeuse (66%).

Score lésionnel de Chomette :

Vingt six cas ont un degré de Chomette égal ou supérieur à 2 (59%).

*5.1.3.2.SGS SECONDAIRES.*

Les principaux résultats du groupe n°2 sont donnés dans le tableau page 194.

La fibrose :

Tous les cas du groupe n°2 sont le siège de fibrose (100%). Dans 2 cas, celle-ci est de topographie péricanalaire (12%). Elle est péricanalaire et s'étend aux septa lobulaires dans 3 cas (18%). Elle est intralobulaire dans 12 cas (71%).

L'infiltrat inflammatoire :

Le score de Chisholm est supérieur ou égal à 3 dans 11 cas (65%) dont 8 ont un focus score supérieur à 1 (47%). Cet infiltrat inflammatoire est péricanalaire dans 16 cas (94%) et périvasculaire dans 11 cas (65%). Une réaction tuberculoïde est retrouvée dans un cas. Dans 10 cas, l'infiltrat est composé de plus de 80% de lymphocytes (59%). L'infiltrat inflammatoire contient plus de 30% de plasmocytes au niveau de 5 BGSA (29%). Deux BGSA ont un infiltrat inflammatoire comportant plus de 10% d'histiocytes et plus de 10% de plasmocytes (12%). L'infiltrat inflammatoire est de caractère nodulaire dans 15 cas (88%).

Les atteintes canalaire :

Des ectasies canalaire sont présentes, tous degrés confondus dans 15 cas (88%). Une exocytose leucocytaire intraépithéliale est présente dans 15 cas (88%). Il existe des lésions de métaplasies oncocytaires sur 2 biopsies (12%).

Les atteintes acinaires :

Douze biopsies sont le siège d'une raréfaction acinaire (71%) avec quasi disparition des acini dans 2 cas (12%). Des lésions de transformation canalaire sont présentes dans 12 cas (71%).

Il existe une involution adipeuse dans 12 cas (71%).

Score lésionnel de Chomette :

Quatorze patients ont un degré de Chomette supérieur ou égal à 2 (82%).

#### *5.1.3.3.SGS ASSOCIES A UNE HEPATITE C CHRONIQUE.*

Les principaux résultats du groupe n°3 sont donnés dans le tableau page 195.

##### La fibrose :

Dans ce groupe, 27 des 29 BGSA sont le siège d'une fibrose (93%). Dans 6 cas, la fibrose est de topographie péricanalaire (21%). Elle est péricanalaire et s'étend aux septa lobulaires dans 6 cas (21%). Elle est intralobulaire dans 15 cas (52%).

##### L'infiltrat inflammatoire :

Le score de Chisholm est supérieur ou égal à 3 dans 18 cas (62%). Sur 5 BGSA, le focus score est supérieur à 1 (17%). Cet infiltrat inflammatoire est péricanalaire dans 24 cas (83%), il est périvasculaire dans 23 cas (79%). Dans 19 cas, l'infiltrat est composé de plus de 80% de lymphocytes (66%). Dans 3 cas, celui-ci contient plus de 30% de plasmocytes (10%) et dans 5 cas plus de 10% de plasmocytes et plus de 10% d'histiocytes (17%). Le caractère nodulaire de l'infiltrat est présent chez 25 patients (86%).

##### Les atteintes canalaire :

Les ectasies canalaire sont retrouvées dans 25 cas (86%), l'exocytose intraépithéliale dans 19 cas (65%). 5 BGSA sont le siège de remaniements métaplasiques oncocytaires et malpighiens au niveau canalaire (17%).

#### Les atteintes acinaires :

Vingt trois biopsies présentent des aspects de raréfaction acinaire (79%). Des lésions de transformation canalaire sont observées dans 22 cas (76%).

Il existe une involution adipeuse chez 13 d'entre elles (45%).

#### Score lésionnel de Chomette :

Vingt deux patients ont un degré de Chomette supérieur ou égal à 2 (76%).

#### *5.1.3.4.GROUPE DES HEPATITES C SANS SGS.*

Les principaux résultats sont donnés dans le tableau page 195.

#### La fibrose :

La fibrose est présente au niveau de 13 des 20 cas inclus dans ce groupe (65%). La fibrose est retrouvée en situation péricanalaire dans 6 cas (30%). Elle est péricanalaire et périlobulaire dans 5 cas (25%). Elle est aussi retrouvée en situation intralobulaire dans 2 cas (10%).

L'infiltrat inflammatoire :

Le score de Chisholm est supérieur ou égal à 3 dans 6 cas (30%) dont un cas avec un focus score supérieur à 1 (5%). L'infiltrat inflammatoire est péricanalaire dans 8 cas (40%) et est périvasculaire dans 13 cas (65%). Dans 7 cas, l'infiltrat inflammatoire est composé de plus de 80% de lymphocytes (35%), les plasmocytes sont nombreux (supérieur à 30%) dans 3 cas (15%). Une seule fois, l'infiltrat est composé de plus de 10% de plasmocytes et plus de 10% d'histiocytes (5%). Il existe sur une biopsie une réaction tuberculoïde. L'infiltrat inflammatoire est nodulaire dans 8 cas (40%).

Les atteintes canalaire :

Les ectasies canalaire sont présentes dans 8 cas (40%). On retrouve une exocytose leucocytaire canalaire dans 6 cas (30%). Des remaniements métaplasiques existent sur une biopsie (5%).

Les atteintes acinaire :

Huit biopsies sont le siège d'une raréfaction acinaire (42%) et des lésions de transformation canalaire sont retrouvées chez 7 d'entre elles (35%).

Il existe une involution adipeuse sur 2 biopsies (10%).

Score lésionnel de Chomette :

Cinq patients ont un degré de Chomette supérieur ou égal à 2 (25%).

#### 5.1.3.5.GROUPE TEMOIN.

Le groupe n°5 est composé de 6 témoins.

Un témoin est âgé de 36 ans, 2 témoins ont entre 51 et 60 ans, 1 à 73 ans, les 2 derniers ont entre 81 et 90 ans.

#### Fibrose :

- degré 1 = 3 cas
- degré 2 = 1 cas
- degré 3 = 1 cas
- degré 4 = 1 cas

#### Infiltrat inflammatoire :

Grading de Chisholm :

- score 0 = 2 cas
- score 1 = 1 cas
- score 2 = 3 cas
- score 3 = 0 cas
- score 4 = 0 cas

Cet infiltrat inflammatoire est péricanalaire dans 2 cas (33%) et périvasculaire dans 2 cas (33%). Il est essentiellement lymphocytaire chez 2 patients (33%) et composé de plus de 30% de plasmocytes dans 1 cas (17%). L'infiltrat est de caractère nodulaire chez 3 d'entre eux (50%).

Les atteintes canalaire :

Des ectasies canalaire sont présentes dans 5 cas sur 6 (83%). L'exocytose existe au niveau de 3 biopsies (50%). Des remaniements métaplasiques sont retrouvés au niveau de 2 biopsies (30%).

Les atteintes acinaire :

Trois patients ont des biopsies de glandes salivaires où il existe une raréfaction acinaire (50%). Chez un seul sont retrouvées des lésions de transformation canalaire (17%).

Une involution adipeuse est retrouvée chez 4 patients (67%).

Classification de Chomette :

- degré 0 = 4 cas
- degré 1 = 2 cas
- degré 2 = 0 cas
- degré 3 = 0 cas

5.1.4.IMMUNOHISTOCHIMIE.

5.1.4.1.DONNEES GENERALES.

L'étude immunohistochimique a été effectuée de façon prospective, de juin 95 à fin février 1996 à partir de 20 biopsies de glandes salivaires accessoires congelées. Cette série est constituée de 10 BGSA de patients porteurs d'une hépatite C (5 avec SGS et 5 sans SGS), de 6

patients ayant un SGS (SGS primitif dans 4 cas, SGS secondaire dans 2 cas) et de 4 patients sans SGS ni maladies autoimmunes connues pris comme témoins. Elle comporte 6 hommes et 14 femmes. Sept BGSA ont un grade de Chisholm supérieur ou égal à 3.

Cette série ne comporte pas assez de patients pour qu'une étude statistique soit envisageable.

#### 5.1.4.2.PHENOTYPAGE LYMPHOCYTAIRE.

**Tableau 9 : résultats immunohistochimiques - phénotypage lymphocytaire.**

patients	Chis-holm	CD2		CD3		CD4		CD8		CD22	
		L	E	L	E	L%	E	L%	E	L %	E
C+SGS	2	+	0	+	+	80	0	15	0	5	0
C	2	+/-	0	+	+/-	45	0	50	+	0 à 5	0
C	3	++	+	++	0	80	0	15	+	0 à 5	0
C+SGS	3	+++	+++	++	+	65	+/-	20	+	15	0
C+SGS	3	+++	+++	++	+	80	+	10	+	10	0
C	1	+	+	+	+/-	40	0	50	+	+/-	0
C+SGS	4	+++	+	+++	+	25	+/-	70	+	0 à 5	0
C+SGS	3	NC	NC	++	+/-	50	+	40	++	5	0
T	1	+	+	+	+	60	+	25	+	15	0
T	2	++	++	+	+	55	+	15	+++	30	0
T	1	++	0	++	0	75	0	15	0	10	0
SGS	2	++	+	+	+	80	0	5	0	15	0
SGS	3	+++	++	+++	++	80	0	10	+	10	0
SGS	1	+	+/-	+	+	+/- 0	0	+/- 0	0	+/- 0	0
SGS	3	+++	+	+++	+	70	+/-	20	0	5	0
SGS	3	+++	++	+++	++	80	+	10	+	10	0
SGS	1	++	+	+	+/-	80	0	NC	NC	0 à 5	0
T	1	++	+/-	++	+	65	+	25	+	10	0
C	2	+	+	+	+	+	+	+/-	+	0	0
C	2	+	0	+	0	0	0	0	0	0	0

L : lymphocytes

E : exocytose d'éléments inflammatoires au niveau de l'épithélium canalaire et/ou acinaire

SGS : syndrome de Gougerot-Sjögren

C : hépatite C chronique

C+SGS : hépatite C avec syndrome de Gougerot-Sjögren

T : témoin

NC : non interprétable

+/- : présence de rares éléments marqués

En ce qui concerne le ratio CD4/CD8, les résultats sont donnés dans le tableau ci-dessous patient par patient.

**Tableau 10 : ratio CD4/CD8.**

SGS	SGS + hépatite C	hépatite C	témoins
15	5	0,9	2,4
8	3	5	3,7
NC	8	0,8	4,8
3,5	0,35	NC	2,5
8	0,8	NC	
NC			

Celui-ci n'a pu être calculé lorsque l'infiltrat inflammatoire était trop peu important.

Il apparaît que le rapport CD4/CD8 est plus élevé dans le groupe des SGS. Il est nettement supérieur à 3.

Dans 4 cas d'hépatite C, les lymphocytes T CD8 sont prédominants par rapport aux lymphocytes T CD4. Le ratio CD4/CD8 est inférieur à 1. Ceci est retrouvé aussi bien chez les patients avec ou sans SGS.

Dans le groupe témoin, ce rapport est voisin de 3.

Les lymphocytes B sont peu nombreux au niveau des BGSA de patients porteurs de SGS et chez les patients avec une hépatite C (souvent inférieur à 10%). Ils sont autour de 20% chez les BGSA des témoins.

Il n'est pas retrouvé de lymphocytes B en exocytose au niveau des épithéliums canalaire et acinaire.

Au total, les lymphocytes T CD4 sont prédominants au niveau de l'infiltrat inflammatoire des biopsies de glandes salivaires accessoires des patients porteurs d'un SGS. Dans 4 cas d'hépatite C avec ou sans SGS, les lymphocytes T CD8 sont prédominants.

5.1.4.3. ETUDE DE L'EXPRESSION DES RECEPTEURS A IL2, DES MACROPHAGES, DES CELLULES NK, DE HLA-DR.

Tableau 11 : résultats immunohistochimiques - CD25, HLA-DR, CD57, CD68.

patients	Chisholm	CD25			HLA-DR			CD57		CD68	
		L	EC	EA	L	EC	EA	L	EXO	INF	EXO
C+SGS	2	0	0	0	+++	+	+/-	NC	NC	NC	NC
C	2	0	+	+/-	+++	+	+	NC	NC	NC	NC
C	3	0	0	+/-	+++	++	++	NC	NC	NC	NC
C+SGS	3	0	+/-	+/-	+++	++	++	NC	NC	NC	NC
C+SGS	3	0	0	0	+++	+++	+++	+/-	+	+++	MNS
C+SGS	4	+/-	+/-	+	+++	+++	+++	+	+	+++	MNS
C+SGS	3	+/-	+/-	+/-	+++	++	++	NC	NC	NC	NC
T	1	0	0	0	+++	Exo	0	NC	NC	+	MNS
T	2	0	0	0	+++	++	++	0	0	+++	MNS
T	1	+/-	+/-	+/-	+++	NC <sup>oo</sup>	NC <sup>oo</sup>	++	0	+++	MNS
SGS	2	0	+	+	+++	+	+	+/-	+/- <sup>oo</sup>	+++	MNS
SGS	3	+/-	+/-	+/-	+++	+++	++	+	MNS	+++	MNS
C	1	0	0	0	+++	++	++	+	+	+	MNS
SGS	1	0	+/-	+/-	+++	++	++	0	MNS	++	MNS
SGS	3	0	0	0	+++	++	++	+/-	0	+++	MNS
SGS	3	0	0	0	+++	++	++	0	0	+++	MNS
SGS	1	0	0	0	+++	+	+	+	+/-	+	MNS
T	1	0	0	0	+++	Exo	Exo	+	+/-	+++	MNS
C	2	+/-	+/-	+/-	+++	+++	+++	0	0	+++	MNS
C	2	0	0	0	+++	0	0	+/-	0	+/-	MNS

L : lymphocytes

EA : cellules épithéliales acinaires

EC : cellules épithéliales canalaire

Exo : exocytose d'éléments inflammatoires au niveau de l'épithélium canalaire et/ou acinaire

SGS : syndrome de Gougerot-Sjögren

C : hépatite C chronique

C+SGS : hépatite C avec syndrome de Gougerot-Sjögren

T : témoin

NC : non interprétable

MNS : marquage non spécifique

°° : présence d'un important bruit de fond

+/- : présence de rares éléments marqués

L'expression de CD25 est faible. Moins de 10% des cellules épithéliales sont marquées quand le marquage est présent.

**Tableau 12 : résultats de l'expression de l'anticorps CD25.**

	infiltrat inflammatoire	épithélium glandulaire
SGS	1/6	3/6
SGS+hépatite C	2/5	3/5
hépatite C	1/5	3/5
témoins	1/4	1/4

Les récepteurs à IL2 sont moins fréquemment retrouvés au niveau de la surface des cellules inflammatoires que de l'épithélium glandulaire.

Toutes les cellules inflammatoires expriment HLA-DR. HLA-DR est également exprimé au niveau de l'épithélium canalaire et acinaire de toutes les BGSA des patients avec un SGS, une hépatite C avec ou sans SGS à l'exception d'1 cas d'hépatite C. Il n'est pas exprimé par l'épithélium canalaire et acinaire des sujets témoins sauf dans un cas.

Les cellules inflammatoires exprimant l'anticorps CD57 sont très peu nombreuses lors d'un SGS. Elles sont en nombre légèrement

supérieur au niveau des BGSA de sujets témoins et de sujets atteints d'hépatite C.

L'expression de l'anticorps CD68 est ininterprétable car il existe un important bruit de fond ainsi qu'un important marquage inapproprié, non spécifique au niveau de l'épithélium canalaire et acinaire.

Au total, il existe une expression inappropriée de HLA-DR au niveau de l'épithélium glandulaire salivaire des sujets avec un SGS, des sujets porteurs d'une hépatite C avec ou sans SGS. Les récepteurs à IL2 sont peu nombreux dans toutes les populations. Les cellules NK semblent être en nombre très réduit lors des SGS.

5.1.4.4. ETUDE DE L'EXPRESSION DES MOLECULES D'ADHESION.

Tableau 13 : résultats immunohistochimiques - molécules d'adhésion.

patients	Chis-holm	CD11a			CD18			CD54			CD58		
		L°	EPI	END	L°	EPI	END	L°	EPI	END	L	EPI	END
C+SGS	2	++	+/-	0	++	+	0	+++	0	+++	+/-	+/-	+/-
C	2	+	+	0	+	+	0	+++	+*1	+++	+/-	+	+/-
C	3	++	+**	0	++	+/-	0	+++	0	+++	+/-	+/-	+/-
C+SGS	3	++	++	0	+++	++	0	+++	+/-	+++	+/-	+	0
C+SGS	3	NC	NC	NC	+	+	0	+++	+**	+++	+/-	+/-	0
C+SGS	4	+++	++	0	+++	++	0	+++	+*1	+++	+/-	+/-	0
C+SGS	3	++	+	0	++	+*2	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
T	1	+	0	0	+	+	0	+++	0	+++	0	0	0
T	2	+	Exo	0	+	+	0	+++	0	+++	0	0	0
T	1	++	NC <sup>∞</sup>	0	NC <sup>∞</sup>	+	0	+++	NC <sup>∞</sup>	+++	+/-	0	0
SGS	2	+++	+++	0	+++	+	0	+++	+	+++	+/-	+/-	0
SGS	3	+++	++	0	+++	+	0	++ <sup>o</sup>	+	+++	+/-	+/-	0
C	1	+	+/-	0	+	+	0	+++	0	+++	0	0	0
SGS	1	+	+	0	+	+	0	+++	+*1	+++	0	+/-	0
SGS	3	++	Exo	0	+++	++	0	+++	0	+++	0	0	0
SGS	3	++	++	0	+++	++	0	+++	+**	+++	0	0	0
SGS	1	+	+	0	++	++	0	+++	0	+++	0	+/-	0
T	1	+	Exo	0	+	+	0	+++	0	+++	+/-	Exo	0
C	2	+	+	0	++	++	0	+++	+/-	+++	NC	NC	NC
C	2	+/-	0	0	+	0	0	+++	0	+++	0	0	0

L : lymphocytes

L° : tous les lymphocytes présent sont marqués sauf dans un cas cf tableau

EPI : cellules épithéliales canalaire et/ou acinaires

END : cellules endothéliales

Exo : exocytose d'éléments inflammatoires au niveau de l'épithélium canalaire et/ou acinaire

SGS : syndrome de Gougerot-Sjögren

C : hépatite C chronique

C+SGS : hépatite C avec syndrome de Gougerot-Sjögren

T : témoin

NC : non interprétable

°° : présence d'un important bruit de fond

\* : présence d'une différence d'expression du marquage importante entre épithélium canalaire et acinaire ; 1 (marquage prédominant au niveau des acini au contact d'agrégats inflammatoires), 2 (marquage prédominant au niveau des canaux)

\*\* : marquage essentiellement retrouvé au contact des agrégats inflammatoires

+/- : présence de rares éléments marqués

CD11a est exprimé par tous les éléments lymphocytaires chez tous les patients. Il n'est pas exprimé au niveau de l'endothélium. Son expression est variable au niveau de l'épithélium glandulaire salivaire.

**Tableau 14 : résultats de l'expression épithéliale de l'anticorps CD11a.**

patients	expression épithéliale de CD11a
avec SGS	5/6
avec hépatite C + SGS	4/4 (avec 1 cas NC)
hépatite C	4/5
témoins	0/4

CD11a n'est pas retrouvé au niveau de l'épithélium glandulaire salivaire des sujets témoins.

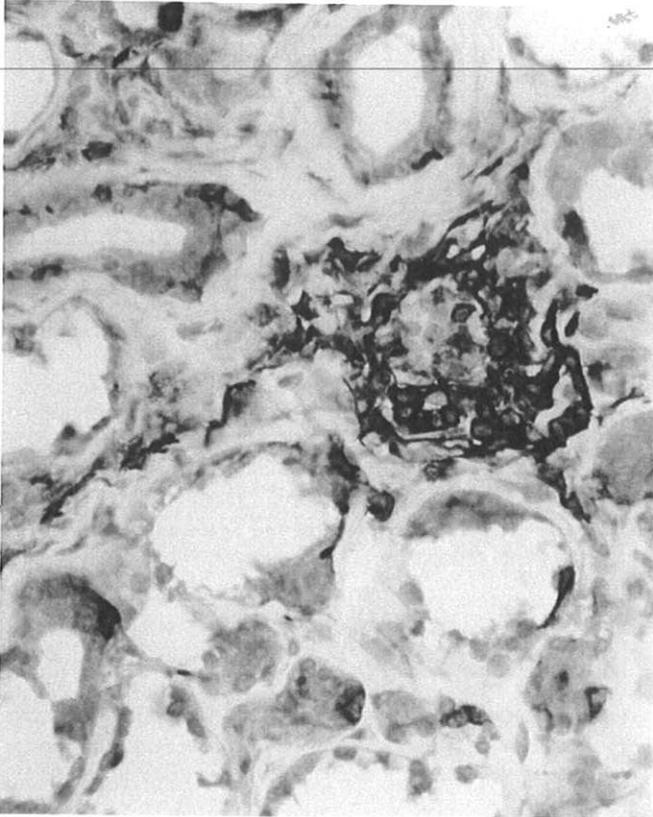
CD18 est présent à la surface de tous les éléments inflammatoires. Il est absent de la surface des cellules endothéliales. Il est très fréquemment exprimé par les cellules épithéliales au niveau de tous les groupes.

**Tableau 15 : résultats de l'expression épithéliale de l'anticorps CD18.**

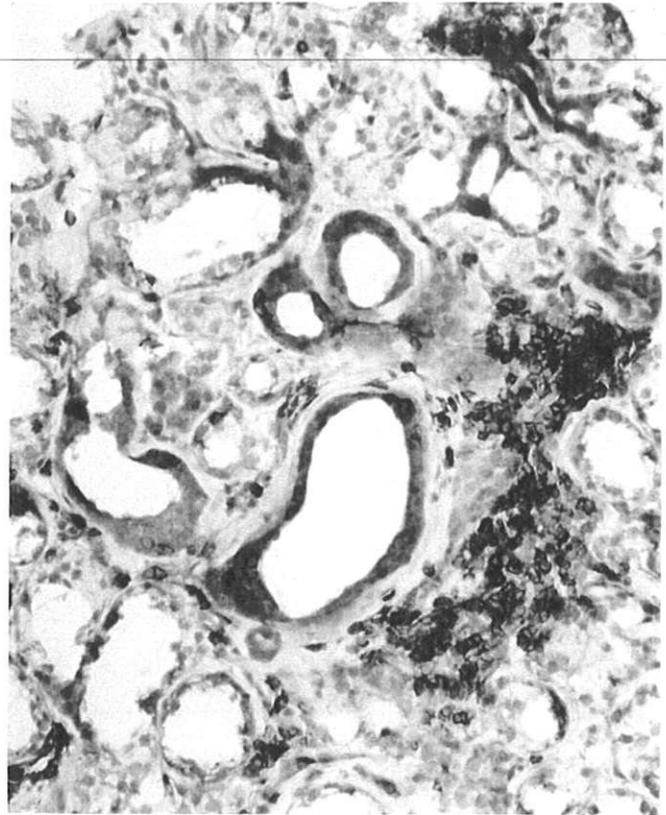
patients	expression épithéliale de CD18
SGS	6/6
SGS + hépatite C	5/5
hépatite C	4/5
témoins	4/4

Planche N°5

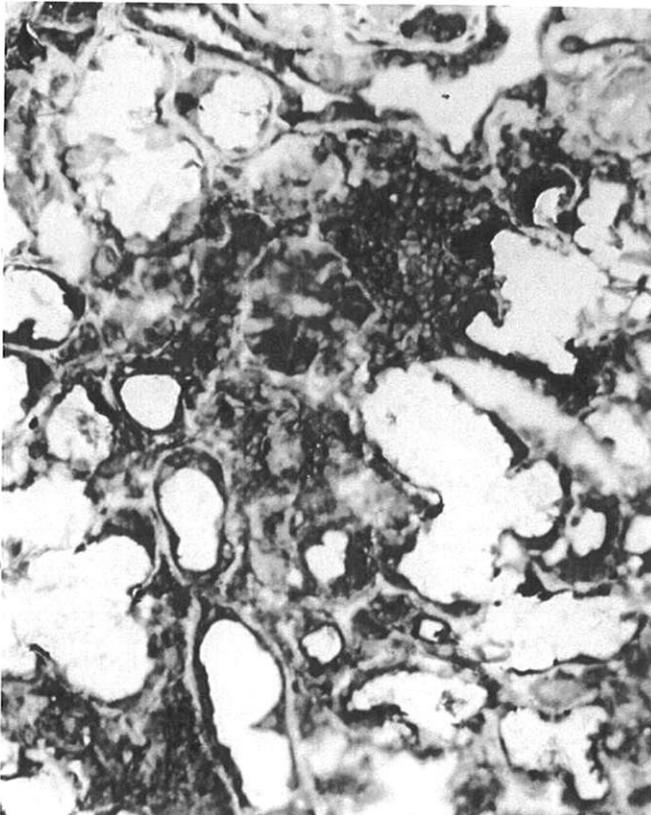
**Photo 13 : Technique APAAP  
Ac CD18, X400**



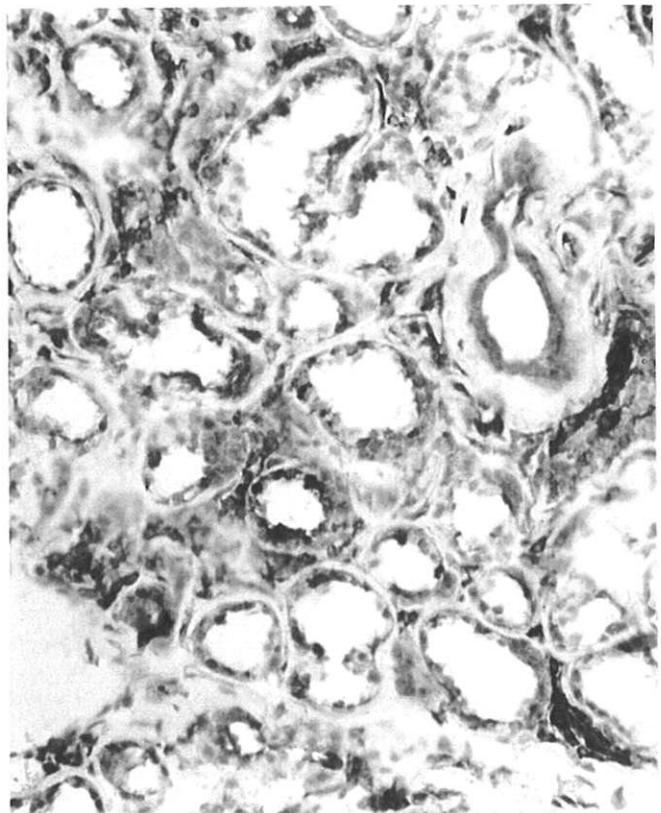
**Photo 14 : Technique APAAP  
Ac CD11a, X250**



**Photo 15 : Technique APAAP  
Ac HLA DR X250**



**Photo 16 : Technique APAAP  
Ac CD54 X250**



CD54 est présent à la surface de tous les lymphocytes, de la plupart des cellules endothéliales. Son expression est très variable au niveau des cellules endothéliales suivant les patients.

**Tableau 16 : résultats de l'expression épithéliale de l'anticorps CD54.**

patients	expression épithéliale de CD54
avec SGS	4/6
avec SGS + hépatite C	3/4 (1 cas NC)
avec hépatite C	2/5
témoins	0/4

Aucun témoin n'a, au niveau de sa BGSA, une expression inappropriée de ICAM-1 par l'épithélium glandulaire. Celle-ci semble retrouvée indifféremment chez les sujets avec SGS, SGS + hépatite C et hépatite C. On peut cependant noter que cette expression inappropriée d'ICAM-1 par l'épithélium glandulaire reste cantonnée aux acini et canaux localisés en périphérie d'un agrégat inflammatoire.

L'expression de CD58 est variable au niveau de l'infiltrat inflammatoire, de l'épithélium glandulaire, de l'endothélium.

**Tableau 17 : résultats de l'expression de l'anticorps CD58.**

patients	infiltrat inflammatoire	endothélium	épithélium
avec SGS	2/6	0/6	4/6
avec SGS+hépatite C	4/4 (1 cas NC)	1/4 (1 cas NC)	4/4 (1 cas NC)
avec hépatite C	2/4 (1 cas NC)	2/4 (1 cas NC)	2/4 (1 cas NC)
témoins	2/4	0/4	0/4

Ici aussi, il n'y a pas d'expression de LFA-3 au niveau de l'épithélium glandulaire salivaire des patients témoins. Celle-ci est fréquente chez les sujets avec un SGS porteurs ou non d'une hépatite C.

Au total, il ne semble pas exister de différence dans l'expression des molécules d'adhésion chez les patients atteints de SGS, de SGS associé à une hépatite C et de patients porteurs d'hépatite C.

Il semble y avoir apparition d'expression de ICAM-1 et LFA-3 au niveau de l'épithélium acinaire et canalaire limitée le plus souvent au pourtour des agrégats inflammatoires aussi bien chez patients avec un SGS que les patients avec une hépatite C associée ou non à un SGS. Cette expression inappropriée de ICAM-1 et LFA-3 n'est pas retrouvée chez les témoins.

## 5.2. ETUDE STATISTIQUE.

### 5.2.1. EXISTE-IL DES DIFFERENCES MORPHOLOGIQUES SIGNIFICATIVES ENTRE LES SYNDROMES DE GOUGEROT-SJOGREN PRIMITIF, SECONDAIRE ET LES SYNDROMES DE GOUGEROT-SJOGREN ASSOCIES A UNE HEPATITE C CHRONIQUE ?

#### 5.2.1.1. ETUDE MORPHOLOGIQUE DE LA FIBROSE.

**Tableau 18 : étude statistique comparative fibrose tous degrés confondus et SGS.**

Fibrose	SGS I	SGS II	Hépatite C + SGS
tous degrés confondus	96%	100%	93%

test de Chi-deux = 1.2 ddl = 1 p = 0,2 NS

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les trois séries étudiées pour la fibrose tous degrés de fibrose confondus.

**Tableau 19 : étude statistique comparative fibrose.**

Fibrose	SGS I n = 44	Hépatite C + SGS n = 29	SGS II n = 17
degré 0	2	2	0
degré 1	13	6	2
degré 2	16	6	3
degré 3-4	13	15	12

Pour un degré de fibrose supérieur ou égal à 3 :

- recherche d'une différence significative entre SGS I et Hépatite C + SGS  
Chi-2=3,632 ddl=1 p est compris entre 0,05 et 0,1
- recherche d'une différence significative entre SGS I et SGS II  
Chi-2=7,453 ddl=1 p est compris entre 0,001 et 0,01
- recherche d'une différence significative entre SGS II et Hépatite C + SGS  
Chi-2=1,569 ddl=1 p compris entre 0,2 et 0,3

On en déduit que la fibrose est significativement plus importante au niveau des SGS II et Hépatite C avec SGS par rapport à la fibrose retrouvée au niveau des biopsies de glandes salivaires de sujets porteurs d'un SGS I. Le niveau de fibrose retrouvé au cours d'hépatite C avec SGS est voisin de celui rencontré au cours d'un SGS II, la fibrose étant cependant légèrement plus importante au cours du SGS II par rapport au SGS associé à une Hépatite C

**5.2.1.2. ETUDE SELON LE SCORE DE CHISHOLM.**

**Tableau 20 : étude statistique comparative Grading de Chisholm supérieur ou égal à 3.**

	SGS I	SGS II	Hépatite C + SGS
Chisholm supérieur ou égal à 3	75%	65%	62%

test de Chi-deux = 1.53 ddl = 1 p = 0,2 NS

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les trois groupes (SGS I, SGS II et Hépatite C + SGS) pour un grade de Chisholm supérieur ou égal à 3.

**Tableau 21 : étude statistique comparative Grading de Chisholm.**

Chisholm	SGS I n = 44	HépatiteC + SGS n = 29	SGS II n = 17
score = 0	1	2	0
score = 1	5	2	2
score = 2	5	7	4
score = 3	18	13	3
score = 4	15	5	8

Il n'est pas possible de faire un test de Chi-deux, les effectifs étant insuffisants dans certaines classes.

**5.2.1.3.COMPOSITION ET TOPOGRAPHIE DE L'INFILTRAT INFLAMMATOIRE.**

**Tableau 22 : étude statistique comparative composition de l'infiltrat inflammatoire.**

<b>composition infiltrat</b>	<b>SGS I n = 44</b>	<b>Hépatite C + SGS n = 29</b>	<b>SGS II n = 17</b>
lymphocytes sup 80%	21	19	10
plasmocytes sup 30%	3	3	5
mixte (L, P, H)	15	5	2

Certains effectifs étant trop faibles dans certains sous groupes, nous avons regroupé la catégorie des infiltrats comportant plus de 30% de plasmocytes et celle des infiltrats mixtes et la catégorie sans infiltrat inflammatoire, ne recherchant ainsi que l'existence éventuelle d'une différence entre les trois groupes de la nature de l'infiltrat inflammatoire. Le test de Chi-2 = 4,08 ddl=1 p est compris entre 0,02 et 0,05.

**Tableau 23 : étude statistique comparative topographie de l'infiltrat inflammatoire.**

<b>topographie</b>	<b>SGS</b>	<b>Hépatite C + SGS</b>	
péricanalaire	90%	83%	chi-2=2,09 p sup à 0,1 NS
périvasculaire	56%	79%	chi-2=11,456 p inf à 0,001

Les effectifs étant trop faibles au niveau du groupe des SGS secondaires, nous avons arbitrairement regroupés les groupes SGS primitifs et secondaires ne comparant ainsi que 2 groupes, SGS (primitifs et secondaires) et hépatite C + SGS.

Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne la disposition péricanalaire de l'infiltrat inflammatoire.

Par contre il apparaît que l'infiltrat est retrouvé en position périvasculaire plus fréquemment au cours des SGS associés à une hépatite C.

#### 5.2.1.4. ETUDE SELON LA CLASSIFICATION DE CHOMETTE.

Tableau 24 : étude statistique comparative classification de Chomette.

Chomette	SGS I	Hépatite C + SGS	SGS II
degré 0	9%	7%	12%
degré 1	32%	17%	6%
degré 2	48%	55%	59%
degré 3	11%	21%	23%

test de Chi-2 entre SGS I et Hépatite C+SGS pour un degré de Chomette supérieur ou égal à 2 = 2,28 ddl=1 p est supérieur à 0,1 non significatif. Il n'est pas possible de calculer les autres Chi-2, les effectifs étant trop faible dans certaines certaines classes. Aussi, nous avons arbitrairement regroupé le groupe des SGS primitif et secondaire. On obtient un Chi-2=0,968 p supérieur à 0,3 à 1 ddl, non significatif.

Si l'on considère les degrés 2 et 3 de Chomette comme étant significatifs, on ne retrouve pas de différence statistiquement significative entre les divers groupes.

#### 5.2.1.5. ETUDE MORPHOLOGIQUE DES ECTASIES.

Tableau 25 : étude statistique comparative ectasies.

Ectasie	SGS I	Hépatite C + SGS	SGS II
degré 0	9%	14%	12%
degré 1	32%	28%	17%
degré 2	48%	41%	65%
degré 3	11%	17%	6%

Si l'on considère qu'à partir du degré 2 les ectasies sont significatives, et que l'on compare les différents groupes, (chi-2=1,272 NS) on ne retrouve pas de différence statistique significative.

**5.2.1.6. RECHERCHE D'UNE EXOCYTOSE  
LYMPHOCYTAIRE AU NIVEAU DE L'EPITHELIUM  
CANALAIRE.**

**Tableau 26 : étude comparative statistique exocytose.**

	SGS I	Hépatite C + SGS	SGS II
Exocytose +	64%	65%	88%

Chi-deux = 3,69 ddl=2 p = 0,10 NS

Il est à noter que l'exocytose canalaire est présente chez 88% des SGS secondaires, alors que sa fréquence dans les SGS primitifs (64%) et les hépatites C avec SGS (65%) est sensiblement identique. Il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes pour la présence ou l'absence d'exocytose.

**5.2.1.7. ETUDE DE L'ATTEINTE ACINAIRE.**

**Tableau 27 : étude comparative statistique atteinte canalaire.**

	SGS	Hépatite C + SGS	
raréfaction acinaire	75%	79%	chi-2=0,166 NS
transformation canalaire	70%	75%	chi-2=0,406 NS
involution adipeuse	67%	45%	chi-deux=4,1 p compris entre 0,02 et 0,05 ddl=1

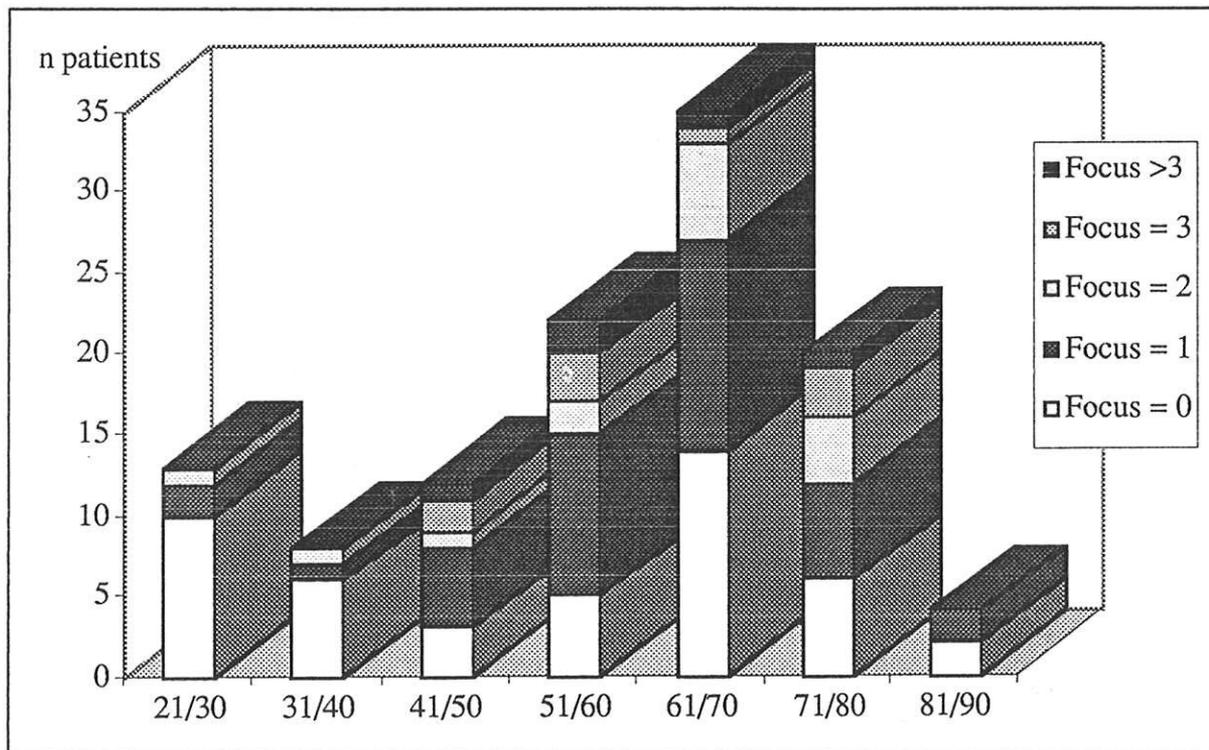
Il n'y a pas de différence significative entre les séries pour les lésions de raréfaction acinaire et de transformation canalaire. Par contre, on note une différence significative en ce qui concerne la présence d'une involution adipeuse. Celle-ci est relativement moins fréquente chez les sujets ayant un SGS associé à une hépatite C. On peut cependant observer que l'âge moyen de ce groupe est de 55 ans alors qu'il est respectivement de 63 ans et de 61 ans pour les SGS primitifs et secondaires.

Au total, peu de différences statistiquement significatives sont retrouvées. La répartition globale des 3 séries au sein des différentes lésions (fibrose tous stades confondus, ectasies tous degrés confondus, exocytose, grade de Chisholm supérieur ou égal à 3, degré de Chomette supérieur ou égal à 2) est à peu près similaire. On trouve cependant que la fibrose est significativement plus sévère au cours des SGS secondaires et au cours des SGS accompagnant une hépatite C. Dans le SGS avec hépatite C, celle-ci est légèrement moins sévère que lors d'un SGS secondaire. De plus, il semble que lors d'un SGS avec hépatite C, l'infiltrat inflammatoire soit péricanalaire mais aussi périvasculaire. L'involution adipeuse est plus rarement présente au cours d'un SGS avec hépatite C, mais les patients de cette série ont une moyenne d'âge nettement inférieure aux autres séries (respectivement 55 ans contre 63 et 61 ans).

5.2.2.CERTAINES DE CES LESIONS SONT-ELLES  
CORRELEES AVEC L'AGE ?

5.2.2.1.LE FOCUS SCORE.

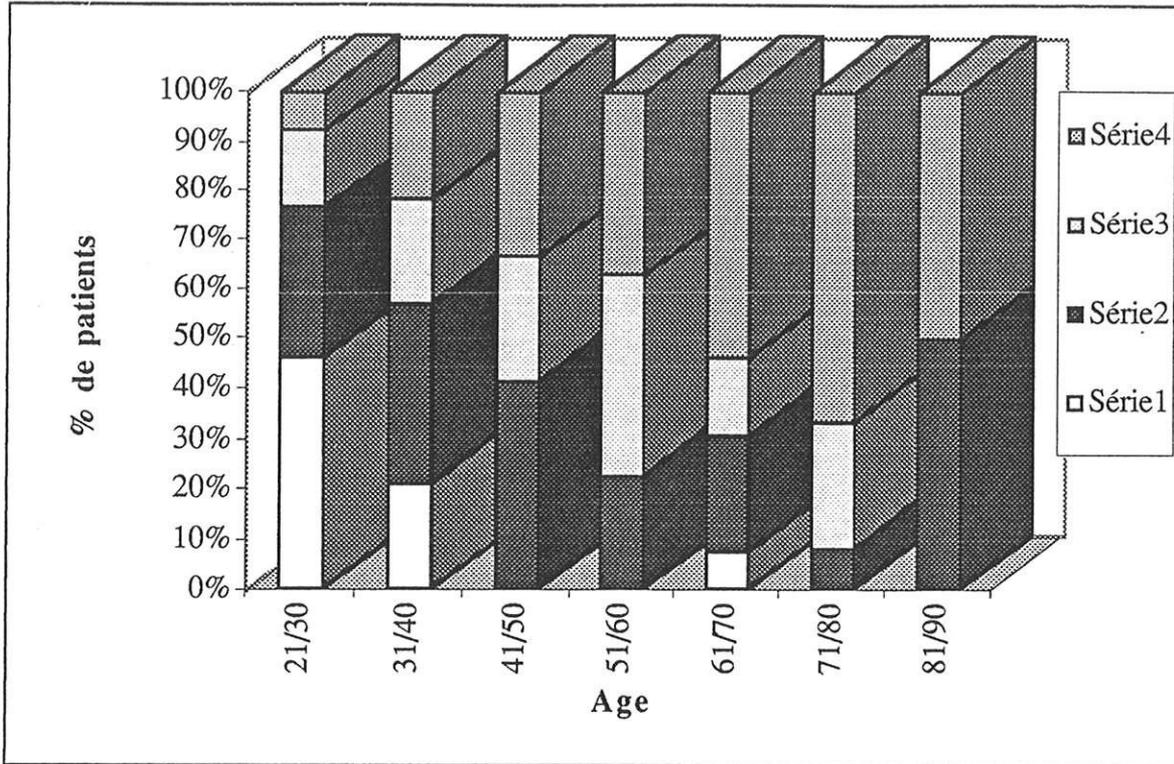
Graphique 3 : corrélation âge-focus score.



Le focus score ne semble pas corrélé avec l'âge.

5.2.2.2.LA FIBROSE.

Graphique 4 : corrélation âge-fibrose.



Série 1 : absence de fibrose

Série 2 : fibrose légère degré 1

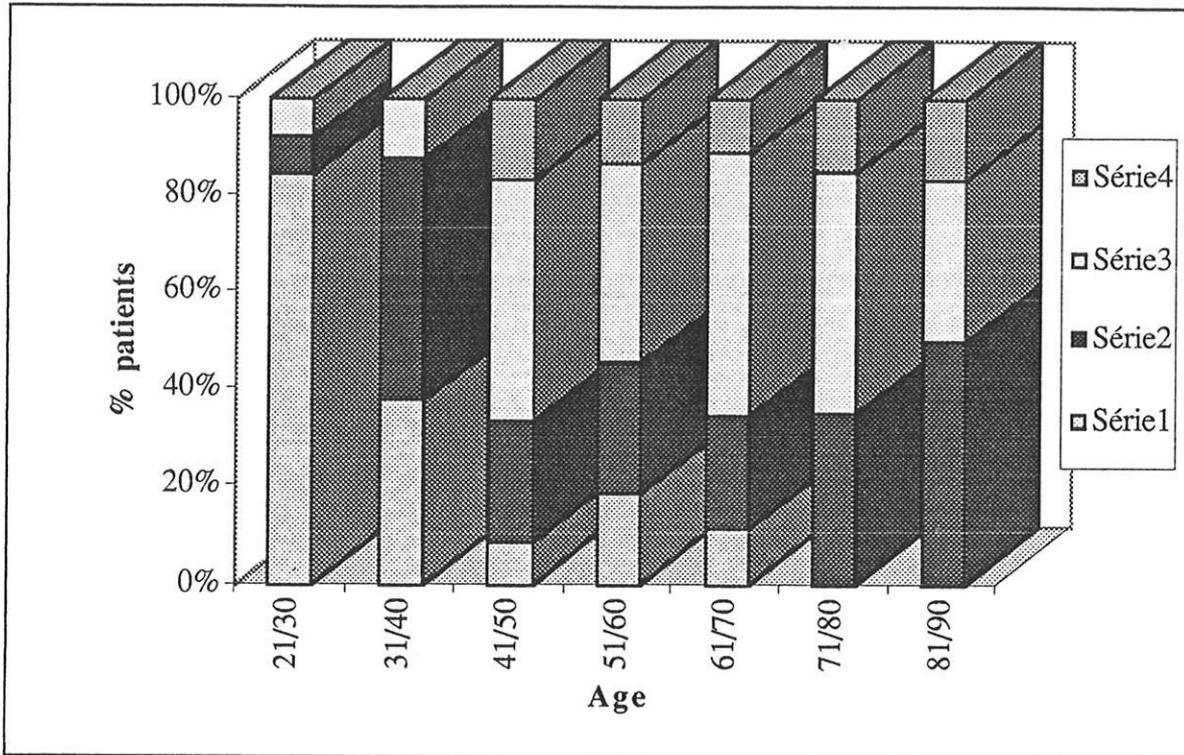
Série 3 : fibrose modérée degré 2

Série 4 : fibrose sévère degré 3-4

La fibrose est présente tous degrés confondus après 40 ans dans environ 100% des cas. Son intensité ne semble pas corrélée avec l'âge.

5.2.2.3.LES ECTASIES

Graphique 5 : corrélation âge-ectasie.



Série 1 : absence d'ectasie

Série 2 : ectasie légère degré 1

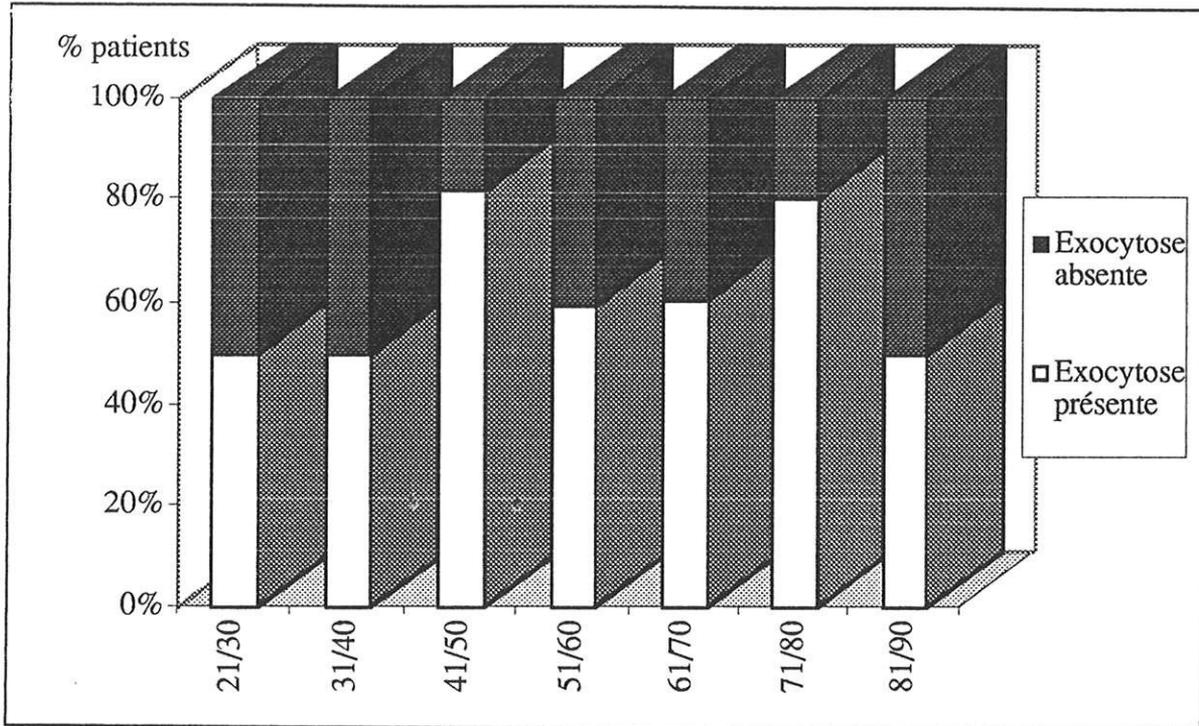
Série 3 : ectasie modérée degré 2

Série 4 : ectasie sévère degré 3.

La présence d'ectasie apparaît avec une fréquence significative après 30 ans. Rapidement, elle est présente, tous degrés confondus, dans plus de 80% des cas pour atteindre 100% des cas après 70 ans. La sévérité des lésions ne semble pas corrélée avec l'âge.

5.2.2.4.L'EXOCYTOSE.

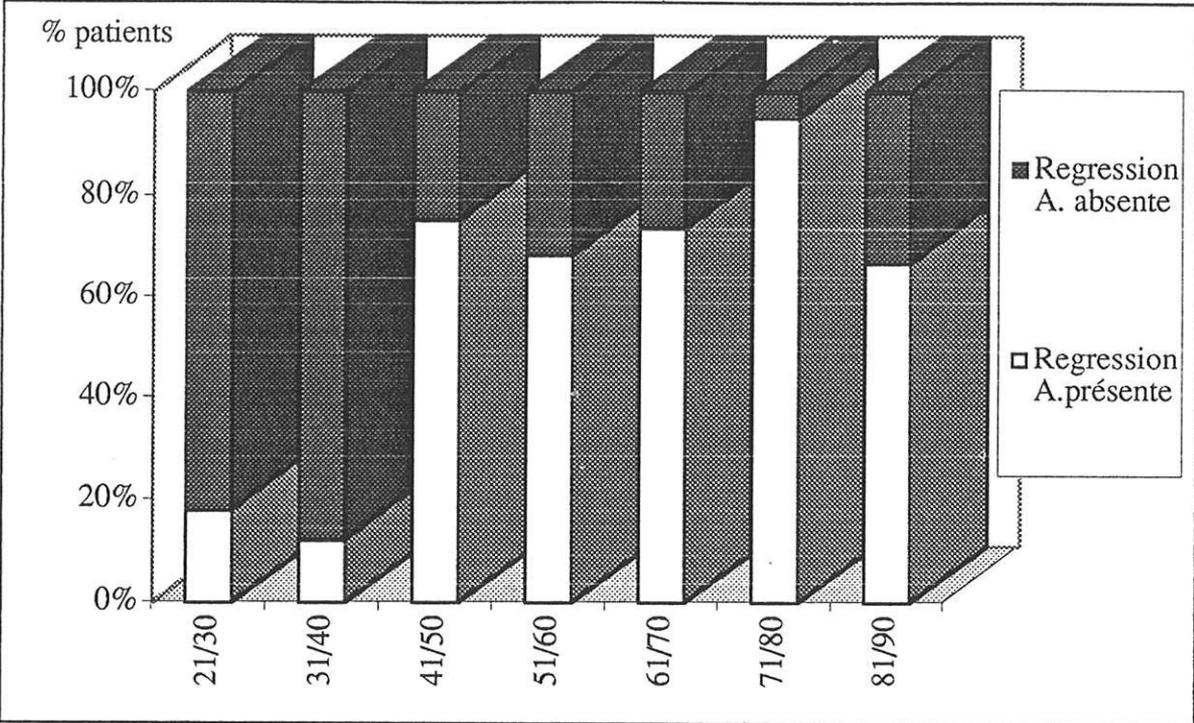
Graphique 6 : corrélation âge-exocytose.



La présence d'exocytose est totalement indépendante de l'âge.

5.2.2.5.LES ATTEINTES ACINAIRES.

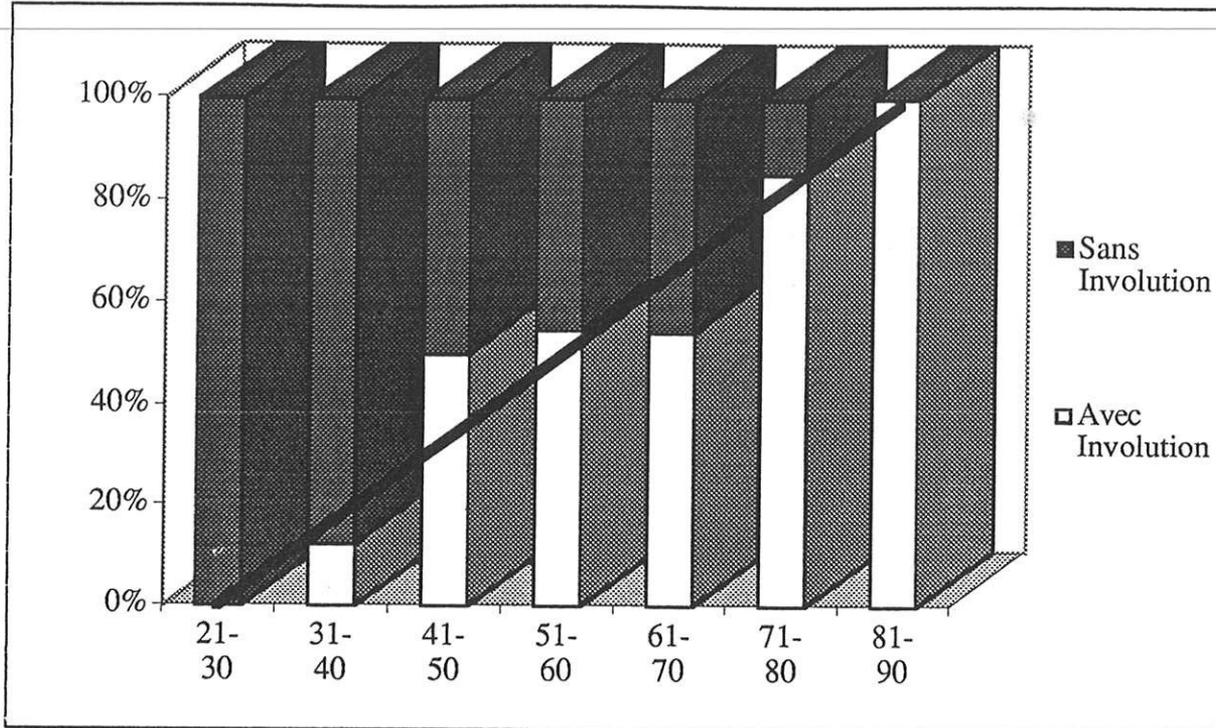
Graphique 7 : corrélation âge-regression acinaire.



La régression acinaire augmente fortement avec l'âge sans être cependant totalement corrélée à celui-ci.

5.2.2.6.L'INVOLUTION ADIPEUSE.

Graphique 8 : corrélation âge-involution adipeuse.



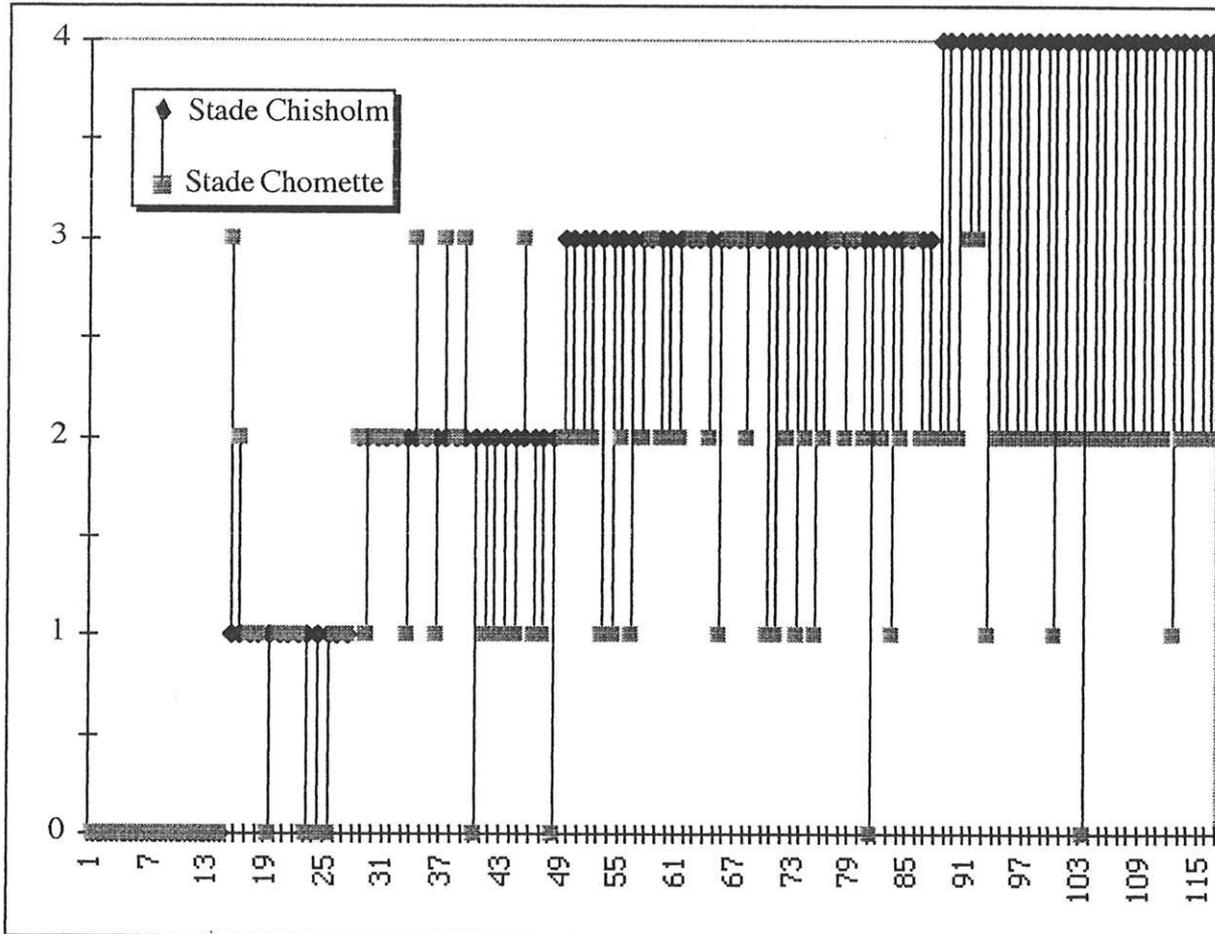
L'involution adipeuse semble parfaitement corrélée avec l'âge.

En conclusion, seule l'involution adipeuse apparaît parfaitement corrélée à l'âge.

5.2.3. CORRELATION ANATOMIQUE.

5.2.3.1. GRADE DE CHISHOLM-SCORE LESIONNEL DE CHOMETTE.

Graphique 9 : corrélation grade de Chisholm-degré de Chomette.

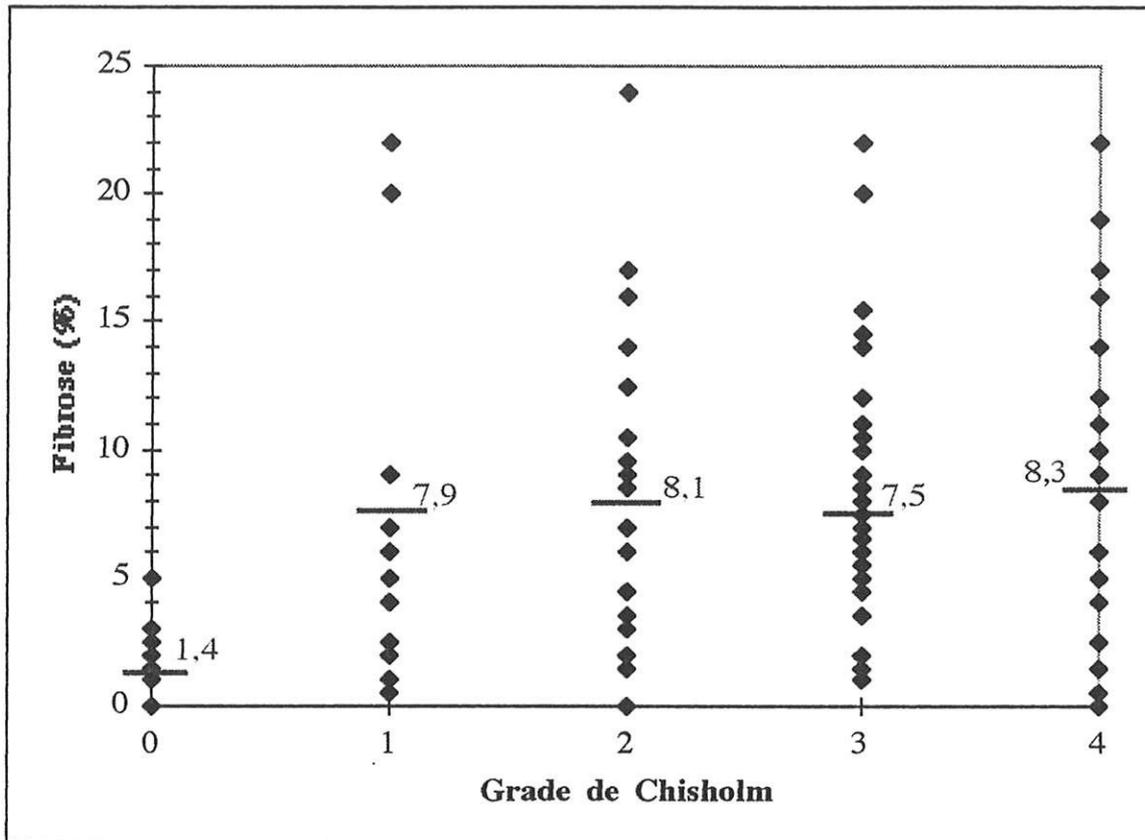


Il existe un assez bon parallélisme entre le degré 2 de Chomette et le grade 3 et 4 de Chisholm.

Si le grade de Chisholm est supérieur ou égal à 3 (68 cas), le degré de Chomette est égal à 2 dans 43 cas. Ceci équivaut à un taux de concordance de 63%.

Si le degré de Chomette est égal à 2 (51 cas), le grade de Chisholm est supérieur ou égal à 3 dans 44 cas. Le taux de concordance est de 86%.

5.2.3.2.GRADE DE CHISHOLM-FIBROSE.

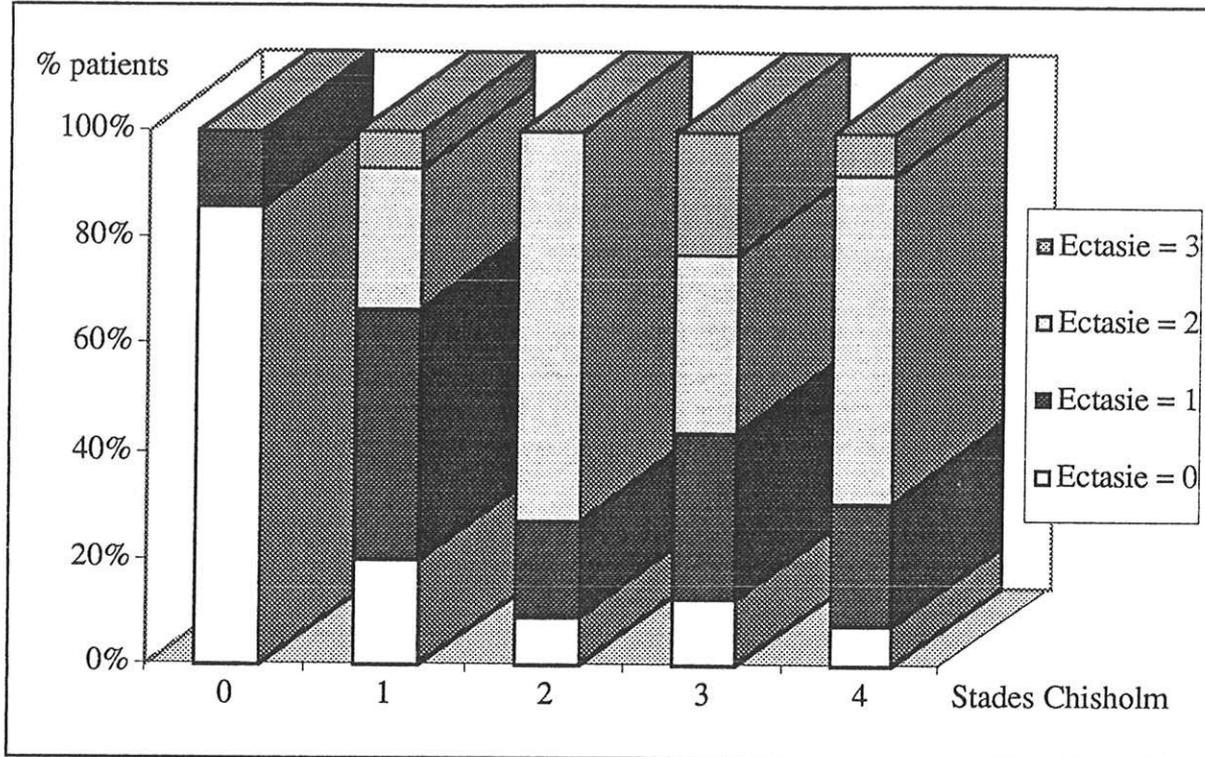


Graphique 10 : Corrélation Stade Chisholm-Fibrose.

La fibrose apparaît avec la présence d'une infiltration inflammatoire de la glande salivaire mais n'est pas corrélée avec l'intensité de l'infiltrat inflammatoire.

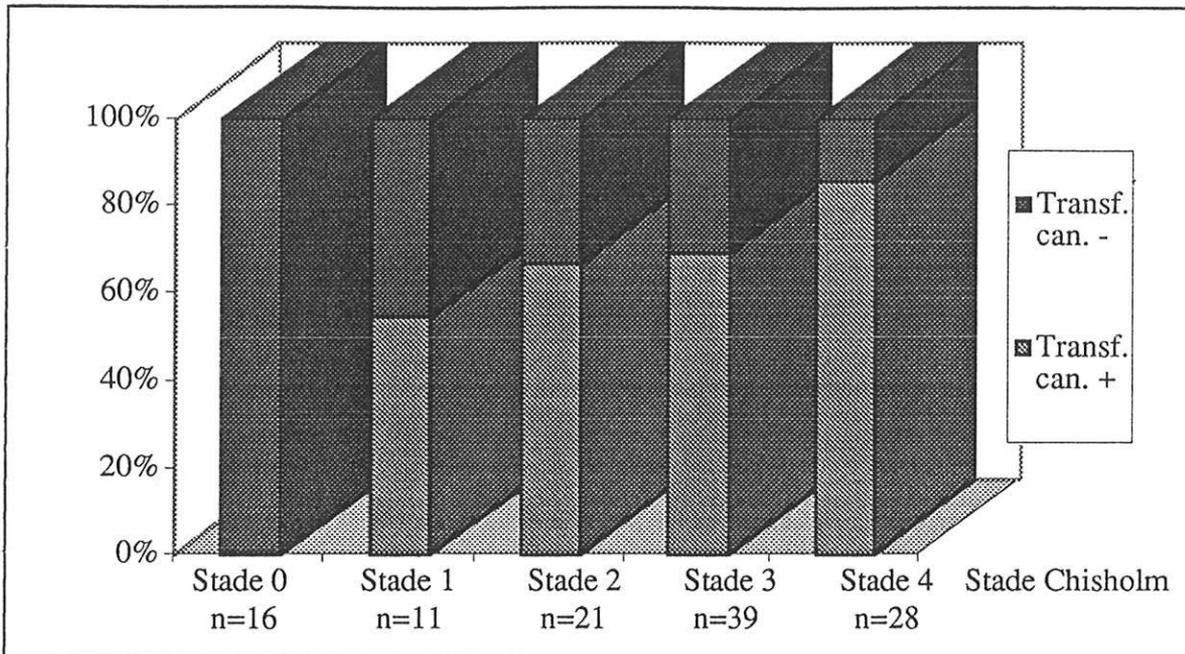
5.2.3.3.GRADE DE CHISHOLM-ECTASIE.

Graphique 11 : corrélation grade de Chisholm-ectasie.



Les ectasies canales sont présentes dans plus de 80% des cas dès qu'il existe un infiltrat inflammatoire, aussi minime soit-il. Les ectasies sont moyennes à sévères dans 60 à 70% des cas dès que l'infiltrat inflammatoire devient nodulaire. Cependant il n'a pas de corrélation entre l'intensité de l'infiltrat inflammatoire et la sévérité des ectasies.

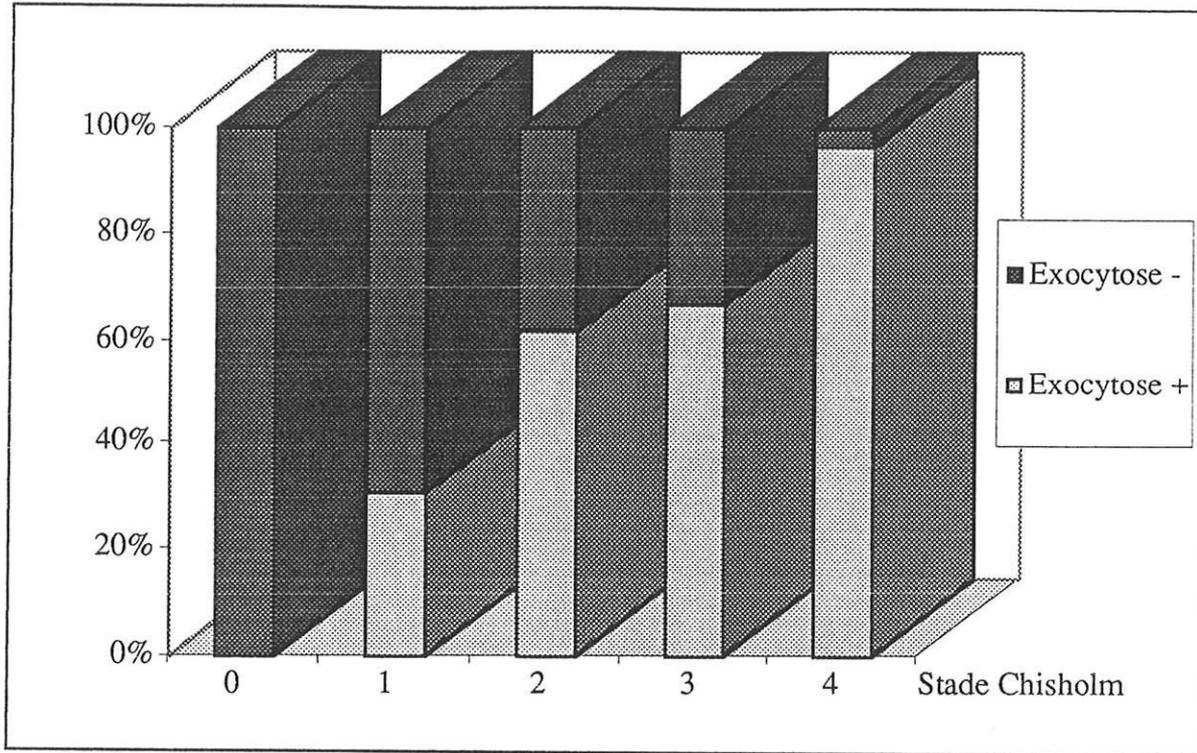
Graphique 12 : Corrélation Stade Chisholm-Transformation Acinaire.



Les transformations canales apparaissent avec l'infiltrat inflammatoire et augmentent avec l'intensité de celui-ci, passant de 50% de présence pour un grade 1 de Chisholm, à 60% pour un grade 2 et 3, à environ 80% pour un grade 4 de Chisholm.

5.2.3.4.GRADE DE CHISHOLM-EXOCYTOSE.

Graphique 13 : corrélation grade de Chisholm-exocytose.



L'exocytose est proportionnelle à l'intensité de l'infiltrat inflammatoire.

Au total, l'exocytose, la transformation canalaire apparaissent liées à l'infiltrat inflammatoire. Il existe un petit parallélisme entre grade de Chisholm supérieur ou égal à 3 et score lésionnel de Chomette égal à 2.

5.2.4.ETUDE DE LA SENSIBILITE ET DE LA SPECIFICITE DES LESIONS MORPHOLOGIQUES ETUDIEES.

Tableau 28 : grading de Chisholm.

Chisholm	SGS positif	SGS négatif
score supérieur ou égal à 3	62	6
score inférieur à 3	28	20
total	90	26

Sensibilité =  $62/90 = 0,69$

Spécificité =  $20/26 = 0,77$

Si l'on considère comme Fox (73,74), Greenspan (82), Daniels (48, 49, 50, 51) que seul le grade 4 de Chisholm est significatif du SGS, la sensibilité est de 0,31 et la spécificité est de 0,96. Dans ce cas là, 2 cas sur 3 de SGS ne sont pas étiquetés et la proportion de faux positifs est très faible, seulement 4%. Mais il faut souligner que dans ce cas, nos calculs sont biaisés parce que le diagnostic clinique dans notre étude est effectué à l'aide des critères de Vitali (200) qui incluent dans leurs critères diagnostiques un grade supérieur ou égal à 3 de Chisholm.

Tableau 29 : fibrose

Fibrose	SGS positif	SGS négatif
degré supérieur ou égal à 1	86	15
degré 0	4	10
total	90	26

Sensibilité =  $86/90 = 0,95$

Spécificité =  $10/15 = 0,66$

**Tableau 30 : classification de Chomette.**

Chomette	SGS positif	SGS négatif
degré supérieur ou égal à 2	62	5
degré inférieur à 2	28	21
total	90	26

Sensibilité =  $62/90 = 0,68$

Spécificité =  $21/49 = 0,80$

Si l'on considère comme Le Charpentier (110) que seul le degré 2 de la classification de Chomette est significatif du SGS, on obtient une sensibilité de 0,52 et une spécificité de 0,85.

Dans ce cas, de nombreux cas de SGS ne sont pas diagnostiqués (presque un cas sur 2) malgré une très haute spécificité (seulement 15% de cas sont étiquetés à tort comme SGS).

**Tableau 31 : ectasie.**

Ectasie	SGS positif	SGS négatif
degré supérieur ou égal à 2	55	6
degré inférieur à 2	35	16
total	90	26

Sensibilité =  $55/90 = 0,61$

Spécificité =  $16/26 = 0,61$

**Tableau 32 : exocytose.**

Exocytose	SGS positif	SGS négatif
présente	62	9
absente	28	17
total	90	26

Sensibilité =  $62/90 = 0,69$

Spécificité =  $17/26 = 0,65$

**Tableau 33 : régression acinaire.**

Régression acinaire	SGS positif	SGS négatif
présente	69	15
absente	21	11
total	90	26

Sensibilité =  $69/90 = 0,77$

Spécificité =  $11/26 = 0,42$

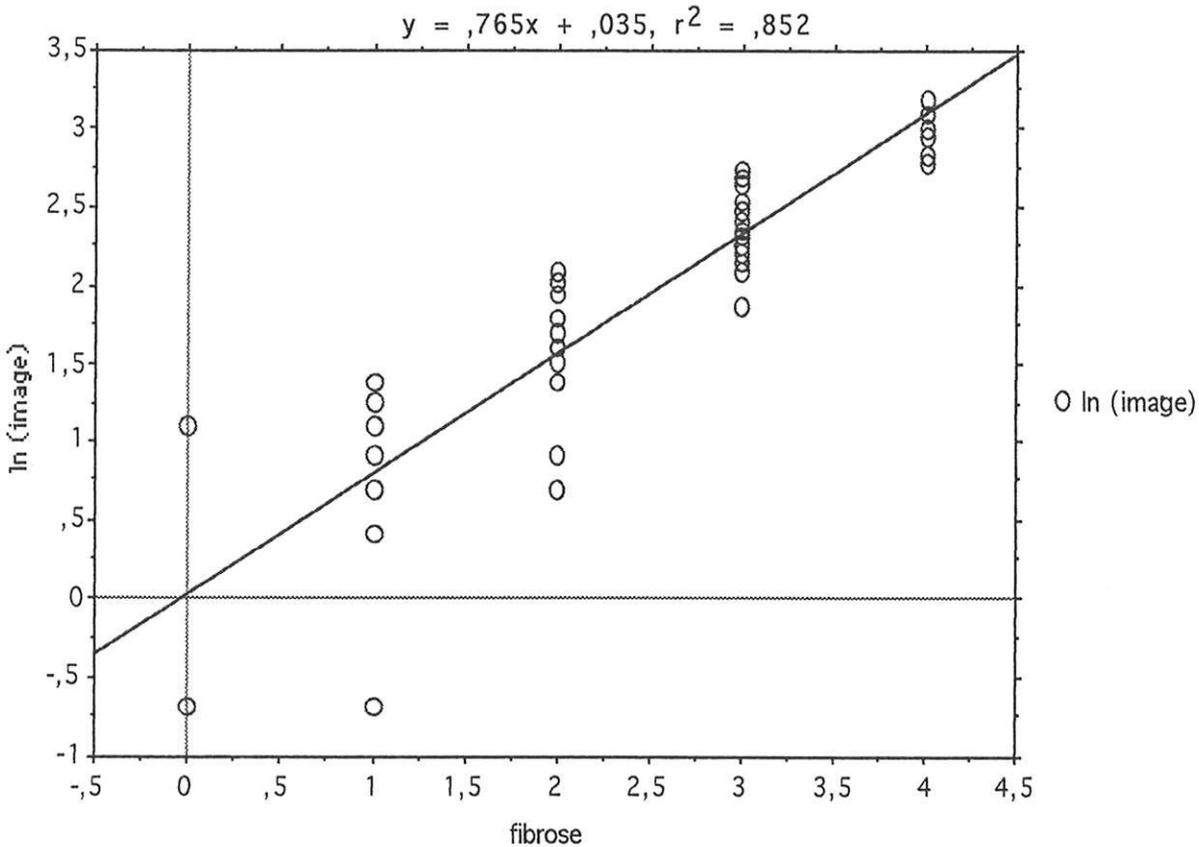
Il est à souligner que c'est la classification de Chomette qui détient la meilleure spécificité pour une sensibilité équivalente à celle du grading de Chisholm. La classification de Chomette inclut l'analyse de l'infiltrat inflammatoire, l'analyse du degré de fibrose et l'analyse des ectasies canalaire. Devant ces résultats, il apparaît intéressant d'effectuer une étude globale de trois de ces lésions prises indépendamment de la classification de Chomette :

- l'infiltrat inflammatoire dont l'interprétation est donnée par le grade de Chisholm
- la fibrose
- l'exocytose canalaire d'éléments inflammatoires.



La moyenne des points correspondant à une abscisse 1 (degré de fibrose 1) est de 1,98.  
 La moyenne des points correspondant à une abscisse 2 (degré de fibrose 2) est de 5,62.  
 La moyenne des points correspondant à une abscisse 3 (degré de fibrose 3) est de 10,6.  
 La moyenne des points correspondant à une abscisse 4 (degré de fibrose 4) est de 19,75.  
 L'analyse de variance après changement de variable pour linéariser la fonction exponentielle présentée ci-dessus donne les résultats suivants :

**Graphique 15 : étude de la variance.**



Cette droite de régression linéaire correspond à la fonction  $\ln(I) = 0,765(F) + 0,0355$  où I représente les résultats de la quantification de la fibrose par analyse d'image et F représente les résultats de l'analyse semi-quantitative de la fibrose en degré.

Fréquence = 102

R = 0,923 R est le coefficient de détermination

R-carré = 0,852

R-carré ajust. = 0,851

Eccart-type Résiduel = 0,334.

Analyse de la variance :

source	ddl	S. des carrés	carré moyen	test de Fisher
REGRESSION	1	64,511	64,511	577,237
RESIDUEL	100	11,176	0,112	p=0,0001
TOTAL	101	75,687		

Coefficient de régression :

Variable	coeff.	eccart-type	coeff. Student	(valeur)-t	probabilité
CONSTANTE	0,035				
PENTE	0,765	0,32	923	24,026	P=0,0001

Intervalles de confiance :

Variable	95% inf.	95% sup.
MOY(X,Y)	1,709	1,84
PENTE	0,702	0,828

Ceci nous permet de déterminer la fonction exponentielle  $I = 1,036 \exp(0,765 F)$  avec I=fibrose analyse d'image et F=fibrose en degré. Il existe une corrélation hautement significative de nos résultats par analyse d'image et par analyse semi-quantitative ( $p=0,0001$  avec coeff. de détermination  $R^2=0,852$ ).

L'analyse quantitative de la fibrose par analyse d'image est plus précise que l'analyse semi quantitative. Il apparaît cependant que ces deux méthodes d'analyse sont parfaitement corrélées. La quantification de la fibrose permet un étalonnage des différents degrés de fibrose de l'analyse semi-quantitative de façon reproductible.

#### *5.2.5.2.ETUDE PAR ANALYSE STATISTIQUE DISCRIMINANTE DE LA VALEUR DE L'EXOCYTOSE ET DE LA FIBROSE.*

Dans l'étude statistique discriminante qui suit, nous avons choisi volontairement d'étudier seulement trois lésions : infiltrat inflammatoire évalué selon le grading de Chisholm, fibrose, exocytose inflammatoire canalaire car ces lésions sont évaluées de façon assez objective et reproductible. Les lésions inflammatoires sont évaluées de façon semi-quantitative par un comptage des éléments inflammatoires. La validité et la reproductibilité de l'analyse semi-quantitative de la fibrose ont été

démontrées devant les résultats de la quantification de la fibrose par analyse d'image.

Le but de cette étude statistique était de démontrer l'éventuelle valeur diagnostique des paramètres fibrose et exocytose inflammatoire au cours du SGS.

Dans un premier temps, par l'analyse statistique discriminante pas à pas, nous avons laissé l'ordinateur choisir le paramètre lui paraissant être le plus significatif. Dans un deuxième temps, nous avons effectué une analyse discriminante globale de l'association des paramètres non sélectionnés lors de l'analyse discriminante pas à pas et avons comparé les résultats de la sensibilité et spécificité diagnostique obtenus avec ceux du grading de Chisholm et ceux de du score lésionnel de Chomette. Dans un troisième temps, par analyse discriminante globale nous avons analysé la sensibilité et la spécificité diagnostique de l'association des 3 paramètres étudiés. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux du grading de Chisholm et du score lésionnel de Chomette.

#### 5.2.5.2.1. Analyse discriminante pas à pas des paramètres Chisholm, fibrose, exocytose comme critères diagnostiques du SGS.

Cette étude a été réalisée grâce au logiciel SPSS 6.1 sur Power Macintosh. Le degré de fibrose, le grade de Chisholm, la présence d'une exocytose ont été analysés par rapport à la présence ou à l'absence de SGS pour chaque cas.

Seul, le critère de grading de Chisholm a été retenu dans cette analyse discriminante pas à pas.

Fonctions discriminantes canoniques :

fonction	eigen value	Pct de variance	correct.	Wilks' lambda	Chi-Deux	df	p	Cum Pct
Chisholm	0,3343	100,00	0,5006	0,74945	32,736	1	0,0001	100,00

Fonctions discriminantes canoniques évaluées pour les groupes choisis (group centroids) :

groupe	fonction 1 (Chisholm)
SGS négatif	-1,06644
SGS positif	0,30808

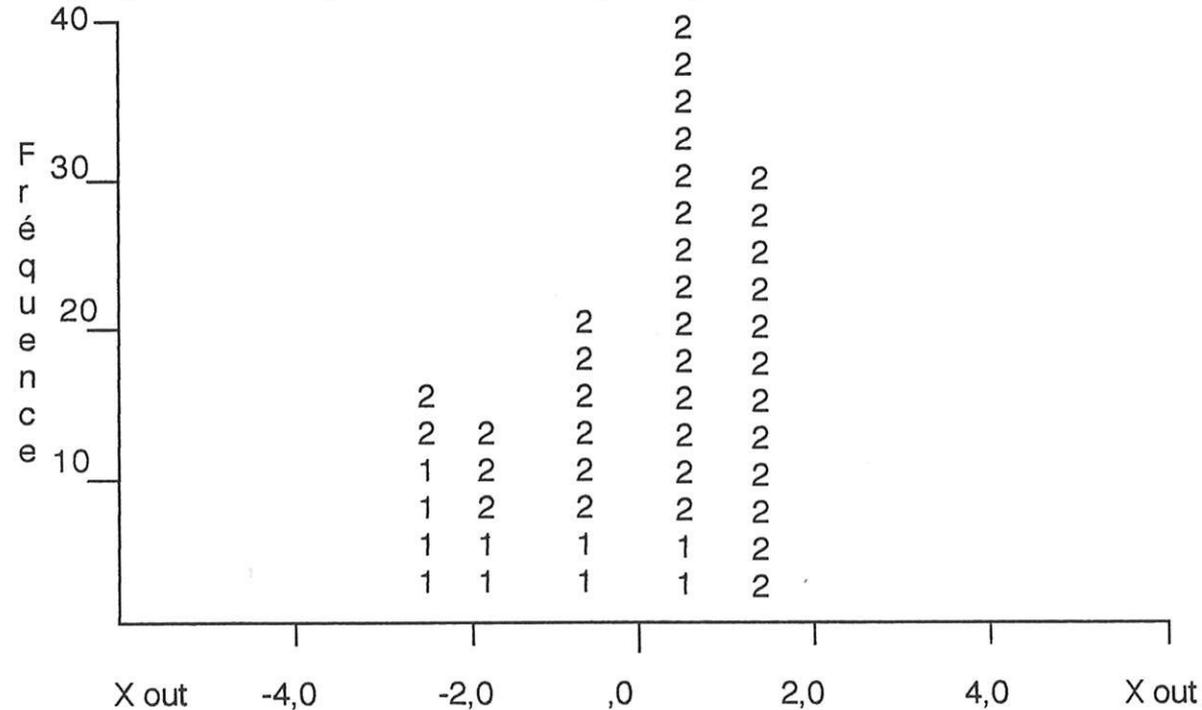
Fonction linéaire de Fisher :

SGS	0 (Absent)	1 (Présent)
Chisholm	0,0980198	0,488119
constante	-1,3151959	-3,7929821

avec SGS négatif=0,098 (Chisholm) - 1,315

et SGS positif=0,49 (Chisholm) - 3,793

Graphique 16 : analyse discriminante pas à pas.



SGS présent= 2 / SGS absent=1

groupe actuel	valeurs prédictives négatives	valeurs prédictives positives
SGS négatif n=26	20 (76,9%)	6 (23,1%)
SGS présent n=90	28 (31,1%)	62 (68,9%)

Au total, 70,69% des cas sont bien classés.

Le fait que l'analyse statistique discriminante pas à pas n'ait retenu que le paramètre « grading de Chisholm » prouve que ce grading demeure le meilleur critère morphologique diagnostique du SGS. Cependant la sensibilité (0,689) et la spécificité (0,769) de ce critère diagnostique du SGS ne sont pas parfaites. Aussi malgré ces résultats, nous allons étudier l'association des critères « fibrose » et « exocytose ».

#### 5.2.5.2.2. Analyse discriminante globale des paramètres fibrose et exocytose.

A l'aide du même logiciel, les paramètres fibrose et exocytose ont été étudiés par analyse discriminante globale sur la même population.

Fonction discriminante linéaire de Fisher :

SGS	0 (absent)	1 (présent)
Exocytose	0,1057520	0,2262075
Fibrose	0,0959192	0,1612764
constante	-1,5033435	-3,2911455

On a  $SGS\ absent = 0,106 (Exocytose) + 0,096 (Fibrose) - 1,503$   
 et  $SGS\ présent = 0,226 (Exocytose) + 0,161 (Fibrose) - 3,291$

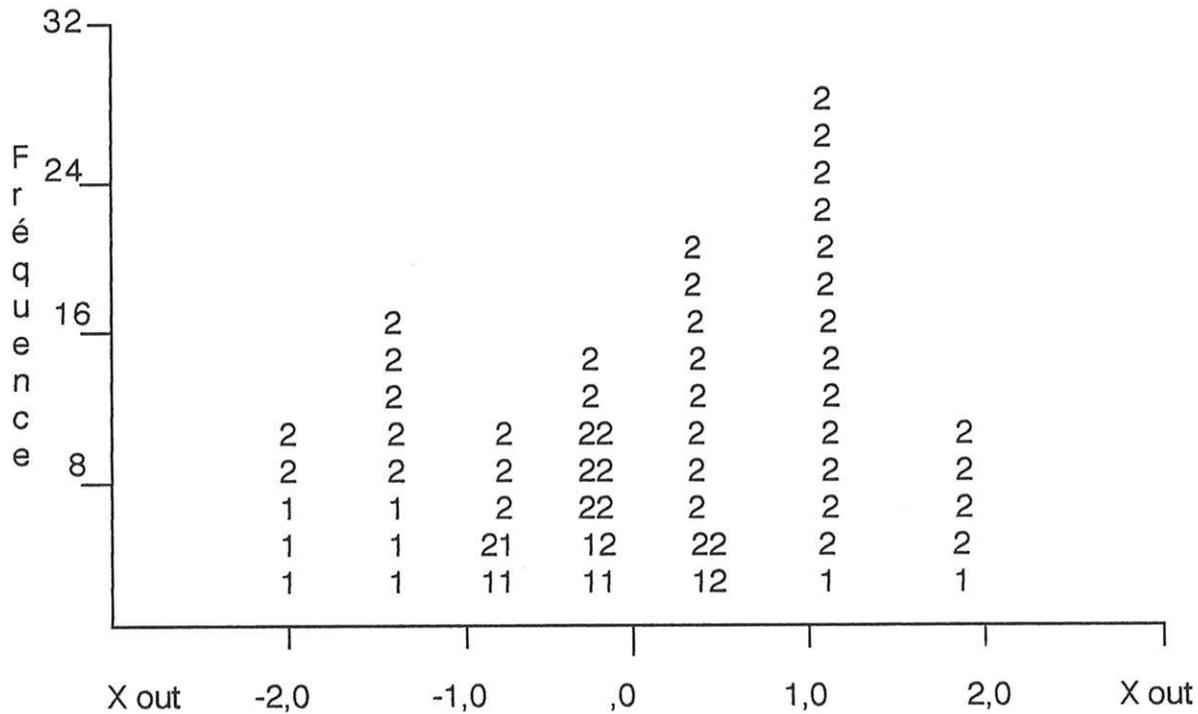
Fonctions discriminantes canoniques :

Fonction	Eigen value	Pct de variance	Cum Pct	correct.	Wilk' Lambda	Chi-Deux	df	p
Exo, Fibr	0,1827	100,00	100,00	0,3930	0,845542	18,959	2	0,0001

Fonctions discriminantes canoniques évaluées pour les groupes choisis (groupe centroids) :

groupe	Exocytose + fibrose
SGS absent	-0,78831
SGS présent	0,22773

Graphique 17 : Analyse statistique discriminante globale des critères diagnostiques fibrose et exocytose.



SGS absent = 1  
 SGS présent = 2

groupe actuel	valeurs prédictives négatives	Valeurs prédictives positives
SGS négatif n=26	17 (65,4%)	9 (34,6%)
SGS positif n=90	19 (21,1%)	71 (78,9%)

Au total, 75,86% des cas sont correctement classés.

L'association des paramètres « fibrose » et « exocytose » a une sensibilité (0,789) diagnostique légèrement supérieure à celle du grading de Chisholm (0,769).

Leur spécificité (0,654) est légèrement moins bonne que celle du grading de Chisholm (0,689).

#### 5.2.5.2.3. Analyse discriminante globale des paramètres Chisholm, fibrose, exocytose.

Dans un troisième temps, il a été effectué une analyse statistique discriminante globale des 3 paramètres étudiés (grade de Chisholm, fibrose, exocytose) en fonction de la présence ou de l'absence de SGS.

Fonctions discriminantes canoniques :

fonction	eigen value	Pct de variance	Cum Pct	correct.	Wilks' Lambda	Chi-Deux	df	p
Chi./Exo. /Fibr.	0,3704	100,00	100,00	0,5199	0,729697	35,452	3	0,0001

Fonctions discriminantes canoniques dans le groupe de référence (group centroid) :

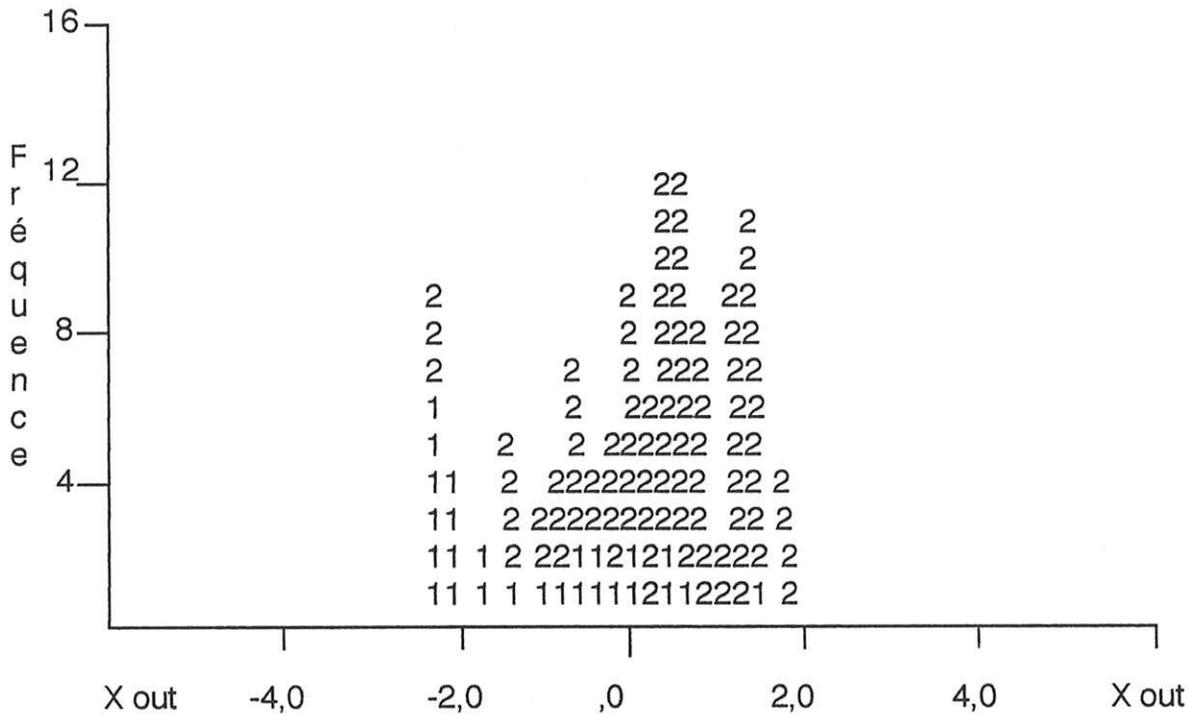
groupes	Chisholm/Fibrose/Exocytose
SGS absent	-1,12257
SGS présent	0,32430

Fonction discriminante de Fisher :

SGS	0 (absent)	1 (présent)
Chisholm	0,0677	0,1782
Exocytose	0,0246	0,01256
Fibrose	0,0821	0,12501
Constante	-1,7023	-4,6704

On a  $SGS_{absent} = 0,0677 (Chisholm) + 0,0246 (Exocytose) + 0,0821 (Fibrose) - 1,7023$   
 et  $SGS_{présent} = 0,1782 (Chisholm) + 0,01256 (Exocytose) + 0,12501 (fibrose) - 4,6704$

**Graphique 18 : analyse discriminante globale des paramètres fibrose, grade de Chisholm et exocytose dans le diagnostic de SGS.**



SGS absent=1  
 SGS présent=2

groupe actuel	valeurs prédictives	
	négatives	positives
SGS négatif n=26	19 (73,1%)	7 (26,9%)
SGS positif n=90	18 (20,0%)	72 (80,0%)

Au total, 78,45% des cas sont classés correctement.

L'association de ces trois paramètres améliore nettement le nombre de cas bien diagnostiqués avec une sensibilité diagnostique de cette association de 0,80 et une spécificité diagnostique de 0,73.

En conclusion, l'étude statistique discriminante globale incluant les trois critères diagnostiques suivants : grading de Chisholm, analyse semi-quantitative de la fibrose et exocytose, montre une nette augmentation de la sensibilité (0,80) avec par contre une légère perte de la spécificité (0,73) du diagnostic de SGS par rapport grading de Chisholm.

On observe une très nette augmentation des cas correctement diagnostiqués par rapport à l'étude incluant uniquement le grading de Chisholm comme critère diagnostique du SGS (70,69%).

Il apparaît intéressant d'associer au grading de Chisholm qui reste dans cette étude le meilleur critère diagnostique les lésions de fibrose et d'exocytose. Cependant, ceci reste très en dessous des performances de la classification de Chomette (sensibilité = 0,68 ; spécificité = 0,80) en ce qui concerne la spécificité mais améliore très nettement la sensibilité.

**5.2.5.3. EXEMPLE DE PROPOSITION  
D'ASSOCIATION DES TROIS PARAMÈTRES  
ETUDIÉS.**

Nous avons ensuite effectué pour chaque cas, la somme des scores obtenus dans les différents paramètres étudiés. Nous rappelons pour mémoire que :

- le grade de Chisholm est coté de 0 à 4
- la fibrose de 0 à 4
- l'exocytose de 0 à 1.

Nous avons ensuite évalué le seuil pour lequel était obtenu le maximum de concordance avec le diagnostic clinique établi selon les critères de Vitali (200), c'est à dire, la valeur de la somme des différents scores pour laquelle nous obtenions le maximum de diagnostics négatifs si la valeur de la somme était inférieure ou égale à cette valeur seuil et le maximum de diagnostics positifs si la valeur de la somme des différents scores était strictement supérieure à ce seuil.

Nous avons trouvé que le seuil correspondait à un total de 2.

Tous les cas où la somme des différents scores était inférieure ou égale à 2 ont été codés 0. Tous les cas où cette somme était strictement supérieure à 2 ont été codés 1.

Nous avons ensuite comparé ces données avec le diagnostic clinique établi dans chaque cas. Les résultats sont donnés dans le tableau ci-dessous.

	<b>SGS absent (0)</b>	<b>SGS présent (1)</b>
somme inf ou égale à 2 (0)	13	6
somme sup à 2 (1)	13	84
total	26	90

Au total, 97 cas sur 116 sont bien diagnostiqués. Cela équivaut à une parfaite corrélation dans 83,6% des cas.

$$\text{Sensibilité} = 84/90 = 0,933$$

$$\text{Spécificité} = 13/26 = 0,50$$

Le total de cas bien diagnostiqués, en prenant en compte la somme des scores et comme valeur seuil 2, est de 83,6%. Cependant cette façon de procéder améliore la sensibilité du diagnostic au dépend de la spécificité. Pour l'améliorer, on pourrait affecter un coefficient à ces paramètres de façon à augmenter la spécificité sans diminuer le très bon score de la sensibilité.

La conclusion de cette analyse des critères diagnostiques morphologiques est qu'il semble judicieux d'associer au grading de Chisholm la présence d'une exocytose, de la fibrose et voire même des ectasies canalaire.

---

## 6. DISCUSSION.

### 6.1. BIAIS METHODOLOGIQUES.

Cette étude est frappée par un biais de recrutement assez important touchant les SGS secondaires et les SGS associés à une hépatite C. En effet, l'étude morphologique contient peu de SGS secondaires car chez beaucoup de patients lorsque le diagnostic de la connectivite est bien établi, la biopsie des glandes salivaires accessoires à visée diagnostique d'un SGS n'est pas toujours réalisée.

D'autre part, la recherche d'un SGS a été réalisée systématiquement chez tous les patients porteurs d'une hépatite C chronique hospitalisés dans le service de Médecine Interne dans le cadre d'un travail recherchant les liens éventuels de l'hépatite C et du SGS.

Enfin, et c'est la faiblesse de l'étude, les sujets témoins sont peu nombreux. Les biopsies des sujets témoins ont été effectuées lors d'autopsie.

Les prélèvements doivent être réalisés moins de 6 heures après le décès, les sujets ne doivent pas avoir été intubés au préalable et doivent être indemnes de pathologies auto-immunes et de la sphère ORL.

## 6.2. ETUDE MORPHOLOGIQUE COMPARATIVE DES TROIS TYPES DE SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN.

Conformément aux données de la littérature (48, 50, 9, 167, 170, 201) à l'exception de la série de Haddad (87), dans notre série les femmes prédominent chez les patients atteints de SGS primitifs et secondaires alors que ce sont les hommes qui sont majoritaires dans les séries avec hépatites C (77, 98, 151, 153, 156, 158). La moyenne d'âge des sujets atteints de SGS primitifs ou secondaires est supérieure à celle des sujets porteurs d'une hépatite C. Ceci est également retrouvé dans la littérature (48, 50, 87, 94, 98, 151, 153, 156, 158, 167, 170).

Notre étude ne retrouve pas la présence d'anticorps anti-SSA et anti-SSB ni chez les SGS secondaires ni chez les SGS associés à une hépatite C. La présence de ces anticorps est variable selon les études (10, 88, 93, 135, 148, 170) lors des SGS primitifs comme secondaires. Ces anticorps sont absents au niveau des séries de la littérature étudiant le SGS associé à une hépatite C (23, 87, 151, 153, 119).

D'assez nombreuses études ont eu pour but de comparer les lésions histopathologiques au niveau des glandes salivaires accessoires lors d'un SGS (59, 94). La plupart d'entre elles n'ont pas retrouvé de différences morphologiques significatives entre SGS primitif et secondaire (48, 50, 59, 94, 169), malgré des différences de choix au niveau des critères diagnostiques (Fox (73), Grecs (174), Européens (200)).

Notre étude morphologique comparative entre les trois séries de SGS n'a globalement pas retrouvé de différence significative entre les séries. Le degré de fibrose est plus élevé chez les SGS secondaires et chez les SGS associés à une hépatite C. Il est à noter que la fibrose est cependant moins sévère au cours d'un SGS associé à une hépatite C qu'au cours d'un SGS secondaire. Janin (94) a décrit une importante fibrose au cours des SGS associés à une sclérodémie. Notre groupe de SGS secondaires ne comprend pas de sujet atteints de sclérodémie.

Dans la série de Pirisi (156), l'infiltration inflammatoire apparaît moins sévère au cours du SGS associé à une hépatite C qu'au cours du SGS primitif ou secondaire. Tarpley (187) en 1974 a trouvé dans sa série que le focus score était plus élevé et que les foci étaient plus volumineux lors d'un SGS primitif que secondaire. Les résultats de l'étude de Katayama (100) sont similaires. Par contre, l'étude de Leroy (115) ne retrouve que 64% des SGS primitifs avec un focus score supérieur à 1 contre 80% des SGS secondaires. Dans notre étude, il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes en ce qui concerne l'infiltration inflammatoire.

Nous avons observé au cours des hépatites C une localisation périvasculaire de l'infiltrat inflammatoire significativement plus fréquente qu'au cours des SGS primitifs et secondaires. Pawlotski (151, 153) dans son étude a retrouvé des lésions des glandes salivaires accessoires chez 49 des 61 sujets atteints d'hépatite C. Tous avaient des lésions de capillarite lymphocytaire parfois associées à des lésions de sialadénite lymphocytaire semblable à celle existant lors d'un SGS. Cependant, chez aucun d'entre eux n'a été retrouvé de lésions destructrices des canaux. Ceci est à rapprocher des lésions salivaires

retrouvées au cours de l'infection par le HIV (29, 165). Le grade de Chisholm était supérieur ou égal à 3 chez 14% d'entre eux. Dans notre série, les lésions destructrices canalaire sont présentes au cours des SGS associés à l'hépatite C et aussi fréquentes qu'au cours des SGS primitifs et secondaires. Il est vrai que l'infiltrat inflammatoire est fréquemment péri-vasculaire mais, on observe souvent un canal excréteur à proximité, notamment sur les niveaux de coupe inférieurs ou supérieurs. Aussi, on ne peut vraisemblablement pas parler comme Pawlotsky (151, 153) de capillarite lymphocytaire. Nous avons retrouvé un grade de Chisholm supérieur à 3 au cours des SGS associés à une hépatite C dans 62% des cas. Ceci est voisin de ce qui est rapporté dans l'étude de Haddad (87 57%) mais très supérieur aux résultats de la série de Pawlotsky (153 14%) et de celle de Pirisi (156 12%).

Leroy (115, 116) semble trouver que l'exocytose sur laquelle il attire l'attention serait plus spécifique du SGS primitif que du secondaire. Notre étude n'a pas mis en évidence à ce niveau de différence significative entre les trois types SGS.

Nous serions tentés au vu des résultats de notre étude morphologique comparative de rapprocher les SGS secondaires des SGS associés à une hépatite C devant la présence d'une fibrose plus sévère que lors d'un SGS primitif et devant l'absence anticorps anti-SSA et anti-SSB.

### 6.3. ETUDE IMMUNOHISTOLOGIQUE.

De très nombreuses études se sont intéressées au phénotype lymphocytaire de l'infiltrat inflammatoire des glandes salivaires accessoires lors du SGS. Malgré une différence de choix dans les critères diagnostiques (Fox, Copenhagen, Grecs, Européens), les résultats de toutes ces études (3, 7, 11, 26, 27, 35, 42, 46, 72, 73, 75, 90, 91, 117, 132, 133, 148, 161) montrent un ratio CD4/CD8 fortement augmenté. Ce rapport est nettement supérieur à 2 (2 à 10 suivant les séries) démontrant ainsi la prédominance des lymphocytes T CD4. Les lymphocytes T CD8 avoisinent les 20%. Les lymphocytes B représentent 5% (26, 76) à 25% de la population lymphocytaire suivant les séries. Nos résultats sont similaires.

Matthews et coll. (133), Lindahl et Hedfords (117), Caretto et coll. (26) ont trouvé que dans leurs séries les lymphocytes T CD8 sont parfois prédominants au niveau des infiltrats inflammatoires de petite taille. Nous ne l'avons pas observé.

Pour Cauli et coll. (27), le rapport CD4/CD8 est toujours plus élevé lors d'un SGS que lors d'un syndrome sec sans SGS. Chomette et coll. (35) ont montré que celui-ci était aussi augmenté dans les maladies autoimmunes sans SGS et la sarcoïdose. Coll et coll. (42) montrent dans leur série qu'il ne semble pas y avoir de différence significative entre les résultats retrouvés lors d'un SGS primitif, lors d'un SGS secondaire et au cours d'une maladie autoimmune sans SGS.

Le ratio CD4/CD8 dans notre population témoin (compris entre 2,4 et 4,8) apparaît légèrement supérieur aux données de la littérature (voisin de 2). Cela vient peut-être du fait qu'aucun bilan n'a été effectué chez ces patients, n'excluant pas la présence éventuelle d'une affection

dysimmunitaire non connue ou d'autres pathologies des glandes salivaires accessoires.

Notre étude retrouve un rapport CD4/CD8 augmenté lors d'une hépatite C avec ou sans SGS dans environ la moitié des cas (4 cas sur 10). Dans 4 cas sur 10, on observe une nette prédominance des lymphocytes T CD8 (CD4/CD8 inférieur à 1). Ceci est retrouvé indifféremment dans les cas d'hépatite C avec ou sans SGS, quel que soit le grade de Chisholm.

Il serait tentant d'extrapoler ces résultats. Boscagli et coll. (23) lors d'une étude préliminaire réalisée sur 4 glandes salivaires accessoires retrouvent une prédominance d'infiltration lymphocytaire de type CD8 et non CD4. On peut effectivement se demander si le mécanisme de l'atteinte des glandes salivaires accessoires au cours de l'hépatite C ne serait pas voisin de celui retrouvé au cours des atteintes salivaires lors de l'infection par le virus HIV. En effet, Itescu (92) a analysé le phénotype lymphocytaire de l'infiltrat inflammatoire retrouvé au niveau de glandes salivaires accessoires de 17 patients infectés par le virus HIV et présentant une sialadénite lymphocytaire ressemblant à celle du SGS. Il a retrouvé dans les 17 cas étudiés un ratio CD4/CD8 compris entre 0,10 et 0,30. Cependant il est à noter que pour nos quatre cas d'hépatite C (40%), le ratio CD4/CD8 est compris entre 0,35 et 0,9. Ce ratio est supérieur aux résultats retrouvés chez 100% des patients HIV positifs de l'étude d'Itescu (CD4/CD8 inférieur à 0,3). La confirmation d'une infiltration lymphocytaire de type CD8 associée à l'absence d'anticorps anti-SSA et anti-SSB, permettrait de rapprocher les deux atteintes, ce que notre étude ne permet pas de faire. Il apparaît donc important de poursuivre cette étude de façon prospective en y incluant systématiquement tous les nouveaux cas d'hépatite C.

En ce qui concerne l'étude du marqueur d'activation HLA-DR, les données de la littérature montre qu'il existe une expression inappropriée de HLA-DR au niveau de l'épithélium salivaire aussi bien canalaire qu'acinaire dans 10 à 80% des cas selon les séries lors d'un SGS (11, 12, 26, 27, 35, 42, 43, 46, 91, 117, 161, 164, 189). Il n'y a pas de différence d'expression de HLA-DR entre les SGS primitifs et les SGS secondaires (Huguet 91). HLA-DR est également exprimé par les cellules inflammatoires et les cellules endothéliales. Nos résultats sont comparables.

Cette expression inappropriée de HLA-DR au niveau des cellules épithéliales des glandes salivaires est également rencontrée au cours des maladies autoimmunes (35, 92, 189), de la sarcoïdose, dans des affections non dysimmunitaires des glandes salivaires (35, 164). Coll (42) ne retrouve pas d'expression épithéliale de HLA-DR au cours des maladies autoimmunes sans SGS dans sa série. Nous avons observé une très forte expression de HLA-DR aussi bien au niveau de l'infiltrat inflammatoire que des cellules épithéliales des glandes salivaires chez les patients porteurs du virus de l'hépatite C avec ou sans SGS et dans les cas de SGS.

Certaines séries de la littérature (13, 27, 46, 189) retrouvent une nette diminution du nombre des récepteurs à IL2 voire même une absence de ces récepteurs au niveau des glandes salivaires accessoires au cours du SGS. D'autres comme Coll (43) constatent la présence de CD25 (Récepteur à IL2) sur les lymphocytes aussi bien au cours d'un SGS primitif et secondaire que lors de maladies autoimmunes sans SGS. Par contre, CD25 n'est exprimé à la surface des cellules épithéliales salivaires qu'au cours des SGS primitifs et secondaires (43). Notre étude s'avère peu concluante, retrouvant une faible expression de CD25 lymphocytaire

et épithéliale aussi bien chez les sujets témoins que chez les patients atteints de SGS ou d'hépatite C.

Conformément aux données de la littérature (26, 46), les cellules NK dans notre étude sont très peu nombreuses voire absentes au cours du SGS.

Plusieurs séries de la littérature ont étudié l'expression des molécules d'adhésion au niveau des glandes salivaires accessoires lors du SGS (11, 12, 26, 27, 161, 207). A l'exception de celle de Caretto (26), elles ont toutes retrouvé une expression épithéliale salivaire de ICAM-1. L'expression épithéliale inappropriée d'ICAM-1 dans le SGS semble prédominer au pourtour des agrégats inflammatoires mais n'est pas corrélée avec le degré d'inflammation (161). LFA-3 est exprimé par les cellules épithéliales acinaires et canalaire (12, 207), les éléments inflammatoires, l'endothélium lors du SGS et lors de sialadénites chroniques non spécifiques sans différence d'expression. Dans notre étude, nous observons une expression épithéliale inappropriée d'ICAM-1 dans 4 cas de SGS sur 6 et dans 3 cas de SGS associés à une hépatite chronique C sur 4. L'expression épithéliale de LFA-3 est présente dans 4 cas de SGS sur 6 et dans 4 cas sur 4 de patients avec un SGS associé à une hépatite C. Il apparaît donc que le couple ICAM-1/LFA-1 jouerait un rôle majeur dans la réponse immunologique lors du SGS.

ICAM-1 est exprimée à la surface des hépatocytes environnant les *piece-meal necrosis* et les zones de nécrose lobulaire dans l'hépatite active chronique virale C (80). Cette expression hépatocytaire membranaire d'ICAM-1 est corrélée avec les marqueurs d'activité biologique et histopathologique (80). Elle décroît après traitement par  $\text{INF}\gamma$  (80). Des résultats similaires sont rapportés au cours de l'hépatite

virale B (123). Il semble de plus qu'au cours de l'infection par le virus B les hépatocytes expriment également LFA3. Ceci suggère que l'infection virale induit l'expression membranaire hépatocytaire de ICAM-1 et LFA-3 et que INF $\gamma$  exerce un rétrocontrôle sur cette expression. L'induction de la lyse par les lymphocytes T cytotoxiques des cellules infectées par le virus semble médiée par l'interaction du couple ICAM-1/LFA-1 et du couple LFA-3/CD2 avec le lymphocyte T (80, 123).

Dans notre étude, une expression épithéliale de ICAM-1 au niveau des glandes salivaires est présente chez 4 patients sur 9 avec une hépatite chronique C associée ou non à un SGS et une expression épithéliale de LFA-3 chez 6 patients sur 9. Cette expression inappropriée épithéliale de ICAM-1 et de LFA-3 peut aussi bien chez ces sujets être provoquée par le VHC lui-même que par un mécanisme immunitaire. Pour essayer de faire la part de l'un et de l'autre, la mise en évidence de VHC au niveau des cellules épithéliales salivaires apparaît essentielle. Jorgensen et coll. (97) ont mis en évidence par méthode immunohistochimique la présence de protéines NS3 et NS4 de VHC au niveau de quelques glandes salivaires de patients avec un SGS et infectés par VHC. Il serait souhaitable de poursuivre nos investigations et de rechercher la présence du VHC au niveau des glandes salivaires accessoires de nos patients.

#### 6.4. ETUDE DES CRITERES DIAGNOSTIQUES MORPHOLOGIQUES.

N'ayant pas mis en évidence de différences significatives lors de notre étude morphologique et immunohistochimique entre le groupe des SGS primitifs, le groupe des SGS secondaires et le groupe des SGS associés à une hépatite virale C, nous avons regroupé tous ces patients pour effectuer une étude globale des critères diagnostiques histopathologiques du SGS. Ceci est très critiquable, principalement parce que tous les auteurs ne sont pas d'accord sur la façon de concevoir les lésions des glandes salivaires lors d'une hépatite C (1, 14, 15, 52, 77, 151, 153, 156, 160). Le virus de l'hépatite C est-il un facteur étiologique du SGS ? Rien n'est encore réellement prouvé.

Daniels (48, 49, 185) pense que les lésions de fibrose, d'ectasie canalaire, d'atrophie acinaire diffuse et d'infiltrat inflammatoire diffus sont des lésions de sialadénite non spécifique. Cependant, plusieurs études en particulier celles de Chomette en 1982 (37), De Wilde (56) Bodeutsch en 1992 (20) démontrent que les ectasies canalaire, l'atrophie acinaire et la fibrose interstitielle ne peuvent être considérées exclusivement comme des altérations uniquement liées à l'involution physiologique de la glande salivaire. Nous arrivons aux mêmes conclusions.

Nous nous sommes particulièrement intéressés à la fibrose que nous avons quantifié par analyse d'image. La quantification de la fibrose par analyse d'image améliore la sensibilité de détection de la fibrose. Dans cette étude, elle est parfaitement corrélée à l'étude semi-quantitative de la fibrose et on peut affecter chaque degré d'analyse

semi-quantitative d'un pourcentage moyen de fibrose par glande salivaire. Cependant pour être fiable et reproductible en analyse d'image, il faut établir un protocole strict définissant l'objectif utilisé, le type de seuillage, le passe-bas ainsi que le nombre de champs étudiés car il existe souvent d'assez grandes différences d'un champ à l'autre et d'une zone du champ à l'autre dans l'intensité de la fibrose. De plus, le seuillage doit être réalisé de façon manuelle pour chaque image saisie. Cette technique est tributaire de la qualité de la coloration HES. Devant une coloration mal différenciée, avec peu de safran, avec trop d'éosine, devant une coloration trop pâle, il devient impossible de seuiller l'image saisie car la fibrose collagène peu différenciée dans sa teinte, son contraste, sa luminosité ne peut plus être alors distinguée des plages d'oedème, de certains revêtements épithéliaux et parfois des cavités vasculaires.

Beaucoup d'auteurs (20, 21, 48, 50, 51, 118, 169, 170, 177, 185, 199, 200, 206) poléminent sur la valeur du seuil diagnostique significatif du grading de Chisholm dans le SGS. Faut-il placer la barre diagnostique à 3 ou à 4 ? Faut-il considérer comme significatif un focus score supérieur strictement à 1 ? Le problème reste entier, surtout que de nombreuses classifications (73, 166, 174, 185, 200) incluent et définissent ce seuil dans leurs critères diagnostiques. On peut seulement remarquer que dans notre étude, en plaçant le seuil significatif du grading de Chisholm à 3, on obtient un taux de concordance diagnostique de 82 sur 116 cas soit environ 70%. Il faut rappeler ici que le diagnostic clinique a été posé grâce aux critères européens (200). Dans notre série, si nous considérons que seul le grade 4 de Chisholm est significatif du SGS, la sensibilité est de 31% et la spécificité égale à 96%. Ces résultats sont très médiocres.

Nous avons recherché comme dans l'étude de Le Charpentier (110) un parallélisme entre les grades 3 et 4 de Chisholm et le degré 2 du score lésionnel de Chomette. Celui-ci avait obtenu des taux de concordance voisins de 100%. Dans notre étude, le taux de concordance pour que le degré de Chomette soit égal à 2 lorsque le grade de Chisholm est supérieur ou égal à 3 est de 63%. Le taux de concordance pour que le grade de Chisholm soit supérieur ou égal à 3 lorsque le degré de Chomette est égal à 2 est de 86%. Ces résultats sont nettement moins démonstratifs que ceux de Le Charpentier. Ceci est en partie expliqué par le fait que nous avons ajouté au degré 3 de la classification de Chomette (36, 37), la possibilité d'avoir un infiltrat inflammatoire associé à une fibrose étendue et des ectasies sévères, élargissant ainsi le degré 3 de Chomette.

Le score de Chisholm (32) établi en 1968 reste encore de nos jours indétrônable, malgré son manque de spécificité. Greenspan (82) avait déjà souligné la présence de fibrose associée à l'infiltrat inflammatoire. Chomette (36, 37) en 1982 a introduit dans sa classification la fibrose et les ectasies canalaire comme critères diagnostiques morphologiques du SGS au même titre que le focus score. Cleland-Zamudio (41) a observé dans sa série, une nette diminution du volume glandulaire ainsi qu'une importante activation des fibroblastes. De Wilde (56) en 1986 a utilisé comme dans notre étude, l'analyse statistique discriminante pas à pas. Il a inclus 10 paramètres morphométriques étudiés à partir de 68 BGSA. Cinq d'entre eux ont été sélectionnés (diamètre canalaire, pourcentage(%) du volume des canaux, % du volume acinaire, % du volume vasculaire, % du volume de l'infiltrat inflammatoire), permettant d'obtenir une sensibilité diagnostique du SGS de 0,95 et une spécificité de 0,97. On

peut remarquer que tous les paramètres inclus dans cette étude font appel à une analyse quantitative par analyse d'image. Ceci quoique très reproductible n'est pas utilisable en routine et ne peut donc pas être proposé au sein d'une nouvelle classification à visée diagnostique du SGS. Oxholm (148) rapporte que la régression acinaire serait significative du SGS en association avec la présence de foci. Leroy (114, 116) s'est penché plus particulièrement sur les lésions d'exocytose au cours du SGS, se demandant si ces lésions ne seraient pas plus spécifiques du SGS que le focus score. Cette dernière hypothèse est renforcée par le fait que les lésions débuteraient par des perturbations des fonctions épithéliales suivies rapidement par une réponse lymphocytaire comme cela a été mis en évidence sur des biopsies itératives chez les souris transgéniques avec le gène *Tax* de HTLV1 (128, 205, 209). Nous avons trouvé comme l'avait noté Leroy (116) que le nombre de canaux siège d'exocytose est proportionnel à l'intensité de l'infiltrat inflammatoire. Cependant cette lésion n'est pas plus spécifique du SGS que le grading de Chisholm. Le Charpentier (110) considère comme évocateurs d'un SGS un grade 3 ou 4 de Chisholm, un degré II de Chomette, et la présence d'atteintes canalaire quels que soient le grade de Chisholm et le degré de Chomette. Il faut souligner que cet auteur inclut dans ces lésions canalaire l'exocytose inflammatoire.

Ces résultats semblent montrer que ce n'est pas un seul critère diagnostique du SGS qui peut être à la fois spécifique et sensible mais un ensemble de critères.

Dans notre étude, nous avons étudié séparément de la classification de Chomette, la valeur de la fibrose, de l'exocytose et de l'infiltrat

---

inflammatoire évalué par le grading de Chisholm. L'association de ces trois critères améliore remarquablement le nombre de cas bien classés. Cependant, la spécificité diagnostique (0,73) est inférieure à celle que nous obtenons avec la classification de Chomette modifiée (0,80) alors que la sensibilité se trouve nettement améliorée (0,80 contre 0,68). Ceci semble indiquer qu'il faudrait associer plusieurs critères morphologiques diagnostiques au sein d'une même et nouvelle classification, qui devra rester suffisamment simple et reproductible.

## 7. CONCLUSION.

Nous n'avons pas observé de différences globales morphologiques significatives entre les trois types de SGS. Cependant, lors du SGS secondaire et du SGS associé à une hépatite chronique virale C, la fibrose est significativement plus sévère que lors d'un SGS primitif. De plus, les anticorps anti-SSA et anti-SSB sont absents chez les SGS secondaires et chez les SGS associés à une hépatite C.

L'infiltrat inflammatoire interstitiel salivaire est essentiellement composé de lymphocytes T CD4 lors de SGS primitifs, secondaires et dans la moitié des cas d'hépatite C associée ou non à un SGS. Dans 4 cas d'hépatite C avec SGS ou non, les lymphocytes T CD8 sont prédominants au niveau de l'infiltrat inflammatoire.

Nous retrouvons une expression inappropriée de HLA-DR, de ICAM-1 et de LFA-3 au niveau de l'épithélium canalaire et acinaire, souvent limitée aux environs des agrégats inflammatoires aussi bien chez les patients porteurs d'un SGS ou/et d'une hépatite virale C, relatant ainsi la potentiel acquis de ces cellules à présenter l'antigène et le rôle potentiel important de ICAM-1 et LFA-3 dans le SGS et dans les manifestations salivaires de l'hépatite C. Ceci ne permet pas d'expliquer la nature des lésions salivaires au cours de l'hépatite C. Sont-elles provoquées par l'action cytopathogène virale directe, par la réponse immunitaire de l'hôte à l'infection virale ou par des réactions autoimmunes déclenchées par le VHC ?

Il apparaît essentiel de poursuivre nos investigations afin de constituer une série plus importante, nous permettant éventuellement de conclure sur la nature lymphocytaire de l'infiltrat inflammatoire du

SGS lors d'une hépatite virale C. De plus, pour essayer de trouver la place et le rôle du virus de l'hépatite C dans le SGS, il est nécessaire d'essayer de mettre en évidence le virus de l'hépatite C au sein de la glande salivaire accessoire soit par méthode immunohistochimique à l'aide d'anticorps anti-hépatite C, soit par hybridation in situ, soit par PCR in situ et le cas échéant, de préciser si le VHC envahit les cellules épithéliales.

La deuxième partie, plus générale, de ce travail préliminaire portant sur l'étude des critères diagnostiques morphologiques du SGS a montré que seule l'involution adipeuse semblait provoquée uniquement par l'involution physiologique liée à l'âge. La sensibilité et la spécificité diagnostique du SGS avec le grading de Chisholm sont de 0,69 et 0,77 ; celles avec score lésionnel de Chomette modifié voisines de 0,68 et de 0,80.

La présence d'exocytose apparaît bien corrélée au grading de Chisholm. Il existe une parfaite corrélation entre les résultats de l'étude semi-quantitative de la fibrose et ceux de l'étude quantitative par analyse d'image démontrant par là même la valeur, la simplicité et la reproductibilité de l'analyse semi-quantitative.

L'association des critères infiltrat inflammatoire (grading de Chisholm), fibrose, exocytose améliore la sensibilité diagnostique histopathologique du SGS au détriment de la spécificité avec un bon taux de cas bien diagnostiqués.

Ceci démontre la valeur diagnostique non négligeable de la fibrose et de l'exocytose. La classification modifiée de Chomette, admettant la possible présence d'un infiltrat inflammatoire nodulaire dans le degré 3 détient la meilleure spécificité (0,80).

Nous nous proposons dans un travail à venir, de poursuivre nos investigations en associant dans une nouvelle étude le grading de Chisholm (32), le score lésionnel modifié de Chomette ainsi que le degré de fibrose et la présence d'exocytose à la recherche d'une nouvelle classification morphologique diagnostique du SGS.

## 8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

- 1. **ACETI A., TALIANI G., SORICE M., AMENDOLEA M.A.**  
HCV and Sjögren's syndrome.  
Lancet 1992 ; 339 : 1425-26.
- 2. **ADAM P., HAROUN A., BILLET J., MERCIER J.**  
Biopsie des glandes salivaires. Intérêt et technique de la biopsie de la glande sublinguale sur son versant antéro-latéral.  
Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. 1992 ; 93 : 337-40.
- 3. **ADAMSON T.C., FOX R.I., FRISMAN D.M., HOWELL F.V.**  
Immunohistologic analysis of lymphoid infiltrates in primary Sjögren's syndrome using monoclonal antibodies.  
J. Immunol. 1983 ; 130 : 203-8.
- 4. **ALEXANDER E.L.**  
Central nervous system (CNS) manifestations of primary Sjögren's syndrome : an overview.  
Scand. J. Rheum. 1986 ; Suppl. 61 : 161-65.
- 5. **ALEXANDER E.L., ARNETT F.C., PROVOST T.T, STEVENS M.B.**  
Sjögren's syndrome : association of anti-Ro(SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities, and serologic hyperreactivity.  
Ann. Intern. Med. 1983 ; 98 : 155-59.
- 6. **ALMASIO P., PROVENZANO G., SCIMENI M., CASCIO G., CRAXI A., PAGLIARO L.**  
Hepatitis C virus and Sjögren's syndrome.  
Lancet 1992 ; 339 : 989-90
- 7. **ALPERT S., KANG H.I., WEISSMAN I., FOX R.I.**  
Expression of granzyme A in salivary gland biopsies from patients with primary Sjögren's syndrome.  
Arthritis Rheum. 1994 ; 37 : 1046-54.
- 8. **ALTER M.J.**  
Review of serologic testing for hepatitis C virus infection and risk of post-transfusion hepatitis C.  
Arch. Pathol. Lab. Med. 1994 ; 118 : 342-45.
- 9. **ARACTINGI S., CHOSIDOW O., GLUCKMAN E., SOCIE G.**  
La maladie cutanée du greffon contre l'hôte.  
Presse Med. 1995 ; 24 : 679-85.
- 10. **ATKINSON J.C., TRAVIS W.D., SLOCUM L., EBBS W.L., FOX P.C.**  
Serum anti-SS-B/La and IgA rheumatoid factor are markers of salivary gland disease activity in primary Sjögren's syndrome.  
Arthritis Rheum. 1992 ; 35 : 1368-72.
- 11. **AZIZ K.E., MC CLUSKEY P.J., MONTANARO A., WAKEFIELD D.**  
Vascular endothelium and lymphocyte adhesion molecules in minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome.

J. Clin. Lab. Immunol. 1992 ; 37 : 39-42.

- 12. **AZIZ K.E., MC CLUSKEY P.J., WAKEFIELD D.**

Expression of adhesion molecules in minor salivary glands from 31 patients with Sjögren's syndrome : quantitative analysis and comparison with controls.

Arthritis Rheum. 1994 ; 37 suppl. 9 : 209.

- 13. **AZIZ K.E., MARKOVIC B., MC CLUSKEY P., WAKEFIELD D.**

A study of cytokines in minor salivary glands in Sjögren's syndrome : prevalence of TH2 pattern.

Arthritis Rheum. 1994 ; 37 suppl. 9 : 209.

- 14. **BARRIER J.H., GASSIN M., RAFFI F., GALMICHE J.P.**

Le virus de l'hépatite C : un agent étiologique du syndrome de Gougerot-Sjögren?

Rev. Med. Interne Suppl. 1992 ; 3 : 56.

- 15. **BARRIER J.H., MAGADUR-JOLY G., GASSIN M.**

Le virus C de l'hépatite : un agent étiologique improbable du syndrome de Gougerot-Sjögren.

Presse Med. 1993 ; 22 : 1108.

- 16. **BEDOSSA P.**

Présentation d'une grille d'analyse informatisée pour le recueil des lésions histopathologiques dans l'hépatite chronique virale C. Etude coopérative de groupe METAVIR.

Ann. Pathol. 1993 ; 13 : 260-65.

- 17. **BEDOSSA P., BIOULAC-SAGE P., CALLARD P. et coll.**

Quelle classification pour les hépatites chroniques? Les leçons du virus de l'hépatite C.

Gastroenterol. Clin. Biol. 1994 ; 18 : 403-6.

- 18. **BERNARD G.**

Structure et rôle des molécules d'adhésion dans le système lymphoïde.

Journées de pathologie 1993 Bichat Paris ; 48.

- 19. **BLOCH K.J., BUCHAMAN W.W., WOHL M.J., BUNIM J.J.**

Sjögren's syndrome : a clinical, pathological, serological study of sixty-two cases.

Medicine. 1965 ; 44 : 187-222.

- 20. **BODEUTSCH C., DE WILDE P.C.M., KATER L. et coll.**

Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome.

Neth. J. Med. 1992 ; 40 : 148-57.

- 21. **BODEUTSCH C., DE WILDE P.C.M., KATER L., VAN HOUWELINGEN J.C. et coll.**

Qualitative immunohistologic criteria are superior to the lymphocytic focus score criterion for the diagnosis of Sjögren's syndrome.

Arthritis Rheum. 1992 ; 35 : 1075-87.

- 22. **BOLING E.P., WEN J., REVEILLE J.D., BIAS W.B., CHUSED T.M., ARNETT F.C.**

Primary Sjögren's syndrome and autoimmune hemolytic anemia in sisters : a family study.

Am. J. Med. 1983 ; 74 : 1066-71.

- 23. **BOSCALI A., HAHON P.Y., CANVA V. et coll.**

Virus de l'hépatite C et pseudosyndrome de Gougerot-Sjögren.

Rev. Med. Interne 1995 ; 16 suppl. 1 : 54.

- 24. **BUFFET C.**

Marqueurs biologiques sériques et dépistage des hépatites virales.

Rev. Prat. 1995 ; 45 : 168-73.

**- 25. CACOUB P., RAGUIN G., VEYSSIER P. et coll.**

Infection par le virus de l'hépatite C dans les services de médecine interne et les services de pathologie infectieuse en France. Résultats préliminaires d'une enquête épidémiologique nationale.

Presse Med. 1996 ; 25 : 349-42.

**- 26. CARRETO A., OSTUNI P.A., CHIECO-BIANCHI F. et coll.**

An immunohistochemical study of immunological phenomena in minor salivary glands in patients with Sjögren's syndrome.

Rheumatol. Int. 1995 ; 15 : 51-55.

**- 27. CAULI A., YANNI G., PITZALI C., CHALLACOMBE S., PANAYI G.S.**

Cytokine and adhesion molecule expression in the minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and chronic sialoadenitis.

Ann. Rheum. Dis. 1995 ; 54 : 209-15.

**- 28. CAUSSE X., GERMANAUD J., LEGOUX A., LEGOUX J.L**

Manifestations extra-hépatiques des hépatites virales.

Rev. Prat. 1995 ; 45 : 185-86.

**- 29. CHAPUIS H., MARTY-DOUBLE C.**

Les tuméfactions sous-mandibulaires : aspects histopathologiques.

Les Cahiers d'O.R.L. 1995 ; 5 : 279-87.

**- 30. CHAN J.K.C., YIP T.T., TSANG W.Y., POON Y.F., WONG C.S., MA V.W.**

Specific association of Epstein-Barr Virus with lymphoepithelial carcinoma among tumors and tumorlike lesions of the salivary gland.

Arch. Pathol. Lab. Med. 1994 ; 118 : 994-97.

**- 31. CHAZERAIN P., MEYER O., KAPLAN G. et coll.**

Lymphomes des annexes de l'oeil au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren : à propos de 4 cas.

Ann. Med. Interne. 1995 ; 146 : 223-25.

**- 32. CHISHOLM D.M., MASON D.K.**

Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease.

J. clin. Pathol. 1968 ; 21 : 656-60.

**- 33. CHISHOLM D.M., WATERHOUSE J.P., MASON D.K.**

Lymphocytic sialadenitis in the major and minor glands : a correlation in postmortem subjects.

J. clin. Pathol. 1970 ; 23 : 690-94.

**- 34. CHOMETTE G., AURIOL M., BIAGGI A.**

Intérêt de la biopsie des glandes salivaires accessoires labiales pour le diagnostic d'amylose.

Rev. Stomatol. Chir. maxillofac. 1992 ; 93 : 54-7.

**- 35. CHOMETTE G., AURIOL M., LABROUSSE F., RAPHAEL M., SZPIRGLAS H., VAILLANT J.M.**

Immunopathologie des glandes salivaires labiales dans le syndrome de Sjögren et les autres maladies dysimmunes

Rev. Stomatol. Chir. maxillofac. 1988 ; 89 : 237-41.

**- 36. CHOMETTE G., AURIOL M., LAUDENBACH P., TRANBALOC P., VAILLANT J.M.**

La biopsie des glandes salivaires accessoires dans la maladie de Sjögren. Intérêt pour le diagnostic et l'appréciation du stade évolutif de la maladie : analyse de 148 observations.  
Ann. Med. Interne 1982 ; 133 : 401-5.

- **37. CHOMETTE G., AURIOL M., VAN CAT N., SZPIRGLAS H., TRANBALOC P., VAILLANT J.M.**

Biopsie des glandes salivaires labiales dans le syndrome de Gougerot-Sjögren : étude clinicopathologique, histoenzymologique et ultrastructurale.  
Virchows Arch. (A). 1981 ; 392 : 339-54.

- **38. CHOMETTE G., LAUDENBACH P., AURIOL M.**

L'apport de la biopsie des glandes salivaires dans le diagnostic des syndromes secs.  
Rev Prat 1983 ; 33 : 1509-20.

- **39. CHOMETTE G., LIOTET S., AURIOL M., KOULIBALY M., LABROUSSE F.**

Changements morphologiques de la glande lacrymale au cours de la sénescence.  
Arch. anat. Cytol. Path. 1988 ; 36 : 27-32.

- **40. CLEARY K.R., BATSAKIS J.G.**

Pathology consultation : biopsy of the lip and Sjögren's syndrome.  
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1990 ; 99 : 323-25.

- **41. CLELAND- ZAMUDIO S., DEMUTH M., TRUNE D.R.**

Pathology of labial salivary gland cellular aggregates in Sjögren's syndrome.  
Otolaryngol. Head Neck Surg. 1993 ; 108 : 46-50.

- **42. COLL J., TOMAS S., COROMINAS J.M.**

Autoimmune sialadenitis : a form of Sjögren's syndrome ?  
Ann. Med. Interne 1995 ; 146 : 229-32.

- **43. COLL J., TOMAS S., VILELLA R., COROMINAS J.**

Interleukin-2 receptor expression in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome.  
J. Rheum. 1995 ; 22 : 1488-91.

- **44. CONSTANTOPOULOS S.H., MOUTSOPOULOS H.M.**

Respiratory involvement in patients with Sjögren's syndrome : is it a problem ?  
Scand. J. Rheumatology 1986 ; Suppl. 61 : 146-50.

- **45. CORDELL J.L., FALINI B., ERBER W.N. et coll.**

Immunoenzymatic Labeling of Monoclonal Antibodies Using Immune Complexes of Alkaline Phosphatase and Monoclonal Antialkaline Phosphatase (APAAP Complexes).  
J. Histochem. Cytochem. 1984 ; 32 : 219-29.

- **46. DALAVANGA Y.A., DROSOS A.A., MOUSOPOULOS H.M.**

Labial salivary gland immunopathology in Sjögren's syndrome.  
Scand. J. Rheumatology 1986 ; Suppl. 61 : 67-70.

- **47. DANIELS T.E.**

Clinical assessment and diagnosis of immunologically mediated salivary gland disease in Sjögren's syndrome.  
J. Autoimmunity 1989 ; 2 : 529-41.

- **48. DANIELS T.E.**

Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome : assessment as a Diagnostic Criterion in 362 suspected cases.  
Arthritis Rheum. 1984 ; 27 : 147-56.

- **49. DANIELS T.E.**  
Salivary Histopathology in Diagnosis of Sjögren's Syndrome.  
Scand. J. Rheum. 1986 ; Suppl. 61 : 36-43.
- **50. DANIELS T.E., WHITCHER J.P.**  
Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca : analysis of 618 patients with suspected Sjögren's syndrome.  
Arthritis Rheum. 1994 ; 37 : 869-77.
- **51. DANIELS T.E., WHITCHER J.P.**  
On focal lymphocytic sialadenitis as a gold standard for the diagnosis of Sjögren's syndrome.  
Arthritis Rheum. 1995 ; 38 : 869-76.
- **52. DE BRANDT M.**  
Rôle du virus de l'hépatite C dans les cryoglobulinémies mixtes « essentielles » et le syndrome de Gougerot-Sjögren.  
Presse Méd. 1992 ; 21 : 1750-52.
- **53. DELCAMBRE B., TONNEL F.**  
Syndrome de Gougerot-Sjögren.  
E.M.C. App. Locom. 1989 ; 14223-A-10.
- **54. DESENCLOS J.C., DRUCKER J.**  
Transmission du virus de l'hépatite C : incertitudes et hypothèses.  
Presse Med. 1995 ; 24 : 7-9
- **55. DE VITA S., DOLCETTI R., FERRACCIOLI G. et coll.**  
Local cytokine expression in the progression toward B cell malignancy in Sjögren's syndrome.  
J. Rheum. 1995 ; 22 : 1674-80.
- **56. DE WILDE P.C.M., BAAK J.P.A., VAN HOUWELINGEN J.C., KATER L., SLOOTWEG P.J.**  
Morphometric study of histological changes in sublabial salivary glands due to aging process.  
J. Clin. Pathol. 1986 ; 39 : 406-417.
- **57. DE WILDE P.C.M., KATER L., BAAK J.P.A., VAN HOUWELINGEN J.C., HENE R.J., SLOOTWEG P.J.**  
A new and highly sensitive immunohistologic diagnostic criterion for Sjögren's syndrome.  
Arthritis Rheum. 1989 ; 32 : 1214-20.
- **58. DHILLON A.P., DUSHEIKO G.M.**  
Pathology of hepatitis C virus infection.  
Histopathology 1995 ; 26 : 297-309.
- **59. DROSOS A.A., PENNEC Y.L., ELISAF M. et coll.**  
Sjögren's syndrome in patients with the CREST variant of progressive systemic scleroderma.  
J. Rheum. 1991 ; 18 : 1685-88.
- **60. DUPIN N., CHOSIDOW O., LUNEL F., FRANCES C.**  
Quand demander une sérologie de l'Hépatite C en Dermatologie.  
Ann. Dermatol. Venereol. 1994 ; 121 : 574-78.
- **61. ESCUDERO D., LATORRE P., CODINA M., COLL-CANTI J., COLL J.**  
Central nervous system disease in Sjögren's syndrome.  
Ann. Med. Int. 1995 ; 146 : 239-42.
- **62. FELTKAMP T.E.W.**  
Sjögren's syndrome in relation to other autoimmune diseases.

Neth J Medicine 1992 ; 40 : 105-7.

- **63. FIESSINGER J.N., BLANCHET-BARDON C., DROUILLAT J.P., CAMILLERI J.P., HOUSSET E.**

Rapports entre la sclérodémie et le syndrome de Sjögren. Intérêt de la biopsie des glandes salivaires labiales.

Nouv Press med 1975 ; 4 : 3177-80.

- **64. FIGARELLA-BRANGER D., PELLISSIER J.F., ROUGON G.**

Les molécules d'adhésion cellulaire.

Ann. Pathol. 1993 ; 13 : 296-305.

- **65. FISCHER A.**

Quatre familles de molécules responsables de l'adhérence intercellulaire.

M/S 1991 ; 7 : 540-2.

- **66. FISCHER A., AUFRAY C., DURANDY A.**

Les molécules d'adhésion des lymphocytes T.

M/S 1987 ; 3 : 334-42.

- **67. FLESCHER E., DAUPHINEE M.J., FOSSUM D., LEDBETTER J., TALAL N.**

Signal transduction in Sjögren's syndrome T cells. Abnormalities associated with a newly described human A-type retrovirus.

Arthritis Rheum. 1992 ; 35 : 1068-74.

- **68. FLESCHER E., TALAL N.**

Do viruses contribute to the development of Sjögren's syndrome ?

Am. J; Med. 1991 ; 90 : 283-85.

- **69. FOX R. I.**

Fifth international symposium on Sjögren's syndrome.

Arthritis Rheum. 1996 . 39 : 195-96.

- **70. FOX R. I.**

Sjögren's syndrome.

Curr. Opinion Rheumatol. 1995 ; 7 : 409-16.

- **71. FOX J.D., BRIGGS M., WARD P.A., TEDDER R.S.**

Human herpesvirus 6 in salivary glands.

Lancet 1990 ; 336 : 590-93

- **72. FOX R.I., CARSTENS S.A., FONG S., ROBINSON C.A., HOWELL F., VAUGHAN J.H.**

Use of monoclonal antibodies to analyse peripheral blood and salivary gland lymphocyte subsets in Sjögren's syndrome

Arthritis Rheum. 1982 ; 25 : 419-26.

- **73. FOX R.I., ROBINSON C.A., CURD J.G., KOZIN F., HOWELL F.V.**

Sjögren's Syndrome : proposed Criteria for Classification

Arthritis Rheum. 1986 ; 29 : 577-85.

- **74. FOX R.I., ROBINSON C., CURD J., MICHELSON P., BONE R. HOWELL F.V.**

First international symposium on Sjögren's syndrome : suggested criteria for classification.

Scand. J. Rheum. 1986 ; Suppl. 61 : 28-30.

- **75. FOX R.I., THEOFILOPOULOS A.N., ALTMAN A.**

Production of interleukin 2 (IL2) by salivary gland lymphocytes in Sjögren's syndrome. Detection of reactive cells by using antibody directed to synthetic peptides of IL2. *J. Immunol.* 1985 ; 135 : 3109-15.

- **76. FREIMARK B., FANTOZZI R., BONE R., BORDIN G., FOX R.**  
Detection of clonally expanded salivary gland lymphocytes in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1989 ; 32 : 859-69.

- **77. FRISONI M., BAFFONI L., MINIERO R., BONI P., FALASCONI C., FERRI S.**  
Virus de l'hépatite C et syndrome de Sjögren : quel lien ? *Presse Med.* 1994 ; 23 : 1272.

- **78. FYE K.H., TERASAKI P.I., MICHALSKI J.P., DANIELS T.E., OPELZ G., TALAL N.**  
Relationship of HLA-Dw3 and HLA-B8 to Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1978 ; 21 : 337-41.

- **79. GALLI M., MONTI G., MONTEVERDE A. et coll.**  
Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinaemias. *Lancet* 1992 ; 339 : 989.

- **80. GARCIA-BUEY L., GARCIA-MONZON C., GARCIA-SANCHEZ A., MORENO-OTERO R.**  
Interferon (IFN) down-regulated expression of intercellular adhesion molecule (ICAM-1) in chronic active hepatitis C (CAHC). *Gastroenterol.* 1991 ; 100 suppl. 5 : A743.

- **81. GOLDBERG D.**  
Nouvelles approches du syndrome de Gougerot-Sjögren. *Entretiens de Bichat. Médecine* 1994 ; 161-163.

- **82. GREENSPAN J.S., DANIELS T.E., TALAL N., SYLVESTER R.A.**  
The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1974 ; 37 : 217-29.

- **83. GUMBER S.C., CHOPRA S.**  
Hepatitis C : a multifaceted disease. A review of extrahepatic manifestations. *Ann. Intern. Med.* 1995 ; 123 : 615-20.

- **84. HAAPASALMI K., MAKELA M., OKSALA O. et coll.**  
Expression of epithelial adhesion proteins and integrins in chronic inflammation. *Am. J. Pathol.* 1995 ; 147 : 193-206.

- **85. HAAS C., LOWENSTEIN W., CHARGARI A., CARNOT F., CHAMARET S., DURAND H.**  
Sialadénite lymphocytaire chronique apparentée au syndrome de Gougerot-Sjögren révélatrice d'une sérologie VIH positive. *Presse Med.* 1989 ; 18 : 586.

- **86. HACHULLA E., JANIN A., FLIPO R.M. et coll.**  
Labial salivary gland biopsy is a reliable test for the diagnosis of primary and secondary amyloidosis : a prospective clinical and immunohistologic study in 59 patients. *Arthritis Rheum.* 1993 ; 36 : 691-97.

- **87. HADDAD J., DENY P., MUNZ-GOTHEIL C. et coll.**  
Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease.

Lancet 1992 ; 339 : 321-23.

- **88. HARLEY J.B., ALEXANDER E.L., BIAS W.B. et coll.**  
Anti-Ro(SS-A) and anti-La(SS-B) in patients with Sjögren's syndrome.  
Arthritis Rheum. 1986 ; 29 : 196-206.

- **89. HARVEY J., CATOGGIO L., GALLAGHER P.J., MADDISON P.J.**  
Salivary gland biopsy in sarcoidosis.  
Sarcoidosis 1989 ; 6 : 47-50.

- **90. HEDFORS E., LINDAHL G.**  
Variation of MCH class 1 and II antigen expression in relation to lymphocytic infiltrates and interferon- $\gamma$  positive cells.  
J. Rheum. 1990 ; 17 : 743-49.

- **91. HUGUET P., BOSCH J.A., RAVENTOS A., JACAS C., SANJOSE A., VILARDELL M.**  
Sjögren's syndrome : histologic and immunohistochemical study.  
Ann. Med. Interne 1995 ; 146 : 233-34.

- **92. ITESCU S., BRANCATO L.J., BUXBAUM J. et coll.**  
A diffuse infiltrative CD8 lymphocytosis syndrome in Human immunodeficiency Virus (HIV) Infection : a Host immune reponse associated with HLA-DR5.  
Ann. Int. Med. 1990 ; 112 : 3-10.

- **93. JACOBSSON L., HANSEN B.U., MANTHORPE R., HARDGRAVE K., NEAS B., HARLEY J.B.**  
Association of dry eyes and dry mouth with anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B autoantibodies in normal adults.  
Arthritis Rheum. 1992 ; 35 : 1492-501.

- **94. JANIN A.**  
Apport de l'anatomo-pathologie dans l'exploration du syndrome de Gougerot-Sjögren.  
In : MSD Chibret. IXe séminaire d'immunopathologie rhumatismale : Le syndrome de Gougerot-Sjögren. Clermont-Ferrand 6 octobre 1989 : 23-27.

- **95. JANIN A., GOSSELIN B., GOSSET D., HATRON P.Y., SAUVEZIE B.**  
Histological criteria of Sjögren's syndrome in scleroderma.  
Clin. Exp. Rheum. 1989 ; 7 : 167-69.

- **96. JORDAN R.C.K., PRINGLE J.H., SPEIGHT P.M.**  
High frequency of light chain restriction in labial gland biosies of Sjögren's syndrome detected by in situ hybridation.  
J. Pathol. 1995 ; 177 : 35-40.

- **97. JORGENSEN C., PERNEY P., LEGOUFFE M.C. et coll.**  
Association between hepatitis C virus and Sjögren's syndrome.  
Arthritis Rheum. 1994 ; 37 suppl 9 : 207.

- **98. KAPLAN G.**  
Hépatite C, virus C de l'hépatite et syndrome de Gougerot-Sjögren.  
Actualité Rhumatol. 1993 ; 11-18.

- **99. KAPLAN G.**  
Les manifestations systémiques du syndrome de Gougerot-Sjögren.  
In : MSD Chibret. IXe séminaire d'immunopathologie rhumatismale : Le syndrome de Gougerot-Sjögren. Clermont-Ferrand 6 octobre 1989 : 71-82.

- **100. KATAYAMA I., NISHIYAMA S., NISHIOKA**  
Clinical and histological analysis of labial lip biopsy in Sjögren's syndrome.  
J. Dermatol. 1991 ; 18 : 25-30.
- **101. KAZANJIAN S., FIESSINGER J.N., MIGNOT J., VAYSSAIRAT M., CAMILLERI J.P., HOUSSET E.**  
Quantification de la sclérose des glandes salivaires labiales au cours de la sclérodermie généralisée.  
Nouv. Presse Med. 1981 ; 10 : 317-23.
- **102. KNODELL R.G., ISHAK K.G., BLACK W.C. et coll.**  
Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis.  
Hepatology 1981 ; 1 : 431-35.
- **103. KOLSI R., ABID M., SELLAMI F. et coll.**  
Syndrome de Gougerot-Sjögren associé aux dysthyroïdies.  
Rev. Rhum. 1990 ; 57 : 805-8.
- **104. KOMIYAMA K., MORO I., MASTUDA Y. et coll.**  
HCV in saliva of chronic hepatitis patients having dental treatment.  
Lancet 1991 ; 338 : 572-7.
- **105. KOZIEL M. J.**  
Immunology of viral hepatitis.  
Am. J. Med. 1996 ; 100 : 98-109.
- **106. KRAUS A., CABALLERO-URIBE C., JAKEZ J., VILLA A.R., ALARCON-SEGOVIA D.**  
Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Association with other extraglandular manifestations.  
J. Rheum. 1992 ; 19 : 1572-74.
- **107. LAUDENBACH P., LE CHARPENTIER Y., SZPIRGLAS H.**  
Pathologies salivaires médicales.  
E.M.C. Otho-Rhino-Laryngol. 20-628-A-10 1994.
- **108. LAWLEY T.J., MOUTSOPOULOS H.M., KATZ S.I., THEOFILOPOULOS A.N., CHUSED T.M., FRANCK M.M.**  
Demonstration of circulating immune complexes in Sjögren's syndrome.  
J.Immunol. 1979 ; 123 : 1382-87.
- **109. LE CHARPENTIER Y., AURIOL M.**  
Qu'attendre de l'étude au microscope d'une biopsie de glandes salivaires accessoires (GSA) ? Plaidoyer pour une nouvelle approche : « D.D. » (Diagnostic, Destruction).  
Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. 1994 ; 95 : 306-9.
- **110. LE CHARPENTIER Y., AURIOL M., BOUTIN T.D.H. et coll.**  
Lésions histopathologiques des glandes salivaires accessoires (G.S.A.) au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren : réévaluation des critères diagnostiques de Chisholm et Mason et de Chomette et coll.  
Rev. Stomatol. Chir. maxillofac. 1994 ; 95 : 207-12.
- **111. LE CHARPENTIER Y., LE NAOUR G., CHARLOTTE F., AURIOL M. et coll.**

Intérêt diagnostique de la biopsie des glandes salivaires accessoires labiales en pathologie humaine non tumorale.

Carrefour pathologie Paris Oct 1995 ; 83-7.

- **112. LEGOUFFE M.C., JORGENSEN C., COSTE J., BLANC F., LARREY D., SANY J.**

Etude du génotype viral chez 14 patients présentant un syndrome sec infectés par le virus de l'hépatite C (VHC).

VIII congrès Français de rhumatologie 1995.

- **113. LEROUX ROBERT J., DE BRUX J.**

Pathologie non tumorale des glandes salivaires.

In Histopathologie ORL et cervicofaciale. Masson 1976 ; 195-210.

- **114. LEROY J.P., PENNEC Y.L., JOUQUAN J., LELONG A., YOUINOU P.**

Relations of the histopathology of sublingual and labial salivary glands to the clinical presentation in primary Sjögren's syndrome.

Clin. Exp. Rheum. 1989 ; 7 : 171-74.

- **115. LEROY J.P., PENNEC Y.L., LETOUX G., YOUINOU P.**

Lymphocytic infiltration of salivary ducts : a histologic lesion specific for primary Sjögren's syndrome ?

Arthritis Rheum. 1992 ; 35 : 481.

- **116. LEROY J.P., PENNEC Y.L., SOULIER C., BERTHELOT J.M., LETOUX G., YOUINOU P.**

Follow up study of labial salivary gland lesions in primary Sjögren's syndrome.

Ann. Rheum. Dis. 1992 ; 51 : 777-80.

- **117. LINDAHL G., HEDFORS E.**

Focal Lymphocytic Infiltrates of Salivary Glands are Not Confined to Sjögren's Syndrome.

Scand. J. Rheum. 1986 ; Suppl : 52-55.

- **118. LINDAHL G., HEDFORS E.**

Labial salivary gland lymphocytic infiltration in Sjögren's syndrome.

Arthritis Rheum. 1991 ; 34 : 1070-71.

- **119. LOUSTAUD-RATTI V., VIDAL E., DELAIRE L. et coll.**

Gougerot-Sjögren, syndrome sec et hépatite C.

Rev. Med. Interne 1992 ; 13 : 346.

- **120. LUNEL F.**

Hépatite C et anomalies immunologiques.

Gastroentero. Clin. Biol. 1994 ; 18 : 829-38.

- **121. MAILLET M.**

Les épithéliums glandulaires.

Collection histologie et histophysiologie humaine. Vigot Edition Paris.

- **122. MAGRIN S., PINZELLO G., CRAXI A., ALMASIO P., PAGLIARO L.**

Anti-HCV, anti-GOR, and autoimmunity.

Lancet 1992 ; 339 : 871-72.

- **123. MALIZIA G., DINO O., PISA R. et coll.**

Expression of leucocyte adhesion molecules in the liver of patients with chronic hepatitis B virus infection.

Gastroenterol. 1991 ; 100 : 749-55.

- **124. MANTHORPE R., OXHOLM P., PRAUSE J.U., SCHIODT M.**  
The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome.  
Scand. J. Rheumatology 1986 ; Suppl. 61 :19-21.
- **125. MARIETTE X.**  
Sjögren's syndrome and virus.  
Ann Med Int 1995 ; 146 : 243-46.
- **126. MARIETTE X.**  
Syndrome de Sjögren et virus.  
Rev Med Int 1994 ; 15 : 601-6.
- **127. MARIETTE X.**  
Syndrome de Sjögren. Relation avec les infections virales.  
Presse Med. 1993 ; 22 : 569-71.
- **128. MARIETTE X., AGBALIKA F., DANIEL M.T., BISSON M., LAGRANGE P., BROUET J.C., MORINET F.**  
Detection of human T lymphotropic virus type I *tax* gene in salivary gland epithelium from two patients with Sjögren's syndrome.  
Arthritis Rheum. 1993 ; 36 : 1423-28.
- **129. MARIETTE X., GOZLAN J., CLERC D., BISSON M., MORINET F.**  
Detection of Epstein-Barr virus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction in salivary gland biopsy specimens from patients with Sjögren's syndrome.  
Am. J. Med. 1991 ; 90 : 286-94.
- **130. MARIETTE X., LOISEAU P., RAVERA N. et coll.**  
50% of patients with HCV viremia exhibit HCV RNA in their saliva.  
Arthritis Rheum. 1994 ; 37 suppl. 9 : 234.
- **131. MARROGI A.J., CHELES M.K., GERBER M.A.**  
Chronic hepatitis C : analysis of host immune response by immunohistochemistry.  
Arch. Pathol. Lab. Med. 1995 ; 119 : 232-37.
- **132. MATTHEWS J.B., DEACON E.M., KITAS G.D., SALMON M., POTTS A.J.C., HAMBERGER J., BACON P.A.**  
Primed and naive helper T cells in labial glands from patients with Sjögren's syndrome.  
Virchows Archiv A. 1991 ; 419 : 191-97.
- **133. MATTHEWS J.B., POTTS A.J.C., HAMBERGER J., SCOTT D.J.I., STRUTHERS G.**  
An immunohistochemical study of lymphocyte subsets and expression of glandular HLR-DR in labial salivary glands from patients with symptomatic xerosomia, rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.  
Scand. J. Rheumatology 1986 ; Suppl. 61 : 56-60.
- **134. MC GEE J., ISAACSON P. G., WRIGT N. A.**  
The salivary glands. 1068.  
In Oxford textbook of pathology. Oxford.
- **135. MEYER O.**  
Les anticorps antinucléaires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren.  
In : MSD Chibret. IXe séminaire d'immunopathologie rhumatismale : Le syndrome de Gougerot-Sjögren. Clermont-Ferrand 6 octobre 1989 : 117-50.
- **136. MILCHALSKI J.P., DANIELS T.E., TALAL , GREY H.M.**

Beta2 microglobulin and lymphocytic infiltration in Sjögren's syndrome.  
New Engl. J. Med. 1975 ; 293 : 1228-31.

- 137. **MKINSI O., CHLIHI A., BENJELLOUM S., BENCHEKROUN S., CHERKAOUI A.**

Association syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde et lymphome malin non hodkinien : à propos d'un cas.  
Sem. Hôp. Paris 1995 ; 71 : 525-27.

- 138. **MOLINA R., PROVOST T.T., ALEXANDER E.L.**

Peripheral inflammatory vascular disease in Sjögren's syndrome : association with nervous system complications.  
Arthritis Rheum. 1985 ; 28 : 1341-47.

- 139. **MOLINA R., PROVOST T.T., ARNETT F.C. et coll.**

Primary Sjögren's syndrome in men : clinical, serologic, and immunogenetic features.  
Am. J. Med. 1986 ; 80 : 23-31.

- 140. **MOUSOPOULOS H.M., CHUSED T.M., MANN D.M., KLIPPEL J.H., FAUCI A.S. et coll.**

Sjögren's syndrome (sicca syndrome) : current issues.  
Ann. Int. Med. 1980 ; 92 : 212-25.

- 141. **MOUSOPOULOS H.M., MANND.L., JOHNSON A.H., CHUSED T.M.**

Genetic differences between primary and secondary sicca syndrome.  
New Engl. J. Med. 1979 ; 301 : 761-63.

- 142. **MOUSOPOULOS H.M., PAPADOPOULOS G.K.**

Possible viral implication in the pathogenesis of Sjögren's syndrome.  
E. J. M. 1992 ; 1 : 219-23.

- 143. **MOUSOPOULOS H.M., PAPADOPOULOS G., YOUINOU P.**

Le syndrome de Gougerot-Sjögren : les virus au banc des accusés.  
Ann. Med. Int. 1994 ; 145 : 25-31.

- 144. **MOUSOPOULOS H.M., PAVLIDIS N., YOUINOU P.Y.**

New aspects of lymphoma in Sjögren's syndrome.  
In : MSD Chibret. IXe séminaire d'immunopathologie rhumatismale : Le syndrome de Gougerot-Sjögren. Clermont-Ferrand 6 octobre 1989 : 109-13.

- 145. **NAKHLEH R.E., MILLER W., SNOVER D.C.**

Significance of mucosal vs salivary gland change in lip biopsies in the diagnosis of chronic graft-vs-host disease.  
Arch. Pathol. Lab. Med. 1989 ; 113 : 932-34.

- 146. **NAMEKAWA T., KURODA K., KATO T. et coll.**

Identification of Ro(SSA) 52 kDa reactive T cells in labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome.  
J. Rheum. 1995 ; 22 : 2092-99.

- 147. **NOUSBAUM J.B., POL S., NALPAS B. et coll.**

Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy.  
Ann. Int. Med. 1995 ; 122 : 161-68.

- 148. **OXHOLM P.**

Primary Sjögren's syndrome- clinical and laboratory markers of disease activity.  
Sem. Arthritis Rheum. 1992 ; 22 : 114-26.

- **149. PAPADOPOULOS G.K., MOUTSOPOULOS H.M.**  
Slow viruses and the immune system in the pathogenesis of local tissue damage in Sjögren's syndrome.  
Ann Rheum Dis. 1992 ; 51 : 136-38.
- **150. PASCAL J.P.**  
Transmission et prévention des hépatites virales.  
Rev. Prat. 1995 ; 45 : 174-79.
- **151. PAWLOTSKY J.M., BEN YAHIA M., ANDRE C. et coll.**  
Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis : a prospective case-control study.  
Hepatology 1994 ; 19 : 841-48.
- **152. PAWLOTSKY J.M., LUNEL F., ZARSKI J.P., LAURENT-PUIG P., BRECHOT C.**  
Diagnostic biologique des infections par le virus de l'hépatite C. Place des tests sérologiques et moléculaires.  
Gastroenterol. Clin. Biol. 1996 ; 20 : 146-61.
- **153. PAWLOTSKY J.M., ROUDOT-THOREVAL F., SIMMONDS P. et coll.**  
Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes.  
Ann. Intern. Med. 1995 ; 122 : 169-73.
- **154. PERES B., KRAUS A., LOPEZ G., CIFUENTES M., ALARCON-SEGOVIA D.**  
Autoimmune thyroid disease in primary Sjögren's syndrome.  
Am. J. Med. 1995 ; 99 : 480-4.
- **155. PFLUGFELDER S.C., CROUSE C.A., MONROY D., YEN M., ROWE M., ATHERTON S.S.**  
Epstein-Barr virus and the lacrimal gland pathology of Sjögren's syndrome.  
Am. J. Pathol. 1993 ; 143 : 49-64.
- **156. PIRISI M., SCOTT C., FABRIS C. et coll.**  
Mild sialoadenitis : a common finding in patients with hepatitis C virus infection.  
Scand. J. Gastroenterol. 1994 ; 29 : 940-42.
- **157. POET J.L., GARNIER P.P., TONOLLI-SERABIAN I., MATTEI J.P., GAUTHIER A., ROUX H.**  
Hépatite chronique C et syndrome de Gougerot-Sjögren. A propos d'un cas.  
Rev. Rhum. 1993 ; 60 : 305-7.
- **158. POET J.L., TONOLLI-SERABIAN I., GARNIER P.P.**  
Chronic hepatitis C and Sjögren's syndrome.  
J. Rheum. 1994 ; 21 : 1376-77.
- **159. RANGER-ROGER S., VIDAL E., LABROUSSE F., RICHE A., VIDAL J., COLLINEAU M., LIOZON F., DENIS F.**  
Large-scale study suggests no direct link between human herpesvirus-6 and primary Sjögren's syndrome.  
J. Med. Virology 1995 ; 47 : 198-203.
- **160. RODRIGUEZ-CUARTEIRO A, GARCIA-VERA E., GOMEZ-CERO A.**  
Hepatitis C virus and Sjögren's syndrome.  
Infection 1994 ; : 415-6.
- **161. ST CLAIR E.W., ANGELLILO J.C., SINGER K.H.**

- Expression of cell-adhesion molecules in the salivary gland microenvironment of Sjögren's syndrome.  
Arthritis Rheum. 1992 ; 35 : 62-6.
- 162. **SALE G.E., SHULMAN H.M., SCHUBERT M.M. et coll.**  
Oral and ophtalmic pathology of graft versus host disease in man : predictive value of the lip biopsy.
- 163. **SANY J., CLOT J.**  
Immunorhumatologie ; M/S Flammarion.
- 164. **SAWADA S., SUGAI S., IJIMA S. et coll.**  
Increased soluble CD4 and decreased soluble CD8 molecules in patients with Sjögren's syndrome.  
Am. J. Med. 1992 ; 92 : 134-40.
- 165. **SCHIODT M.**  
HIV-associated salivary gland disease : a review.  
Oral surg. Oral Med. Oral pathol. 1992 ; 73 : 164-7.
- 166. **SCOAZEC J.Y., FELDMAN G.**  
Protéines d'adhésion et foie. De la biologie cellulaire à la physiopathologie.  
Gastroenterol Clin Biol 1992 ; 16 : 264-77.
- 167. **SCOTT J.**  
Qualitative and quantitative observations on the histologie of human labial salivary glands obtained post mortem.  
J. Biol. Buccale 1980 ; 8 : 187-200.
- 168. **SCULLY C.**  
Oral component of Sjögren's syndrome.  
In : MSD Chibret. IXe séminaire d'immunopathologie rhumatismale : Le syndrome de Gougerot-Sjogren. Clermont-Ferrand 6 octobre 1989 : 43-57.
- 169. **SEGERBERG-KONTTINEN M., KONTTINEN Y.T., BERGROTH V.**  
Focus score in the diagnosis of Sjögren's syndrome.  
Scand. J. Rheum. 1986 ; suppl. 61 : 47-51.
- 170. **SHAH F., RAPINI R.P., ARNETT F.C., WARNER N.B., SMITH C.A.**  
Association of labial salivary gland histopathology with clinical and serologic features of connective tissue diseases.  
Arthritis Rheum. 1990 ; 33 : 1682-7.
- 171. **SHIN S.S., SHEIBANI K., FISHLEDER A. et coll.**  
Monocytoid B-Cell lymphoma in patients with Sjögren's syndrome : a clinicopathologic study of 13 patients.  
Human pathol. 1991 ; 22 : 422-30.
- 172. **SIAMOPOULOS K.C., MAVRIDIS A.K., ELISAF M., DROSOS A., MOUTSOPOULOS H.M.**  
Kidney involvement in primary Sjögren's syndrome.  
Scand. J. Rheum. 1986 ; Suppl. 61 : 156-60.
- 173. **SIBILIA J., CAZALS D., MARCELLIN L., MARIETTE X.**  
Virus d'Epstein-Barr et lymphomes du syndrome de Sjögren.  
Rev. Rhum. 1995 ; 11 : 744.

- 174. **SKOPOULI F.N., DROSOS A.A., PAPAIOANNOU T., MOUTSOPOULOS H.M.**  
Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome.  
Scand J Rheum 1986 ; Suppl. 61 : 22-25.
- 175. **SKOPOULI F.N., KOUSVELARI E.E, MERTZ P., JAFFE E.S., FOX P.C., MOUSOPOULOS H.M.**  
C-myc mRNA expression in minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome.  
J. Rheum. 1992 ; 19 : 693-99.
- 176. **SKOPOULI F.M., MOUTSOPOULOS H.M.**  
Cytokines in Sjögren's syndrome.  
Ann. Med. Interne 1995 ; 146 : 219-22.
- 177. **SMITH C.A.**  
Labial salivary gland histopathology and autoantibodies in Sjögren's syndrome and other connective tissue diseases.  
Arthritis Rheum. 1992 ; 35 : 367.
- 178. **SMITH M.D., LAMOUR A., BOYLSTON A. et coll.**  
Selective expression of V $\beta$  families by T Cells in the blood and salivary gland infiltrate of patients with Primary Sjögren's syndrome  
J. Rheum. 1994 ; 21 : 1832-7.
- 179. **STEINBERG A.D., TALAL N.**  
The coexistence of Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus.  
Ann. Int. Med. 1971 ; 74 : 55-61.
- 180. **SUMIDA T., KITA Y., YONAHARA F., MAEDA T., IWAMOTO I., YOSHIDA S.**  
T Cell receptor V $\alpha$  repertoire of infiltrating T Cells in labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome.  
J. Rheum. 1994 ; 21 : 1655-61.
- 181. **TALAL N.**  
Immunopathologie du syndrome de Gougerot-sjögren : revue générale des troubles de l'immunité cellulaire et les infections rétrovirales.  
In : MSD Chibret. IXe séminaire d'immunopathologie rhumatismale : Le syndrome de Gougerot-Sjogren. Clermont-Ferrand 6 octobre 1989 : 193-98.
- 182. **TALAL N.**  
Syndrome de Gougerot-Sjögren : aspects cliniques et immunologiques in Polyarthrite Rhumatoïde : aspects actuels-perspectives ; Sany J.  
M/S Flammarion 1987 ; 63-76.
- 183. **TALAL N., ASOFSKY R., LIGHTBODY**  
Immunoglobulin synthesis by salivary gland Lymphoid Cells in Sjögren's syndrome.  
J. Clin. Invest. 1970 ; 49 : 49-54.
- 184. **TALAL N., DAUPHINEE M.J., DANG H., ALEXANDER S.S, HART D.J., GARRY R.F.**  
Detection of serum antibodies to retroviral proteins in patients with primary Sjögren's syndrome (autoimmune exocrinopathy).  
Arthritis Rheum. 1990 ; 33 : 774-81.
- 185. **TALAL N., MOUTSOPOULOS H.M., KASSAN S.S. (Eds)**  
Sjögren's syndrome. Clinical and immunological aspects.

Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1987.

- **186. TAILLANDIER J., ALEMANNI M., AUPERIN I., ROCKOMANOVIC V., VITTECOCQ D.**

Sicca syndrome and HIV infection.  
Arthritis Rheum. 1994 ; 37 suppl. 9 : 235.

- **187. TARPLEY T.M., ANDERSON L.G., WHITE C.L.**

Minor salivary gland involvement in Sjögren's syndrome.  
Oral Surg. Oral Med. Oral pathol. 1974 ; 37 : 64-74.

- **188. THIERY J.P., BOYER B.**

Les molécules adhésives intercellulaires.  
In Biologie des cancers 1991 ; 77-91.

- **189. THRANE P.S., HALSTENSEN T.S., HAANAES H.R., BRANDTZAEG P.**

Increased epithelial expression of HLA-DQ and HLA-DP molecules in salivary glands from patients with Sjögren's syndrome compared with obstructive sialadenitis.  
Clin. Exp. Immunol. 1993 ; 92 : 256-62.

- **190. TRAN A.**

Virus de l'hépatite C et autoimmunité : un lien qui reste à établir.  
Gastroenterol. Clin. Biol. 1994 ; 18 : 809-12.

- **191. TREPO C.**

Les virus des hépatites.  
Rev. Prat. 1995 ; 45 : 161-67.

- **192. TSOKOS M., LAZAROU S.A., MOUTSOPOULOS H.M.**

Vasculitis in primary Sjögren's Syndrome. Histologic classification and presentation.  
Am. J. Clin. Pathol. 1987 ; 88 : 26-31.

- **193. ULIRSCH R.C., JAFFE E.S.**

Sjögren's syndrome-like illness associated with the acquired immunodeficiency syndrome-related complex.  
Human pathol. 1987 ; 18 : 1063-68.

- **194. VAILLANT J.M., LAUDENBACH P., SCHULLER E., MULLER J.Y., DEBOISE A.**

Syndrome de Gougerot-Sjögren chez deux soeurs jumelles univitellines.  
Ann. Med. Int. 1981 ; 132 : 408-12.

- **195. VAN BIJSTERVELD O.P.**

Atteinte oculaire : performances des tests de la composante lacrymale du syndrome de gougerot-Sjögren.  
In : MSD Chibret. IXe séminaire d'immunopathologie rhumatismale : Le syndrome de Gougerot-Sjögren. Clermont-Ferrand 6 octobre 1989 : 31-39.

- **196. VAN DER POEL C.L., CUYPERS H.T., REESINK H.W.**

Hepatitis C virus six years on.  
Lancet 1994 ; 344 : 1475-79.

- **197. VERNAY D., RONCO P., SAUVEZIE B.**

Actualité du syndrome de Gougerot-Sjögren : 7 questions.  
In : MSD Chibret. IXe séminaire d'immunopathologie rhumatismale : Le syndrome de Gougerot-Sjögren. Clermont-Ferrand 6 octobre 1989 : 11-19.

- **198. VIGNESWARAN N., PETERS K.P., DIEPGEN T.L., WAHLICH C., HORNSTEIN O.P., HANEKE E.**  
Phenotyping of immunocompetent cells in normal labial and palatal salivary glands and in non-autoimmune sialadenitis.  
J. Oral Pathol. Med. 1991 ; 20 : 337-44.
- **199. VITALI C., BOMBARDIERI S.**  
On focal lymphocytic sialadenitis as a gold standard for the diagnosis of Sjögren's syndrome : comment on the article by Daniels and Whitcher.  
Arthritis Rheum. 1995 ; 38 : 869-76.
- **200. VITALI C., BOMBARDIERI S., MOUTSOPOULOS H.M., BALESTRIERI G. et coll.**  
Preliminary criteria for the classification of Sjögren's Syndrome : Results of a prospective concerted action supported by the European Community.  
Arthritis Rheum. 1993 ; 36 : 340-410.
- **201. WATTIAUX M.J., GINSBURG C., GIRAL P. et coll.**  
Syndrome de Gougerot-Sjögren primaire : évolution spontanée sur un an des signes cliniques, biologiques et histologiques.  
Presse Med. 1995 ; 24 : 983-86.
- **202. WATTIAUX M.J., JOUAN-FLAHAULT C., YOUINOU P. et coll.**  
Association d'un syndrome de Gougerot-Sjögren et d'une hépatite virale C : à propos de 6 observations.  
Ann. Med. Int. 1995 ; 146 : 247-50.
- **203. WEBER J.C., MARTIN T., BLAISON G. et coll.**  
Lymphome lacrymal et salivaire au cours d'un syndrome de Sjögren primitif.  
Ann. Med. Interne 1993 ; 144 : 567-568.
- **204. WEBER J.C., PASQUALI J.L.**  
Les manifestations systémiques de syndrome de Sjögren primitif.  
Entretiens de Bichat colloques 1994 ; 338-340.
- **205. WOLFF A., SCOTT J., WOODS K., FOX P.C.**  
An investigation of parotid gland function and histopathology in autoimmune disease-prone mice of different age groups.  
Oral Pathol. Med. 1991 ; 20 : 486-9.
- **206. XU K., KATAGIRI T., TAKEUCHI T., TSUBOTA K.**  
Biopsy of labial salivary glands and lacrimal glands in the diagnosis of Sjögren's syndrome.  
J. Rheum. 1996 ; 23 : 76-82.
- **207. YANNI G., CAULI A., PITZALIS C., CHALLACOMBE S., PANAYI G.**  
The activation epitope of LFA-1 (NK1-L16) accounts for the characteristic cell clustering seen in salivary glands (SG) of Sjögren's syndrome (SS) but not in chronic sialoadenitis (CS).  
Arthritis Rheum. 1994 ; 36 suppl. 9 : 208.
- **208. YEH C.K., FOX P.C., GOTO Y., AUSTIN H.A., BRAHIM J.S., FOX C.H.**  
Human immunodeficiency virus (HIV) and HIV infected cells in saliva and salivary glands of a patient with systemic lupus erythematosus.  
J. Rheum. 1992 ; 19 : 1810-12.
- **209. YOUINOU P., MOUTSOPOULOS H., PENNEC Y.L.**  
Le syndrome de Gougerot-Sjögren à l'épreuve des faits.

Rev. Rhum. 1995 ; 62 : 7-9.

- **210. YOUINOU P., PENNEC Y., KATSIRIS P., LYDIARD P.M., MOUTSOPOULOS H.M.**

Les lymphocytes B-CD5 sont impliqués dans la physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren.

In : MSD Chibret. IXe séminaire d'immunopathologie rhumatismale : Le syndrome de Gougerot-Sjögren. Clermont-Ferrand 6 octobre 1989 : 169-182.

- **211. ZARSKI J.P., COHARD M.**

Hépatite C.

Rev. Prat. 1995 ; 45 : 180-84.

- **212. ZITTOUN R., DEBAIN P., JAMES J.M., BILSKI-PASQUIER G.**

Manifestations et complications hématologiques du syndrome de Sjögren.

Sem. Hôp. Paris 1978 ; 54 : 1011-20.

- **213. ZULMAN J., JAFFE R., TALAL N.**

Evidence that the malignant lymphoma of Sjögren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm.

New Engl. J. Med. 1978 ; 30 : 1215-20.

## 9. TABLE DES MATIERES ET ANNEXES.

## TABLE DES MATIERES :

1. PLAN.....	12
2. INTRODUCTION.....	13
3. GENERALITES.....	16
3.1. LE SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN.....	16
3.1.1. DEFINITION.....	16
3.1.2. HISTORIQUE.....	16
3.1.3. SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN PRIMITIF.....	18
3.1.3.1. EPIDEMIOLOGIE.....	18
3.1.3.2. CLINIQUE.....	18
3.1.3.2.1. Circonstances de découverte.....	18
3.1.3.2.2. Atteintes viscérales.....	19
3.1.3.2.2.1. Manifestations cliniques liées au tarissement des sécrétions.....	19
3.1.3.2.2.2. Les atteintes articulaires et musculaires.....	21
3.1.3.2.2.3. Les atteintes des voies aériennes.....	21
3.1.3.2.2.4. Les atteintes neuropsychiatriques.....	22
3.1.3.2.2.5. Le syndrome de Raynaud et autres atteintes vasculaires.....	22
3.1.3.2.2.6. Les atteintes rénales.....	24
3.1.3.2.2.7. Les atteintes digestives.....	24
3.1.3.2.2.8. Autres manifestations associées.....	24
3.1.3.2.3. Syndrome de Gougerot-Sjögren et lymphomes malins non hodgkiniens.....	25
3.1.3.3. BIOLOGIE.....	26
3.1.3.3.1. Anomalies hématologiques.....	26
3.1.3.3.2. Anomalies des protéines sériques.....	27
3.1.3.3.3. Anomalies immunologiques.....	27
3.1.3.3.4. Antigènes d'histocompatibilité.....	28
3.1.3.4. DIAGNOSTIC.....	29
3.1.3.4.1. Atteinte oculaire.....	29
3.1.3.4.2. Atteinte des glandes salivaires.....	30
3.1.4. SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN SECONDAIRE.....	31
3.1.5. LES DIFFERENTS CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	32
3.1.6. PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN.....	36
3.1.7. SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN ET VIRUS.....	37
3.2. L'HEPATITE VIRALE C.....	40
3.2.1. LE VIRUS DE L'HEPATITE C.....	40
3.2.2. LES TESTS SEROLOGIQUES.....	40
3.2.2.1. TECHNIQUE ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) (152).....	41
3.2.2.2. TECHNIQUE RIBA (recombinant immunoblot assay) (152).....	41
3.2.2.3. TECHNIQUE PAR POLYMERASE CHAIN REACTION (PCR) (152).....	41
3.2.2.4. LES DIFFERENTS GENOTYPES VIRAUX.....	42
3.2.3. MODE DE TRANSMISSION.....	42
3.2.4. SYMPTOMATOLOGIE.....	43
3.2.4.1. CLINIQUE, BIOLOGIE HEPATIQUE.....	43
3.2.4.2. ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES.....	43
3.2.4.3. ATTEINTE HISTOPATHOLOGIQUE LORS DE LA PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE.....	44

3.2.4.3.1. Score de knodell (1 0 2).....	45
3.2.4.3.2. Grille METAVIR (1 6).....	45
3.2.4.3.3. Immunohistochimie.....	46
3.2.5. HEPATITE C ET SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN.....	46
3.3. RAPPELS HISTOPATHOLOGIQUES.....	49
3.3.1. RAPPELS HISTOLOGIQUES DES GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES.....	49
3.3.2. LESIONS HISTOPATHOLOGIQUES OBSERVEES AU COURS DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN.....	51
3.3.3. IMMUNOHISTOCHIMIE ET GOUGEROT-SJOGREN.....	60
3.3.4. DIAGNOSTICS HISTOLOGIQUES DIFFERENTIELS.....	63
3.3.4.1. LESIONS HISTOPATHOLOGIQUES DES GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES OBSERVEES LORS DE LA SENESCENCE.....	63
3.3.4.2. LESIONS HISTOPATHOLOGIQUES DES GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES OBSERVEES AU COURS DEL' AMYLOSE.....	63
3.3.4.3. LESIONS HISTOPATHOLOGIQUES DES GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES OBSERVEES AU COURS DE LA SARCOIDOSE.....	64
3.3.4.4. LESIONS HISTOPATHOLOGIQUES DES GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES OBSERVEES AU COURS D'UNE GVH (maladie de réaction du greffon contre l'hôte).....	65
3.3.4.5. LESIONS HISTOPATHOLOGIQUES OBSERVEES AU COURS D'UNE INFECTION PAR LE VIRUS HIV.....	65
3.3.4.6. LESIONS POSTRADIOTHERAPIQUES, LITHIASES SALIVAIRES.....	67
3.3.4.6.1. La sialolithiase.....	67
3.3.4.6.2. Les lésions post radiothérapie.....	67
3.4. RAPPELS SUR LES MOLECULES D'ADHESION.....	68
3.4.1. LES DIFFERENTES FAMILLES DE MOLECULES D'ADHESION.....	68
3.4.1.1. LES CADHÉRINES.....	69
3.4.1.2. LES INTÉGRINES.....	69
3.4.1.3. LA SUPERFAMILLE DES IMMUNOGLOBULINES.....	70
3.4.1.4. LES SELECTINES.....	72
3.4.2. LES MOLECULES D'ADHESION LIEES AUX LYMPHOCYTES T.....	72
3.4.3. ROLE DES MOLECULES D'ADHESION AU COURS DU PROCESSUS INFLAMMATOIRE ET IMMUNITAIRE.....	73
3.4.4. MOLECULES D'ADHESION ET SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN.....	76
3.4.5. MOLECULES D'ADHESION ET AFFECTIONS VIRALES.....	77
<b>4. MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>79</b>
4.1. CRITERES D'INCLUSION.....	79
4.1.1. POUR TOUS LES PATIENTS.....	79
4.1.2. PATIENTS PORTEURS D'UNE HEPATITE C.....	80
4.1.3. SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN PRIMITIF.....	81
4.1.4. SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN SECONDAIRE.....	81
4.1.5. CRITERES DE NON INCLUSION.....	81
4.2. LES PATIENTS.....	82
4.3. LE MATERIEL : LA BIOPSIE DE GLANDES SALIVAIRES ACCESSOIRES.....	82
4.4. METHODES.....	83
4.4.1. HISTOPATHOLOGIE.....	83
4.4.1.1. TECHNIQUE STANDARD EN PARAFFINE.....	83
4.4.1.1.1. Préparation des lames :.....	83
4.4.1.1.2. Etude morphologique.....	84
4.4.2. ANALYSE D'IMAGE.....	90
4.4.2.1. PRINCIPE.....	90
4.4.2.2. TECHNIQUE.....	91
4.4.2.2.1. Matériels utilisés.....	91
4.4.2.2.2. Saisie de l'image.....	91
4.4.2.2.3. Seuillage.....	91
4.4.2.2.4. Analyse morphologique.....	92
4.4.2.2.4.1. Morphologie évoluée : passe-bas.....	92
4.4.2.2.4.2. Morphologie primaire : calcul d'aire.....	92
4.4.3. IMMUNOHISTOLOGIE.....	94
4.4.3.1. PREPARATION DES LAMES.....	94
4.4.3.2. METHODE IMMUNOHISTOCHIMIQUE UTILISÉE: technique APAAP (phosphatase alcaline antiphosphatase alcaline) sur coupes en congélation (+5).....	95

4.4.3.3. Anticorps utilisés.....	96
4.4.4. <i>ETUDE STATISTIQUE</i> .....	98
<b>5. RESULTATS.....</b>	<b>100</b>
5.1. <i>ETUDE DESCRIPTIVE</i> .....	100
5.1.1. <i>EPIDEMIOLOGIE</i> .....	100
5.1.2. <i>DONNEES CLINIQUES</i> .....	102
5.1.3. <i>ETUDE MORPHOLOGIQUE</i> .....	103
5.1.3.1. SGS PRIMITIF.....	103
5.1.3.2. SGS SECONDAIRES.....	105
5.1.3.3. SGS ASSOCIES A UNE HEPATITE C CHRONIQUE.....	107
5.1.3.4. GROUPE DES HEPATITES C SANS SGS.....	108
5.1.3.5. GROUPE TEMOIN.....	110
5.1.4. <i>IMMUNOHISTOCHEMIE</i> .....	111
5.1.4.1. DONNEES GENERALES.....	111
5.1.4.2. PHENOTYPAGE LYMPHOCYTAIRE.....	112
5.1.4.3. ETUDE DE L'EXPRESSION DES RECEPTEURS A IL2, DES MACROPHAGES, DES CELLULES NK, DE HLA-DR.....	114
5.1.4.4. ETUDE DE L'EXPRESSION DES MOLECULES D'ADHESION.....	117
5.2. <i>ETUDE STATISTIQUE</i> .....	122
5.2.1. <i>EXISTE-IL DES DIFFERENCES MORPHOLOGIQUES SIGNIFICATIVES ENTRE LES SYNDROMES DE GOUGEROT-SJOGREN PRIMITIF, SECONDAIRE ET LES SYNDROMES DE GOUGEROT-SJOGREN ASSOCIES A UNE HEPATITE C CHRONIQUE ?</i> .....	122
5.2.1.1. ETUDE MORPHOLOGIQUE DE LA FIBROSE.....	122
5.2.1.2. ETUDE SELON LE SCORE DE CHISHOLM.....	123
5.2.1.3. COMPOSITION ET TOPOGRAPHIE DE L'INFILTRAT INFLAMMATOIRE.....	124
5.2.1.4. ETUDE SELON LA CLASSIFICATION DE CHOMETTE.....	125
5.2.1.5. ETUDE MORPHOLOGIQUE DES ECTASIES.....	125
5.2.1.6. RECHERCHE D'UNE EXOCYTOSE LYMPHOCYTAIRE AU NIVEAU DE L'EPITHELIUM CANALAIRE.....	126
5.2.1.7. ETUDE DE L'ATTEINTE ACINAIRE.....	126
5.2.2. <i>CERTAINES DE CES LESIONS SONT-ELLES CORRELEES AVEC L'AGE ?</i> .....	128
5.2.2.1. LE FOCUS SCORE.....	128
5.2.2.2. LA FIBROSE.....	129
5.2.2.3. LES ECTASIES.....	130
5.2.2.4. L'EXOCYTOSE.....	131
5.2.2.5. LES ATTEINTES ACINAIRES.....	132
5.2.2.6. L'INVOLUTION ADIPEUSE.....	133
5.2.3. <i>CORRELATION ANATOMIQUE</i> .....	134
5.2.3.1. GRADE DE CHISHOLM-SCORE LESIONNEL DE CHOMETTE.....	134
5.2.3.2. GRADE DE CHISHOLM-FIBROSE.....	135
5.2.3.3. GRADE DE CHISHOLM-ECTASIE.....	136
5.2.3.4. GRADE DE CHISHOLM-EXOCYTOSE.....	138
5.2.4. <i>ETUDE DE LA SENSIBILITE ET DE LA SPECIFICITE DES LESIONS MORPHOLOGIQUES ETUDIEES</i> .....	139
5.2.5. <i>ETUDE STATISTIQUE GLOBALE</i> .....	142
5.2.5.1. CORRELATION DE L'ETUDE SEMI-QUANTITATIVE DE LA FIBROSE (EN DEGRE) ET DE L'ETUDE QUANTITATIVE DE LA FIBROSE PAR ANALYSE D'IMAGE.....	142
5.2.5.2. ETUDE PAR ANALYSE STATISTIQUE DISCRIMINANTE DE LA VALEUR DE L'EXOCYTOSE ET DE LA FIBROSE.....	144
5.2.5.2.1. Analyse discriminante pas à pas des paramètres Chisholm, fibrose, exocytose comme critères diagnostiques du SGS.....	145
5.2.5.2.2. Analyse discriminante globale des paramètres fibrose et exocytose.....	147
5.2.5.2.3. Analyse discriminante globale des paramètres Chisholm, fibrose, exocytose.....	149
5.2.5.3. EXEMPLE DE PROPOSITION D'ASSOCIATION DES TROIS PARAMÈTRES ETUDIÉS.....	152
<b>6. DISCUSSION.....</b>	<b>154</b>
6.1. BIAIS METHODOLOGIQUES.....	154
6.2. ETUDE MORPHOLOGIQUE COMPARATIVE DES TROIS TYPES DE SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN.....	155
6.3. ETUDE IMMUNOHISTOLOGIQUE.....	158
6.4. ETUDE DES CRITERES DIAGNOSTIQUES MORPHOLOGIQUES.....	163

7. CONCLUSION.....	168
8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	171
9. TABLE DES MATIERES ET ANNEXES.....	189

## TABLE DES ILLUSTRATIONS :

GRAPHIQUE 1 : REPARTITION DES DIFFERENTS SOUS GROUPES AU SEIN DE LA SERIE.....	100
GRAPHIQUE 2 : REPARTITION DE LA SERIE SELON L'AGE ET LE SEXE.....	101
GRAPHIQUE 3 : CORRELATION AGE-FOCUS SCORE.....	128
GRAPHIQUE 4 : CORRELATION AGE-FIBROSE.....	129
GRAPHIQUE 5 : CORRELATION AGE-ECTASIE.....	130
GRAPHIQUE 6 : CORRELATION AGE-EXOCYTOSE.....	131
GRAPHIQUE 7 : CORRELATION AGE-REGRESSION ACINAIRE.....	132
GRAPHIQUE 8 : CORRELATION AGE-INVOLUTION ADIPEUSE.....	133
GRAPHIQUE 9 : CORRELATION GRADE DE CHISHOLM-DEGRE DE CHOMETTE.....	134
GRAPHIQUE 10 : CORRELATION STADE CHISHOLM-FIBROSE.....	135
GRAPHIQUE 11 : CORRELATION GRADE DE CHISHOLM-ECTASIE.....	136
GRAPHIQUE 12 : CORRELATION STADE CHISHOLM-TRANSFORMATION ACINAIRE.....	137
GRAPHIQUE 13 : CORRELATION GRADE DE CHISHOLM-EXOCYTOSE.....	138
GRAPHIQUE 14 : CORRELATION DE L'ETUDE SEMI-QUANTITATIVE DE LA FIBROSE (EN DEGRE) ET DE L'ETUDE QUANTITATIVE DE LA FIBROSE PAR ANALYSE D'IMAGE.....	142
GRAPHIQUE 15 : ETUDE DE LA VARIANCE.....	143
GRAPHIQUE 16 : <b>ANALYSE DISCRIMINANTE PAS A PAS.</b> ....	146
GRAPHIQUE 17 : ANALYSE STATISTIQUE DISCRIMINANTE GLOBALE DES CRITERES DIAGNOSTIQUES FIBROSE ET EXOCYTOSE.....	148
GRAPHIQUE 18 : ANALYSE DISCRIMINANTE GLOBALE DES PARAMETRES FIBROSE, GRADE DE CHISHOLM ET EXOCYTOSE DANS LE DIAGNOSTIC DE SGS.....	150
SCHEMA 1 : LE VIRUS DE L'HEPATITE C (105).....	40
SCHEMA 2 : UNITE DE SECRETION (134).....	50
SCHEMA 3 : CELLULE MYOEPIHELIALE.....	50
SCHEMA 4 : MODE D'EXCRETION MEROCRINE.....	51
SCHEMA 5 : PROTOTYPE DES MOLECULES D'ADHESION DE LA SUPERFAMILLE DES IMMUNOGLOBULINES (NCAM).....	70
SCHEMA 6 : MOLECULES D'ADHESION DE LA SUPERFAMILLE DES IMMUNOGLOBULINES.....	71
SCHEMA 7 : MECANISMES MOLECULAIRES DE L'ADHESION DES LYMPHOCYTES AUX CELLULES ENDOTHELIALES.....	74
SCHEMA 8 : MECANISME D'ADHESION ENTRE LYMPHOCYTE T ET CELLULE PRESENTATRICE D'ANTIGENE.....	75
SCHEMA 9 : PRINCIPE DE LA METHODE APAAP.....	96
PHOTO 1 : INFILTRAT INFLAMMATOIRE PERICANALAIRE-EXOCYTOSE.....	85
PHOTO 2 : INFILTRAT INFLAMMATOIRE PERICANALAIRE.....	85
PHOTO 3 : INFILTRAT INFLAMMATOIRE PERIVASCULAIRE.....	86
PHOTO 4 : INFILTRAT INFLAMMATOIRE INTRALOBULAIRE.....	86
PHOTO 5 : MANCHON FIBREUX PERICANALAIRE (HES, X400).....	89
PHOTO 6 : FIBROSE SEVERE (HES, X100).....	89
PHOTO 7 : ECTASIE CANALAIRE (HES, X250).....	89
PHOTO 8 : ALTERATION EPIHELIALE CANALAIRE (HES, X400).....	89

PHOTO 9 : IMAGE NUMERISEE (HES, X250).....	93
PHOTO 10 : SEUILLAGE FIBROSE .....	93
PHOTO 11 : OPERATION PASSE-BAS.....	93
PHOTO 12 : IMAGE FINALE.....	93
PHOTO 13 : TECHNIQUE APAAP Ac CD18, X400 .....	119
PHOTO 14 : TECHNIQUE APAAP Ac CD11A, X250 .....	119
PHOTO 15 : TECHNIQUE APAAP Ac HLA DR X250.....	119
PHOTO 16 : TECHNIQUE APAAP Ac CD54 X250.....	119

## ANNEXES

(PAGES SUIVANTES)

Age	Fibrose				Focus Score				Ectasie				Chisholm				Chomette			Exoc-ytose	Invol Acin.	Méta plasie	Invol Adip.				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	>3	0	1	2	3	4	0	1	2	3					0	1	2	3
21/30	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
31/40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41/50	0	2	1	3	0	2	1	1	1	1	1	3	1	0	2	0	1	3	1	1	3	1	4	5	0	3	0
51/60	0	3	2	1	0	2	2	1	0	1	2	1	3	0	1	1	2	2	1	3	2	0	2	3	0	3	0
61/70	0	5	10	2	2	4	9	4	1	1	5	10	3	0	1	3	9	6	0	6	10	3	14	15	6	13	0
71/80	2	2	1	3	2	2	4	2	1	1	0	5	4	1	1	0	1	4	2	2	5	1	6	9	3	8	0
81/90	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	2	0
total	2	13	16	9	4	11	18	8	3	4	4	14	21	5	1	5	18	15	4	14	21	5	28	34	9	29	0

Groupe n°1 : Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (SGS I, n = 44)

Age	Fibrose				Focus Score				Ectasie				Chisholm				Chomette			Exoc-ytose	Invol Acin.	Méta plasie	Invol Adip.					
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	>3	0	1	2	3	4	0	1	2	3					0	1	2	3	
21/30	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
31/40	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
41/50	0	0	0	2	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	1	0	
51/60	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	2	0	
61/70	0	2	0	1	2	4	0	1	0	0	1	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	1	0	2	0	
71/80	0	0	1	3	2	2	1	1	0	0	1	4	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	3	6	1	6	0	
81/90	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
total	0	2	3	7	5	6	3	4	3	1	2	3	11	1	0	2	4	3	8	2	1	10	4	15	12	2	12	0

Groupe n°2 : Syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire (SGS II, n = 17)

Age	Fibrose			Focus Score			Ectasie			Chisholm			Chomette			Exocytose	Invol Acin.	Méta plasie	Invol Adip.				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	0	1	2	3	4	0					1	2	3	
21/30	2	2	0	1	0	5	0	0	4	1	0	0	2	0	2	1	0	0					
31/40	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1					
41/50	0	1	1	1	0	0	3	0	0	2	0	0	0	3	0	0	2	1					
51/60	0	0	3	5	1	1	6	0	2	0	0	1	6	2	0	0	9	0					
61/70	0	1	0	4	1	3	2	1	0	0	0	1	2	1	0	2	1	3					
71/80	0	0	1	2	0	1	0	1	0	0	0	1	0	2	1	0	0	8					
81/90	0	2	0	0	0	1	1	0	0	2	0	0	1	0	0	1	0	1					
total	2	6	6	13	2	11	13	2	3	0	4	8	12	5	2	2	5	16	6	19	23	5	13

Groupe n°3 : Syndrome de Gougerot-Sjögren avec hépatite C (SGS + C, n = 29)

Age	Fibrose			Focus Score			Ectasie			Chisholm			Chomette			Exocytose	Invol Acin.	Méta plasie	Invol Adip.							
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	0	1	2	3	4	0					1	2	3				
21/30	4	2	0	0	5	1	0	0	6	0	0	5	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0			
31/40	3	2	0	0	5	0	0	0	3	2	0	0	0	4	1	0	0	1	0	0	0	0	0			
41/50	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0			
51/60	0	1	1	1	0	0	2	1	0	1	0	0	2	1	0	1	1	1	1	1	3	1	1			
61/70	0	1	3	1	0	3	2	0	2	1	1	1	2	0	1	2	2	0	2	0	4	0	1			
71/80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
81/90	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
total	7	6	5	2	0	14	5	1	0	12	4	3	1	9	3	2	5	1	10	5	4	1	6	8	1	2

Groupe n°4 : hépatite C (C, n = 20)

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 16

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

GARNIER (Agnès). — Analyse morphologique des critères diagnostiques du syndrome de Gougerot-Sjögren sur les biopsies de glandes salivaires accessoires. A propos de 90 cas. — f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1996).

## RESUME :

Il n'existe pas de consensus international en ce qui concerne les critères morphologiques à retenir au niveau des biopsies de glandes salivaires accessoires (BGSA) pour le diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS). Le grading de Chisholm et le score lésionnel de Chomette ne sont pas parfaits et manquent de sensibilité.

De nombreux virus sont proposés comme facteurs étiologiques du SGS. L'un des tous derniers impliqués est le virus de l'hépatite C.

Nous avons étudié les BGSA de 90 patients atteints de SGS primitifs, secondaires et associés à une hépatite chronique virale C, et de 26 patients témoins, ainsi qu'effectué sur 20 BGSA une étude immunohistologique des populations lymphocytaires et de l'expression des molécules d'adhésion afin de déterminer *in fine* la place du SGS associé à l'hépatite C. Nous n'avons pas trouvé de différences morphologiques significatives. Aussi, dans un deuxième temps, après corrélation des différentes lésions morphologiques avec l'âge et le grading de Chisholm, après étude de la sensibilité et de la spécificité diagnostique du SGS de chacune de ces lésions, nous nous sommes particulièrement attachés à trois d'entre elles :

- l'infiltrat inflammatoire ;
- la fibrose ;
- l'exocytose inflammatoire canalaire.

L'association de ces trois lésions donne 78,45 % de cas bien diagnostiqués, augmentant fortement la sensibilité diagnostique. Cependant, la spécificité diagnostique de cette association reste loin derrière celle du score lésionnel de Chomette.

Les résultats de cette étude préliminaire soulignent donc l'intérêt de poursuivre ce travail afin de tenter d'établir une nouvelle classification morphologique diagnostique du SGS.

## MOTS-CLES :

- Gougerot-Sjögren (Syndrome de).
- Hépatite C.
- Histopathologie.
- Critères diagnostiques.
- Analyse d'image.
- Fibrose
- Phénotype Lymphocytaire.
- Molécules d'adhésion.

**JURY :** Président : Monsieur le Professeur CATANZANO G.  
Juges : Monsieur le Professeur BERTIN P.  
Monsieur le Professeur LABROUSSE F.  
Monsieur le Professeur LIOZON F.  
Membre invité : Madame le Docteur LOUSTAUD-RATI V.