

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

Année 2000

Thèse n° 148

**ASSOCIATION
SPONDYLARTHRITE-GOUGEROT-SJÖGREN
UNE ETUDE PROSPECTIVE DE 62 CAS**



THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 3 Octobre 2000

PAR

Claire SCOTTO di FAZANO

Née le 12 Novembre 1965 à Pamiers

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur TREVES
Monsieur le Professeur LABROUSSE
Madame le Professeur VIDAL
Monsieur le Professeur BERTIN
Monsieur le Professeur SALLES
Madame le Docteur BONNET

Président
Juge
Juge
Juge
Juge
Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Monsieur le Professeur DENIS François

Monsieur le Professeur GASTINNE Hervé

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ACHARD Jean-Michel

ADENIS Jean-Paul * (C.S)

ALAIN Luc (C.S)

ALDIGIER Jean-Claude

ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)

ARNAUD Jean-Paul (C.S)

BARTHE Dominique

(C.S)

BEDANE Christophe

BENSAID Julien

BERTIN Philippe

BESSEDE Jean-Pierre

BONNAUD François (C.S)

BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)

BORDESSOULE Dominique (C.S)

BOULESTEIX Jean (C.S)

BOUTROS-TONI Fernand

CATANZANO Gilbert

CHARISSOUX Jean-Louis

CLAVERE Pierre

COGNE Michel

COLOMBEAU Pierre (C.S)

CORNU Elisabeth

CUBERTAFOND Pierre (C.S)

DARDE Marie-Laure (C.S)

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)

DENIS François (C.S)

DESCOTTES Bernard (C.S)

DUDOGNON Pierre (C.S)

DUMAS Jean-Philippe

DUMAS Michel (C.S)

DUMONT Daniel

DUPUY Jean-Paul (C.S)

FEISS Pierre (C.S)

GAINANT Alain

GAROUX Roger (C.S)

GASTINNE Hervé (C.S)

PHYSIOLOGIE

OPHTALMOLOGIE

CHIRURGIE INFANTILE

NEPHROLOGIE

MEDECINE INTERNE

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE

CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE

DERMATOLOGIE

CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE

THERAPEUTIQUE

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

PNEUMOLOGIE

DERMATOLOGIE

HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION

PEDIATRIE

BIostatistique ET Informatique MEDICALE

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE

ORTHOPEDIE

RADIOTHERAPIE

IMMUNOLOGIE

UROLOGIE

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE

PARASITOLOGIE

PEDIATRIE

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

ANATOMIE

REEDUCATION FONCTIONNELLE

UROLOGIE

NEUROLOGIE

MEDECINE DU TRAVAIL

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

CHIRURGIE DIGESTIVE

PEDOPSYCHIATRIE

REANIMATION MEDICALE

LABROUSSE Claude
LABROUSSE François (C.S)
LASKAR Marc (C.S)
LEGER Jean-Marie (C.S)
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)
MABIT Christian
MAUBON Antoine
MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PERDRISOT Rémy
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PRALORAN Vincent (C.S)
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

REEDUCATION FONCTIONNELLE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
PSYCHIATRIE D'ADULTES
NEPHROLOGIE
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE- ECONOMIE DE LA SANTE PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A Laurent,

A la mémoire de mon père et de mon frère,

A ma famille,

A tous mes amis

A notre Président,

Monsieur le Professeur TREVES
Professeur des Universités de Rhumatologie
Médecin des Hôpitaux,
Chef de Service.

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse, et
nous vous remercions de nous avoir confié ce sujet.

A nos juges:

Madame le Professeur VIDAL,
Professeur des Universités de Médecine Interne
Chef de Service

Monsieur le Professeur BERTIN,
Professeur des Universités de Thérapeutique
Docteur es Sciences

Monsieur le Professeur SALLES,
Professeur des Universités de Médecine Physique et Réadaptation

Monsieur le Professeur LABROUSSE,
Professeur des Universités de Rhumatologie

Madame le Docteur BONNET,
Praticien Hospitalier
Rhumatologue des Hôpitaux

Nous vous remercions d'accepter de faire partie de ce jury et de l'aide que vous nous avez apportée tout au long de nos études.

PLAN

INTRODUCTION

A- PHYSIOPATHOLOGIE DES SPONDYLARTROPATHIES

B- SPONDYLARTHROPATHIES CHEZ LA FEMME

C- ROLE DES HORMONES SEXUELLES

D- LE SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

REVUE DE LA LITTÉRATURE

MATÉRIEL ET MÉTHODE

DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE ANNEXE

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

L'association d'une spondylarthrite ankylosante avec une autre maladie inflammatoire, notamment une polychondrite atrophiante, une fièvre méditerranéenne familiale ou encore la maladie de Takayashu a déjà été rapportée.(1)

Le syndrome de Gougerot Sjögren (SGS) est également souvent rencontré sous forme primaire ou en association avec d'autres maladies auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la polymyosite ou la sclérodermie(2): c'est alors un syndrome de Gougerot Sjögren secondaire
 Peu d'articles dans la littérature ont rapporté l'association entre spondylarthropathies et syndrome de Gougerot Sjögren, qui fut toujours admise comme fortuite.(1)

Nous nous sommes demandés si cette association était fortuite ou réelle, si l'on devait rechercher systématiquement en cas de spondylarthrite, un syndrome sec et vice-versa. Serait-ce trop audacieux d'avancer que dans certains cas un Gougerot Sjögren peut simuler une spondylarthropathie chaque fois qu'une symptomatologie rachidienne est au premier plan des doléances?

En effet, dans certains cas, la symptomatologie rachidienne, associée à un syndrome sec, a pu faire errer le diagnostic, car il existe quelquefois des arguments pour un syndrome de Gougerot Sjögren, sans atteinte systémique, mais avec quelques atypies.

Ce travail cherche à établir une relation entre ces deux pathologies. Il comporte deux parties :

- La première partie de l'étude, prospective, consiste à rechercher un syndrome sec chez des patients atteints de spondylarthropathie.

- Dans la seconde partie, rétrospective, nous avons recherché des signes de spondylarthrites chez des patients atteints de Gougerot Sjögren primitifs.

A) PHYSIOPATHOLOGIE DES SPONDYLARTHROPATHIES

I) DEFINITION :

Les spondylarthropathies se caractérisent par l'association d'un syndrome pelvi-rachidien, d'un syndrome articulaire périphérique, d'un syndrome enthésiopathique, d'un syndrome extra-articulaire, d'un terrain génétique commun attesté par l'existence de cas familiaux, et la forte liaison de ce groupe d'affections avec l'antigène d'histocompatibilité de classe I : HLA B27 .

Le terme de spondylarthropathie regroupe la spondylarthrite ankylosante, les arthrites réactionnelles, le rhumatisme psoriasique, les rhumatismes des entérocolopathies, et les spondylarthropathies indifférenciées.

Le mode d'entrée dans la maladie est très polymorphe. En pratique quotidienne, quelque soit le motif de consultation du patient, la démarche diagnostique se déroule en deux temps :

- savoir évoquer le diagnostic de spondylarthropathie sur les caractéristiques du symptôme dont se plaint le patient.
- savoir confirmer ce diagnostic en recherchant systématiquement les autres éléments caractéristiques de cette affection.

Ce n'est qu'une fois cette étape franchie que l'on pourra éventuellement caractériser plus avant le patient, et notamment savoir s'il souffre d'une affection

précise par exemple une spondylarthrite ankylosante, ou s'il souffre de spondylarthropathie indifférenciée.

Il existe deux ensembles de critères diagnostiques de spondylarthropathie.

L'un a été élaboré par un clinicien à partir de son expérience personnelle : il s'agit d'un système de classification proposé par Amor en 1989 (4) Ces critères regroupent les principales caractéristiques des spondylarthrites.(annexe I)

Le second système de critères a été élaboré à partir d'un raisonnement à la fois clinique et statistique d'un groupe d'experts européens(3) : critères de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) (annexe II). L'analyse de ces deux regroupements de critères montre que si les critères d'Amor semblent de pratique plus complexe en raison de la pondération des items, ils ont l'avantage de permettre de retenir le diagnostic de spondylarthropathie, chez des patients souffrant de forme purement entésiopathique de leur maladie et/ou même de forme extra-rhumatologique, alors que seuls les patients souffrant d'une atteinte rhumatologique axiale ou périphérique peuvent être reconnus par les critères de l'ESSG.

Performances des critères de spondylarthropathie :

Rappel méthodologique :

. La sensibilité d'un système de critères répond à la question suivante : " sachant qu'un malade a une spondylarthropathie, quelle est la probabilité qu'il remplisse les conditions du système de critères proposés ? ". Une telle question n'a guère de sens pour un clinicien confronté à son patient, le clinicien préférerait connaître la réponse à la question suivante : " sachant qu'un malade remplit les conditions du système de critères proposés, quelle est la probabilité qu'il souffre d'une spondylarthropathie ? ". Cette réponse est en fait donnée par le calcul de la valeur prédictive positive. Valeur

prédictive positive et sensibilité ont une même valeur dès lors que dans la population étudiée, le pourcentage de malades est égal au pourcentage de non malades.

Le pourcentage de patients souffrant de spondylarthropathie dans la population des patients vus par un rhumatologue français est loin d'être 50 % (de l'ordre de 5 à 10 % en fait). Dans ces conditions seules les études prenant en compte cette donnée seront réellement intéressantes pour la pratique quotidienne du rhumatologue.

Deux types d'études sont effectivement classiquement conduites pour évaluer les systèmes de critères : les unes appelées cas témoins où pour un malade inclu on étudie un ou deux autres patients appelés témoins. Les autres appelées études transversales où on étudie tous les malades examinés par les médecins.

Le tableau de l'annexe III résume les performances des critères des spondylarthropathies obtenues dans deux études cas témoins (4,5), et dans deux études transversales (6,7). On voit que ces deux systèmes de critères ont des performances analogues, que se soit chez les adultes ou chez les enfants.

Utilité des critères de spondylarthropathie :

Les critères de spondylarthropathie ont de nombreux avantages :

- ils permettent de reconnaître aisément et de classer définitivement ce que les cliniciens appelaient jusqu'alors les spondylarthropathies indifférenciées ou inclassées.
- ils permettent de poser le diagnostic de spondylarthropathie, même en l'absence de signe biologique (HLA B27) et/ou radiologique (sacro-iliite).
- ils ont nettement facilité le travail de l'enseignant en Médecine qui doit apprendre aux étudiants et/ou aux médecins déjà installés, la reconnaissance de tels patients.

- ils ont nettement amélioré la pratique quotidienne du Rhumatologue en lui permettant une prise en charge plus systématique et ordonnée de tels patients.
- ils ont nettement facilité le travail du chercheur, qu'il soit clinicien ou fondamentaliste, dans la conduite d'études dans ce domaine.

II) HLA ET SPONDYLARTHROPATHIE

L'agrégation familiale de ces différentes affections (spondylarthropathie, spondylarthrite ankylosante, arthrite réactionnelle, entérocolopathie) laissait supposer l'existence d'un terrain génétique prédisposant.

Celui-ci a été défini dès 1973 par la description de façon indépendante, par Brewerton et Schlosstein, de l'association entre spondylarthrite ankylosante et un antigène du complexe majeur d'histocompatibilité ou système HLA, alors dénommé HLA 27 ou W27.

Ces travaux ont été depuis amplement confirmés et l'association entre typage HLA B27 et spondylarthrite ankylosante reste le lien le plus fort connu entre un allèle HLA de classe I (HLA A, B ou C) et une pathologie.

Par ailleurs des facteurs d'environnement bactériens, en particulier, qui participent à la définition même des arthrites réactionnelles, sont incriminés dans leur déclenchement.

Ces différents éléments ont suscité de nombreuses recherches aux confins de l'immunologie, de la génétique, et de la bactériologie.

Les progrès réalisés ces dernières années dans la connaissance des molécules du système HLA, en raison de leur rôle central dans la réponse immune et de leur responsabilité dans les rejets de greffes, expliquent qu'un bon nombre de travaux se soient attachés à mieux définir la structure et la fonction de la molécule HLA B27.

1) L'antigène HLA B27 : de la structure à la fonction

Les molécules HLA de classe I sont composées d'une chaîne lourde transmembranaire organisée en trois domaines extracellulaires de 90 acides aminés chacun, dénommés alpha-1, alpha-2 et alpha-3. Celle-ci est associée de façon non covalente à une chaîne légère non polymorphe chez l'homme, la Bêta-2 microglobuline. Ces molécules sont caractérisées par un extrême polymorphisme puisque 23 allèles HLA A, 47 allèles HLA B et 8 spécificités HLA C sont décrits.

Ce polymorphisme sérologique défini par les allo-antisérums ne reflète qu'imparfaitement le polymorphisme fonctionnel et structural de ces molécules. Celui-ci peut être plus finement apprécié par :

- des méthodes biochimiques ou fonctionnelles : lignées ou clones de lymphocytes T cytotoxiques, allo-réactifs ou antiviraux. Dans ce dernier cas, l'antigène viral est reconnu par le lymphocyte T cytotoxique en association avec la molécule HLA étudiée : c'est le phénomène dit de restriction HLA.

- des méthodes moléculaires : établissement des séquences en acides aminés soit directement soit par séquençage nucléotidique.

Ces différentes méthodes sont complémentaires et concourent à définir des sous groupes pour variant naturel des molécules HLA de classe I. Les mieux étudiées concerne l'allèle HLA A2 en raison de sa fréquence et l'allèle HLA B27 en raison de son association à la pathologie. En ce qui concerne les sous groupes HLA B27, 6 ont été définis (B27.01 à B27.06) ainsi que leur séquence peptidique (Lopez de Castro, 1989).

Il faut souligner qu'il n'y a pas d'association préférentielle entre un de ces sous-groupes et la maladie, excepté peut être une association négative entre le sous type HLA B27.03 et la maladie, comme le suggère une étude réalisée en Afrique de l'Ouest (Hill et Al ; 1991). Le sous type HLA B27.03 ne diffère du sous type majoritaire HLA B27.05 que par un seul résidu en position 59. Les cellules possédant l'un ou l'autre de ces deux sous types peuvent néanmoins être reconnues de façon différente par les cellules T cytotoxiques, allo réactives, anti HLA B27. Le fait que dans les populations étudiées d'Afrique de l'Ouest (en Gambie) parmi lesquelles l'allèle HLA B27 est plus rare que dans la population Caucasoïde (2.6 %), le sous type HLA B27.03 soit majoritaire alors que les spondylarthropathies semblent rares, témoignent de cette association négative. Il s'agit d'une observation importante dans la mesure où elle suggère une relation entre le rôle fonctionnel de la molécule HLA B27 dans sa capacité présentatrice d'antigène et la maladie. Les peptides potentiellement arthritogènes restent cependant à définir. La description de la structure cristallographique de la molécule HLA B27 elle-même (Madden et al, 1991) ainsi que la définition des peptides endogènes associés à la molécule HLA B27 (Jardetzky et al, 1991) sont des étapes importantes dans cette voie.

2) Rôle du B27 dans les spondylarthropathies

L'association HLA B27-spondylarthrite ankylosante a été documentée la première fois il y a 25 ans (8,9) et reste la maladie liée au HLA la mieux connue. 94 % des spondylarthrites ankylosantes expriment le HLA B27 par rapport à 9% dans la population. HLA B27 est aussi associé aux arthrites réactionnelles.

Le rôle de l'infection dans la pathogénie des spondylarthrites est plus clairement illustré dans l'arthrite réactionnelle, liée à des infections génito-urinaires entérales, avec certaines bactéries intracellulaires : comme Chlamydia, Salmonelle, Yersinia.

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer l'association HLA B27-spondylarthrite.(10)

HLA B27 est un marqueur pour un autre gène lié au complexe majeur d'histocompatibilité pour une maladie : la présence de cet allèle seul peut entraîner une spondylarthrite sur des animaux transgéniques.

D'autres études génétiques ont confirmé que le HLA B27 est le plus fort facteur prédisposant.

3) Présentation du peptide par le HLA B27 dans la spondylarthrite

L'hypothèse du peptide arthritogène :

L'allèle HLA B27 associé à la maladie lui confère l'habilité à relier le peptide bactérien reconnu par les cellules T autoréactives.(11)

Ces peptides avec des séquences similaires dérivent de micro-organismes qui pourraient initialement stimuler ces cellules.

Strominger en 1995 a démontré que ces peptides peuvent activer des molécules de classe II du CMH. (12)

Alternativement l'arthrite pourrait être le résultat d'une réponse antibactérienne liée au B27 contre l'antigène persistant à l'intérieur de l'articulation malade.

Plusieurs études ont démontré que l'antigène bactérien avec le DNA persistait dans l'articulation inflammée.

Des sous types de HLA B27 diffèrent d'autres.

Des spécificités B27 et différentes associations aux maladies : exemple HLA B27.03 diffère de B27.05 par une histidine en position 59 qui altère la spécificité du peptide N terminal.

Des études épidémiologiques ont montré que dans la population de Singapour, B27.06 protège contre la spondylarthrite (150), comme B27.09 en Sardaigne.(151)

4) Théories alternatives sur le rôle du B27 dans les spondylarthropathies

Schwimbeck en 1987 avance la théorie du mimétisme moléculaire du HLA B27 par les bactéries.(10)

Les acides aminés bactériens pourraient réagir avec le B27.

Plus récemment on a suggéré que des fragments de B27 ayant des similarités avec des séquences bactériennes pourraient être présentés par le B27 lui-même, comme le complexe HLA de classe II pourrait être reconnu par les cellules spécifiques T CD4. Des réponses B27-molécules de classe II spécifiques ont été constatées dans certaines spondylarthropathies (13).

La théorie du super antigène lié au B27 pourrait entraîner la maladie.

Il est aussi possible que le B27 puisse interagir avec des organismes infectieux : par exemple on a suggéré que l'expression du B27 peut diminuer l'infection bactérienne (14), ces données sont donc contradictoires.

Le HLA B27 pourrait aussi favoriser la survie des bactéries intracellulaires (15).

5) La reconnaissance des cellules T dans les spondylarthropathies

Beaucoup de cellules T sont présentes dans l'infiltrat synovial des spondylarthrites.

Une réponse immune au B27 pourrait être attendue, dirigée par les TCD8+ cytotoxiques. L'identification de ces cellules T dans l'articulation du patient pourrait être le premier pas confirmant l'hypothèse du peptide arthritogène.

Cela a été trouvé dans les liquides articulaires de polyarthrites rhumatoïdes.

Une analyse phénotypique de sang et de liquide synovial de spondylarthrite montre une expansion de cellules T dans les CD4 et CD8.

Tous ces résultats ne concluent pas clairement pour l'hypothèse d'un peptide arthritogène, et traduisent une action de multiples réponses de cellules T conduite par un antigène ou superantigène.

6) Rôle potentiel de chaîne lourde libre HLA B27 dans la spondylarthrite

Une anomalie dans la fonction cellulaire du B27 pourrait être cruciale dans son rôle pathogène de la maladie.

Par exemple la spondylarthrite pourrait résulter d'une expression par une cellule de surface d'un aberrant dimère de chaîne lourde de B27.

Le dimère apparaît quand la présentation de l'antigène est perturbée, comme cela peut se passer dans la réponse à une bactérie intracellulaire.

Des phénomènes similaires pourraient se produire quand des chaînes lourdes de B27 sont surexprimées dans des études de rats transgéniques.(16)

Il y a plusieurs mécanismes par lesquels les chaînes lourdes du B27 pourraient entraîner une réponse pathogène immune.

Par exemple les chaînes lourdes B27 solubles ont été suggérées comme possible cause de modulation immune dans la spondylarthrite.(17)

La possibilité de chaînes lourdes libres de B27 pour présenter le peptide soulève la possibilité qu'elles peuvent être capables de porter et présenter le peptide au système immunitaire (18).

L'expression de chaînes lourdes B27 comme un néo-antigène pourrait entraîner une réponse T auto-immune.

Dans ce cas le rôle de peptide transporté pourrait stabiliser la structure de la chaîne lourde.

S'il est possible que les chaînes lourdes B27 peuvent être reconnues par les T CD4 ou TCD8 par leur récepteur des cellules T, il est important de reconnaître que les molécules de classe I du CMH sont aussi des liges pour beaucoup d'autres récepteurs de cellules de surface.(19)

Il est important de déterminer si les complexes de chaînes lourdes sont reconnus par les cellules T pathogènes, et, si tel est le cas si elles se comportent comme des molécules présentatrices de l'antigène, néoantigène, ou d'autres molécules stimulatrices du système immunitaire.

III) PATHOGENIE DES SPONDYLARTHROPATHIES : PERSISTANCE D'UN ANTIGENE BACTERIEN, AUTO-IMMUNITE, OU LES DEUX :

Certaines caractéristiques font des spondylarthropathies une maladie médiée par l'immunité :

- la détection de l'antigène bactérien dans le liquide synovial et dans les membranes synoviales.(20,21)
- une réponse T spécifique à l'antigène bactérien dans le liquide synovial des arthrites réactionnelles.(22,23)
- rôle du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I dans la réponse immune.(24)

1) Relation entre complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, d'antigène bactérien, et cellules T

L'antigène bactérien persiste dans l'articulation est présenté par une molécule HLA B27 à une cellule TCD8+, lequel médie la réponse immune.

L'auto-immunité est évoquée par la présence de la bactérie dans l'articulation : réaction croisée avec l'antigène du soi qui est présenté par le B27 aux cellules TCD8.

Des peptides dérivés du HLA B27 sont présentés par une molécule de classe II du CMH à des cellules TCD4+ et il y a une tolérance ou une ignorance de ces peptides par réaction croisée avec des peptides bactériens.(25)

L'antigène bactérien dans l'articulation : toutes ces bactéries, Yersinyae, salmonelles, sont des hôtes intracellulaires obligatoires (Chlamydiae) ou facultatifs.(26,27)

Les molécules des antigènes extracellulaires ou intracellulaires sont dans des vacuoles et sont présentées par des molécules de classe II du CMH, ceux qui sont dans le cytoplasme sont présentés par des molécules de classe I.

Dans le contexte de l'association au B27, comment un peptide bactérien arthritogénique présenté par le B27 au TCD8 entraîne la pathogénie ?.

La réponse synoviale des cellules T à l'antigène bactérien a été confiée au CD4.

Les CD8 n'ont pas de rôle dans la réponse immune dans les arthrites réactionnelles associées aux bactéries.

Deuxième hypothèse : la réponse CD8 pourrait jouer un rôle important dans l'immunopathologie comme il a été démontré pour les virus et dans les bactéries comme les micobactériums Tuberculosis, listérias, plasmodium falciparum.

Les CD8+ ont été trouvés dans 30% des cas dans des liquides synoviaux de patients ayant une arthrite réactionnelle et dans 20% des cas dans la membrane synoviale de sacro-iliaque, suggérant que les TCD8 pourraient jouer un rôle dans la pathogénie de la maladie.

La troisième hypothèse : la réponse CD8 est cruciale pour l'élimination de l'antigène bactérien et elle est inhibée chez les B27 positifs.

Cela entraîne une stimulation des CD4 qui médient une réponse immune pathologique dans l'articulation.

Une autre version de cette hypothèse est que le B27 lui-même ne présente pas un antigène arthritogène à une cellule TCD8+.

La protection contre un microbe se ferait si un peptide dominant a une grande affinité avec le B27, mais peut induire une réponse immune effective, seulement s'il est présenté par une autre molécule de classe I. Dans ce cas la réponse immune pourrait dépendre d'autres molécules de classe I même si le B27 est présent.

Il a été rapporté récemment une compétition entre une molécule de classe I du CMH pour le même peptide pouvant altérer la réponse immune.(28)

2) Les antigènes immuno-dominants :

Si la réponse immune est déclenchée par un antigène bactérien persistant et si cet antigène est présenté par la molécule B27, alors il faut que se soit un antigène commun impliqué dans la pathogénie.

Chaque bactérie a plusieurs antigènes intracellulaires reconnus par les molécules TCD4+.

Les protéines membranaires qui sont importantes pour la réponse humorale sont reconnues par les cellules T synoviales des patients dans les arthrites réactionnelles.

3) Persistance de l'antigène bactérien : les protéines seules ou la bactérie vivante ?

Chlamydiae, Yersinyae et salmonelles infectent surtout les cellules épithéliales et les macrophages et ils peuvent persister longtemps dans les macrophages.

Les Chlamydiae peuvent être détectées dans le liquide synovial et la membrane synoviale dans les arthrites réactionnelles aiguës et chroniques.

La détection de DNA et RNA chlamydiens confirme qu'un organisme vivant est présent.(29)

Les antigènes de Yersinyae sont détectables par technique immunologique.

Pourquoi la présence ou l'absence d'organisme vivant dans l'articulation est si importante?

Seules des protéines (et non des polysaccharides) peuvent induire la réponse T spécifique présente dans l'arthrite réactionnelle, et il est fortement improbable que des protéines restent non dégradées dans les cellules pendant des mois ou des années.

Même s'il existe au début, sur combien de temps le système immunitaire peut maintenir la mémoire sans avoir été restimulé par l'antigène ?.

La grande fréquence des cellules T spécifiques dans le liquide articulaire comparé avec le sang périphérique, montre d'évidence qu'un antigène local dans l'articulation est responsable de la stimulation T.

Les débris de la bactérie transportés dans l'articulation pourraient être présentés seulement comme un antigène exogène, via un antigène de présentation de classe II du CMH.

La présence de l'antigène bactérien dans l'articulation, et, une réponse antigène spécifique CD4, montrent que l'antigène bactérien local entraîne une réponse immune dans l'arthrite réactionnelle. Mais cela n'explique pas le rôle des TCD8 et HLA B27.

4) Auto-Immunité dans les spondylarthropathies :

Y-a-t-il d'autres explications pour l'association bactéries-HLA B27 et manifestations de la maladie ?.

Bien qu'une réaction croisée entre petites bactéries et peptides du soi soit improbable, une réaction croisée pourrait survenir sur les cellules T et pourrait entraîner une cassure de la tolérance et donc un phénomène d'auto-immunité.(30)

Comment la tolérance est-elle rompue : ce phénomène est bien connu avec le virus LCMV: lymphocytic chorioméningitis virus. Un promoteur pour le gène de l'insuline s'exprime exclusivement sur les cellules productrices d'insuline sur les îlots du pancréas. Le diabète auto-immun arrive quand les animaux (rats transgéniques) sont infectés par le LCMV. Les cellules T sont des CD8+ anti-LCMV.

Des protéines virales sont nécessaires pour casser la tolérance, en générant l'inflammation, et peut être avec une aide intermoléculaire.

La tolérance du B27 pourrait être rompue par une réaction croisée entre peptide B27 et peptide bactérien.

Dans ce contexte il y a deux nouvelles études:notamment une étude a montré que les peptides B27 montrent une grande homologie des molécules de classe I du CMH avec les bacilles gramm. négatifs, et l'autre étude montre que le plasmide -Md de Shigelle a une homologie avec le HLA B27 mais est présent seulement dans les Shigelles associées à des arthropathies, pas chez les autres.(31)

a) antigène bactérien persistant et auto-immunité

La présence de la bactérie dans l'articulation où qu'elle se trouve dans l'organisme pourrait entraîner une rupture de la tolérance du peptide B27 et ainsi entraîner une évolution chronique de la maladie.

Les arthrites réactionnelles B27 négatives pourraient être des maladies différentes, dans lesquelles l'antigène bactérien persistant est nécessaire pour provoquer l'inflammation, comme la maladie de Lyme.(32)

b) les cytokines dans la pathogénie des spondylarthrites

Elles sont d'une importance cruciale pour avoir une réponse effective immune contre une bactérie intracellulaire.

Les cellules Th1, sécrétant principalement de l'interféron Gamma, aident à éliminer les bactéries, et les Th2, sécrétant surtout IL4 et IL10, empêchent l'élimination effective.(33)

IL4 est plus souvent présente chez les patients qui ont des arthrites réactionnelles, que chez les polyarthrites rhumatoïdes, peut être par persistance de la bactérie dans l'articulation par inhibition des effets de l'interféron Gamma.

Il faut de grandes quantités d'interféron Gamma pour éliminer les Chlamydiae ou yersinia . Et dans les cas de l'arthrite réactionnelle et des spondylarthrites dans lesquelles l'antigène bactérien est présent dans l'articulation, la présence d'interleukine 4 pourrait indiquer une réponse immune inefficace.

L'IL 4 pourrait supprimer la réponse immune. (34)

La clef pour comprendre la pathogénie des spondylarthrites réside dans l'interaction entre molécules de classe I du CMH, molécules HLA B27, et réponse des cellules T.

Même si une réponse des cellules T conduite par l'antigène bactérien persistant est une hypothèse attractive, cela n'explique pas tous les aspects de la pathogénie des spondylarthrites.

La possibilité d'une auto-immunité dirigée par une infection bactérienne est intéressante, spécialement l'idée d'un peptide dérivé du HLA B27 présenté par les molécules de classe II du CMH.

L'atteinte prédominante des articulations n'est pas facilement expliquée dans le cadre de l'auto-immunité.

Une réaction croisée avec des structures articulaires spécifiques comme du collagène de type II et/ou une bactérie dans l'articulation en début de la réponse immune, avec induction locale de l'auto-immunité peut être avancée. (35)

IV) TUBE DIGESTIF ET SPONDYLARTHROPATHIES

Au cours des dernières années, de plus en plus de données ont été rapportées, qui permettent d'admettre que le tube digestif joue un rôle pathogène chez un grand nombre de patients atteints de spondylarthropathie, même chez ceux, qui n'ont pas de manifestation gastro-intestinale clinique dans leurs antécédents. (36)

Des études par iléocoloscopie ont mis en évidence une inflammation du tube digestif, indépendamment de la symptomatologie gastro-intestinale chez 65% des patients souffrant de spondylarthropathie et chez seulement 3% des sujets d'une groupe témoin. Des études de suivi à long terme montraient que certains malades ayant une spondylarthropathie et des lésions du tube digestif lors de l'examen initial, évoluaient vers une entéropathie inflammatoire avérée (inflammatory bowel disease, IBD). L'incidence de cette dernière s'est montrée significativement plus élevée dans un groupe de patients atteints de spondylarthropathie que ceux à quoi on pouvait s'attendre dans une population de sujets normaux.

Le rôle joué par le tube digestif dans la pathogénie des spondylarthropathies s'est trouvé confirmé par des données récentes acquises chez le rat transgénique expérimental, HLA B27+, Bêta 2 microglobuline+3. Elevés et maintenus dans des conditions axéniques, ces animaux n'avaient aucune atteinte intestinale et articulaire inflammatoire, bien que leur état ne prévint pas l'inflammation cutanée et testiculaire.

Cette absence d'inflammation du tube digestif et de la synoviale articulaire était levée par la suppression de cet état axénique..

Ces résultats plaident fortement en faveur de l'hypothèse qui veut que des bactéries intestinales banales jouent un rôle important dans la pathogénie de l'IBD et des affections rhumatismales en relation avec le facteur B27. Il a été également montré récemment chez l'homme qu'une tolérance vis-à-vis de la flore intestinale propre existe, alors qu'elle est absente vis-à-vis d'une flore hétérologue et que, dans l'IBD, cette tolérance vis-à-vis de la flore autologue est rompue(37).

L'anatomie pathologique chez le rat transgénique B27+, Bêta 2 M+ semble être similaire à celle de la maladie humaine. Chez le rat l'affection est spécifique du facteur B27. Les lignées transgéniques non B27 ne constituent pas la maladie. Les expériences de transfert cellulaire permettent de penser que les lymphocytes TCD4 sont plus importants que les cellules CD8+.

L'inflammation infraclinique du tube digestif mise en évidence chez un nombre important de patients souffrant de spondylarthropathie, permet d'étudier l'état immunitaire du tube digestif au stade précoce de l'IBD, et également de se pencher sur les mécanismes en cause dans les relations existantes dans ces affections, entre le tube digestif et les manifestations articulaires. La mise en évidence de cellules T activées à partir de tissus articulaire et extra-articulaire de l'arthrite inflammatoire chronique des spondylarthropathies, permet d'étudier la distribution des cellules, leur clonalité, les profils des molécules d'adhésion et les marqueurs de l'activation. Des arguments s'inscrivent actuellement en faveur de la recirculation des lymphocytes entre tube digestif et synoviale (38). Il n'en demeure pas moins qu'à l'heure actuelle les relations existantes entre tube digestif et synoviale dans les spondylarthropathies demeurent l'objet de discussion et différentes hypothèses peuvent être formulées :

- La diffusion de germes pathogènes que suggèrent les arthrites réactionnelles d'origine urogénitale, ne peut être exclue en matière d'arthrite réactionnelle d'origine intestinale.
- Le transport de déterminants antigéniques non viables.
- Une réactivité croisée antigénique entre des peptides provenant de HLA B27 et les peptides issus de bactéries déclenchantes.
- Une expression aberrante de récepteurs de nidation à l'origine d'une itéropathie intestinale.

1) Evaluation de la perméabilité intestinale

Il a été démontré à l'aide de méthodes non invasives (test au polyéthylène glycol 400 référence 17, test à l'EDTA marqué) l'existence d'une augmentation de la perméabilité intestinale au cours de la spondylarthrite ankylosante. Cette augmentation de la perméabilité semble un facteur propre à la maladie, indépendant de la présence de l'antigène HLA B27, non corrélé aux paramètres biologiques d'inflammation et sans relation avec l'existence d'arthrites périphériques. Ce résultat a été récemment confirmé par Mielants (1991) avec la même technique sur 73 spondylarthropathies. Cette hyperperméabilité existe en l'absence de tout traitement notamment anti-inflammatoire, et également dans des formes très précoces de spondylarthropathies. La corrélation histologique a mis en évidence une perméabilité plus importante chez les patients porteurs de lésions chroniques par rapport à ceux ayant une lésion aiguë. La signification de ces constatations endoscopiques et d'augmentation de la perméabilité intestinale au cours de la spondylarthrite ankylosante mérite réflexion : traduisent-elles un état préexistant susceptible de favoriser l'éclosion de la maladie, ou une entéropathie à minima, ou ne sont-elles que des reflets de manifestations infectieuses locales?

2) modèles animaux

L'obtention d'animaux transgéniques par injection de la molécule HLA B27 dans l'embryon permet d'aboutir à un animal adulte exprimant une molécule B27 immunologiquement fonctionnelle. Ainsi des rats transgéniques pour HLA B27 et Bêta 2 microglobuline développent spontanément une maladie inflammatoire proche des spondylarthropathies avec arthrites périphériques et axiales évoluant par poussées, lésions cutanées parfois proches du psoriasis, mais également atteintes inflammatoires du tube digestif (Taurog 1990). Il semble donc bien que l'atteinte intestinale fasse partie intégrante du tableau de spondylarthrite.

3) modèles physiopathologiques

Ainsi ces différents arguments soulignent bien l'implication très étroite de l'intestin dans la spondylarthrite ankylosante, représentant, si non agent du déterminisme, du moins un maillon important de la chaîne conduisant la survenue à la chronicité de la spondylarthrite ankylosante.

Les différents résultats énoncés s'intègrent ainsi dans un schéma cohérent de la pathogénie de la spondylarthrite.

La présence d'entérobactéries en excès et les modifications de structure de l'intestin (entéropathie infraclinique, modification de la perméabilité intestinale) favoriseraient la pénétration dans l'organisme d'antigènes bactériens éventuellement d'autres antigènes d'origine digestive. La notion d'une réactivité entre entérobactéries et les molécules HLA B27, confirmée récemment par l'homologie de séquence de 6 acides aminés d'un antigène de Klebsielles et d'un antigène de Yersinya avec le domaine Alpha-1 de la molécule B27, permettrait ainsi la persistance de ces antigènes bactériens dans l'organisme et le développement d'une réaction inflammatoire chronique secondaire. Cette stimulation antigénique de la muqueuse intestinale

expliquerait la réponse de type IgA persistante, concourent également à l'inflammation chronique, générale et locale, cette dernière étant susceptible de majorer la perméabilité intestinale, favorisant par elle-même la pénétration secondaire d'autres molécules antigéniques.

L'intestin paraîtrait donc ainsi au centre des mécanismes physiopathologiques de la maladie mais il serait cependant prématuré et imprudent de résumer la spondylarthrite ankylosante à une maladie uniquement digestive, les anomalies intestinales n'étant ni indispensables, ni suffisantes au développement de l'infection rhumatologique.

4) étude du système IgA

La source principale des IgA sériques est représentée par les plasmocytes du GALT (gut Associated Lymphoït Tissues).

Les IgA sériques représentent un marqueur de l'immunité humorale d'origine muqueuse.(39)

Depuis les travaux de Cowling, une élévation des IgA sériques est communément admise au cours de la spondylarthrite, notamment dans les formes évolutives de la maladie.(40)

Ces résultats ont trouvé confirmation à de nombreuses reprises (41,42), élévation corrélées soit avec l'activité biologique, ou clinique de la maladie. Aucune corrélation n'a pu être établie entre les taux d'IgA sériques au cours de la spondylarthrite et les différentes sous populations lymphocytaires ou les paramètres d'activation lymphocytaire, ni de corrélation entre les IgA sériques totales et la perméabilité intestinale.

In vitro la capacité de synthèse des IgA par les plasmocytes issus de patients atteints de spondylarthrite n'est pas augmentée (43). L'élévation des IgA sériques

correspond donc à une stimulation antigénique et est en rapport avec une réponse anti-bactérienne spécifique. Dans les arthrites réactionnelles à *Yersinia*, la réponse persistante de type IgA anti-*Yersinia* est associée aux formes chroniques et sévères d'arthrites réactionnelles et peut représenter ainsi un facteur pronostic.(44)

Récemment Maclean et Coll ont démontré que ces IgA participaient à la formation d'immuns complexes dans la spondylarthrite, les immuns complexes à IgA étant plus élevés dans le groupe spondylarthrite par rapport à leur groupe témoin, alors que les immuns complexes de type IgM ou IgG ne sont pas différents.(45)

Mais, le système d'IgA ne se limite pas aux seules IgA totales. Il existe une première barrière humorale de défense spécifique aux muqueuses représentées par les IgA sécrétoires. Ces dernières sont constituées de deux molécules d'IgA monomériques reliées par une pièce J et solidarisées par une molécule de composante sécrétoire. Cette dernière n'est pas synthétisée par le plasmocyte de la muqueuse, mais par la cellule épithéliale, la molécule d'IgA sécrétoire complète étant excrétée par son pôle apical endoluminal. Ceci explique que ce type d'IgA a une action essentiellement locale et que les IgA sécrétoires ne représentent que 10% des IgA totales sériques. Une étude de Wendling a porté sur le dosage des IgA sécrétoires sériques, de même que les IgM sécrétoires et la composante sécrétoire libre dans le sérum par méthode ELISA chez 24 spondylarthrites définies comparées à 10 témoins (46). Dans cette étude les IgA sécrétoires sont diminuées dans le groupe spondylarthrite, alors que la composante sécrétoire libre où les IgM sécrétoires ne sont pas modifiées. Cette diminution est sans relation avec la présence de l'antigène HLA B27. Un tel résultat pourrait traduire une diminution de l'immunité muqueuse susceptible de favoriser les infections digestives récidivantes et ainsi la pénétration d'antigènes dans l'organisme.

Cependant ce résultat n'est pas confirmé par Collado et Coll en 1991, trouvant des taux plus élevés d'IgA sécrétoires dans le sérum de spondylarthrite active par

rapport aux témoins et de spondylarthrite active par rapport aux formes inactives de la maladie (47).

Cette augmentation pourrait traduire une stimulation antigénique de la muqueuse intestinale, ou une lésion muqueuse, une augmentation de la perméabilité de cette dernière, favorisant le passage systémique des IgA sécrétoires. Quoiqu'il en soit, ces modifications du système IgA au cours de la spondylarthrite ankylosante semblent liées à une implication de l'intestin.

5) Re-circulation de cellules T mémoires spécifiques de l'antigène

On ignore encore quel est le mécanisme responsable de cette relation entre intestin et synovial au cours des spondylarthropathies. Une explication possible de cet axe entérosynovial est fournie par la re-circulation de cellules T à mémoire spécifique de l'antigène depuis l'intestin jusqu'à la synoviale.(48)

Le système immunitaire peut être réparti en 3 compartiments immunologiques : les organes lymphoïdes primaires, secondaires et tertiaires. La maturation de cellules précurseurs non fonctionnelles en lymphocytes matures, quoique naïfs, se fait dans les organes lymphoïdes primitifs constitués par la moelle osseuse et le thymus. La différenciation lymphoïde secondaire se produit dans des micro-environnements organisés de manière spéciale qui assurent le soutien de la différenciation spécifique de l'antigène et de la prolifération des lymphocytes. En particulier ces organes sont les sites où les lymphocytes naïfs répondent pour la première fois des antigènes spécifiques et subissent un processus de différenciation initié par l'antigène, c'est-à-dire la transition entre état vierge et cellules à mémoire ou effectrices. Ces compartiments tissulaires, dont les exemples sont les ganglions lymphatiques, la rate et les plaques de Peyer, constituent les organes lymphoïdes secondaires. Les tissus lymphoïdes tertiaires comportent tous les autres tissus de l'organisme, tel que le tissu

synovial. Dans des conditions normales ils ne contiennent qu'un nombre limité de cellules lymphoïdes. Mais en présence de stimuli inflammatoires, ils peuvent se peupler de cellules immunocompétentes, en particulier de cellules à mémoire et de cellules effectrices qui peuvent être restimulées par l'antigène. Un des aspects intéressant qu'offre l'intestin, du point de vue immunologique, est constitué par le fait qu'il contient du tissu lymphoïde secondaire (les plaques de Peyer) de même que les organes lymphoïdes tertiaires (sous muqueuses et épithélium intestinal).

La re-circulation des lymphocytes dans tout l'organisme est un phénomène essentiel dans toute la cascade de l'immunosurveillance.

A la différence des polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes ne subissent pas leur sort final une fois qu'ils ont migré en dehors des vaisseaux, migration qui se fait au niveau des veinules post-capillaires, veinules endothéliales hautes, mais ils recirculent à partir des matrices interstitielles via les vaisseaux lymphatiques et les ganglions lymphatiques, de nouveau dans la grande circulation sanguine.

Ce processus de migration lymphocytaire est essentiellement régulé par des récepteurs appartenant à un groupe de molécules appelés molécules d'adhésion qui constituent la base moléculaire même de ces interactions cellule et cellule-matrice. Ces récepteurs assurent non seulement la régulation de la migration cellulaire mais également celle d'importantes activités fonctionnelles de la cellule. Suivant leur structure moléculaire, les molécules d'adhésion peuvent être distinguées en 3 grandes familles : les intégrines, les sélectines et les membres de la super famille des immunoglobulines.

Les lymphocytes peuvent être divisés en sous-groupes développant des capacités hétérogènes de nidation par exposition différentielle de molécule d'adhésion. Les lymphocytes B et T naïfs conventionnels, exportés vers la périphérie à partir des tissus lymphoïdes primitifs, se localisent de préférence dans des organes lymphoïdes secondaires organisés. D'une manière générale, ces lymphocytes migrent mal, si tant est qu'ils le fassent, vers des sites tertiaires, même dans des conditions

d'inflammation. Au contraire, les lymphocytes à mémoire et effecteurs, générés dans les tissus lymphoïdes secondaires en réponse à un antigène remis en circulation, font preuve de propriétés migratoires différentes par rapport aux cellules naïves. Tout d'abord, ces cellules peuvent se déplacer de manière effective vers les tissus lymphoïdes tertiaires, en particulier lorsque ceux-ci sont inflammés. Deuxièmement, la différenciation en sous groupes à mémoire s'accompagne du développement d'une capacité de nidation restreinte à un tissu.

Bien que la re-circulation des lymphocytes semble être en cause dans cette lésion intestin-synoviale chez les patients ayant une spondylarthropathie, on ne connaît pas précisément si cette recirculation elle seule est susceptible d'induire l'inflammation de la synoviale. Aussi pourrait-il se faire que d'autres mécanismes contribuent à la genèse de l'inflammation de l'articulation périphérique.

Dans le cas des spondylarthropathies, en particulier dans celui des arthrites réactionnelles entérogènes, on peut imaginer le scénario suivant : après activation induite par l'antigène, prolifération et différenciation partielle dans l'intestin, les cellules T ayant subi cette stimulation primaire migrent rapidement vers les ganglions lymphatiques, d'où, probablement après une autre différenciation, ils vont par voies lymphatiques pénétrer dans la circulation sanguine périphérique et s'extravaser dans les veines synoviales, ce qui entraîne une infiltration lymphocytaire de la membrane synoviale.

Bien qu'arthrite et inflammation de l'intestin prédominent chez de tels patients, d'autres organes peuvent également être intéressés dont l'oeil (uvéite antérieure aiguë) et les tendons (tendinite). Une question persiste, pourquoi ces organes sont-ils intéressés au cours des spondylarthropathies?. Une explication possible pourrait être fournie par les caractéristiques particulières de la circulation dans ces tissus. Ces organes se caractérisent en effet par l'existence de tissus fortement vascularisés au

voisinage de tissus avasculaires nourris par perfusions, soit directement à partir du courant sanguin, soit par des vaisseaux sanguins de voisinage. On appelle ces organes les tissus "borderline". Il en résulte le dépôt préférentiel de matériel antigénique à cet endroit.

Après l'administration in vivo de marqueurs (carbone, latex et bactéries vivantes) à des rats, on a noté un dépôt de ces particules dans deux groupes de tissus. Tout d'abord les particules étaient retenues par des organes ayant une fonction de nettoyage appartenant au système phagocytaire mononucléé (foie, rate, poumons, moelle osseuse, surrénale, plaque de Peyer) et secondairement dans ces tissus borderline. La différence des organes appartenant à ce système est que ces tissus ne sont pas prévus pour éliminer de telles substances. Citons comme exemple l'articulation, zone péri-tendineuse et partie externe vascularisée des tendons, peau, limbe oculaire qui manifestement font partie des organes cibles en clinique dans les spondylarthropathies humaines. Les autres tissus de transition sont les reins, les artères et les valvules cardiaques. L'existence de ces tissus borderline souligne l'importance qu'a le type de vascularisation pour le dépôt et pour la persistance de marqueurs corpusculaires et ainsi, d'antigènes dans les organes au cours de l'inflammation rhumatismale. Dans le cas de l'arthrite réactionnelle humaine d'origine intestinale, il se peut que la fonction de purification de l'intestin, en particulier celle des plaques de Peyer, soit insuffisante ou soit submergée. Il s'ensuit que la pénétration dans la circulation périphérique a pour effet le dépôt d'un matériaux antigénique dans ces tissus borderline, en particulier sur les articulations.(152)

6) Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (HLA DR): son expression par les cellules épithéliales de l'iléon dans les spondylarthropathies séronégatives.

Le complexe majeur d'histocompatibilité est une séquence de gènes codant pour deux classes d'antigènes glycoprotéiques de cellules régulatrices de surface.

Les molécules de classe I du CMH sont sur toutes les cellules nucléées(49).

Tandis que les antigènes de classe II sont sur un nombre limité de cellules incluant :

- les lymphocytes B
- les macrophages
- les cellules de Langerhans
- les cellules dendritiques
- des cellules vasculaires endothéliales
- les cellules épithéliales.

Dans la plupart des molécules de classe II il existe des chaînes de glycoprotéines alpha et bêta codant pour la région HLA-D du chromosome 6.(50)

Ainsi trois sous régions HLA DR, DP, DQ sont définies.

Des antigènes spécifiques des cellules T helpers sont activés par la présentation de l'antigène avec la molécule de classe II.

Les entérocytes normaux expriment les antigènes HLA-DR dans la bordure en brosse de l'épithélium villositaire mais il n'y a pas d'expression dans les cellules des cryptes épithéliales.(49)

Cuvelier a par ailleurs montré une augmentation de l'expression de l'antigène HLA-DR dans les cellules épithéliales des cryptes des villosités de l'iléon de patients atteints de spondylarthropathie séronégative et ayant une inflammation intestinale asymptomatique.(51)

L'expression HLA-DR est plus intense dans les cryptes de la muqueuse inflammée.

Il existe une corrélation entre le degré d'inflammation et l'expression des molécules de classe II du CMH.

Les antigènes de classe II qui sont normalement non exprimés dans les cellules des cryptes épithéliales peuvent produire une inflammation de la muqueuse par de l'interféron Gamma.(52)

Dans la maladie coeliaque non traitée, l'expression HLA-DR est augmentée et corrélée au degré de l'inflammation, et il existe une augmentation des lymphocytes TCD8 intra-épithéliaux.

Cela implique que dès que l'expression de HLA-DR est induite, l'antigène peut être présenté aux lymphocytes T qui entraînent l'activation des lymphocytes B et T.

Comme l'intensité de la réponse immune est corrélée à la densité des molécules d'antigènes de classe II du CMH, on pourrait s'attendre à une augmentation des cellules T intra-épithéliales. Mais ce n'est pas le cas . L'expression DR dans les cellules épithéliales iléales des patients ayant des spondylarthrites séronégatives n'est pas indicative d'une étiologie, parce que cela arrive aussi dans différentes conditions inflammatoires de l'intestin et d'autres organes.(53)

La fonction la plus connue des molécules de classe II du CHM est de présenter l'antigène aux cellules T autologues.

Une augmentation de l'expression HLA DR indique une augmentation de la présentation d'antigènes avec un processus intracellulaire, transfert à la molécule cellulaire basolatérale, une présentation de l'antigène et une reconnaissance par les récepteurs de la cellule T.

Le complexe antigène-molécule de classe II du CMH créer un déterminant structural reconnu par les cellules T Helpers.

Les cellules T circulent rapidement à travers la membrane basale et ainsi retournent à la lamina propria, dans la muqueuse inflammée et non inflammée.

Chez les patients ayant des spondylarthrites séronégatives, la pathogénie de l'inflammation intestinale pourrait être ainsi :

Un antigène intestinal intraluminal (entérobactéries ou nutritionnels) présenté à la molécule HLA DR, normalement présente sur la bordure en brosse des entérocytes, chez des personnes génétiquement prédisposées. Cet antigène de classe II du CMH présente l'antigène via la voie endosomale directement aux cellules T de la cellule basale, et entraîne une inflammation intestinale locale.

D'autre part les molécules DR pourraient agir comme une cible moléculaire immunologique, transportant et donnant accès seulement à ces antigènes contre lesquels l'individu peut répondre.(52)

Cela pourrait expliquer pourquoi certains sujets sont génétiquement susceptibles de développer une inflammation iléale en l'absence d'organisme pathogène. Cette inflammation débutant dans l'intestin pourrait expliquer le tableau clinique des spondylarthrites séronégatives.

B) SPONDYLARTHROPATHIES CHEZ LA FEMME

Les études les plus anciennes (1949) constataient un sexe ratio de 10 pour 1, mais dans ces études il existait un biais de recrutement car il s'agissait d'études au sein d'hôpitaux militaires. Dans les études plus actuelles le sexe ratio de la spondylarthrite serait de 4 à 6 hommes pour 1 femme.(54)

1) SOUS ESTIMATION DE LA SPONDYLARTHRITE CHEZ LA FEMME :

Il existe une sous estimation de la pathologie chez la femme pour plusieurs raisons :

- on hésite à faire des radiographies du bassin chez la femme pour éviter trop d'irradiations
- l'évolution est plus bénigne chez la femme ;
- les arthrites périphériques prédominent chez la femme ce qui peut être faire errer le diagnostic ;
- le développement d'anomalie radiologique chez la femme est plus lent (55) ;
- l'homme jeune en activité physique plus importante consulte plus tôt.

2) L'EXPRESSION CLINIQUE DE LA SPONDYLARTHRITE CHEZ LA FEMME :

L'âge de début chez l'homme est de 24-26 ans, chez la femme 22-38 ans, mais les études sont souvent contradictoires.

3) ETUDE RADIOGRAPHIQUE CHEZ LA FEMME :

L'atteinte cervicale serait plus fréquente, 31% chez la femme versus 4% chez l'homme.

Les atteintes dorsolombaires dépendent de la durée de l'évolution. Dans 75% des cas chez l'homme et 44% chez la femme. Mais les études sont là aussi contradictoires, on ne retrouve pas de différence significative dans certaines d'entre elles.(57)

L'atteinte sacro-iliaque bilatérale est nettement plus fréquente chez l'homme de même que l'atteinte du rachis (56).

L'ankylose est plus importante chez l'homme : on constate une colonne bambou.

seulement chez 7% des femmes.

L'HLA B27 : comme les antigènes tissulaires sont liés de façon autosomique, il ne devrait pas y avoir de différence.

Plusieurs articles montrent une association entre B27 et spondylarthrite féminine et fréquence similaire de cet antigène dans les deux sexes.

4) LES MANIFESTATIONS EXTRA-ARTICULAIRES :

L'uvéite antérieure aiguë est plus fréquente chez la femme du point de vue génétique (54). Le risque de développer une spondylarthrite chez une femme HLA B27 positif est de moins de 2 à 3%.

C) ROLE DES HORMONES SEXUELLES :

Les hormones sexuelles sont le modulateur du système immunitaire par des mécanismes de récepteurs régulés.(58)

Une action immunostimulatrice ou inhibitrice des hormones sexuelles dépend du ratio en oestrogènes ou androgènes.

Des niveaux élevés d'oestrogènes ont été trouvés chez des hommes atteints de spondylarthrite, comparés aux témoins, mais ceci est à discuter, il n'y a pas suffisamment d'étude sur la question.(59)

Dans une étude d'Arniaud, la prolactine a été dosée, et on a montré une élévation de la prolactine chez 36% des patients atteints de syndrome Fiessinger-Leroy-Reiter contre un seul dosage élevé parmi les spondylarthrites ankylosantes (60). D'autre part cette étude montre que les hommes souffrant de spondylarthrite ankylosante ont une hyper-progestéronémie et non pas l'imprégnation androgénique décrite par d'autres auteurs. Or la 17 hydroxyprogestérone est responsable de la diminution de l'activité des macrophages en abaissant le nombre de l'activité de leurs récepteurs immuns Fc pour les immunoglobulines.

Une perturbation de l'activité phagocitaire responsable de l'entretien, voire même du déclenchement du processus inflammatoire, a été suggéré dans les spondylarthropathies. L'augmentation de la fréquence des infections à Chlamydiae, mycoplasme, Yersinia et Klebsielles, contre lesquelles la défense macrophagique de l'organisme est primordiale, serait la conséquence majeure de ces anomalies macrophagiques.(61)

L'étiopathogénie des spondylarthropathies demeure encore inconnue. Le sexe ratio, variable de 3.7 à 10 hommes pour 1 femme, selon les études, incite à penser que le statut hormonal peut favoriser ou protéger l'expression de ces maladies . De même la sévérité et l'évolution de la maladie, sont différentes selon le sexe notamment

l'ankylose rachidienne. De nombreux auteurs ont essayé de déterminer la "carte d'identité hormonale" des sujets porteurs de spondylarthropathie. Les différentes études montrent une tendance à l'hypertestostéronémie (testostérone totale et libre) par rapport à des témoins sains, mais surtout par rapport à des hommes ayant une polyarthrite rhumatoïde, ou l'hypoœstrogénie est la tendance habituelle. De fait il existe dans la spondylarthrite ankylosante une inversion de la balance œstrogène par rapport à la testostérone, suggérant que l'imprégnation de l'organisme par la testostérone peut favoriser l'apparition et/ou l'évolutivité de ce rhumatisme (62). Il n'existe aucun lien entre les taux de testostérone totale ou libre et l'activité biologique (essentiellement l'hémoglobine et la vitesse de sédimentation). Cette inversion du rapport œstradiol testostérone serait dû à un défaut d'aromatisation de la testostérone en périphérie des cellules de Leydig. Ce trouble de la balance œstradiol-testostérone a été directement incriminée pour expliquer les mauvaises performances musculaires des spondylarthrites et serait de ce fait responsable des différentes manifestations axiales et périphériques des entésopathies. Le dosage des autres hormones stéroïdiennes (essentiellement la Delta 4 endrostendione) s'est avéré normal dans différentes études sauf dans une où l'oestrone était élevée avec un rapport œstrone-œstradiol augmenté. Le dosage des progestogènes s'est avéré normal dans une seule étude portant sur 22 hommes. Pour les hormones gonadotropes, le dosage de la FSH est normal, celui de la LH est plutôt élevé ce qui pourrait expliquer l'augmentation de la testostérone. Les hormones sexuelles jouent sans doute un rôle dans l'apparition ou l'entretien des spondylarthrites, mais celui demeure énigmatique. Les données de la littérature portent souvent sur des séries très courtes.(63)

Une étude a montré de hauts niveaux de prolactine sérique et de testostérone salivaire chez les patients atteints de spondylarthrites ankylosantes.(64)

La prolactine est un lien admis entre les systèmes neuro-endocriniens et immunitaires . Elle pourrait intervenir dans la pathogénie des rhumatismes inflammatoires : sa sécrétion semble en effet parfois augmenter, souvent perturbée dans la polyarthrite rhumatoïde, peut être d'ailleurs sans aucun lien réel avec l'inflammation elle-même (65). Une hyperprolactinémie tumorale ou non, dès l'état basal ou après injection de prothiréline (TRH) pourrait s'associer à une maladie lupique, un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif ou à certaines spondylarthropathies (66). Parmi les spondylarthropathies, les arthrites réactionnelles pourraient s'accompagner d'une hyperprolactinémie à l'état basal dans au moins un tiers des cas, alors que ni les uvéites, ni la spondylarthrite ankylosante, ni le rhumatisme psoriasique, ne semblent caractériser par une hyperprolactinémie basale. Cependant les relations exactes entre prolactinémie et inflammation reste controversée : on ne sait pas s'il s'agit d'un lien direct entre les deux qu'exprimerait la corrélation positive étroite entre prolactinémie interleukine 6, démontrée par exemple dans la spondylarthrite juvénile (69), ou d'une simple association indépendante de l'inflammation, comme cela a été suggéré dans la polyarthrite rhumatoïde (67). L'étude de Eulry semble montrer la réalité d'une hyperprolactinémie dynamique après injection de TRH dans les arthrites réactionnelles, qui serait absent des spondylarthrites ankylosantes à forme axiale et du rhumatisme psoriasique à forme périphérique prédominante.(68)

D) LE SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

I INTRODUCTION

Le syndrome de Gougerot Sjögren est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une diminution des sécrétions lacrymales et salivaires , déterminant une kérato-conjonctivite sèche et une xérostomie dans un contexte de connectivite ou de maladie auto-immune.

Le tarissement des sécrétions est secondaire à l'infiltration lymphocytaire des glandes exocrines. Le diagnostic est retenu quand deux des trois critères suivants sont réunis : kérato-conjonctivite sèche, xérostomie, maladie auto-immune générale. L'usage distingue le syndrome sec isolé ou syndrome de Gougerot-Sjögren primitif lorsque le troisième élément de cette triade manque.

II HISTORIQUE

En 1925 le dermatologue français Gougerot décrit à propos de trois cas, une insuffisance progressive et atrophie des glandes salivaires des muqueuses de la bouche, des conjonctives, et constate que la sécheresse oculaire n'est qu'un élément d'un syndrome sec plus étendu au système exocrine nasal, buccal, laryngé et vaginal. En 1927, Houwers publie 10 cas de kératite filamentaire et note leur association fréquente avec des manifestations rhumatismales. En 1933, Sjögren réunit 19 cas de kérato-conjonctivite sèche associant des troubles salivaires et, chez la majorité des patients une polyarthrite, établissant ainsi le lien entre le syndrome sec et une pathologie plus générale. Ultérieurement, les travaux de Sjögren feront échos dans les pays Anglo-saxons où l'affection prend le nom de syndrome de Sjögren.(70)

Plus tard, le concept s'élargit aux maladies auto-immunes autres que la polyarthrite rhumatoïde. TALAL attira l'attention en 1964, sur l'association d'un Gougerot-Sjögren avec un lymphome malin. Depuis les recherches se développent : isolement d'une forme primitive indépendante de toute connectivite découverte par Alspaugh, des antigènes nucléaires solubles spécifiques, mise en évidence d'un terrain génétique particulier.

III EPIDEMIOLOGIE :

Plus de 90% des malades sont des femmes, sans prédominance raciale. Les formes familiales ne sont pas rares. L'incidence du Gougerot Sjögren dans la population générale est estimée à 0.5%, mais passe en moyenne à 20% au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Le Gougerot Sjögren s'inscrit en fréquence au 2ème rang des maladies systémiques après la polyarthrite rhumatoïde.

IV CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

Dans les cas de reconnaissance aisée, la maladie est diagnostiquée en présence de signes évocateurs d'une insuffisance exocrine ou dans le cadre d'un bilan de connectivite associée. Les signes de tarissement sécrétoire passent dans ce cas souvent au second plan, derrière les manifestations articulaires d'une polyarthrite rhumatoïde, l'expression viscérale d'un lupus, les signes respiratoires d'une sclérodermie ou le tableau biologique d'une hépatopathie auto-immune.

Un syndrome de Gougerot-Sjögren peut être révélé par une thyroïdite ou un purpura vasculaire associé ou non à une neuropathie. Parmi les multiples symptômes révélateurs, on dénombre aussi bien des arthralgies que des myalgies, un syndrome de Raynaud ou un syndrome lympho-prolifératif.

Il n'est pas rare de découvrir un Gougerot Sjögren à l'occasion d'un bilan de syndrome inflammatoire avec hypergammaglobulinémie isolée ou associée à une anémie ou une leucopénie chronique. Enfin dans le cadre de maladie générale, la recherche systématique des anticorps antinucléaires solubles oriente parfois le diagnostic vers un Gougerot Sjögren en dehors de tout contexte clinique évocateur.

V LES CRITERES DE DIAGNOSTIC :

On pourrait croire qu'il est facile de reconnaître un syndrome de Gougerot Sjögren puisqu'il associe deux des trois symptômes suivants : sécheresse oculaire, sécheresse buccale, connectivite. Il n'en est rien : à chaque stade du diagnostic, des ambiguïtés surviennent et pour aider à résoudre ces difficultés, nombreux sont les systèmes de critères qui ont été proposés depuis qu'en 1933, Henri Sjögren a décrit cette affection.

Mais l'accord ne parvient pas à se faire parmi les spécialistes, sur la valeur de ces différents systèmes et aucun ne parvient à s'imposer de façon universelle, contrairement à ce qui se passe pour d'autres connectivites. De plus il faut souligner le fait que ces critères sont des critères de classification destinés à permettre la confrontation de séries de malades d'une publication à l'autre. Ce ne sont pas des critères de diagnostic : en pratique lorsqu'il s'agit de reconnaître un syndrome de Gougerot Sjögren chez un patient, sans chercher à l'inclure dans une série ou un protocole, les critères sont moins stricts. Le sens clinique peut venir remplacer un examen complémentaire défaillant ou difficile à obtenir.

Dans un cas comme dans l'autre, la démarche comporte plusieurs temps : reconnaître la xérophtalmie, reconnaître la xérostomie, faire une étude histologique des glandes salivaires, rechercher les éléments de connectivites, enfin confronter toutes ces données pour voir si elles correspondent à un Syndrome de Gougerot Sjögren.

Trois grands systèmes de critères sont actuellement proposés pour classer les syndromes de Gougerot Sjögren (annexes IV et V). Il s'agit des critères de Copenhague (70), les critères de Fox (71) et les critères de la Communauté Européenne (72), les plus récemment proposés.. Les critères de la Communauté Européenne ont une sensibilité de 93.5% et une spécificité de 94%. En présence du seul critère histologique il est préférable de parler de sialadénite lymphocytaire et non de syndrome de Gougerot Sjögren.

Tous ces systèmes de critères sont proposés comme critères de classification même si à tort ils sont utilisés comme critères de diagnostic. La plupart des systèmes ne sont pas validés. Les trois sus-cités sont le plus souvent utilisés et ont de très notables différences.

Les critères de Copenhague, non validés, donnent la primauté au syndrome sec reconnu sur les éléments que nous avons cités plus haut, mais ils ignorent la composante "connectivite" et par conséquent permettent difficilement de distinguer entre un Gougerot véritable et un syndrome sec d'autre origine.(71)

Les critères de Fox ou critères de San Diego, non validés, sont très rigoureux. Leur spécificité est totale lorsque les 4 groupes de critères sont réunis. En revanche leur sensibilité est faible. Ils donnent une grande importance aux signes fonctionnels de xérostomie.

Ils font intervenir également les anomalies biologiques de dysimmunité. Ils ont l'inconvénient de laisser la possibilité d'un diagnostic seulement probable, notion en pratique peu opérationnelle lorsqu'il s'agit de classification. Ce système de critères est le plus utilisé dans les publications d'origine Anglo-Américaine.(72)

Les critères Européens, ont l'avantage d'avoir été validés (73). Ils accordent une place importante aux signes fonctionnels. Le diagnostic des atteintes oculaires et buccales n'est pas malaisé si l'on excepte la sialographie que l'on peut éviter. Comme dans le système de Fox, l'histologie des glandes salivaires constitue un critère à lui seul. En revanche le critère de biologie dysimmunitaire a été rendu plus rigoureux, par rapport au système préliminaire (74). Les auteurs exigent la présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB : les anticorps antinucléaires ou le facteur rhumatoïde ne suffisent plus (75). Or ces anticorps sont inconstants, lorsqu'on les recherche par immunodiffusion comme cela est habituel. Dans ces conditions si l'on réunit 4 critères sur 6, la spécificité est de 94 % et la sensibilité de 93.5 %. Ces critères sont surtout utilisés dans les publications d'origine Européenne.

Aucune série de critères ne fait actuellement l'unanimité. Les auteurs Américains reprochent aux critères Européens et de Copenhague, de réduire l'aspect maladie auto-immunitaire aux dépens d'items cliniques et de multiplier ainsi les cas de Gougerot Sjögren en créant une population très hétérogène.(76,77)

A l'inverse les Européens considèrent que les critères de Fox peu sensibles et donc moins rigoureux ignorent un grand nombre de malades atteints de cette affection, sous une forme plus bénigne.

L'importance de cette discussion n'est pas théorique : à titre d'exemple la fréquence du Gougerot Sjögren chez des patients atteints d'hépatite chronique avec virémie C serait de 53% selon les critères Européens et de 8% selon les critères de Fox (78). Il est donc très important lorsqu'on consulte un travail consacré au syndrome de Gougerot Sjögren de savoir quels sont les critères utilisés. D'autre part cette ambiguïté de classification enlève beaucoup de valeur aux travaux rétrospectifs.

VI SYMPTOMATOLOGIE :

Le manque de reconnaissance de cette maladie résulte aussi dans le délai du début des symptômes qui est environ de 9 ans. La difficulté de reconnaissance vient du fait que c'est une maladie à mille et une facettes, des définitions variées, des différents critères utilisés d'autre part. Comme c'est une maladie auto-immune, elle peut se manifester de différentes manières : certains peuvent souffrir d'arthralgies, de fatigue, plus que des symptômes classiques de xérophtalmie et xérostomie.

D'autres se plaignent de diarrhées inexplicables, de raideur musculaire, de caries dentaires excessives. Il existe des cas d'acidose tubulaire rénale.

Enfin beaucoup de patients et de médecins ne perçoivent pas ces symptômes (xérophtalmie, xérostomie) comme étant pathologiques, car on pense qu'il n'existe pas de traitement.

1) MANIFESTATIONS GLANDULAIRES

Le syndrome sec :

Le tarissement progressif des sécrétions salivaires et lacrymales responsable d'une xérostomie et d'une xérophtalmie constitue le syndrome sec. Plusieurs stades anatomiques succèdent (infiltrats inflammatoires de la glande, tarissement des sécrétions, sécheresse de l'organe) représentent les stades évolutifs de la maladie.

Signes oculaires : la xérophtalmie

La gêne fonctionnelle la plus fréquemment décrite est une sensation de corps étrangers, de sable dans les yeux. Les autres symptômes évoqués sont une sensation de sécheresse oculaire, absence de larme, baisse de l'acuité visuelle.

L'examen ophtalmologique met en évidence les 2 signes fondamentaux de xérophtalmie : le tarissement des sécrétions et la kérato-conjonctivite sèche.

- Le test de Schirmer recherche une diminution des sécrétions lacrymales en insérant dans le culs de sac conjonctival près de l'angle interne de l'oeil une bandelette de papier buvard standardisé gradué. Le test est considéré comme normal si, en 5 minutes, la longueur de papier imprégné par les larmes est supérieure à 15 mm. Une imprégnation inférieure à 5 mm est considérée comme pathologique. Elle n'est en rien spécifique du Gougerot Sjögren mais constitue un excellent moyen de dépistage.

Ce test grossier connaît environ 20% de faux positifs ou négatifs. Ces résultats sont à interpréter en fonction notamment de l'âge et des conditions ambiantes.

La kérato-conjonctivite sèche est la conséquence de modifications de la sécrétion lacrymale. Ces lésions ne sont visibles au biomicroscope qu'à un stade évolué.

- Le test au Rose Bingale permet d'observer des zones de souffrance cellulaire cornéennes et conjonctivales à un stade précoce, le colorant se fixe sur la conjonctive découverte par la fente palpébrale. La présence de micro-ulcérations cornéennes et d'une kératite filamentaire définit la kérato-conjonctivite sèche. Elle existe dans tous les cas de Gougerot Sjögren primitif et dans 92% des Gougerot Sjögren associés à une connectivite. Suivant le nombre d'érosions superficielles de la cornée, la gravité de la kérato-conjonctivite sèche est cotée de 0 à 9 par un score de Van Bijsterveld.

- Le temps de rupture du film lacrymal est un autre test (Break-up-time) : après instillation d'un colorant on demande au sujet de cligner 3 fois des yeux et on

mesure le temps que met le film lacrymal pour se rompre. Il est normalement supérieur à 10 secondes.

Deux des trois critères suivants permettent de définir l'atteinte oculaire : test de Schirmer inférieur à 10 mm en 5 minutes, un temps de rupture inférieur à 10 secondes, une fixation du rose Bingle donnant un score de Van Bijsterveld supérieur à 3.5.

L'analyse biochimique du liquide lacrymal révèle une diminution du taux de lysosyme lacrymal, d'apparition très précoce dans la kérato-conjonctivite sèche. L'électrophorèse des larmes permet de différencier l'hyposécrétion sans atteinte fonctionnelle d'un syndrome sec vrai. ces examens ne sont pas de pratique courante.

Manifestations salivaires : la xérostomie

La sensation de sécheresse buccale est évoquée par 90% des malades. Il en résulte une gêne à la mastication et à la déglutition obligeant à boire beaucoup en mangeant. Par la suite l'absence de salive contraint le malade à s'humecter la bouche en permanence. Plus tard la xérostomie devient pénible, muqueuse sensible aux agents irritants, sensation de brûlures de la langue et des gencives, le goût s'altère, l'état dentaire se détériore (caries, déchaussement dentaire, appareil mal supporté).

A l'examen clinique la muqueuse buccale est terne, la langue décapillée, les commissures labiales fissurées. L'hypertrophie des glandes salivaires retrouvée dans 30 à 50% des cas, plus fréquente dans le Gougerot Sjögren primitif, intéresse surtout les parotides : tuméfactions épisodiques, progressives ou parfois aiguës, bilatérales et symétriques, sensibles à la palpation, rarement volumineuses déformant alors le visage.

L'exploration paraclinique de la composante salivaire du syndrome sec est délicate et plusieurs techniques ont été proposées.

- La mesure du flux salivaire est réalisée de différentes façons : le flux salivaire total avant et après stimulation par du jus de citron ou mastication de gomme, le flux salivaire non stimulé total. Quelque soit la technique, la mesure du flux salivaire manque de spécificité et ne peut pas être retenue comme seul critère de xérostomie, d'autant que les valeurs pathologiques varient suivant les auteurs.

- La sialographie consiste à opacifier la glande par injection de produit iodé dans le canal de Sténon. Sa valeur est très diversement appréciée, et son intérêt diagnostique paraît accessoire en regard de l'inconfort et des risques infectieux que fait courir cet examen.

- La scintigraphie des glandes salivaires est certainement l'exploration la plus fiable : elle met en évidence l'hypofixation du marqueur et son excrétion retardée (79).

C'est un examen très sensible mais assez peu spécifique nécessitant, pour être réalisé dans de bonnes conditions, un centre spécialisé et des techniciens compétents.

a) L'histologie des glandes salivaires

L'étude histologique des glandes salivaires accessoires est l'examen déterminant tant pour la classification que pour le diagnostic du Gougerot. Seules les biopsies de glandes salivaires accessoires (BGSA) sont pratiquées et s'avèrent de loin le meilleur examen. Le prélèvement se fait à la face muqueuse éversée de la lèvre inférieure, glande par glande. Geste simple et anodin, la BGSA apporte des arguments diagnostics décisifs.

La lésion histologique comporte 3 composantes : l'infiltration lymphoplasmocytaire, les lésions canalaire et acineuses, la fibrose. L'infiltration lymphoplasmocytaire à prédominance périvasculaire ou péricanalaire envahit parfois l'ensemble de la glande. L'aspect caractéristique de cet infiltrat est la disposition en foyer lymphoïde dense bien limité parfois organisé en véritable follicule lymphoïde. Pour en apprécier l'importance plusieurs classifications semi-quantitatives ont été élaborées.

La classification de Chisholm et Masson est la plus utilisée (80) : La densité de l'infiltrat et le nombre de foyers sont chiffrés sur une surface de 4 mm². Un foyer est défini par l'agrégat de 50 cellules rondes ou plus.

Le score de Chisholm apprécie essentiellement l'importance de l'infiltrat inflammatoire par surface de 4 mm² de tissu salivaire en définissant 4 grades lésionnels :

- grade I : léger infiltrat lymphocytaire.
- grade II : infiltrat modéré comportant moins de 50 lymphocytes et histiocytes.
- grade III : infiltrat comportant au moins 50 lymphocytes et histiocytes (égale 1 focus).
- grade IV : correspond à la présence de plus d'un focus par surface de 4 mm².

Les stades III et IV de Chisholm sont considérés comme pathognomoniques de la maladie.

Une autre classification proposée par Daniels, le "focus score", prend en compte le nombre de foyers (50 cellules) sur une surface de 4 mm² : un focus score de 1 correspond au stade III de Chisholm (81).

L'inflammation aboutit à la destruction progressive de la glande salivaire. On peut ainsi observer : des dilatations des canalicules, une hypertrophie des cellules myoépithéliales, une atrophie de l'épithélium, la disparition des acini puis l'envahissement progressif de la glande par la fibrose.

Si les stades III et IV sont considérés comme très spécifiques, les stades I et II peuvent se rencontrer chez des sujets n'ayant pas de Gougerot et leur signification demeure discutée au cours des connectivites.

Le score de Chomette tient compte de l'ancienneté et de l'évolutivité des lésions et définit 3 degrés d'atteinte (82) :

- degré 1 : ectasie clairsemée et infiltrats lymphocytaires à minima.
- degré 2 : nombreuses ectasies, infiltrats lymphocytaires importants et sclérose lobulaire débutante.
- degré 3 : persistance des ectasies mais réduction des infiltrats lymphocytaires avec quasi disparition des lobules sécréteurs au sein d'une sclérose diffuse.

L'étude de Lecharpentier analyse la corrélation entre ces deux classifications : Chisholm et Chomette, et associe un focus score de 1 à grade de Chisholm au moins égal à 3 ou à un degré de Chomette au moins égal à 2. Le focus score a une spécificité diagnostique de 96% dans le Gougerot.(83)

L'objectif de l'étude de Pertovaara est d'évaluer le pronostic de patients ayant un syndrome sec et d'identifier les facteurs cliniques et immunologiques qui sont le

plus sensiblement prédictifs du développement d'un Gougerot Sjögren primitif ou d'autres connectivites.(84)

Elle concerne 87 patients : 72 femmes et 15 hommes ayant un syndrome sec et ces patients sont évalués après un suivi de 11 ans. Ce qui est intéressant c'est l'évolution significative de la BGSA.

En effet 42 patients qui ont un stade 0 à 2 dans la classification de Chisholm au départ de l'étude, avait une biopsie classée à 3 -4 11 ans plus tard.

31 des 87 patients dont 36% qui se plaignait de syndrome sec ont développé un syndrome de Gougerot Sjögren sur une durée moyenne de suivi de 11 ans, et les facteurs qui ont pu prédire le développement d'un Gougerot Sjögren étaient l'âge plus avancé, la présence de facteurs anti-noyaux positifs, une hypergammaglobulinémie, une élévation des IgG et une élévation de la Bêta-2 microglobuline.

b) Place de la biopsie des glandes salivaires accessoires:

Cette biopsie est le seul acte invasif utilisé comme critère. la question que l'on peut se poser est de savoir si elle est toujours indispensable pour la classification et surtout pour le diagnostic. Tout dépend de la problématique dans laquelle on se trouve. S'il s'agit de diagnostiquer le syndrome de Gougerot Sjögren dans le cadre d'une étude prospective ou d'un protocole, la BGSA est inévitable car c'est le seul critère objectif rigoureux, celui qui est le moins sujet à erreur si l'on suit scrupuleusement les règles de prélèvement et d'examen, et dont la part de subjectivité dans l'interprétation est réduite. Elle est donc en bonne place dans chacun des trois systèmes que nous avons cités. Certains auteurs considèrent même la sialadénite lymphocytaire focale comme le seul critère valable pour le diagnostic de Gougerot Sjögren (75), ce que d'autres contestent (74). En revanche, la nécessité d'une BGSA se discute lorsque l'on est dans une problématique uniquement diagnostique. En cas de Gougerot Sjögren secondaire, accompagnant une connectivite précise, une polyarthrite rhumatoïde par exemple, la constatation d'une xérophtalmie et d'une xérostomie, cette dernière sur des signes fonctionnels et objectifs patents, peut suffire pour porter le diagnostic qui n'aura aucune conséquence sur l'évolution ou le traitement de la connectivite sous-jacente. S'il s'agit de faire le diagnostic d'un Gougerot Sjögren primitif, il est des cas où la conjonction d'une xérophtalmie certaine, d'une xérostomie évidente et d'anomalie biologiques dysimmunitaires, emportent la conviction du clinicien sans qu'il soit besoin de la confirmer par une BGSA.

A l'inverse il faut savoir que certains Gougerot authentiques ne s'accompagnent pas d'un syndrome sec patent et que seule la BGSA permettra de rapporter à sa cause des arthromyalgies, une polyarthrite subaiguë, des anomalies biologiques :

hypergammaglobulinémie, facteurs antinucléaires, leucopénie ou thrombopénie, etc....(85)

En conclusion le problème des critères de Gougerot Sjögren n'est pas résolu. Les critères Européens ont l'avantage d'être validés et d'avoir à la fois une sensibilité, une spécificité très acceptable: sensibilité 93,5% et spécificité 94%.

Les critères de Fox sont actuellement les plus utilisés mais leur rigueur extrême amène à rejeter les patients porteurs d'authentiques Gougerot.

Cette bataille des critères ne doit pas faire oublier qu'un bon examen clinique, aidé de quelques examens complémentaires simples peut suffire pour faire un diagnostic de Gougerot.

c) Positivité d'une BGSA sans support clinique

Chisolm et Masson ont établi des critères objectifs, standardisés, pour prouver l'inflammation dans les glandes salivaires de 40 patients atteints de maladies rhumatologiques et chez 60 témoins post mortem.(80)

Seuls les patients atteints de Gougerot Sjögren ont une histologie avec plus d'un focus de lymphocyte/mm² de glande, et aucune n'est positive chez les témoins.

Dans une autre étude de 86 patients, de plus grands agrégats de lymphocyte et en plus grand nombre sont observés chez les patients atteints de Gougerot par rapport à ceux atteints à la fois de Gougerot et de polyarthrite rhumatoïde.(86)

Dans une étude de 111 BGSA, la sialadénite focale est observée chez 81% des Gougerot et 36% chez des patients atteints de connectivites, et aucun avec d'autres pathologies.(87)

Donc dans 19% des cas de Gougerot Sjögren, la BGSA était négative.

Bien que des foci lymphocytaires soient vus dans la plupart des parotides et sublinguales (88,89,90), des études post mortem sur 279 BGSA chez des patients sans antécédent de connectivite confirment que, quand des critères d'exclusion appropriés sont appliqués, aucune sialadénite n'est trouvée, sauf si une connectivite est présente.(91,80,92)

En conclusion: une BGSA de focus score >1 est un argument pour un diagnostic d'atteinte salivaire du Gougerot.

Un faux positif est possible si la BGSA est effectuée en zone inflammatoire.

Dans l'étude de Daniels (93), 60 patients ont une BGSA avec un focus <1, ou pas de sialadénite focale, et ont aussi une connectivite, une kératoconjonctivite sèche, ou les deux.

Cela peut traduire le début dissocié de l'une des deux pathologies: une connectivite par rapport au Gougerot, ou alors le syndrome de Gougerot se manifeste par un autre symptôme que l'atteinte salivaire.

Forstot a montré que seulement 40% d'une série de patients atteints d'une kératoconjonctivite sèche ont un Gougerot primitif ou secondaire.(94)

Par ailleurs, l'atrophie des acini, la dilatation des ductules et l'hyperplasie des glandes salivaires accessoires augmentent avec l'âge, sont communément associés avec l'inflammation et touchent les femmes plus tôt que les hommes.(95)

Ainsi, une atrophie des acini localisée ou diffuse avec un infiltrat inflammatoire doit être considéré comme un événement non spécifique plutôt lié à l'âge ou au sexe, qu'un processus spécifique.

2) SIGNES SYSTEMIQUES :

Atteintes digestives :

La dysphagie témoigne d'une oesophagite atrophique. les cas d'insuffisance pancréatite exocrine sont rares. l'épreuve à la sécrétine montre toutefois une hyposécrétion dans 50% des cas. Une hépatomégalie est rencontrée dans 20% des cas. Une cholestase est fréquemment notée, habituellement en rapport avec une hépatopathie auto-immune.

Atteintes pulmonaires :

La fréquence des manifestations respiratoires varie selon les séries, de 30 à 57% des cas. Les unes sont en rapport avec l'hyposécrétion bronchique, les autres avec l'infiltration lymphocytaire. Les deux tableaux distincts peuvent être individualisés : la fibrose pulmonaire interstitielle et la pneumonie lymphocytaire interstitielle.(96)

Atteinte rénale :

Elle comporte les lésions tubulaires et glomérulaires. L'atteinte glomérulaire est exceptionnelle et secondaire à la présence d'une cryoglobuline ou de complexes immuns circulant. Elle associe une insuffisance rénale d'installation rapide , une protéinurie sensible aux corticoïdes.

La tubulopathie plus fréquente est caractérisée par une infiltration interstitielle lymphocytaire, suivie d'une atrophie tubulaire puis d'une fibrose.

Atteinte musculaire :

Elle est peu fréquente, et se limite cliniquement à quelques myalgies ou une faiblesse musculaire rhizomélique. Les enzymes musculaires sont normales ou peu élevées. (97)

Les anomalies histologiques habituelles sont l'atrophie et l'inégalité des fibres musculaires notamment des fibres de type II, au sein d'un infiltrat inflammatoire avec désagrégation extrastructurale des mitochondries.

Manifestations articulaires :

Elles sont très fréquentes, (75 % des cas). Il s'agit habituellement d'arthralgies récidivantes, plus rarement d'une polyarthrite distale symétrique, non érosive, d'intensité variable. Cette polyarthrite peut précéder le syndrome sec.(98)

Phénomène de Raynaud :

Présent, existe dans 20 à 30 % des cas, il est parfois symptomatique d'une cryoglobulinémie. La caractéristique du Gougerot isolé est l'absence de microangiopathie organique à la capillaroscopie contrairement aux formes secondaires.

Vascularite :

Elle survient dans 25 à 50 % des cas, plus volontiers chez les malades ayant une hypergammaglobulinémie ou une cryoglobulinémie et des anticorps anti-SSA (84 % des cas) associée une fois sur deux aux anticorps anti-SSB. Le tableau clinique associe des signes cutanés de vascularite leucocytoclasique et des signes de neuropathie périphérique.

Les signes cutanés les plus fréquents sont le purpura vasculaire et l'urticaire chronique. La fréquence des purpuras vasculaires est diversement appréciée 5 à 30 % des cas.

Les signes neurologiques rapportés à l'existence de cette vascularite s'expriment sous la forme d'une neuropathie périphérique sensitivomotrice, distale, symétrique touchant les membres inférieurs parfois sous la forme d'une endonévrite multiple affectant les nerfs crâniens et tout particulièrement la branche sensitive du trijumeau.

Une atteinte neurologique centrale transitoire est parfois associée : hémiparésie, méningo-encéphalite, comitialité, aphasie, myélopathie chronique progressive liée à une vascularite des vaisseaux cérébraux ou spinaux. (99)

L'analyse du LCR rend compte d'une réaction cellulaire lymphocytaire ou d'une élévation du taux des IgG dans les deux tiers des cas. Dans le cadre des signes neurologiques centraux les manifestations psychiatriques sont d'individualisation plus récente : tendance dépressive, hystérie, troubles de l'idéation, détérioration mentale progressive pouvant aboutir à d'authentiques tableaux de démence.(100)

Autres atteintes :

La splénomégalie et les adénopathies superficielles sont constatées dans 10 à 20 % des cas.

Une atteinte thyroïdienne existe dans 10 à 15 % des cas de Gougerot sous la forme de thyroïdite d'Hashimoto, d'une hypo ou hyperthyroïdie.

VII ASSOCIATION AVEC LES MALADIES SYSTEMIQUES ET AFFECTIONS AUTO-IMMUNES :

Le syndrome sec apparaît comme une manifestation banale au cours des maladies systémiques. L'incidence réelle du Gougerot Sjögren au cours des connectivites varie selon les séries, selon les critères diagnostiques retenus, et l'acharnement mis à les rechercher.

Polyarthrite rhumatoïde (PR) :

C'est la maladie de système le plus souvent associée au Gougerot. Selon les séries, le syndrome sec s'observe dans 20 à 55 % des cas de PR.(101)

La PR associant une atteinte lacrymale et salivaire ne diffère pas sur le plan clinique et évolutif de la PR sans Gougerot. Le Gougerot associé à une PR diffère du

Gougerot isolé par la rareté des épisodes fluxionnaires parotidiens, la moindre fréquence des manifestations extraglandulaires (purpura, adénopathies, myosites, tubulopathies) et la rareté des auto-anticorps anti-SSB (102). La splénomégalie, l'atteinte pulmonaire, les lymphopathies sont aussi fréquentes dans les deux groupes. Enfin le terrain génétique semble défini par l'absence de lésion aux antigènes HLA B8 et DRW3 dans la forme associée à la PR.

Le lupus érythémateux disséminé (LED) :

Le Gougerot s'observe dans 4 à 10 % des cas de lupus. Le tableau clinique de ces lupus se distingue par la fréquence inhabituelle des arthropathies érosives, pouvant faire évoquer une forme de chevauchement entre lupus et PR. Ces patients développeront plus volontiers une vascularite, une fibrose pulmonaire interstitielle, une acidose tubulaire distale, et des auto-anticorps anti-SSA.(103)

La sclérodermie :

La fréquence de la sclérodermie chez les sujets atteints de Gougerot est de l'ordre de 5 % (104). Les glandes salivaires sont le siège d'une sclérose collagène intralobulaire, lésions propres à la sclérodermie associées à l'infiltration lymphoplasmocytaire caractéristique du Gougerot. Ces sclérodermies associées au Gougerot, d'évolution plus sévère, ont presque toujours des anticorps antinucléaires de type moucheté.

Autres associations :

Le Gougerot est observé dans d'autres connectivites comme la périartérite noueuse, la polymyosite, la connectivite mixte, la polychondrite chronique atrophiante. D'autres associations exceptionnelles sont signalées : syndrome de Sweet, fasciite de Schulman.

L'atteinte hépatique est fréquente au cours du Gougerot (6 % des cas).

Le bilan étiologique permet de découvrir une pathologie auto-immune associée : une hépatite chronique active ou une cirrhose biliaire primitive, dont la présence est respectivement corrélée à celle des anticorps anti-muscles lisses et anti-mitochondries. Les anomalies thyroïdiennes observées dans 6 à 20 % des cas de Gougerot tout comme la présence d'anticorps anti-thyroglobuline soulignant la grande similitude entre ce syndrome et la thyroïdite d'Haschimoto.

VIII FORMES CLINIQUES :

Gougerot Sjögren de l'enfant :

Le Gougerot Sjögren de l'enfant est rare, de prédominance féminine et ne comporte aucune particularité clinique. La connectivite mixte et la polyarthrite chronique juvénile sont les deux affections les plus fréquemment associées (105).

Gougerot Sjögren et lymphopathie :

La survenue d'un lymphome est la complication la plus sévère du syndrome de Gougerot Sjögren primitif. L'apparition dans le sérum d'une immunoglobuline monoclonale ou d'une cryoglobuline et la mise en évidence d'une population clonale B au sein des glandes salivaires accessoires semblent être des facteurs prédictifs.

Le risque de voir survenir un lymphome chez un patient ayant un syndrome de Gougerot n'a été bien évalué que dans une seule étude (106). Parmi 136 femmes atteintes d'un syndrome de Gougerot Sjögren, suivies pendant une période moyenne de 8,1 ans, les auteurs dénombrent 7 lymphomes (soit 5%), ce qui correspond à une incidence 44 fois plus forte que celle attendue dans une population témoin appariée.

Dans cette étude, le risque de lymphome, identique chez les patients atteints de Gougerot Sjögren primitif ou secondaire était de 6,4/1000 par an.(108)

Des études plus récentes de suivi de cohortes moins nombreuses de patients atteints de Gougerot primitif confirment une fréquence de lymphomes d'environ 5 à 10% pour des malades suivis pendant plus de 10 ans (107).

La lymphopathie survient habituellement quelques années après l'apparition du syndrome sec.

Aucun des éléments du syndrome sec n'apparaît discriminatif, mais trois symptômes sont hautement suspects : l'hypertrophie des parotides, la splénomégalie et les adénopathies (106). Il convient chez ces patients à haut risque, d'instaurer une surveillance étroite portant sur les signes de prolifération lymphoïde (parotides, rate et ganglions) et sur certains paramètres biologiques péjoratifs, notamment lorsqu'il existe une hypergammaglobulinémie, une gammopathie monoclonale ou au contraire un effondrement des gammaglobulines, une augmentation rapide de la Bêta 2 microglobuline ou une diminution du facteur rhumatoïde ou des anticorps antinucléaires.(109)

IX DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS :

Certaines circonstances pathologiques peuvent simuler un syndrome sec.

De nombreux médicaments sont susceptibles de provoquer un tarissement salivaire et oculaire, principalement les psychotropes (benzodiazépine, phénotiazine, antidépresseurs, anticholinergiques), certains médicaments antihypertenseurs (bétabloquants). Ces hyposialies iatrogènes cèdent habituellement à l'arrêt de la thérapeutique. Il est rare que leur persistance puisse inciter à une biopsie. Celle-ci pourrait alors mettre en évidence, comme les asialies post-radiothérapeutiques, les conséquences d'un rôle joué d'une part par les agents thérapeutiques, et d'autre part par celui d'une infection canalaire ou canaliculaire d'origine buccale consécutive au déficit salivaire: sclérose majeure peuplée de plages de nécroses fibrinoïdes et de

lobules salivaires en régression canaliculaire, inflammation avec suppuration intracanalliculaire (110). D'autre fois dans certaines observations on a décrit des altérations des terminaisons nerveuses (111). Des tarissements sécrétoires ont été décrits d'autre part au cours de l'hémochromatose et de certaines hyperlipoprotéinémies.

Enfin nous citerons le syndrome sec néonatal, congénital et héréditaire.(101)

X PHYSIOPATHOLOGIE :

1) ATTEINTES DE LA FONCTION GLANDULAIRE :

Le mécanisme de la réduction des sécrétions est mal compris.

L'atrophie des acini, l'hyperplasie des ductules et la dilatation des glandes salivaires sont maintenant considérés comme des événements non spécifiques surtout en rapport avec l'âge avancé plus qu'un processus spécifique (81). Dans le Gougerot, le degré d'atteinte des cellules épithéliales ne correspond pas toujours à une baisse du flux salivaire (102). D'autre part des stimulations avec des drogues comme la pilocarpine n'entraînent pas toujours une baisse du flux salivaire. Ces observations suggèrent que les cellules mononucléées infiltrantes pourraient inhiber leur fonction avec des substances aux effets antisécrétoires ou avec des interactions directes avec des cellules épithéliales.

L'influence du système nerveux central peut être un autre mécanisme. La glande salivaire est richement innervée par des fibres qui entraînent des stimulations trophiques et un contrôle de la fonction salivaire.(113)

Dans les biopsies des glandes salivaires accessoires des Gougerot, les fibres nerveuses contenant le Vasoactive Intestinal Polypeptide sont absentes de la zone

d'inflammation chronique, cela implique que la diminution du stimulus nerveux entraîne une diminution du flux salivaire.(114)

2) INFLAMMATION DE LA GLANDE :

La lésion principale du Gougerot est une accumulation focale de cellules mono-nucléées autour des canaux et des acini. Pour le diagnostic de Gougerot, 50 lymphocytes ou plus, avec cellules du plasma et macrophage, sont présents dans la partie observée. Un minime degré d'inflammation est commun dans les glandes salivaires accessoires des patients sains et consiste en une dilatation des canaux et une infiltration locale de nucléocytes polymorphes. Dans les cas avancés de Gougerot, les acini normaux ne sont pas présents, et des zones d'épithéliums contenant des cellules épithéliales kératinisées sont vues (115). Dans les zones d'inflammation, les cellules épithéliales possèdent l'antigène de classe II du HLA DR. Les lymphocytes TCD4+ prédominant dans tous les infiltrats suggèrent la présentation de l'antigène associé à une molécule de classe II, par des cellules épithéliales ou des cellules T Helper.

3) ANTIGENE DE CLASSE II ET MOLECULES D'ADHESION :

L'expression d'antigène HLA DR a été montrée sur les acini glandulaires et les cellules épithéliales des canaux dans bon nombre d'études (116). Dans l'un d'elles, différentes expressions HLA DR, DP, DQ sont montrées. Les infiltrats contiennent aussi beaucoup de cellules HLA DR+ ce qui montrent qu'elles sont activées. Les glandes avec sialadénite non auto-immune montrent aussi une expression élevée de HLA DR, mais peu de DP et DQ. Il est donc suggéré que l'expression épithéliale HLA DP, DQ pourrait être un prês requis pour le développement du Gougerot chez des individus génétiquement prédisposés.

4) LA LESION IMMUNOPATHOLOGIQUE :

La lésion pathologique observée dans la biopsie des glandes salivaires des Gougerot est un infiltrat cellulaire qui commence autour des cellules épithéliales des canaux, puis progressivement les lésions s'étendent et remplacent le tissu fonctionnel, ce qui entraîne une atrophie des acini, une dilatation des canaux et la fibrose.(117)

La majorité des cellules infiltratives sont des cellules T, les cellules B constituent $\frac{1}{4}$ ou $\frac{1}{5}$ des cellules.(118)

Parmi les cellules T 60 à 70 % ont le phénotype CD4+, le marqueur mémoire inducteur CD 45 RO et expriment la molécule d'adhésion LFA 1 (Lymphocyte Fonction Associated Molécule).

LFA 1 est une glycoprotéine de surface cellulaire qui a été associée à l'adhésion des lymphocytes des macrophages et des granulocytes. Cette molécule est exprimée par d'autres marqueurs de cellules T qui coordonnent l'adhésion d'antigènes, elle est régulée pendant l'activation des lymphocytes humains et avec son ligand ICAM 1, joue un rôle important dans l'interaction intercellules de l'inflammation. L'activation des cellules B est la dysrégulation la plus importante dans le Gougerot. L'hyperactivité des cellules est très intéressante. Dans les formes localisées du syndrome, un clone autoréactif B existe alors que dans la forme systémique du syndrome l'activation polyclonale B est habituellement accompagnée par un processus oligomonoclonal B prouvé par la présence d'immunoglobulines monoclonales ou de chaînes légères dans le sérum ou les urines. L'infiltrat B des biopsies des glandes salivaires accessoires est activé et produit un nombre croissant d'immunoglobulines avec une activité auto-anticorps.

Les isotypes des immunoglobulines intra-cytoplasmiques des cellules B sont des immunoglobulines IgG et IgM alors que celles des cellules B des glandes salivaires normales sont des IgA.(102)

Monocytes et macrophages, cellules natural killer sont présentes à moins de 5 % dans l'infiltrat pathologique. Il semble donc que les cellules habituellement présentatrices d'antigènes (monocytes, macrophages) sont très peu représentées. On se pose donc la question de savoir quelles sont les cellules jouant le rôle de présentatrices de l'antigène et comment les cellules dans la lésion pathologique interagissent et communiquent.

a) Les cytokines :

Les cellules de l'infiltrat dans les glandes salivaires accessoires expriment des cytokines inflammatoires comme TNF Alpha, IL1 Bêta aussi bien que des cytokines qui agissent dans la régulation de la fonction B et T (IL2, IL6). Dans les cellules saines du Gougerot Sjögren précoce, IL4, qui agit comme un facteur de croissance et de différenciation des cellules T est détecté.

Des transcriptions de mRNA d'Interféron gamma sont détectées dans l'infiltrat des glandes salivaires accessoires en plus de TGF Bêta, une cytokine anti-inflammatoire immunosuppressive. IL 10, une autre cytokine immunosuppressive est détectée dans l'infiltrat T par PCR.(121)

La mise en évidence de IL1 Bêta et IL6 a permis de détecter des transcrits de mRNA dans l'infiltrat lymphocytaire et dans les cellules épithéliales. En plus, de récentes études révèlent une augmentation de la production de NO par les cellules épithéliales glandulaires des biopsies des Gougerot.(122)

b) Fonctions et rôles des cellules épithéliales :

Plusieurs études ont montré que les cellules épithéliales des glandes exocrines des Gougerot peuvent être activées depuis qu'elles ont une production spontanée de cytokine, un HLA DR inapproprié, une expression d'oncogène et d'auto-antigène.(117)

Ces données suggèrent que les cellules épithéliales peuvent être capables de présenter l'antigène aux cellules T de l'infiltrat, ainsi amplifiant et perpétuant la réponse immune dans la glande accessoire des Gougerot. Ainsi l'activation primitive et la prolifération des cellules T est dépendante de deux signaux.(123)

Premier signal déclenché par l'attachement du complexe CD 3 sur le récepteur TCR (Tcell Antigène Récepteur) avec l'antigène associé à une molécule de CMH.

Le deuxième signal déclenché par une molécule costimulatrice comme une molécule CD 28, à la surface des cellules T et la molécule B7 à la surface des cellules présentatrices de l'antigène.

Les études immuno-histo-chimiques des glandes salivaires accessoires des Gougerot ont montré que les molécules B71 et B72 sont exprimées par les cellules des ductules et les cellules épithéliales des acini et CD 28, et sur les cellules lymphocytes T;

L'expression de ces molécules co-stimulatrices dans les glandes salivaires des témoins est négative.

En plus les cellules épithéliales isolées des glandes salivaires montrent une intense expression de B71 dans 67 % des Gougerot et 30 % des témoins.

Ces études montrent que les cellules ductales et acinaires des glandes salivaires des Gougerot ont la propriété d'être présentatrices d'antigène, étant capables de participer à la modulation de l'activation T.

c) Mécanisme de reconnaissance de l'auto-antigène :

La réponse auto-anticorps du Gougerot est dirigé par deux antigènes ribonucléoprotéiques : Ro/SSA, La/SSB. Ro/SSA est d'abord localisé dans le cytoplasme et contient deux protéines de poids moléculaire de 52 et 60 Kda.

La/SSB est localisé dans le noyaux de 48 Kda.

Ces deux auto-antigènes intracellulaires participent activement à des fonctions cellulaires. Ils sont impliqués dans d'importantes biosynthèses comme la transcription du mRNA.(124)

L'implication directe de ces auto-anticorps dans le mécanisme du Gougerot n'a pas été encore démontrée.

Dans le Gougerot anti-Ro et anti-La sont trouvés plus fréquemment chez les patients :

- début précoce du Gougerot Sjögren
- longue durée du Gougerot
- dilatation des glandes salivaires et parotides
- atteintes intensives lymphocytaires des glandes salivaires.

Un dénominateur commun de la réponse immune à Ro/SSA et La/SSB est la remarquable hétérogénéité des épitopes des cellules B.

Comme on l'a démontré par des techniques immuno-enzymatiques, plusieurs épitopes de Ro/SSA, La/SSB sont reconnues comme antigénique par le système immunitaire.(125)

Ces épitopes ont des séquences similaires avec des épitopes trouvés dans plusieurs molécules de HLA DR.

En plus une homologie entre l'épitope auto-immun de La et une protéine virale gag a été mise en évidence.

Ainsi il pourrait être possible que la réponse auto-immune du Gougerot soit déclenchée par une réactivité croisée des anticorps, d'abord dirigée contre une autre protéine humaine ou virale, et un auto-antigène (théorie du mimétisme moléculaire). De récentes études ont révélé l'Alphafodrine comme une candidate auto-antigénique dans le Gougerot.

L'Alphafodrine est une actine binding protéine qui se trouve à la périphérie des cellules chromaffine et pourrait être impliquée dans la sécrétion.

Dans un modèle de souris atteinte de Gougerot l'antigène purifié induit une réponse proliférative T et production d'interleukine 2 et d'Interféron Alpha in vitro.

Des analyses immuno-histo-chimiques montrent que les cellules ductules épithéliales synthétisent l'Alphafodrine dans les tissus de Gougerot mais pas chez les témoins.

Une question majeure : comment ces protéines intracellulaires sont reconnues par le système immunitaire ?.

Dans ce modèle l'antigène lui-même ou une partie de l'antigène peut être responsable du début de la réponse immune.

Des études in vivo de cellules épithéliales de Gougerot sjögren avec conjonctivite ont montré que les cellules épithéliales exprimaient de manière inappropriée La/SSb sur leur membrane.

Un mécanisme possible pour la translocation de ribonucléoprotéines nucléaires et cytoplasmiques sur la membrane épithéliale a été étudié : l'apoptose: **mécanisme interne à la cellule de suicide programmé.**(126)

Ce mécanisme peut être responsable de la translocation d'un antigène intracellulaire sur la surface de la cellule apoptotique et son exposition au système immunitaire. En fait de récentes études ont montré que Ro/SSA et U1RNP sont localisés dans les blebs des cellules apoptotiques.

Dans cet article(118) les auto-anticorps IgA contre la protéine Ro 52 et Ro 60 et l'antigène La ont été trouvés en fréquence plus élevée (47 à 84 %) chez les patients atteints de lupus et de Gougerot Sjögren.

Les anticorps IgA anti La ont été étudiés dans la salive et le sérum de patients atteints de Gougerot Sjögren et récemment la production d'anticorps IgA contre ces antigènes a été démontrée dans les glandes salivaires et dans le sérum de plusieurs patients atteints de GougerotSjögren. D'autre part il existe une augmentation de la concentration totale sérique d'IgA chez les patients atteints de lupus et de Gougerot Sjögren.

IgA est le principal isotype produit localement par les muqueuses.

Les anticorps muqueux sont importants pour se protéger contre les virus et les bactéries dans les compartiments muqueux et systémiques. La taille moléculaire des anticorps IgA pourrait influencer leurs effets biologiques. IgA polymérique, qui est présent dans le plasma, est capable d'activer la voie interne du complément. Cet IgA polymérique pourrait être plus efficace dans l'induction de la pathologie tissulaire que l'IgA monomérique.

Cependant dans cette étude il est très difficile de démontrer un lien majeur entre le syndrome sec, la présence d'Iga anti-Ro 52 et IgA anti La.

5) GOUGEROT SJÖGREN ET VIRUS

Une étiologie virale a été suspectée comme dans toutes les maladies auto-immunes et plus encore dans ce cas, du fait de la fréquence du portage viral dans la cavité oropharyngée. Dans la dernière décade, l'attention s'est focalisée sur trois types de virus pouvant être associés ou impliqués dans l'étiologie du syndrome de Sjögren :

le virus Epstein-Baar (EBV) et certains autres virus du groupe Herpès, les rétrovirus et le virus de l'Hépatite C.

Le rhino-pharynx est ainsi privilégié pour de nombreux virus pouvant aboutir à l'expression persistante de néo-antigène ou à une altération de la synthèse de certaines cytoquines .

Le virus Epstein-Baar (EBV) puissant activateur polyclonal B, est capable d'induire in vitro la production d'auto-anticorps par les lymphocytes B CD5+.(127)

Par hybridation in situ, et des réactions de PCR (Polymérase Chaîne Réaction) dans les biopsies de glandes salivaires, il est possible de détecter de l'ADN de virus Epstein-Baar dans 50 % des malades contre 8 % des témoins, la réaction de PCR plus sensible aboutissant à des chiffres de 86 % sur 60 % des patients avec un syndrome de Sjögren secondaire, et 29 % des témoins.(128) Rappelons que les anticorps anti-La/SSB reconnaissent une protéine capable de se fixer sur des ARN du virus Epstein-Baar, EBR1 et EBR2.

Le virus de l'Hépatite C peut entraîner une syaladénite lymphocytaire chronique.

Sur un total de 230 patients atteints de syndrome de Gougerot Sjögren primitif étudié dans 5 séries différentes on peut conclure que 5.2 % des malades porteurs d'un syndrome de Gougerot Sjögren ont des stigmates sérologiques d'infection par le virus de l'Hépatite C, avec des méthodes RIBA (Recombinant Immunoblot Assay) de 2ème génération. La recherche de l'ARN virale augmenterait probablement cette proportion.(70)

Les rétrovirus endogènes ou exogènes constituent le troisième types de virus candidats. Les anticorps antiprotéines P24 du VIH (Virus de l'Immuno-déficience Humaine 1) sont présents chez 30 % des sérums des patients atteints du syndrome de Gougerot Sjögren primitif pour 4 % des témoins (127).

De même 31 % des patients avec un syndrome de Sjögren contiennent une protéine cytoplasmique épithéliale reconnue par un anticorps monoclonal anti-protéine P19 gag de HTLV1(129). Les séquences rétrovirales endogènes HRES1 sont détectées dans les glandes salivaires accessoires et il en est de même de la séquence codant pour le gène Tax de HTLV1 chez 29 % des malades Japonais, 22 % des malades Français. Les anticorps sériques et salivaires anti-HTLV1 sont de fréquence très augmentée chez les syndromes de Sjögren. Rappelons que la souris transgénique pour le gène tax de HTLV1 constitue un excellent modèle expérimental.

Les recherches sur un éventuel lien entre syndrome de Sjögren et infections virales doivent être poursuivies. Il faut rester très prudent avant d'affirmer un lien étiologique. A ce jour seule la présence d'EBV dans environ 50 % des cas semble le démontrer. Cependant cela pourrait n'être qu'une conséquence et non une cause de la destruction des glandes salivaires.

La sémiologie clinique et biologique des syndromes secs associés au virus HTLV1 au Japon et aux Antilles doit être précisée. La signification des séquences rétrovirales trouvées doit être élucidée. Les virus de l'Hépatite C et le VIH sont responsables des syndromes sec sans auto-anticorps sériques. Ainsi à partir des données dont nous disposons aujourd'hui, il est possible d'imaginer deux schémas étiopathogéniques:

- Plusieurs virus sialotropes peuvent entraîner des syndromes secs qui doivent être distingués du syndrome sec auto-immun, ce dernier ayant une physiopathogénie différente.

- Le syndrome de Sjögren reste un syndrome dont les étiologies sont variées, certaines d'entre elles pouvant être la réactivation de virus présents à l'état latent dans l'oropharynx. Ces virus pourraient infecter des cellules épithéliales et entraîner une hyperexpression des molécules HLA de classe I et de classe II et

des molécules d'adhésion. Ces modifications pourraient chez des sujets génétiquement déterminés, 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 de la glande.

XI SIGNES BIOLOGIQUES :

Le bilan sanguin révèle un syndrome inflammatoire avec augmentation de la vitesse de sédimentation, une anémie de type inflammatoire (35 % des cas), une leucopénie (30 % des cas), une éosinophilie (30 % des cas), la thrombopénie est rare. Quelques cas de purpura thrombopénique ont été signalés. Les anomalies hémolytiques par auto-anticorps sont exceptionnelles malgré la grande fréquence de positivité des tests de Coombs. Elles sont observées lorsque le Gougerot Sjögren est associé à un lupus érythémateux disséminé ou à une lymphopathie. Une gammapathie monoclonale bénigne est parfois observée.

La présence du facteur rhumatoïde est une constatation fréquente, mais les chiffres sont variables selon la technique utilisée : le test au latex est positif dans 50 à 90 % des cas, la réaction de Waaler-Rose dans 55 à 70 % des cas. Le facteur rhumatoïde est aussi fréquemment rencontré dans les formes primitives que dans les formes associées à une polyarthrite rhumatoïde.

Les immuns complexes circulants sont découverts dans 85 % des cas. Le taux du complément est abaissé dans 36 % des cas.(70)

En immunofluorescence les anticorps antinucléaires de type moucheté ou homogène sont présents chez 2/3 des malades au cours du Gougerot isolé, et chez 1/2

au cours du Gougerot secondaire. Les anticorps anti-DNA natifs sont présents mais à titre faible (29 % des cas).

De nombreux travaux mettent en évidence des auto-anticorps anti-antigènes nucléaires solubles SSA, SSB : l'anti-SSB (anti-LA) est le meilleur marqueur du Gougerot Sjögren primitif (60 à 70 % des cas). La présence simultanée des deux auto-anticorps serait encore plus spécifique.(130)

L'anti-SSA (anti-RO) est rencontré avec les mêmes fréquences au cours du Gougerot Sjögren primitif qu'au cours des connectivites, notamment le lupus érythémateux disséminé. Les anti-SSA ont une valeur pronostique péjorative car ils sont volontiers présents chez les malades porteur d'une vascularite. Enfin la présence de multiples auto-anticorps spécifiques d'organe est une caractéristique du Gougerot Sjögren. Les anticorps anti-canaux salivaires existent dans 29 % des Gougerot Sjögren primitifs mais existent dans 27 % des polyarthrites rhumatoïdes sans Gougerot. Non spécifiques du Gougerot d'autres anticorps spécifiques d'organes sont détectées contre les anticorps anti-microsome thyroïdiens, anticorps anti-thyroglobulines, anti-mitochondries ou anti-muscles lisses.

1) LES AUTO-ANTICORPS ANTINUCLEAIRES

Le syndrome de Gougerot Sjögren primitif est caractérisé par la présence d'auto-anticorps vis-à-vis de complexes macro-moléculaires ribonucléo-protéiques de localisation nucléaire et cytoplasmique. Les épitopes sont portées par les protéines de ces complexes, et on décrit plusieurs protéines Ro, de poids moléculaire 60 kDa, 52 kDa, 48 kDa (la calréticuline).

Il n'existe qu'une seule protéine La de 46 kDa. Les protéines Ro 60 et La 46 sont directement liées à des ARN de petit poids moléculaire, la protéine Ro 52 étant liée à la protéine Ro 60 ou libre dans le cytosol. Les anticorps anti-La SSB sont relativement spécifiques du syndrome de Gougerot Sjögren primitif, avec une fréquence selon les

séries et la sensibilité de la méthode utilisée, variant de 25 à 90 % contre 10 % au cours du lupus érythémateux disséminé (131).

Les anticorps anti-RO SSA sont moins spécifiques puisque présents chez 35 à 100 % des syndromes de Gougerot Sjögren primitifs et 35 % des lupus.

Cependant au cours du syndrome de Gougerot Sjögren les anticorps reconnaissent préférentiellement les épitopes présents sur la protéine RO 52 kDa de façon isolée ou associée à des anticorps anti-RO 60 kDa. C'est ce profil qui est rencontré au cours des grossesses compliquées de bloc auriculo-ventriculaire congénital.

2) IMMUNOGENETIQUE :

La prédisposition génétique à la maladie a été suspectée devant la prévalence élevée de cas familiaux, de connectivites ou d'anomalies séro-immunologiques chez les sujets apparentés à des patients atteints de syndrome de Gougerot Sjögren (30 à 35 % de maladie auto-immunes familiales), et devant l'association à certains allèles des gènes de la région HLA.

Ainsi HLA DR 3 a été rapporté chez 50 à 80 % des patients cocasoïdes, (américains ou italiens) atteints de syndrome de Gougerot Sjögren primitif. Cet allèle est remplacé par DR 5 chez les patients Grecs et DR 11 chez les Israéliens. Les études de typage par les méthodes de biologie moléculaire ont précisé qu'il existait chez les Grecs et les Israéliens une majorité de patients DR B1 11.01 ou DR B1 11.04, 2 allèles en déséquilibre hors de lésion avec DR B1 03.01 et DQA1 05.01 (134). Chez les Américains, cocasoïdes et noirs américains, des allèles de fréquence augmentée sont DQB1 02.01 et DQA1 05.01.

L'augmentation de fréquence dans toutes ces populations étudiées de DQA1 05.01 laisse supposer un rôle important de cette molécule dans le développement du

syndrome de Gougerot Sjögren. La présence de cet allèle est associée à une fréquence élevée des anticorps anti-Ro SSA et anti-La SSB chez les cocasoïdes.(132)

Les patients qui ont un Gougerot Sjögren et les allèles DRB1 03.01, DQA1 05.01 et DQB1 02.01 ont des titres plus élevés de SSA/Ro, SSB/La que les patients sans ces allèles.

Des rapports récents ont montré que dans le Gougerot Sjögren, des réactions auto-immunes à La ou Ro antigène sont associées avec l'antigène HLA DR3 chez les blancs d'Europe du Nord (133). Les patients ayant un Gougerot Sjögren primitif qui ont des titres élevés d'anticorps contre Ro et/ou La ont tendance à avoir une leucopénie et une hypergammaglobulinémie, des facteurs rhumatoïdes positifs plus souvent que les autres. Cette équipe a récemment montré qu'il y a de haut niveau de lymphocytes T (cellules mémoires) CD45 Ro+ dans le sang périphérique des patients ayant des pathologies coeliaques, et la présence de HLA DQA1 05.01 et DQB1 02.01 semble prédisposer à la maladie coeliaque.(132)

Parmi les facteurs génétiques, le rôle des molécules HLA est important et il a été montré que les molécules de classe II du CMH sont produites anormalement et précocement à la surface des cellules épithéliales des glandes salivaires et lacrymales dans l'évolution du syndrome de Gougerot Sjögren primitif. Le phénotype le plus fréquent chez le cocasoïde est DR 3.

Certaines études ont montré le rôle combiné de DR 2, DR3 dans la production des anticorps anti-SSA et SSB dans l'évolution du Gougerot Sjögren et du lupus.

D'autres ont évoqué le rôle du locus HLA DQ et particulièrement DQ1, DQ2 hétérozygote dans la production de ces anticorps comme une association particulière d'un phénotype HLA particulier, avec un récepteur particulier des cellules T. Mais les études sont contradictoires.(135)

XII SYNDROME DE GOUGEROT SJÖGREN ET HORMONES SEXUELLES

Le sexe ratio du Gougerot Sjögren est de 9 femmes pour 1 homme (136). Molina a comparé 36 hommes à 69 femmes. Il n'y avait pas de différence significative entre les manifestations extra-glandulaires mais des différences étaient remarquées dans les valeurs biologiques. Les femmes avaient plus fréquemment les facteurs rhumatoïdes positifs (51 versus 22 %) et anti-SSA Ro (31 versus 19 %), mais d'autres études ne confirmaient pas ces résultats (137). Notamment dans l'article de Fox, il ne constatait pas de différence significative en ce qui concernait l'âge, la durée moyenne de la maladie, mais pour les femmes l'asthénie était plus fréquente dans 68 % des cas contre 21 % des cas chez l'homme, des valeurs biologiques étaient différentes, les facteurs antinucléaires et la VS étaient plus souvent élevés chez la femme, ainsi que les immunoglobulines G.(136)

Des études animales ont montré que les androgènes inhibent et les oestrogènes stimulent l'immunité. (138)

Un bas niveau d'androgènes chez la femme avec un Gougerot sjögren entraîne une activité plus importante de la maladie.(139)

Des études ont montré que chez la femme lupique, les niveaux d'androgènes sont bas dans la phase active et quiescente de la maladie. L'importance des androgènes dans l'auto-immunité est prouvée par une réduction de l'activité de la maladie après administration d'androgènes par voie orale chez des hommes avec une polyarthrite rhumatoïdes (140) et chez des femmes atteintes de lupus.(141)

REVUE DE LA LITTÉRATURE

ASSOCIATION SPONDYLARTHRITE-GOUGEROT SJÖGREN

Dans la littérature il existe peu d'articles développant ce sujet.

En 1971, WHALEY, sur une étude de 111 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, rhumatisme et syndrome de Fiessenger-Leroy-Reiter découvrait une seule association.(142)

En 1994, SIMON, , sur une série de 22 patients découvre deux syndromes de Gougerot Sjögren (9 %).(143)

En 1998 GOLSTEIN rapporte deux cas d'association avec spondylarthrite ankylosante et une similitude HLA de classe II entre les deux cas.(144)

En 1998 TREVES publie trois associations également avec spondylarthrite ankylosante sans similitude HLA.(145)

La même année BRANDT publie une étude portant sur 105 cas de spondylarthropathie.

Il trouve une prévalence de 7.6 % de syndrome de Gougerot Sjögren, mais dans cette étude il ne s'était pas intéressé à l'étude du groupe HLA de classe II.(146)

PATIENTS, MATERIELS ET METHODE

A) LES PATIENTS :

Il s'agit d'une étude prospective effectuée pendant 18 mois, de juin 1998 à janvier 2000, chez 62 patients atteints de spondylarthropathie sélectionnés au cours d'un séjour dans le service de Rhumatologie, soit en hospitalisation de jour, soit en hospitalisation traditionnelle.

Le diagnostic de spondylarthropathie répondait aux critères d'Amor.(4)

Le tableau I illustre la répartition des patients selon l'âge, le sexe et la pathologie

	HOMMES	FEMMES	n
Spondylarthrite ankylosante	1	9	10
Fiessinger-Leroy-Reiter	1	0	1
Spondylarthropathie indifférenciée	13	21	34
SAPHO	1	0	1
SPD liées aux entérocolopathies	1	3	4
Rhumatisme psoriasique	5	7	12
	22	40	62

Tableau I

Nous avons pris comme témoins une série de patients hospitalisés pour des pathologies dégénératives. Cette série a été appariée selon l'âge et le sexe.

B) MATERIEL ET METHODE:

I) ETUDE PROSPECTIVE : PREMIERE PARTIE DE L'ETUDE

Pour la majorité des patients atteints de spondylarthrite les critères suivants ont été analysés afin de rechercher un syndrome sec :

1) critères cliniques :

Nous avons recherché un syndrome sec oculaire et buccal selon le questionnaire de la classification européenne du Gougerot Sjögren.(26)

2) critères paracliniques :

a) Nous avons objectivé le syndrome sec ophtalmique à l'aide de différents tests :

- * break up time
- * test de Schirmer
- *test à la fluorescéine

Nous avons d'autre part étudié le film lacrymal selon une méthode testée actuellement dans le service d'Ophtalmologie grâce à un appareil: le " Tearscope Plus", des laboratoires KEELER.

Cet appareil visualise le film lacrymal et permet sa mesure.(Une étude est en cours)

La structure du film lacrymal pré oculaire varie selon son épaisseur.

b) Nous avons recherché un syndrome sec buccal par un flux salivaire non stimulé et une biopsie des glandes salivaires accessoires.

3) Critères iconographiques:

Une radiographie du bassin de face est pratiquée à tous les patients atteints de spondylarthropathie.

4) Critères biologiques :

Nous avons étudié différents paramètres:

- vitesse de sédimentation (VS en mm à la première heure)
- protéine C réactive (CRP en mg/l)
- électrophorèse des protéines sériques, à la recherche d'une hypergammaglobulinémie
- facteurs rhumatoïdes (Latex dosé par la méthode néphéléométrique et Waaler Rose par hémagglutination en micro-plaques)
- les facteurs antinucléaires (FAN) par immunofluorescence indirecte sur foie de rat.
- les anticorps anti ENA
- une sérologie des hépatites B et C par double méthode Elisa (Enzyme Lincked-Immunoabsorbant assay): dans le cas d'une positivité, le patient était exclu de l'étude.
- Une sérologie Epstein Barr Virus (EBV), et Cytomégalovirus (CMV)
- Une étude du groupe HLA de classe I (HLA B 27), et de classe II générique:
 - Les antigènes de classe I ont été déterminés par méthode sérologique conventionnelle de microlymphocytotoxicité.
 - Les antigènes de classe II: la détermination du polymorphisme allélique (DQ et DR spécifiques) a été réalisée par une technique de biologie moléculaire: PCR-SSP.

Chez les témoins seule une recherche de syndrome sec clinique est effectuée.

II). ETUDE RETROSPECTIVE : DEUXIEME PARTIE DE L'ETUDE

Elle porte sur une population de 44 patients répondant aux critères Européens pour le syndrome de Gougerot Sjögren primitif.

Chez la plupart de ces patients, avaient été recherchés des critères cliniques, biologiques, radiographiques, de spondylarthrite :

Nous nous sommes donc intéressés à:

- la présence d'une lombalgie inflammatoire.
- la recherche de sacro-iliite radiographique.
- l'étude du groupe HLA B27.
- la sensibilité de la lombalgie aux anti inflammatoires non stéroïdiens.
- la sensibilité de la lombalgie à la corticothérapie.
- une ponction lombaire dans quelques cas, à la recherche d'une méningite lymphocytaire.

ANALYSE STATISTIQUE

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne +/- écart-type et ceux des variables qualitatives exprimés en pourcentages.

Les comparaisons des variables qualitatives sont réalisées par des tests du Chi-2 ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs théoriques.

Les comparaisons de moyennes entre deux groupes de sujets différents seront réalisées par des tests t de Student.

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05.

C) RESULTATS :**I). ETUDE PROSPECTIVE :**

Effectuée sur une population de 62 spondylarthropathies.

Recherche d'un syndrome sec clinique sur 102 témoins.

1) Etude de la population globale des spondylarthropathies :

Le tableau II montre la répartition des patients selon l'âge, le sexe, et la durée d'évolution dans le groupe spondylarthropathies et dans le groupe association spondylarthropathies et Gougerot

	HOMMES	FEMMES	AGE MOYEN (ans)	DUREE D'EVOLUTION
Spondylarthrites isolées	20	25	46,2 extrêmes 17-78	7,1
Spondylarthrites + Gougerot	1	16	47,3 extrêmes 36-94	6,7
			NS	NS

Tableau II:

(NS: non significatif)

Il n'y a donc pas de différence significative en ce qui concerne l'âge moyen et la durée moyenne d'évolution dans les deux groupes.

2) Sur les 62 patients, 20 ont un syndrome sec clinique (32.2 %) comparé à 2.9 % des témoins (3 sur 102).

Sur 62 patients atteints de spondylarthrites (1 rhumatisme psoriasique, 5 spondylarthrites ankylosantes, 11 spondylarthropathies, 16 femmes, 1 hommes), le syndrome de Gougerot Sjögren est diagnostiqué selon les critères Européens dans 27,4 % des cas.

Le tableau III montre les caractéristiques biologiques et cliniques des patients dans le groupe SPD et dans le groupe SPD +GS:

	SPD		SPD+GS	
SYND SEC CLINIQUE	4	23%	17	100%
FAN	8	17,7%	8	47%
SSA	1	2,2%	2	11,7%
CMV	28	62,2%	8	47%
EBV	32	71,1%	12	70,5%
SYND INFLAMMATOIRE	23	51,1%	6	35,2%
HLA B 27	18	40%	10	58,8%
HLA DR 01 04	5	11,1%	5	29,4%
HLA DR 03 01	7	15,5%	4	23,5%
	45		17	

Tableau II (SPD: spondylarthropathies

GS: Gougerot-Sjögren)

La comparaison de ces résultats ne montre aucune différence significative entre les deux groupes. (mis à part les pourcentages concernant le syndrome sec clinique).

II).ETUDE RETROSPECTIVE :

Elle comporte 44 patients atteints de Gougerot Sjögren primitif selon les critères Européens.

1) Etude de la population globale :

1 Sexe :

On dénombre 39 femmes (88.6 %) et 5 hommes (11.3 %).

2 Age :

Age moyen 59.1 ans (extrêmes de 33 à 80 ans).

3 Durée de l'évolution de la maladie :

Elle est en moyenne de 7.3 ans.

2) Caractéristiques des 44 patients atteints de Gougerot-Sjögren:

- il existe une lombalgie mécanique dans 13 cas sur 44 (29,5%)
- il existe une lombalgie inflammatoire dans 11 cas sur 44 (25%)

Le tableau suivant montre les caractéristiques cliniques et biologiques des 44 patients atteints d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif:

Lombalgies mécaniques	Lombalgies inflammatoires	HLA B27	SSA+	FAN +	PL	n
13 29,5%	11 25%	4 9%	11 25%	27 61,3%	2	44

- **4 des 44 patients ont un groupe HLA B27 positif (9%)**
 - 11 patients ont des anticorps anti-SSA positifs (25 %).
- Seuls 2 ont une lombalgies inflammatoires.
- 27 patients ont des facteurs antinucléaires positifs (61.3%) parmi lesquels 6 ont une lombalgie inflammatoire.
 - Une ponction lombaire est pratiquée dans 2 cas et était normale.

Donc:

**Il existe une lombalgie inflammatoire avec raideur matinale dans 11 cas sur 44
(25%)
dont 1 homme**

Nous avons recherché des critères de spondylarthrite chez les 11 patients atteints de lombalgie inflammatoire:

	H	F	Sacroiliite	HLAB27+	AINS +
Lombalgie inflammatoire	1	10	3	2	5
	9%	90,9%	6,8%	18,2%	45,4%
			2F 1H	2F	5F

Il est difficile d'effectuer une comparaison statistique de ces chiffres, soit avec la population générale, soit avec une population de spondylarthrite, car l'échantillon est de trop petite taille. Ces chiffres sont simplement descriptifs.

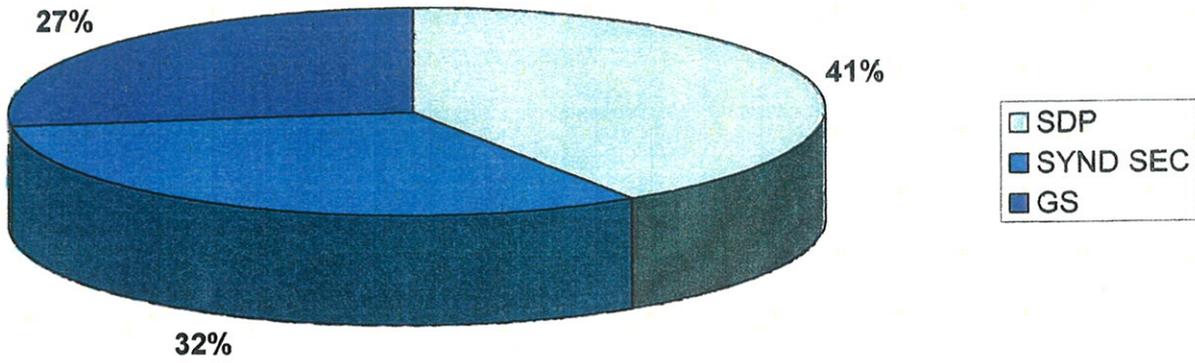
Sur les 44 patients, seules 2 patientes remplissent les critères de l'ESSG et/ou d'Amor (4.5 % : 2 femmes avec lombalgies inflammatoires et sacro-iliite radiologique).

Donc, à partir d'une population de Gougerot Sjögren, la probabilité de découvrir une spondylarthrite est très rare (4,5%), mais il existe une lombalgie inflammatoire sans spondylarthropathie dans 25% des cas.

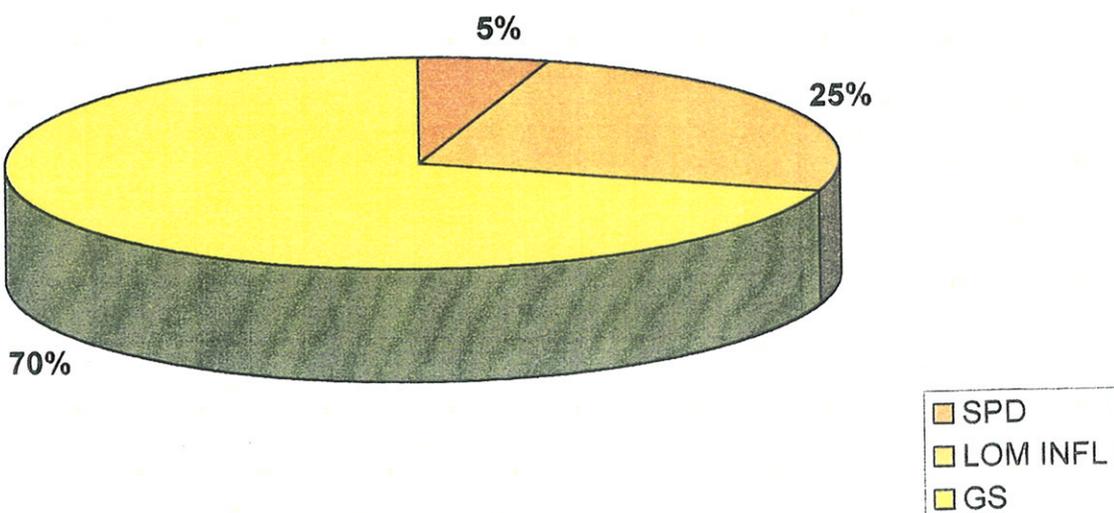
Et dans une population de spondylarthrite, le syndrome de Gougerot Sjögren est diagnostiqué dans 27% des cas.

Les schémas de la page suivante regroupent les caractéristiques de chaque groupe de patients.

Caractéristiques des patients atteints de spondylarthropathies



Caractéristiques des patients atteints de syndrome de G.Sjögren



D) DISCUSSION :

I).DANS L'ETUDE PROSPECTIVE :

Le choix des patients dans le service de Rhumatologie, s'est normalement fait au hasard au cours d'une hospitalisation de jour ou d'une hospitalisation traditionnelle.

Nous ne pouvons nier cependant la possibilité de biais de sélection.

En effet les patients nécessitant une prise en charge hospitalière manifestent une symptomatologie plus aiguë, plus atypique que des patients vus en consultation.

Le syndrome sec a été systématiquement recherché chez tous les patients selon des critères établis : ceci n'est pas le cas en pratique quotidienne de consultation. Le syndrome sec, s'il existe, passe au deuxième plan de la symptomatologie.

La répartition des spondylarthrites dans la première partie de l'étude est la suivante:

- 36 spondylarthropathies (58 %) ;
- 9 spondylarthrites ankylosantes (14.5 %) ;
- 13 rhumatismes psoriasiques (20.9 %)

et dans l'association :

- 11 spondylarthropathies (64.7 %) ;
- 5 spondylarthrites ankylosantes (29.4 %) ;
- 1 rhumatisme psoriasique (5.8 %).

Les spondylarthropathies sembleraient-elles plus exposées que les autres ?.

Il n'y a cependant pas de différence significative entre les deux groupes.

La prépondérance du syndrome sec clinique dans la population spondylarthrite est élevée : 32.2%, alors que cette proportion est de 2.9 % dans une population témoin donnée à peu près égale à la littérature chez les témoins).

Il faut bien sûr tenir compte des circonstances pouvant entraîner un syndrome sec :

- les médicaments : benzodiazépine, tricycliques, anti-hypertenseurs. (La prise de ces deux derniers traitements entraînait l'exclusion de l'étude)
- l'âge (supérieur à 60 ans).

Dans notre étude il existe d'autre part 5 cas de spondylarthrite avec biopsie des glandes salivaires accessoires positive (8%). Dans 3 cas, il existe un syndrome sec clinique. Ces patients ne remplissent pas pour autant les critères d'un syndrome de Gougerot Sjögren secondaire. Vont-ils le développer plus tard ?.

Il semble nécessaire de surveiller ces patients plus particulièrement.

La valeur des anticorps anti-SSA ou SSB:

Des études ont montré que les patients ayant des anticorps anti-SSA ou SSB positifs avaient un début de la maladie plus jeune, environ 39 ans, que les patients séronégatifs (50 ans).

Les plus jeunes ont une plus haute fréquence des anticorps et une maladie plus active par rapport aux plus âgés.

La présence des anticorps est liée aux manifestations extra-glandulaires, et on peut penser que les plus jeunes sont plus exposés.

Parmi les 17 patients ayant une spondylarthrite associée à un Gougerot Sjögren, 2 patientes ont une vascularité associée pour laquelle aucune cause réelle n'a jamais

té prouvée : ce peut-être le syndrome de Gougerot Sjögren lui-même, le traitement
es anti-inflammatoires chez l'une, le NEORAL chez l'autre), une infection
ntercurrente.

A propos de la positivité des facteurs antinucléaires : la SALAZOPYRINE peut elle-
même induire leur positivité.

es patients ayant une spondylarthropathie associée à un syndrome de Gougerot
Sjögren avaient les traitements de fond résumés dans le tableau suivant:

Salazopyrine	Néoral	Méthotrexate	Plaquenil
6	1	4	2

Il est difficile d'être formel en affirmant que dans la plupart des cas, la spondylarthrite
précède, le diagnostic de Gougerot Sjögren n'ayant pas été fait avant car
l'interrogatoire ne l'avait pas toujours recherché.

Dans seulement 3 cas sur 17, le diagnostic de spondylarthropathie associé à un
syndrome de Gougerot-Sjögren a été fait.

Dans les 17 cas d'association, il ne s'agit pas toujours de spondylarthrite ankylosante:
celle ci est présente dans 29,4% des cas, dans 64,7% des cas il s'agit de
spondylarthropathies, et dans 5,8% de rhumatisme psoriasique.

Dans 62 cas de spondylarthrite nous avons mis en évidence 17 cas de Gougerot
Sjögren (27,4%), donc un chiffre significatif puisque supérieur à la prévalence du
Gougerot dans la population générale.

La recherche de spondylarthrite chez 44 patients atteints de Gougerot-Sjögren est
positive chez seulement 2 patients dont 1 est HLA B27 +.

L'étude du groupage HLA de classe II : malheureusement l'étude des sous-typages HLA sur une population trop peu importante n'apporte pas de résultat significatif même s'il semble que le sous-typage HLA DR 04.01 soit fréquent dans l'association ainsi que le sous-typage DQ 03.01. Mais une étude plus importante semble nécessaire.

II. ETUDE RETROSPECTIVE :

Il existe indiscutablement un biais de sélection dans le choix des patients atteints d'un syndrome de Gougerot Sjögren : en effet il existe peu de manifestations systémiques chez ces patients : seules prédominent les manifestations articulaires et le syndrome sec. Le Gougerot Sjögren à manifestations systémiques, bruyantes est plutôt recruté dans le service de Médecine Interne.

Donc devant ces formes avec atteintes articulaires périphériques prédominantes, nous avons recherché des signes de spondylarthropathies, peut être de façon plus fréquente, par rapport à des patients ayant une atteinte systémique.

A propos des circonstances pouvant entrainer un syndrome sec (les médicaments, l'âge), dans l'étude de Longman, sur 100 patients de 60 à 95 ans, 65 % des patients se plaignant de xérostomie ont une hypofonction des glandes salivaires.(147)

Les facteurs étiologiques de la xérostomie étaient :

- un syndrome de Gougerot Sjögren dans 40 % des cas ;
- les médicaments entrainant une xérostomie dans 20 % des cas.

Il y a environ 400 médicaments qui ont la capacité de provoquer un syndrome sec.

La xérostomie est perçue quand le flux salivaire est diminué de moins de 50 % des valeurs normales. Nous rappelons qu'une biopsie des glandes salivaires accessoires effectuées chez des patients prenant des médicaments entrainant une sécheresse buccale (anti-dépresseurs tricycliques, benzodiazépine) peut trouver des lésions anatomopathologiques notamment concernant les terminaisons nerveuses mais pas d'infiltrat lymphocytaire, du moins, aucune revue de la littérature n'en a fait état.(110)

Il semble que ces patients, ayant une forme associée de spondylarthrite et Gougerot Sjögren, n'ayant pas pour autant des formes plus graves de spondylarthrite, répondent moins bien au traitement de fond de la spondylarthrite et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, la symptomatologie du Gougerot Sjögren semblant prédominer (douleurs diffuses mal systématisées, brûlures, myalgies, syndrome dépressif).

Faut-il donc discuter l'utilisation de thérapeutiques agressives comme les immunosupresseurs dans les spondylarthrites sévères, même si on ne peut démontrer la réelle part de responsabilité du Méthotrexate dans l'apparition de tumeurs.(148,149) . Car il faut toujours garder à l'esprit que la présence d'un syndrome de Gougerot Sjögren expose plus particulièrement au développement d'un lymphome, qu'il soit primitif ou secondaire (108). Il est donc nécessaire d'être vigilant. Le risque de lymphome existe, même si nous n'en avons aucun cas dans notre série, avec laquelle nous manquons de recul.

CONCLUSION

Nous constatons donc qu'à partir d'un échantillon de Gougerot Sjögren, la probabilité de découvrir une spondylarthrite est très rare (4,5%), et dans une population de spondylarthrite, le syndrome de Gougerot Sjögren est diagnostiqué dans 27% des cas

L'association spondylarthrite-Gougerot Sjögren n'est donc, pour nous, pas fortuite : 27.4 % des cas ,soit plus d'un quart, par conséquent supérieure à la fréquence du Gougerot Sjögren dans une population témoin, mais ce pourcentage semble équivalent en fréquence à celui existant dans une population de polyarthrite rhumatoïde.

Cette fréquence élevée peut être due à une certaine pratique hospitalière : la recherche systématique d'un syndrome sec à l'interrogatoire puis à partir des examens complémentaires permet de découvrir des associations méconnues.

Il nous semble que répéter l'interrogatoire dans le suivi d'une spondylarthrite permettrait de découvrir au cours des consultations encore plus de sujets atteints de cette affection.

Peut-être y a-t-il un lien avec un environnement infectieux viral et/ou bactérien, événement inducteur d'un syndrome de Gougerot-Sjögren associé.

La présence d'un syndrome de Gougerot-Sjögren expose aussi à l'apparition de vascularite: nous en avons 2 cas dans notre série (11,7%),même si cette pathologie peut être causée par un épisode infectieux intercurrent, une néoplasie sous-jacente, ou le traitement lui-même.(AINS, immunosuppresseurs).

L'hypothèse de l'auto-immunité comme explication physiopathologique des rhumatismes inflammatoires, le développement de nouveaux outils de la biologie moléculaire permettant de détecter des agents infectieux très difficiles à cultiver, amène à discuter l'origine infectieuse de ces maladies : mais y-a-t-il un lien entre une

probable origine bactérienne des spondylarthropathies et une probable origine virale dans le Gougerot Sjögren. Dans les 2 cas : une porte d'entrée muqueuse, avec le rôle des IgA (muqueuses oropharyngées dans le Gougerot et muqueuses intestinales dans les spondylarthrites).

Enfin, en conclusion, de ce travail découlent de nombreuses questions:

- Dans quelle "classification" intégrer ces patients atteints d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, et ayant des atteintes inflammatoires axiales?

- S'agit-il d'une nouvelle entité?

- Peut-elle s'intégrer dans le vaste complexe des spondylarthropathies?

- Est ce que tous les patients atteints d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, avec une atteinte axiale, développeront à plus ou moins long terme une spondylarthrite?

Nous pourrions discuter, dans une étude prospective future, la pratique d'une scintigraphie osseuse afin de rechercher des hyperfixations pathologiques en rapport avec d'éventuelles enthésopathies dans ces syndromes de Gougerot-Sjögren aux frontières des spondylarthropathies.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **GOLSTEIN M.A, STEINFELD S.**
Spondylarthrite ankylosante et syndrome de Gougerot-Sjögren: a propos de 2 cas.
Rev. Rhum. (Ed. Fr.)1998, 65 (6), 478-480.
2. **SHEARN M, TU W.H.**
Sjögren's syndrome in association with scleroderma.
Ann. Intern. Med.,1960, 51,1352-1362.
3. **DOUGADOS M.**
Les critères de spondylarthropathie.
Synoviale, N° spécial, mars 1993.
4. **DOUGADOS M., VAN DER LINDEN S., JUHLIN R., HUITFELDT B., AMOR B., CALIN A., CATS A., DIJKMANS B., OLIVIERI I., PASERO G., VEYS E., ZEIDLER H.**
The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the classification of spondylarthropathy.
Arthritis Rheum.,1991, 34, 1278-1227.
5. **BOYER G.S., GORING W.P., TEMPLIN D.W.**
Performance.
Arthritis Rheum.,1991, 34, suppl., Abst. D 194.
6. **AMOR B., DOUGADOS M., LISTRAT V., MENKES C.J., DUBOST J.J., ROUX H., BENHAMOU CL., BLOTMAN F. and coll.**
Evaluation des critères de spondylarthropathies d'Amor et de l'European Spondylarthropathy Study Group (ESSG). Une étude transversale de 2228 patients.
Ann. Med. Interne, 1991, 142,85-89.
7. **PRIEUR A.M., LISTRAT V.,DOUGADOS M., AMOR B.**
Evaluation des critères de spondylarthropathies d'Amor et de l'ESSG chez l'enfant: une étude transversale européenne sur 2958 patients.
Arch Fr Pediatr;1993;50(5):379-385.

8. BREWERTON D.A., CAFFREY M., HART F.D, JAMES D.C.O., NICHOLS A., STURROCK R.D.

Ankylosing spondylitis and HLA B 27.
Lancet i,1973, 904-907.

9. SCHLOSSTEIN L., TERASAKI P.I., BLUESTONE R., PEARSON C. M.

High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis.
N Engl J Med, 1973, 288: 704-706.

10. RACHEL L., ALLEN P, BOWNESS P., ANDREW J., Mc MICHEL.

The role of HLA B27 in spondyloarthritis.
Immunogenetics, 1999, 50, 220-227.

11. BENJAMIN R., PARHAM P.

Guilt by association; HLA B27 and ankylosing spondylitis.
Immunol Today, 1990, 11, 137-142.

12. WUCHERPFENNIG K. W., STROMINGER J.

Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptide activate human T cell clones specific for myelin basic protein.
Cell.1995, 80, 95-705.

13. MARKER-HERMANN E., MEYER zum BUSCHENFELDE K.H., WILDNER G.

HLA B27-derived peptides as autoantigens for T lymphocytes in ankylosing spondylitis.
Arthritis Rheum., 1997, 40, 2047-2054.

14. KAPASI K., INMAN R.D.

ME1 epitope of HLA-B27 confers class I-mediated modulation of Gram- negative bacterial invasion.
J Immunol,1994, 153:833-840.

15. LAITIO P., VIRTALA M., SALMI M., PELLINIEMI L.J., YU D.T., GRANFORS K.

HLA B27 modulates intracellular survival of Salmonella enteritidis in human monocytic cells.
Eur J Immunol, 1997, 27, 1331-1338.

- 16. TAUROG J.D., RICHARDSON J.A., CROFT J.T., SIMMONS W.A., ZHOU M., FERNANDEZ-SUEIRO J.L., BALISH E., HAMMER R.E.**
The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA B27 transgenic rats.
J Exp Med, 1994, 180, 2359-2364.
- 17. HUANG F., YAMAGUCHI A., TSUCHIYA N., IKAWA T., TAMURA N., VIRTALA M.M., GRANFORS K., YASAEI P., YU D.T.**
Inducyion of alternate splicing of HLA B27 by bacterial invasion.
Arthritis Rheum, 1997, 40; 694-703.
- 18. ALLEN R.L., O'CALLAGHAN C.A., McMICHAEL A.J., BOWNESS P.**
Cutting Edge: HLA B27 forms a novel heavy chain homodimer structure.
J Immunol, 1999, 162; 5045-5048.
- 19. LUQUE I., SOLANA R., GALLIANI M.D., GONZALEZ R., GARCIA F., LOPEZ DE CASTRO J.A., PENA J.**
Threonine 80 on HLA B27 confers protection against lysis by a group of natural killer clones.
Eur J Immunol;1996, 26; 1974-1977.
- 20. SIEPER J., BRAUN J.**
Pathogenesis of spondylarthropathies: persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both?
Arthritis Rheum,1995, 38, 11, 1547-1554.
- 21. GRANFORS K., JALKANEN S., von ESSEN R., LAHESMAA-RANTOLA R., ISOMAKI O., PEKKOLA-HEINO K., MERILHATI-PALO R., SAARIO R., ISOMAKI H., TOIVANEN A.**
Yersinia antigens in synovial fluid cells from patients with reactive arthritis.
N Engl J Med,1989,320: 216-221.
- 22. FORD D.K., da ROSA D.M., SHAH P.**
Cell-mediated immune responses to synovial mononuclear cells to sexually transmitted, enteric and mumpsantigens in patients with Reiter's syndrome, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.
J Rheumatol, 1981,8,220-232.

- 23. DIEPER J., KINGSLEY G., PALACIOS-BOIX A., PITZALIS C., TREHARNE J., HUGHES R., KEAT A., PANAYI G.S.**
Synovial T lymphocyte-specific immune response to Chlamydia trachomatis in Reiter's disease.
Arthritis Rheum, 1991,34,588-598.
- 24. GERMAIN R.N.**
MHC dependent antigen processing and peptide presentation: providing ligands for T lymphocyte activation.
Cell,1994,76;287-299.
- 25. ZINKERNAGEL R.M., COOPER S., CHAMBERS J., LAZZARINI R.A., HENGARTNER H., ARNHEITER H.**
Virus-induced autoantibody responses to a transgenic viral antigen.
Nature;1990;345,68-71.
- 26. MIELANTS H., VEYS EM.**
The gut in the spondylarthropathies.
J Rheumatol; 1990; 17:7-10
- 27. KINGSLEY G., PANAYI GS.**
Antigenic responses in reactive arthritis.
Rheum Dis Clin North Am, 1992, 18:49-66
- 28. TUSSEY LG., ROWLAND-JONES S., ZHENG TS., ANDROLEWICZ MJ., CRESSWELL P., FRELINGER JA., McMICHAEL AJ.**
Different MHC class I alleles compete for presentation of overlapping viral epitopes.
Immunity;1995,3:65-67.
- 29. NANAGARA R., LI F., BEUTLER A., HUDSON A., SCHUMACHER HR.**
Alteration of chlamydia trachomatis biologic behavior in synovial membranes: the mechanism of inapparent infection in reactive arthritis and Reiter's syndrome.
Arthritis Rheum;1994, 37(suppl 9):S366.
- 30. LAHESMAA R., SKURNIK M., GRANFORS K., MÖTTENEN T., SAARIO R., TOIVANEN A., TOIVANEN P.**
Molecular mimicry in the pathogenesis of spondylarthropathies: a critical appraisal of cross-reactivity between microbial antigens and HLA B27.
Br J Rheumatol;1992,31:221-228.

- 31. BEATTY WL., BYRNE GI., MORRISON RP.**
Morphological and antigenic characterization of interferon gamma mediated persistent chlamydia trachomatis infection in vitro.
Proc Natl Acad Sci USA;1993;85:4000-4004.
- 32. LENGEL-JANSSEN B., STRAUSS AF., STEERE AC., KAMRADT T.**
The T helper cell response in Lyme arthritis: differential recognition of borrelia burgdorferi outer surface protein A in patients with treatment-resistant or treatment-responsive Lyme arthritis.
J Exp Med;1994;180:2069-2078.
- 33. PAUL WE., SEDER RA.**
Lymphocytes responses and cytokines.
Cell;1994;76:241-251.
- 34. LIBLAU RS., SINGER SM., MC DEVITT HO.**
Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmunedisease.
Immunol Today;1995;16:34-38.
- 35. STIEGLIZ H., LIPSKY P.**
Association between reactive arthritis and antecedent infection with Shigella flexneri carrying a 2-Md plasmid and encoding an HLA B27 epitope.
Arthritis Rheum;1993;36:1387-1391.
- 36. VOS M., MIELANTS H., CUVELIER C., ELEWAUT A., VEYS E.**
Longterm evolution of gut inflammation in patients with spondylartgropathy.
Gastroenterology,1996;110:1696-1703.
- 37. DUCHMANN R., KAISER I., HERMANN E., MAYET W., EWE K., MEYER zum BUSCHENFELDE KH.**
Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease.
Clin Exp Rheumatol;1995;102:448-455.
- 38. SALMI M., ANDREW DP., BUTCHER EC., et al.**
Dual binding capacity of mucosal immunoblasts to mucosal and synovial endothelium in humans: dissection of the molecular mecanisms.
J Exp Med;1995;181:137-149.

39. SARTOR RB.

Importance of intestinal mucosa immunity and luminal cell wall polymers in the aetiology of inflammatory joint disease.
Clin Rheum;1989;3:223-245.

40. COWLING P., EBRINGER R., EBRINGER A.

Association of inflammation with raised serum IgA in ankylosing spondylitis.
Ann Rheum Dis.1980;39:545-549.

41. COLLADO A. SANMARTI R., BRANCOS MA., KANTEREWICZ E., GALLART T., ROTES-QUEROL J., COBOS A.

Immunoglobulin A and C Reactive protein levels in ankylosing spondylitis.
Ann Rheum Dis.1987;46:719-720.

42. MACKIEWICZ A., KHAN MA., REYNOLDS TL., VAN DER LINDEN S., KUSHNER I.

Serum IgA acute phase protein, and glycosylation of α 1-acid glycoprotein in ankylosing spondylitis.
Ann Rheum Dis;1989;48:99-103.

43. VAN DER WALL BAKE AWL., PEETERS AJ., VAN DER ARK A., DAHA MR., CATS A., VAN ES LA.

Immunoglobulin synthesis by peripheral blood lymphocytes in patients with ankylosing spondylitis.
J Rheumatol;1988;15:1410-1414.

44. TOIVANEN A., LAHESMAA-RANTA-LA R., VUENTO R., GRANFORS K.

Association of persisting IgA response with yersinia triggered reactive arthritis: a study of 104 patients.
Ann Rheum Dis;1987;46:898-901.

45. Mc LEAN IL., ARCHER JR., CAWLEY MD., KIDD BL., O'HARA BP., PEGLEY FS., THOMPSON PW.

Immune complexes in ankylosing spondylitis.
Ann Rheum Dis.1992;51:83-86.

46. WENDLING D., BIDET A., GUIDET M.

Intestinal permeability in ankylosing spondylitis.
J Rheumatol.1990;17:114-115.

47. COLLADO A., SANMARTI R., SERRA C., GALLART T., CANETE JD., GRATACOS J., VIVES J., MUNOZ-GOMEZ J.

Serum levels of secretory IgA in ankylosing spondylitis.
Scand J Rheumatol.1991;20:153-158.

48. ELEWANT D., GRANFORS K., DE KEYSER F., HOFFMAN I., VEYS E.
Les manifestations extra intestinales des entérocolopathies: pourquoi les articulations sont-elles atteintes?

Rhum en Europe;1997;26.1

49. SCTT H., SOLHEIM BG., BRANDTAEG P., THORSBY E.
HLA DR like antigens in the epithelium of the human small intestine.

Scand J Immunol.1980;12:77-82.

50. DEMBIC Z., VAN BOEHMER H., STEINMETZ M.

The role of T-cell receptor alpha and beta genes in MHC restricted antigen recognition.

Immunol Today;1986;7:308-311.

51. CUVELIER C., MIELANTS H., DE VOS M., VEYS E., ROELS H.

Major histocompatibility complex class II antigen (HLA-DR) expression by ileal epithelial cells in patients with seronegative spondylarthropathy.

Arthritis Rheum;1990;31:545-549.

52. BLAND P.

MHC class II expression by the gut epithelium.

Immunol Today;1998;9:174-178.

53. JANEWAY CA., BOTTOMLY K., BABICHJ. et al.

Quantitative variation of La antigen expression plays a central role in immune regulation .

Immunol Today;1984; 5:99-105.

54. GRAN JT., OSTENSEN M.

Spondyloarthritides in females.

Baillere's clin Rheum;1998;12(4):695-715.

55. GRAN JT., HUSBY G.

Ankylosing spondylitis in women.

Semin Arthritis Rheum;1990;19 (5):303-312.

56. VIGER B., LOUER V., VERGNE P. BONNET C., BERTIN P., TREVES R.

Spondylarthropathies: évaluation du sexe ratio.

Revue du Rhum;Ed Ff;1997;772.

57. GRAN JT., HUSBY G., HORDVICK M.

Spinal ankylosing spondylitis: a variant form of ankylosing spondylitis or a distinct disease entity.

Ann Rheum Dis;1985;44:368-371.

58. CUTULO M., ACCARDO S., VILLAGIO B et al.

Presence of estrogen binding sites on macrophage like synoviocytes and CD8+, CD29+, CD45RO+ T-lymphocytes in normal and rheumatoid synovium.

Arthritis Rheum;1993;36:1087-1097.

59. MASI A.

Do sex hormones play a role in ankylosing spondylitis?

Rheum dis Clin of North America;1992;18:153-176.

60. ARNIAUD D., MATTEI JP., BOYER J., ROUX H.

Les hormones sexuelles dans les spondylarthropathies.

Rev Rhum.Ed Fr;1998;65(1):23-29.

61. BIASI D., CARLETTO A., CARAMASCHI P., BELLAVITE P., CARAFFI M. et al.

Neutrophil functions, spondylarthropathies and HLA B27: a study of 43 patients.

Clin Exp Rheum;1995;13:623-627.

62. DOUGADOS M., NAHOUL K., BRASSIM B., AMOR B.

Plasma androgens and estrogens in males ankylosing spondylitis patients.

Arthritis Rheum;1987;30:S75.

63. SERRANO RT, BALDERAS JJ., MUNIETA S, MINTZ G.

Testicular function in active ankylosing spondylitis, therapeutic response to human chorionic gonadotrophin.

J Rheumatol;1991;18:841-848.

64. GOMEZ-VAQUERO C., JUANOLA X., NAVARRO MA., ROIG-ESCOFET D.

Rheumatology Service and Hormonal Unit. Ciutat Sanitaria i Universitaria de Bellvitge. Barcelona. Spain.

55. JORGENSEN C., BRESSOT N., LEFEBVRE P., BOLOGNA C., SUQUET J., SANY J.

Dysregulation of the pituitary-adrenal axis and of the pituitary prolactin synthesis in rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum;1993;36:S175.

56. GUTTIERZ MA., ANAYA JM., CABRERA GE., ESPINOZA LR.

Prolactin, a link between neuroendocrine and immune system. Its role in the pathogenesis of rheumatic disease.

Rev Rhum (Engl Ed);1994;61:261-267.

67. CHIKANZA IC., PETROU P., CHROUSOS G., KINGSLEY G., PANAYI GS.

Excessive and dysregulation secretion of prolactin in rheumatoid arthritis: immunopathogenic and therapeutic implications.

Br J Rheumatol;1993;32:445-448.

68. EULRY F., MAYAUDON H., BAUDUCEAU B, MAGNIN J., CLAUDE-BERTHELOT C.

Prolactinémie sous protiréline (TRH) dans les spondylarthropathies.

Ann Med Int;1996;147(1):15-19.

69. BRAVO G., ZAZUETA B., FELIX A., INGOYEN L.

Juvenile ankylosing spondylitis: direct relationship between hyperprolactinemia and interleukin-6.

Arthritis Rheum;1994;37:S428.

70. DELCAMBRE B.

Syndrome de Gougerot-Sjögren.

Encycl Med Chir.App loc,14223 A10,4-1989.

71. MANTHORPE R., OXHOLM P., PRAUSE JU.et al.

The Copenhagen criteria for Sjögren's Syndrome.

Scand J Rheumatol;1986 (suppl);61:19-21.

72. FOX RI., ROBINSON CA., CURD JG et al.

Sjögren's Syndrome. Proposed criteria for classification.

Arthritis Rheum;1986;29:577-585.

- 73. VITALI C., BOMBARDIERI S., MOUTSOPOULOS HM et al.**
Assessment of the European classification criteria for Sjögren's Syndrome in a serie of clinically defined cases: results of a prospective multicenter study.
Ann Rheum Dis;1996;55:116-121.
- 74. VITALI C., BOMBARDIERI S., MOUTSOPOULOS HM et al.**
Preliminary criteria for the classification of Sjögren's Syndrome.
Arthritis Rheum;1993;36:340-347.
- 75. DANIELS TE., WITCHER JP.**
Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca.
Arthritis Rheum;1994;37:869-877.
- 76. FOX RI., KANG HI.**
Pathogenesis of Sjögren's Syndrome.
Rheum Dis Clin North Amer;1992;18:517-538.
- 77. WATTIAUX MJ.**
Syndrome de Gougerot-Sjögren et virus de l'hépatite C: quels liens?
Presse Med;1997;26:652-655.
- 78. BELL M., ASKARI A., BOOKMAN A., FRYDRYCH S., SLOMOVIC A. et al.**
Sjögren's Syndrome: A critical review of clinical management.
The J of Rheum;1999;26,9:2051-2061.
- 79. ARAGO JP., RAIN JD., ROCHER F., et al.**
Etude fonctionnelle des glandes salivaires par la scintigraphie.
Presse Med;1984;13:209-213.
- 80. CHISOLM DM., MASSON DK.**
Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease.
J Clin Pathol;1968;21:656-660.
- 81. DANIELS TE.**
Labial salivary gland biopsy in Sjögren's Syndrome. Assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases.
Arthritis Rheum;1984;27:147-156.

82. CHOMETTE G., AURIOL M., LAUDENBACH P., TANBALOC P., VAILLANT JM.

La biopsie des glandes salivaires accessoires dans la maladie de Sjögren. Intérêt pour le diagnostic et l'appréciation du stade évolutif sur la maladie. Analyse de 148 observations.

Ann Med Interne;1982;133:401-405.

83. LE CHARPENTIER Y., AURIOL M. BOUTIN THD., GODEAU P., GUILBERT F. et al.

Lésions histopathologiques des glandes salivaires accessoires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren: réévaluation des critères diagnostiques de Chisolm et Mason et de Chomette et coll.

Rev Stomatol Chir Maxillofac;1994;95(3):207-212.

84. PERTOVAARA M., KORPELA M., UUSITALO H., PASTERNAK A. et al.

Clinical follow up study of 87 patients with sicca symptoms(dryness of eyes or mouth, or both).

Ann Rheum Dis;1999;58:423-427.

85. KAPLAN G.

Syndrome de Gougerot-Sjögren: critères de diagnostic et modalités thérapeutiques.

La Presse Med;1999;28;22:1202-1213.

86. TARPLEY TM., ANDERSON LG., WHITE CL.

Minor salivary gland involvement in Sjögren's syndrome.

Oral Surg;1974;37:64-74.

87. TAKEDA Y.

Histopathological studies of the labial salivary glands in patients with Sjögren's syndrome. Light microscopic study.

Bull Tokyo Med Univ;1980;27:9-25.

88. WATERHOUSE JP.

Focal adenitis in salivary and lacrimal glands.

Proc R Soc Med;1963;56:911-918.

89. BATSAKIS JG.

Tumors of the head and neck: clinical and pathological considerations; Second Edition.

Baltimore, Williams & Wilkins, 1979:105-112.

- 90. EVANS RW., CRUICKSHANK AH.**
Epithelial tumors of the salivary glands.
Philadelphia, W.B. Saunders; 1970:279-295.
- 91. GREENSPAN JS. DANIELS TE., TALAL N., SYLVESTER RA.**
The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsy.
Oral Surg; 1974;37:217-229.
- 92. CIFARELLI PS., BENNETT MJ., ZAINO EC.**
Sjögren's syndrome: a case report with an additional diagnostic aid.
Arch Intern Med; 1966;117:429-431.
- 93. TROY E. DANIELS.**
Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome.
Arthritis Rheum; 1984 (27);2:147-156.
- 94. FORSTOT JZ., FORSTOT SL., GREER RO., TAN EM.**
The incidence of Sjögren's sicca complex in a population of patients with
keratoconjunctivitis sicca.
Arthritis Rheum; 1982;25:156-160.
- 95. SCOTT J.**
Qualitative and quantitative observations on the histology of human labial salivary
glands obtained post mortem.
J Biol Buccale; 1980;8:187-200.
- 96. CONSTANTOPOULOS SH., PAPADIMITRIOU CS., MOUTSOPOULOS
HM.**
Respiratory manifestations in primary Sjögren's syndrome. A clinical, functional, and
histologic study.
Chest; 1985;88:226-229.
- 97. SEERATRICE G., PELLISSIER JF., ROUX H., GASTAUT JL.,
AQUAVIVA CP.**
Les atteintes musculaires du syndrome de Gougerot-Sjögren.
Rev Rhum; 1977;44:479-488.
- 98. CASTRO-POLTRONIERI A., ALARCON-SEGOVIA D.**
Articular manifestations of primary Sjögren's syndrome.
J Rheum; 1983;10:485-488.

- 99. ALEXANDER EL., LLJEWSKI JE., JERDAN MS., ALEXANDER GE.**
Evidence of an immunopathogenic basis for central nervous system disease in primary Sjögren's syndrome.
Arthritis Rheum;1986;29:1223-1231.
- 100. ALEXANDER EL.**
Cerebral nervous system manifestations of primary Sjögren's syndrome.
Scand J Rheum;1986;(suppl 61);161-165.
- 101. DELCAMBRE B., MALIAR P., LEONARDELLI J., SULMAN C., DEFRANCE D.**
Dépistage systématique du syndrome de Gougerot-Sjögren au cours de la polyarthrite rhumatoïde.
Rev Rhum;1977;44:675-683.
- 102. MOUTSOPOULOS HM., WEBBER BL., VLAGOPOULOS TP., CHUSED TM., DECKER JL.**
Differences in the clinical manifestations of sicca in the presence and absence of polyarthrite arthritis.
Am J Med;1979;66:733-736.
- 103. GRENNAN DM., FERGUSSON M., WILLIAMSON J., BUCHANAN W.**
Sjögren's syndrome in SLEN.
N.Z. Med J;1977;86:374-376.
- 104. SHEARN M.**
Sjögren's syndrome in association with scleroderma.
Ann Intern Med;1960;51:1352-1362.
- 105. CHUDWIN DS., DANIELS TE., WARA DW. et al.**
Spectrum in Sjögren's syndrome in children.
J. Ped; 1981;98:213-217.
- 106. KASSAN SS., THOMAS TL., MOUTSOPOULOS HM et al.**
Increased risk of lymphoma in sicca syndrome.
Ann Intern Med;1978;89:88-892.
- 107. VALENSINI G., PRIORI R., BAVOILLOT D. et al.**
Differential risk of Non-Hodgkin's lymphoma in Italian patients with primary Sjögren's syndrome.
J Rheumatol;1997;24:2376-2380.

- 108. MOUTSOPOULOS HM., CHUSED TM., MANN DL. et al.**
Sjögren's syndrome: current issues.
Ann Intren Med;1980;92:212-226.
- 109. MARIETTE X.**
Syndrome de Gougerot-Sjögren: risque de survenue d'un lymphome.
La Presse Med;1999;28(22):1214-1218.
- 110. CHOMETTE G., LAUDENBACH P., AURIOL M.**
L'apport de la biopsie des glandes salivaires accessoires dans le diagnostic des syndromes secs.
Stomatologie;1983;33(29):1509-1520.
- 111. DONATH K., PILLNER M. SEIFERT G.**
The influence on the ultrastructure of the parotid acinar cells.
Virchows Arch Pathol Anat;1974;364:15-33.
- 112. PRICE EJ., VENABLES PJW.**
The etiopathogenesis of Sjögren's syndrome.
Semin Arthritis Rheum;1995;25(2):117-133.
- 113. KONTTINEN YT., HUKKANEN M., KEMPPINEN P. et al.**
Peptide-containing nerves in labial salivary glands in Sjögren's syndrome.
Arthritis Rheum;1992;35:815-820.
- 114. KONTTINEN YT., SORSA T., HUKKANEN M., et al.**
Topology of innervation of labial salivary glands by protein gene product 9,5 synaptophysin immunoreactive nerves in patients with Sjögren's syndrome.
J Rheumatol;1992;19:30-37.
- 115. DANIELS TE.**
Salivary histopathologie in diagnosis of Sjögren's syndrome.
Scand J Rheumatol;1986;61:36-43(suppl)
- 116. FOX RI., BUMOL T., FANTOZZI R. et al.**
Expression of histocompatibility antigen HLA DR by salivary gland epithelial cells in Sjögren's syndrome.
Arthritis Rheum;1986;29:1105-1111.
- 117. MOUTSOPOULOS HM.**
Immunopathology of Sjögren's syndrome: more questions than answers.
Lupus;1993;2:209-211.

- 118. TAPINOS NI., PLIHRONIS M., TZIOUFAS AG., MOUTSOPOULOS HM.**
Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *RheumaDerm*; Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 1999:127-134.
- 119. SKOPOULI FN., FOX PC., GALANOPOULOU V., MOUTSOPOULOS HM. et al.**
T cell subpopulations in the labial minor salivary gland histopathologic lesion in Sjögren's syndrome.
J Rheumatol; 1991;18:210-214.
- 120. LANE HC, CALLIHAN TR., JAFFE ES., FAUCI AS., MOUTSOPOULOS HM.**
Presence of intracytoplasmique IgG in the lymphocytic infiltrate of the minor salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome.
Clin Exp Rheum; 1983;1:237-239.
- 121. FOX RI., KANG HI., ANDO D., ABRAMS J., PISA E.**
Cytokine mRNA expression in salivary biopsy of Sjögren's syndrome.
J Immunol; 1994;152:5532-5539.
- 122. KONTTINEN YT., PLATTS LAM., TUOMINEN S et al.**
Role of nitrite oxyde in Sjögren's syndrome.
Arthritis Rheum; 1997;40:875-883.
- 123. JANEWAY CA., BOTTOMLY K.**
Signals and sign for lymphocytes responses.
Cell; 1994;76:275-285.
- 124. CHAN EKL., TAN EM.**
Epitopic targets for autoantibodies in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome.
Curr Opinion Rheum; 1989;1:376-381.
- 125. PRUJIN JM.**
The La (SS-B) antigen.
In: Van Venrooij WJ, Maini RN, eds. *Manual of biological markers of disease*.
Kluwer Academic Publishers; 1994; B4; 2:1-14.

- 126. CASCIOLA -ROSEN L., ANHALT G., ROSEN A.**
Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes.
J Exp Med;1994;179:1317-1330.
- 127. TALAL N.**
Sjögren's syndrome: a model for understanding autoimmunity.
Academic Press Londres;1989;275p.
- 128. 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 from patient with Sjögren's syndrome.
Am J Med;1991;90:286-294.
- 129. SHATTLES WG., BROOKES SM., VENABLES PJ., CLARCK DA., MAINI RN.**
Expression of antigen reactive with a monoclonal antibody to HTLV-1 P19 in salivary glands in Sjögren's syndrome.
Clin Exp Immunol;1992;89:46-51.
- 130. MEYER O., CHABRAND-AHOND L., KHAN MF., RYCKEWAERT A.**
Recherche des anticorps anti antigènes solubles SSA, SSB et RNP dans 66 cas de Gougerot-Sjögren purs ou associés.
Rev Rhum;1982;49:421-425.
- 131. VENABLES PJ., SHATTLES W., PEASE CT., MAINI RN. et al.**
Anti-La(SSB): a diagnostic criterion for Sjögren's syndrome?
Clin Exp Rheum;1989;7:181-184.
- 132. KERTTULA TO., COLLIN P., POLVI A., MAKI M. et al.**
Distinct immunologic features of finnish Sjögren's syndrome patients with HLA allèles DRB1 0301, DQA1 0501, and DQB1 0201.
Arthritis Rheum;1996;39(10):1733-1739.
- 133. PEASE CT., SHATTLES W., CHARLES PJ., VENABLES PJW., MAINI RN.**
Clinical, serological and HLA phenotype subsets in Sjögren syndrome.
Clin Exp Rheum;1989;7:185-190.

- 134. ROITBERG-TAMBUR A., FRIEDMANN A., MOUTSOPOULOS M., BRAUTBAR C. et al.**
Molecular analysis of HLA Class II genes in primary Sjögren's syndrome.
Human Immunol;1993;36:235-242.
- 135. GUGGENBUHL P., JEAN S., JEGO P., PERTRIGER A., et al.**
Primary Sjögren's syndrome: role of the HLA-DRB1 0301-1501 heterozygotes.
J of Rheum;1998;25;5:900-905.
- 136. BRENNAN MT., FOX PC.**
Sex differences in primary Sjögren's syndrome.
J of Rheum;1999;26(11):2373-2376.
- 137. MOLINA R., PROVOST TT., ARNETT FC., et al.**
Primary Sjögren's syndrome in men: clinical, serologic and immunogenetic features.
Am J Med;1986;80:23-31.
- 138. STEINBERG A., MELEZ K., RAVECHE E., REEVES P.**
Approach to the study of the role of sex hormones in autoimmunity.
Arthritis Rheum;1979;22:1170-1176.
- 139. JUNGERS P., NAHOUL K., PELLISSIER C., DOUGADOS M.**
Low plasma androgens in women with active and quiescent SLE.
Arthritis Rheum;1982;25:454-457.
- 140. CUTULO M., BALLEARI E., GIUSTI M., INTRA E., ACCARDO S.**
Androgen replacement therapy in male patient with rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum;1991;34:1-5.
- 141. VAN VOLLENHOVEN R., ENGLEMAN E., MCGUIRE J.**
An open study of dehydroepiandrosterone in SLE.
Arthritis Rheum;1994;37:1305-1310.
- 142. WHALEY K., CHISOLM DM., WILLIAMSON J., BUCHANAN W. et al.**
Sjögren's syndrome in psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome.
Acta Rheum Scand;1971;17:105-114.
- 143. GUSIS SE., VILLA NG., MALDONADO COCCO JA., PALIONI J. et al.**
Sjögren's syndrome in seronegative spondylarthropathies: an unusual finding.
J of Rheum;1994;21;4:771-772.

- 144. GOLSTEIN MA., STEINFELD S.**
Spondylarthritis ankylosante et syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, nouvelle association: a propos de 2 cas.
Rev Rhum (Ed Fr);1998;65:478-480.
- 145. TREVES R., VERGNE P., BONNET C., BERTIN P.**
Association spondylarthritis ankylosante et syndrome de Gougerot-Sjögren (3 cas).
Rev Rhum (Ed Fr);1998;65;801:927-928.
- 146. BRANDT J., RUDWALEIT M., EGGENS U., BRAUN J. et al.**
Increased frequency of Sjögren's syndrome in patients with spondylarthropathy.
J of Rheum;1998;25;4:718-724.
- 147. LONGMAN LP., HIGHAM SM., RAI K., EDGAR WM., FIELD EA.**
Salivary gland hypofunction in elderly patients attending a xerostomia clinic.
Gerodontology;1995;12(2):67-72.
- 148. CANTAGREL A.**
Effets indésirables du méthotrexate: données récentes.
Rev Rhum (Ed Fr);1997;64 (10bis);168S-179S.
- 149. BOLOGNA C., VIU P., JORGENSEN C., SANY J.**
Study of 8 cases of cancer observed in 458 rheumatoid arthritis patients treated with Methotrexate.
Arthritis Rheum;1995;38:S314.
- 150. LOPEZ-LARREA C., SUJIRACHATO K., MEHRA NK., SETIEN F. et al.**
HLA B27 subtypes in asian patients with ankylosing spondylitis. Evidence for new association.
Tissue antigens;1995;45:169-176.
- 151. D'AMATO M., FIORILLO MT., CARCASSI C., SORRENTINO R. et al.**
Relevance of residue 116 of HLA B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis.
Eur J Rheumatol;1995;25:3199-3201.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	5
<u>A) PHYSIOPATHOLOGIE DES SPONDYLARTHROPATHIES</u>	7
I) DEFINITION	7
1) Performance des critères de spondylarthropathie	8
2) Utilité des critères de spondylarthropathie	9
II) HLA ET SPONDYLARTHROPATHIE	10
1) L'antigène HLA B 27: de la structure à la fonction	11
2) Rôle du B 27 dans les spondylarthropathies	12
3) Présentation du peptide par le HLA B 27 dans la spondylarthrite	13
4) Théories alternatives sur le rôle du B27 dans les spondylarthropathies	14
5) La reconnaissance des cellules T dans les spondylarthropathies	14
6) Rôle potentiel de chaîne lourde libre HLA B27 dans la spondylarthrite	15

**III) PATHOGENIE DES SPONDYLARTHRISES: PERSISTANCE
D'UN ANTIGENE BACTERIEN, AUTO-IMMUNITE, OU LES
DEUX** 16

1) Relation entre complexe majeur d'histocompatibilité de
classe I, l'antigène bactérien, et les cellules T 16

2) Les antigènes immuno-dominants 18

3) Persistence de l'antigène bactérien: la protéine seule ou la
bactérie vivante? 18

4) Auto-immunité dans les spondylarthropathies 19

IV) TUBE DIGESTIF ET SPONDYLARTHROPATHIES 22

1) Evaluation de la perméabilité intestinale 24

2) Modèles animaux 25

3) Modèles physiopathologiques 25

4) Etude du système IgA 26

5) Re-circulation de cellules T mémoires spécifiques de
l'antigène 28

6) Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II: son
expression par les cellules épithéliales de l'iléon dans les
spondylarthropathies séronégatives 32

B) SPONDYLARTHROPATHIES CHEZ LA FEMME 35

**I) SOUS ESTIMATION DE LA SPONDYLARTHRITE CHEZ LA
FEMME** 35

II) L'EXPRESSION CLINIQUE DE LA SPONDYLARTHRITE CHEZ LA FEMME	35
III) ETUDE RADIOGRAPHIQUE	36
IV) LES MANIFESTATIONS EXTRA-ARTICULAIRES	36
<u>C) ROLE DES HORMONES SEXUELLES</u>	37
<u>D) LE SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN</u>	40
I) INTRODUCTION	40
II) HISTORIQUE	40
III) EPIDEMIOLOGIE	41
IV) CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE	41
V) LES CRITERES DE DIAGNOSTIC	42
VI) SYMPTOMATOLOGIE	45
1) Manifestations glandulaires	45
a) L'histologie des glandes salivaires	49
b) Place de la BGSA	52
c) Positivité d'une BGSA sans support clinique	53
2) Signes systémiques	54

VII) ASSOCIATION AVEC LES MALADIES SYSTEMIQUES	57
1) Polyarthrite rhumatoïde	57
2) Lupus érythémateux disséminé	58
3) Sclérodermie	58
4) Autres	58
VIII) FORMES CLINIQUES	59
1) Gougerot-Sjögren de l'enfant	59
2) Gougerot-Sjögren et lymphopathie	59
IX) DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	60
X) PHYSIOPATHOLOGIE	61
1) Atteinte de la fonction glandulaire	61
2) Inflammation de la glande	62
3) Antigène de classe II et molécules d'adhésion	62
4) La lésion immunopathologique	63
a) Les cytokines	64
b) Fonctions et rôles des cellules épithéliales	65
c) Mécanisme de reconnaissance de l'auto-antigène	66
5) Gougerot-Sjögren et virus	68

XI) SIGNES BIOLOGIQUES	71
1) Les auto-anticorps antinucléaires	72
2) Immunogénétique	73
XII) SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN ET HORMONES SEXUELLES	75
REVUE DE LA LITTERATURE	76
PATIENTS, MATERIELS, ET METHODE	77
<u>A) LES PATIENTS</u>	78
<u>B) MATERIEL ET METHODE</u>	79
I) ETUDE PROSPECTIVE: PREMIERE PARTIE DE L'ETUDE	79
1) Critères cliniques	79
2) Critères paracliniques	79
3) Critères iconographiques	80
4) Critères biologiques	80
II) ETUDE RETROSPECTIVE: DEUXIEME PARTIE DE L'ETUDE	81
<u>C) RESULTATS</u>	83
I) ETUDE PROSPECTIVE	83
II) ETUDE RETROSPECTIVE	85

1) Etude de la population globale	85
2) Caractéristiques des 44 patients atteints de Gougerot-Sjögren	86
<u>D) DISCUSSION</u>	89
I) ETUDE PROSPECTIVE	89
II) ETUDE RETROSPECTIVE	94
CONCLUSION	96
BIBLIOGRAPHIE	99
TABLE DES MATIERES	117

ANNEXES

403
SPONDYLAR-
THROPATHIES
674
TEMOINS

**CRITERES DE CLASSIFICATION PROPOSES PAR
L'EUROPEAN SPONDYLARTHROPATHY GROUP
(1991) [8]**

*Nombre
de critères
nécessaires :*

1

**CRITÈRE
MAJEUR**

+

1
**CRITÈRE
MINEUR**

CRITERES MAJEURS :

1. Douleurs rachidiennes inflammatoires.
2. Synovites asymétriques ou prédominantes aux membres inférieurs.

CRITERES MINEURS :

1. Antécédents familiaux de spondylarthropathie
2. Psoriasis
3. Maladie inflammatoire intestinale
4. Urétrite
5. Diarrhée aiguë
6. Douleurs fessières à bascule
7. Enthésopathie
8. Sacro-Iliite radiologique

sensibilité :*
87%

spécificité :
87%

*critères
validés*

* NB : dans les maladies évoluant depuis moins d'un an la sensibilité chute à 67,9 % et la spécificité passe à 92,8 %.

ANNEXE III

[REDACTED]						
Type	ETUDES Nom	CRITERES	PERFORMANCES			
			Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)
cas-témoin	ESSG	ESSG	86,7	87,0	/	/
		AMOR	84,8	89,9	/	/
cas-témoin	Esquimaux de l'Alaska	ESSG	83,0	85,0	/	/
		AMOR	/	/	/	/
transversale	Multicentrique française chez des adultes	ESSG	86,1	96,4	60,3	99,2
		AMOR	91,9	97,8	73,1	99,5
transversale	Multicentrique européenne chez des enfants	ESSG	78,7	92,2	58,8	96,8
		AMOR	73,5	97,6	81,2	96,3

Performances des critères de spondylarthropathie.

SYNDROME DE SJÖGREN

Goujerot-Sjögren

Nombre
de critères
nécessaires :

CRITERES DE CLASSIFICATION PROPOSES PAR LA COMMUNAUTE EUROPEENNE (1993)

DIAGNOSTIC
PROBABLE
3
CRITERES

1. Symptômes oculaires : Réponse positive à au moins une des 3 questions suivantes :

- Avez-vous eu les yeux secs de façon quotidienne gênante et persistante depuis plus de 3 mois ?
- Avez-vous la sensation récidivante d'avoir du sable ou du gravier dans les yeux ?
- Utilisez-vous des larmes artificielles plus de 3 fois par jour ?

2. Symptômes buccaux : Réponse positive à au moins une des 3 questions suivantes :

- Avez-vous eu quotidiennement une sensation de bouche sèche depuis plus de 3 mois ?
- Avez-vous eu à l'âge adulte un gonflement des glandes salivaires persistant ou récidivant ?
- Utilisez-vous souvent des liquides pour vous aider à avaler les aliments solides ?

DIAGNOSTIC
CERTAIN DE
SJÖGREN
PRIMITIF*
4
CRITÈRES

3. Signes oculaires : Atteinte oculaire objective et évidente définie par un résultat positif à au moins un des deux tests suivants :

- Test de Schirmer (≤ 5 mm en 5 mn)
- Score de rose Bengale ≥ 4

4. Données histopathologiques : Score focal ≥ 1 à la biopsie des glandes salivaires accessoires. Un foyer est défini par l'agglomération d'au moins 50 cellules mononucléées.

Le score focal est défini par le nombre de foyers sur 4 mm² de tissu glandulaire.

DIAGNOSTIC
PROBABLE DE
SJÖGREN
SECONDAIRE
CRITÈRE
1 OU 2

5. Atteinte des glandes salivaires : Atteinte objective et évidente des glandes salivaires définie par au moins un test positif parmi les 3 tests suivants :

- Scintigraphie salivaire
- Sialographie
- Débit salivaire sans stimulation $\leq 1,5$ ml en 15 mn

6. Autoanticorps : Présence d'au moins un type des anticorps sériques suivants :

- Anti-SSA ou SSB
- Anticorps antinucléaires
- Facteur rhumatoïde

2
DES CRITÈRES
3, 4 OU 5

CRITERES D'EXCLUSION :

Lymphome préexistant

SIDA

Sarcoïdose

Réaction du greffon contre l'hôte (GVH).

*ten ne tenant compte que des SSA et SSB dans le groupe (1)

ANNEXE V

Critères du syndrome de Gougerot-Sjögren : critères de Fox ou de San Diego

1°) Kératoconjonctivite sèche

- test de Schirmer < 9 mm en 5 minutes
- coloration positive au Rose Bengale ou à la fluorescéine.

2°) Xérostomie

- xérostomie symptomatique
- diminution du flux salivaire spontané et après stimulation

3°) Infiltrat lymphocytaire extensif sur la biopsie des glandes salivaires accessoires : focus score > 2 soit 2 infiltrats nodulaires pour 4 mm²

4°) Anomalies biologiques témoignant d'une affection systémique auto-immune :

- présence de facteur rhumatoïde (> 1/160°) ou
- présence d'anticorps anti-nucléaires (> 1/160°) ou
- présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB

4 critères = syndrome de Gougerot-Sjögren défini ; 3 critères = syndrome de Gougerot-Sjögren probable.
Exclusion : lymphome pré-existant, maladie greffon contre l'hôte, immunodépression acquise, sarcoidose.

Critères du syndrome de Gougerot-Sjögren : critères de Copenhague

1°) Critères de xérophtalmie

- test de Schirmer < 10 mm en 5 minutes
- Break up time < 10 sec
- score de van Bijsterveld > 4 sur échelle 0 à 9

2°) Critères de xérostomie

- Sialométrie sans stimulation : < 1,5 ml sécrétés en 15 minutes
- Sialadénite sur la biopsie des GSA : focus score égal ou supérieur à 1
- Scintigraphie des glandes salivaires : diminution de la fixation ou de la sécrétion spontanée ou provoquée.

Pour chaque organe, 2 tests sur 3 doivent être anormaux. Xérostomie plus xérophtalmie = syndrome de Gougerot-Sjögren, primitif s'il n'existe pas de connectivite répondant à des critères reconnus.

nombre
points
essais :

CRITERES DE CLASSIFICATION PROPOSES PAR AMOR (1989)

A. SIGNES CLINIQUES OU HISTOIRE CLINIQUE : Coefficients

- | | |
|--|---|
| 1. Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale. | 1 |
| 2. Oligoarthrite asymétrique. | 2 |
| 3. Douleurs fessières uni ou bilatérales. | 1 |
| douleurs fessières à bascule. | 2 |
| 4. Doigt ou orteil en saucisse. | 2 |
| 5. Talalgie ou autre enthésopathie. | 2 |
| 6. Iritis. | 2 |
| 7. Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début de l'arthrite. | 1 |
| 8. Diarrhée moins d'un mois avant une arthrite. | 1 |
| 9. Présence ou antécédent de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entérocolopathie chronique. | 2 |

6
points

B. SIGNES RADIOLOGIQUES :

- | | |
|--|---|
| Sacro-Ilite radiologique \geq stade 2 si bilatérale. | |
| \geq stade 3 si uni-unilatérale. | 3 |

C. TERRAIN GÉNÉTIQUE :

- | | |
|--|---|
| présence de l'antigène HLA B27 ou antécédents familiaux de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocolopathie chronique. | 2 |
|--|---|

bilité :

D. SENSIBILITÉ AU TRAITEMENT :

- | | |
|---|---|
| Amélioration en 48 heures des douleurs par AINS et/ou rechute rapide (48h) des douleurs à leur arrêt. | 2 |
|---|---|

ficité :
%

es
és

NB : Ces critères sont différents des critères européens, ils sont basés sur 12 variables. L'absence de critères hiérarchiques peut permettre d'évoquer le diagnostic de spondylarthropathie devant un patient se présentant avec une uréite par exemple.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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 dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

TITRE : " Association Spondylarthropathies- Syndrome de Gougerot-Sjögren. Une étude rétrospective de 62 cas."

AUTEUR: Claire SCOTTO di FAZANO

RESUME

Objectif : Déterminer la prévalence du syndrome de GS chez des patients atteints de SPD.

Méthode : Les patients atteints de SPD (n = 62) qui avaient une lombalgie inflammatoire et/ou des arthrites périphériques étaient répertoriés en plusieurs groupes (SPA, Rhumatisme Psoriasique, SPD associées aux entérocolopathies) selon des critères établis.

La recherche d'un syndrome sec clinique dans le groupe des SPD et des témoins (n = 102), était basé sur un questionnaire.

Les SPD avec un syndrome sec clinique et/ou facteurs anti nucléaires (FAN) ont eu une biopsie des glandes salivaires accessoires. Chez les SPD ont été étudiés les groupes HLA B27, HLA DR,DQ, les Ac anti ENA, les sérologies virales CMV, EBV, hep B, C, VIH.

Résultats : Chez 17/ 62 patients atteints de SPD (11 SPD, 5 SPA, 1 Rhum Pso, 16 femmes, 1 homme), le GS est diagnostiqué selon les critères européens (27,4 %).

Sur les 62 patients, 12 ont des FAN positifs (19,3 %), parmi lesquels 5 GS. Les FAN sont positifs chez 8/17 patients atteints de GS (47%).

Sur les 62 patients, 20 ont un syndrome sec clinique (32,2 %), comparé à 2,9% des témoins (3/102). HLA B27 est positif chez 12/17 (70,5 %). Les premiers résultats de l'étude du HLA DR et DQ semblent montrer une prépondérance du groupe HLA DR 4 et DQ 3 dans l'association.

Conclusion : La prévalence du syndrome de GS est de 27,4% dans le groupe des associations, donc supérieure à celle trouvée chez les témoins. L'association ne serait donc pas fortuite et l'étude du HLA de classe II montre un probable terrain génétique favorisant.

MOTS-CLES

Spondylarthropathies
Syndrome de Gougerot-Sjögren

JURY

Monsieur le Professeur TREVES
Madame le Professeur VIDAL
Monsieur le Professeur BERTIN
Monsieur le Professeur SALLES
Monsieur le Professeur LABROUSSE
Madame le Docteur BONNET

Président
Juge
Juge
Juge
Juge
Membre invité