

Biopsie des glandes salivaires labiales dans le syndrome de Gougerot-Sjögren

Etude clinico-pathologique, histoenzymologique et ultrastructurale

G. Chomette¹, M. Auriol¹, N. Van Cat², H. Szpirglas³,
P. Tranbaloc¹ et J.M. Vaillant³

¹ Département d'Anatomie Pathologique (Pr. G. Chomette), Hôpital de la Pitié,
83 Boulevard de l'Hôpital, F-75013 Paris, France

² Chef du Département de Stomatologie de l'Hôpital Bach-Mai Hanoï, Assistant étranger
à l'Institut de Stomatologie de la Salpêtrière, Paris, France

³ Institut de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale, Hôpital de la Salpêtrière,
43, Boulevard de l'Hôpital, F-75013 Paris, France (Directeur Pr. J.M. Vaillant)

Labial Salivary Gland Biopsy in Gougerot-Sjögren's Syndrome: A Clinico-Pathological, Histoenzymological and Ultrastructural Study

Summary. 119 cases of Sjögren's syndrome are described. Clinically, the female sex predominates (83% of cases); the average age is 56 years. Isolated sicca syndrome is noted in 31% of cases; it is more often associated with rheumatoid polyarthritis (64%) or with another collagen disease (5%). In addition, in 5 patients, we have found a malignant lymphoproliferative disease in an accessory or a main salivary gland (4 non-Hodgkin malignant lymphomas, 1 chronic lymphoid leukaemia). In all cases, a biopsy from accessory labial glands or from a main salivary gland, corroborates the diagnosis.

Histologically, epi-myoepithelial islets are always lacking in accessory glands. We classified labial gland injuries in three groups based on striated duct distention: first, some tubular ectasia with interstitial lymphoid cells; second, much ectasia associated with many lymphoid cells and the beginning of pericanalicular sclerosis; third, intensive ectasia, scarce lymphocytes, severe peri-and intralobular sclerosis and extensive destruction of acini. This grading is positively correlated with that of parotid biopsies and also with abnormalities on numerous parotid sialographic radiograms performed simultaneously.

The histoenzymological study demonstrates decreased activity of oxydative enzymes in striated duct epithelia and of ATPases in myoepithelial cells. The ultrastructural study confirms these findings. Even at an early stage of the disease, tubular alterations are observed: epithelial cell degeneration (vacuolated mitochondria, loss of cytoplasmic lateral membrane foldings) and myoepithelial cell damage (in particular disappearance of myofilaments). These findings explain tubular ectasia by the loss of contractile function. Simultaneously, intensive regeneration from the intercalated ducts by young "totipotent" cells, sometimes differentiating into epidermoid, secretory or

Offprint requests to: Prof. G. Chomette

myoepithelial cells, are observed. Lesions in acinar cells are less marked: conglomeration of secretory granules, some autophagosomes and rarely true necrosis. In the interstitial tissue, amongst lymphocytes, plasmocytes and mastocytes, numerous myoepithelial cells are present: young pseudo-fibroblastic cells with poor ergastoplasm and some myoid organelles (a few myofilaments, dark zones and endocytosis vacuoles on cell membrane; degenerated myoepithelial cells whose scanty dark cytoplasm is filled with lipid droplets).

Thus, by analogy with the myoepithelial islets observed in parotid biopsies, the myoepithelial cell damage seems to have a specific signification in Sjögren's disease. Regeneration from the intercalated ducts fails to repair these cells and to restore their physiological contractile function. Furthermore, this leads to extratubular migration of young myoid cells which are responsible for progressive accumulation in the interstitial tissue of membranoid material and later collagen sclerosis.

Key words: Labial salivary gland biopsy – Gougerot-Sjögren's syndrome – Clinico-pathology – Histoenzymology – Electron microscopy

Introduction

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (GS), maladie autoimmune, se définit dans sa forme complète par l'association d'un syndrome sec (reflet d'une atteinte des glandes lacrymales et salivaires) à une polyarthrite rhumatoïde ou plus rarement à une autre collagénose. Parmi les moyens diagnostiques utilisés pour authentifier ce syndrome, la biopsie des glandes salivaires occupe une place essentielle.

Les investigations ont porté tout d'abord sur les glandes principales (parotide surtout). Ainsi ont pu être décrits des îlots épi-myoépithéliaux caractéristiques (Morgan et Castleman 1953; Bloch et al. 1965), dont les études en microscopie électronique se sont efforcées de préciser la genèse (Yarington et Zagibe 1969; Boquist et al. 1970; Kitamura et al. 1970; Donath et Seifert 1972; Pirsig et Donath 1972; Kahn 1979). A ces biopsies difficiles à pratiquer et non dénuées de risques se sont substitués peu à peu les prélèvements de glandes salivaires accessoires. Les lésions y réalisent l'aspect d'une sialadénite lymphocytaire focale dont Chisholm et Mason (1968) définirent les premiers les critères de fiabilité. De multiples travaux ultérieurs (Eisenbud et al. 1973; Greesan et al. 1974; Tarpley et al. 1974; Daniels et al. 1975; Delcambre et al. 1977) ont souligné l'intérêt diagnostique de ces documents, mais aussi les difficultés fréquentes de leur interprétation.

Dans le but d'en mieux préciser la spécificité, nous nous sommes proposés d'analyser ces sialadénites dans un recrutement important et, parallèlement, d'élucider grâce à une étude histoenzymologique et ultrastructurale le mécanisme de quelques unes des altérations observées.

Matériel et méthodes

Parmi les 315 biopsies de glandes salivaires pratiquées à l'Institut de Stomatologie de l'Hôpital de la Salpêtrière pendant une période de 15 ans (1965–1980), 119, confirmant le diagnostic de syndrome de Sjögren, ont été analysées dans ce travail.

La plupart portent sur les glandes salivaires accessoires labiales (107 cas) ou jugale (1 cas). Une minorité provient de glandes principales: parotide 8 cas; sous-maxillaire 2 cas; sublinguale 1 cas.

Parallèlement, l'analyse des observations a permis de préciser, pour chaque cas, les caractéristiques cliniques et biologiques de la maladie: intensité du syndrome sec par les tests appropriés, altérations sialographiques, durée d'évolution jugée par rapport à la date d'apparition du premier symptôme, association à une collagénose et à d'éventuelles modifications immunologiques.

L'étude histologique a porté, dans chaque cas, sur au moins 3 glandes salivaires accessoires. Celles-ci ont été examinées par coupes multiples et grâce aux colorations suivantes: hématine-éosine, bleu Alcian, et PAS pour la caractérisation des mucines, trichrome de Masson, argentation de Vilder et orceïne de Weigert pour l'analyse des substances conjonctives, Bleu de Toluidine enfin pour la détection des mastocytes.

Une étude histoenzymologique, effectuée dans 10 cas comparativement à 2 témoins, après immersion dans l'azote liquide et coupe à congélation, s'est attachée à la mise en évidence des activités suivantes (Pearse 1972):

- dehydrogénases du métabolisme oxydatif: cycle de Krebs (SD, MD, ICD), Bohbd, de la voie des pentoses (G6 PD, 6 GPD 7), lacticodehydrogénase.
- phosphatases acides et alcalines
- estérases non spécifiques (méthode au Naphtol AS)
- ATPases à pH 8,5 et 9,4 (méthode aux sels de Calcium).

L'étude en microscopie électronique a été pratiquée dans 10 cas et comparativement dans 3 localisations parotidiennes de la maladie. 2 prélèvements de glandes salivaires labiales saines nous ont servi de témoins. Après fixation dans la glutaraldehyde et post-fixation osmienne, inclusion dans l'Epon, et coupes à l'ultramicrotome LKB, les coupes ultrafines, contrastées par l'acétate d'Uranyle Plomb ont été examinées au microscope électronique Hitachi H 300.

Résultats

I. Etude clinique

Parmi les 119 cas étudiés, la majorité (99 cas), soit 83% concerne des sujets de sexe féminin. L'âge moyen de notre recrutement est de 56 ans, avec des âges extrêmes de 22 et 85 ans.

Le délai d'apparition du syndrome sec avant la biopsie est, en moyenne, de 2 ans et 8 mois. Isolé dans 31% des cas seulement, il est associé dans les autres à une maladie du collagène:

- polyarthrite rhumatoïde certaine, authentifiée par la clinique et la biologie (24% des cas) ou probable (manifestations rhumatismales frustes sans critères biologiques certains – 40% des cas –).
- autre collagénose (5% des cas), à type de sclérodermie, periaortérite noueuse, cirrhose biliaire primitive, polymyosite.

Par ailleurs, la biopsie révèle 5 fois, dans ces glandes salivaires ou dans une glande principale voisine, un syndrome lymphoprolifératif malin: lymphomes immunoblastiques sublingual et sous-maxillaire (2 cas), lymphome lymphocytique jugal (1 cas) lymphome immunocytique (1 cas), leucémie lymphoïde chronique à localisation parotidienne (1 cas). Notons que, dans ces observations, le syndrome sec était presque toujours isolé, sans collagénose associée (1 seul cas s'accompagnait d'une polyarthrite rhumatoïde).

II. Etude histologique

Dans tous nos documents, nous pouvions mettre en évidence les modifications dont l'association est, en principe, caractéristique de la maladie:

- infiltrats lymphocytaires, diffus ou groupés en nodules pourvus parfois d'un centre clair
- canaux intra-lobulaires ectasiques et souvent tortueux, dont les sections sous plusieurs incidences apparaissent groupées en bouquets; ceux-ci sont pourvus d'un épithelium parfois stratifié, plus souvent aplati et même endothéliforme.
- sclérose collagène, péricanalaire ou diffuse et se substituant alors aux lobules acineux. Celle-ci est plus ou moins abondamment peuplée de cellules fusiformes à noyau fortement chromophile, de lymphocytes et de mastocytes.
- les nodules épi-myoépithéliaux, visibles dans les biopsies paratidiennes, sont toujours absents dans ces documents provenant de glandes salivaires accessoires.

L'importance variable de ces altérations, leur mode de groupement et surtout le degré de destruction fibreuse des glandes nous ont permis de classer tous ces cas selon les grades suivants :

- degré I (42% des cas) caractérisé par un infiltrat lymphocytaire discret mais aussi par quelques dilatations de canaux intra-lobulaires soulignés par un étui fibreux (Fig. 1)
- degré II (37% des cas), où les infiltrats lymphocytaires sont apparents, clairsemés ou massifs et les ectasies canalaires toujours nombreuses (Fig. 2). Les manchons scléreux pericanalaires tendent à diffuser et à détruire de place en place les acini.
- degré III (21% des cas) où ne subsistent au sein d'un tissu fibreux peu cellulaire (rares lymphocytes et mastocytes) que des canaux dilatés et de rares lobules sécréteurs (fig. 3).

Figs. 1-8. Histologie. Histoenzymologie

Fig. 1. Gl. salivaire accessoire labiale. G.S. degré I: ectasie débutante des canaux avec infiltrat lymphocytaire péricanalaire diffus modéré. Hématéine-éosine. G × 250

Fig. 2. Gl. salivaire accessoire labiale. G.S. degré II: nombreuses ectasies canalaires; infiltration lymphocytaire massive. Hématéine-éosine. G × 250

Fig. 3. Gl. salivaire accessoire labiale. G.S. degré III: nombreuses ectasies canalaires avec bordure épithéliale aplatie; sclérose péri et intralobulaire avec disparition d'un grand nombre d'acini. Hématéine éosine G × 100

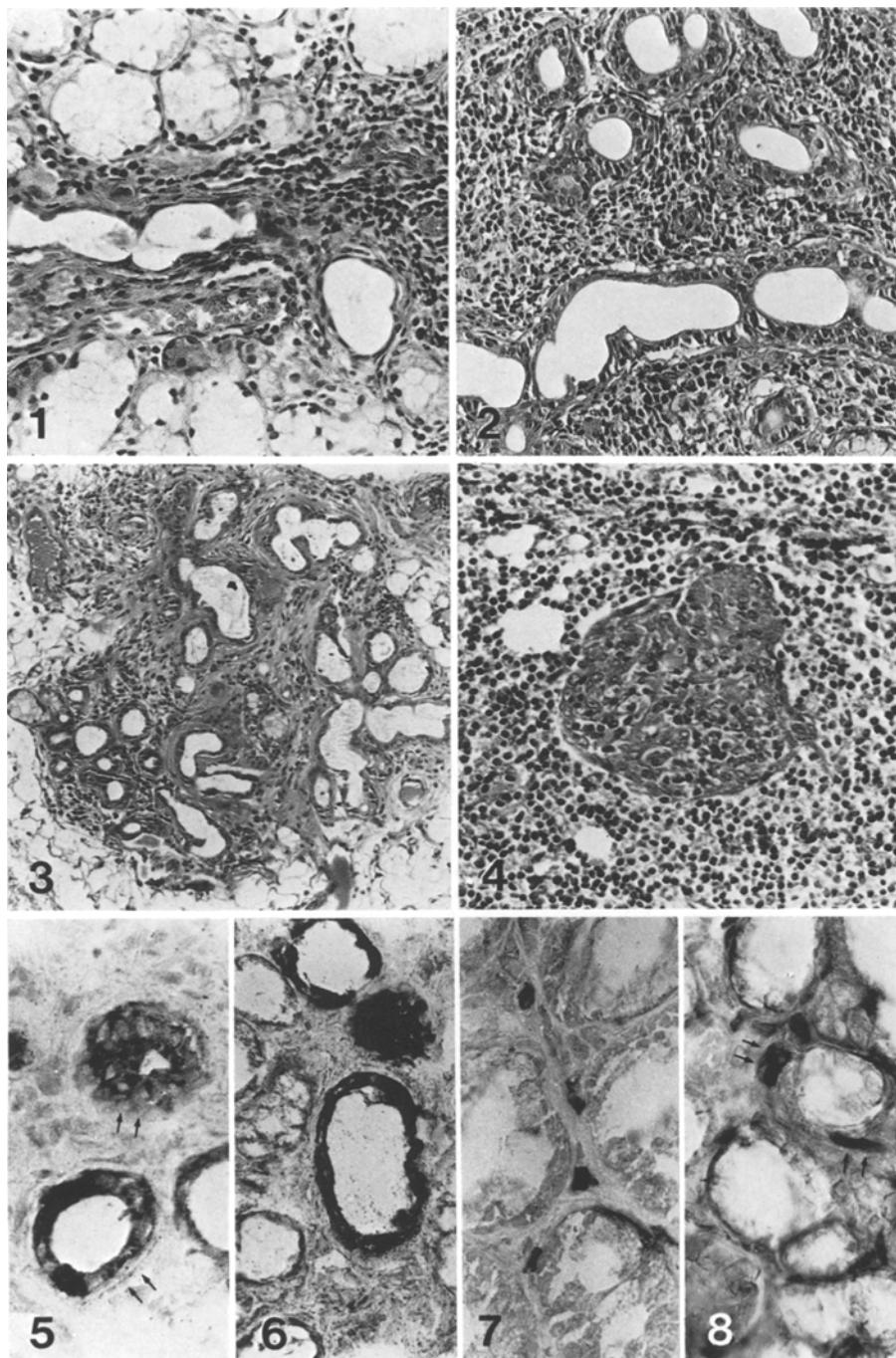
Fig. 4. Biopsie parotidienne. G.S. degré II: îlot épi-myoépithélial avec infiltration lymphocytaire périphérique massive. Hématéine-éosine. G × 250

Fig. 5. Gl. salivaire accessoire. G.S. Lacticodehydrogénase: diminution parcellaire de l'activité enzymatique sur l'épithélium des canaux striés (↗). G × 250

Fig. 6. Gl. salivaire accessoire témoin. Lacticodehydrogénase: activité intense sur les canaux striés; activité plus faible sur les acini. G × 250

Fig. 7. Gl. salivaire accessoire. G.S. ATPase: pas d'activité enzymatique sur les cellules myoépithéliales periacineuses; activité très positive sur les vaisseaux. G × 250

Fig. 8. Gl. salivaire accessoire témoin. ATPase: forte activité enzymatique sur les cellules myoépithéliales periacineuses (↗) et les vaisseaux. G × 250



L'intérêt de ce gradient réside dans une *corrélation positive avec la durée de la maladie*: les lésions de grade III correspondant plus volontiers aux syndromes de G S de longue évolution, celles de grade I à ceux d'apparition récente. Pourtant, dans 30% des cas, malgré la longue durée de la maladie (3 à 5 ans), les lésions histologiques restaient discrètes; ces observations concernaient toujours des sujets atteints d'une polyarthrite rhumatoïde et de désordres immunologiques importants.

Par ailleurs, dans les rares cas où une double biopsie a pu être réalisée, l'utilisation de ce même gradient aux fins d'une *comparaison des lésions avec celles de la parotide* démontre dans les deux types de glande une réelle *concordance lésionnelle*:

- chez les sujets du grade II (3 cas), mêmes infiltrats lymphocytaires prédominants et mêmes ectasies (bien que moins apparentes dans la parotide)
- chez les sujets de grade III (2 cas), même sclérose prédominante et même destruction des dispositifs glandulaires.

Cette similitude entre les lésions histologiques des deux types de glandes (mise à part la présence dans les glandes principales d'îlots epi-myoépithéliaux particuliers – fig. 4) nous a incités dans un souci de confrontation sur un plus grand nombre de cas, à *comparer les images radiologiques obtenues par sialographie parotidienne* et, chez les mêmes sujets, les *documents biopsiques* provenant de *glandes salivaires accessoires*. La *corrélation* s'est avérée également *positive*: les images sialographiques les moins perturbées (opacités ponctuées) correspondent, en effet, aux degrés les plus faibles de notre gradient histologique; à l'inverse, les anomalies sialographiques les plus sévères vont de pair avec les formes les plus évoluées des sialadénites labiales.

III. Etude histoenzymologique

Elle met en évidence des anomalies enzymatiques significatives dans les canaux et plus accessoirement les acini:

Fig. 9-13. Microscopie électronique

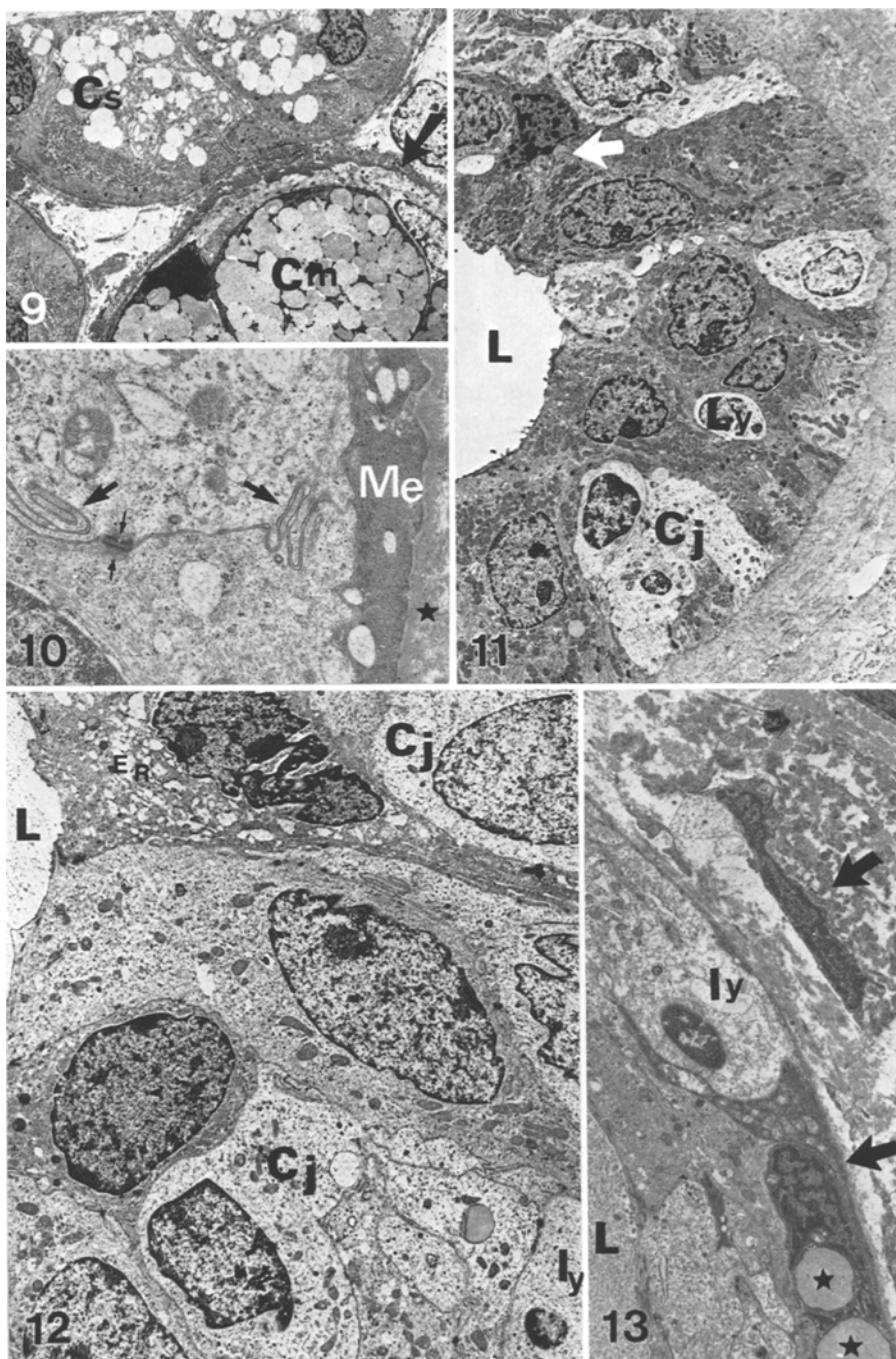
Fig. 9. Gl. salivaire accessoire témoin. Acini normaux: cellules mucosécrétantes (*Cm*); cellule séreuse (*Cs*) à ergastoplasme abondant; cellule myoépithéliale périacineuse (→). G × 3000

Fig. 10. Gl. salivaire accessoire témoin. Canal strié normal: cellules épithéliales unies par un desmosome (→↔); membrane cytoplasmique latérale indentée (→); cellule myoépithéliale (*Me*) sombre périphérique; membrane basale épaisse (*). G × 21 000

Fig. 11. Gl. salivaire accessoire G.S. Canal strié altéré: lumière (*L*); cellules épithéliales sombres; cellule épithéliale dégénérée (⇒); cellules claires jeunes régénérées (*Cj*); lymphocyte intra-épithélial (*Ly*). G × 2500

Fig. 12. Gl. salivaire accessoire G.S. Canal strié altéré: lumière (*L*) avec disparition des microvillosités apicales; cellule épithéliale altérée avec ergastoplasme dilaté (*Er*); cellules jeunes régénérées (*Cj*); lymphocyte intra-épithélial (*Ly*). G × 6000

Fig. 13. Gl. salivaire accessoire G.S. Canal strié dilaté: lumière (*L*); cellules épithéliales aplatis, claires et sombres; cellules myo-épithéliales pericanalaire et interstitielle (→) avec inclusions lipidiques (*) dans la cellule pericanalaire. G × 6000



- réduction irrégulière, dans les tubes striés et les canaux excréteurs, (fig. 5) des activités oxydatives normalement très importantes dans ces tubes (fig. 6).
- diminution des activités phosphatase acide et estérases dans les acini, parallèlement à celle des sécrétions de mucines appréciées par les méthodes histochimiques classiques (PAS, bleu Alcian).
- affaiblissement ou suppression de l'activité ATPasique dans les cellules myo-épithéliales acino-canalaires (fig. 7), par rapport aux témoins (fig. 8).

Dans le tissu interstitiel, les cellules attestent d'activités enzymatiques normales (oxadatives et hydrolasiques). Il n'y est pas démontré d'activité ATPasique.

IV. Etude ultrastructurale

Après un rappel de l'ultrastructure normale constatée chez les témoins, nous analyserons les conséquences du syndrome de G S dans les glandes salivaires accessoires labiales, puis à titre de comparaison, dans les glandes salivaires principales.

A quelques nuances près, les glandes salivaires accessoires possèdent une structure proche de celle des glandes principales. Les cellules acineuses chargées de grains sécrétoires clairs et pourvues d'un ergastoplasme abondant, déversent leur sécrétion vers les canalicules central et intercellulaires (fig. 9). Les cellules myoépithéliales, interposées entre les cellules épithéliales et une membrane basale épaisse (200 à 300 nm), sont toujours bien visibles le long des acini, des pièces intercalaires et même des canalicules striés. Allongées et sombres, elles contiennent à la périphérie de leur cytoplasme des trousseaux de myofilaments pourvus de zones d'ancre. Toutefois, en contraste avec les glandes principales, les cellules épithéliales des *canaux striés* sont pauvres en mitochondries et les indentations basales de leur membrane plasmique sont remplacées par des interdigitations latérales (fig. 10). Les *pièces intercalaires*, de petites dimensions, sont en

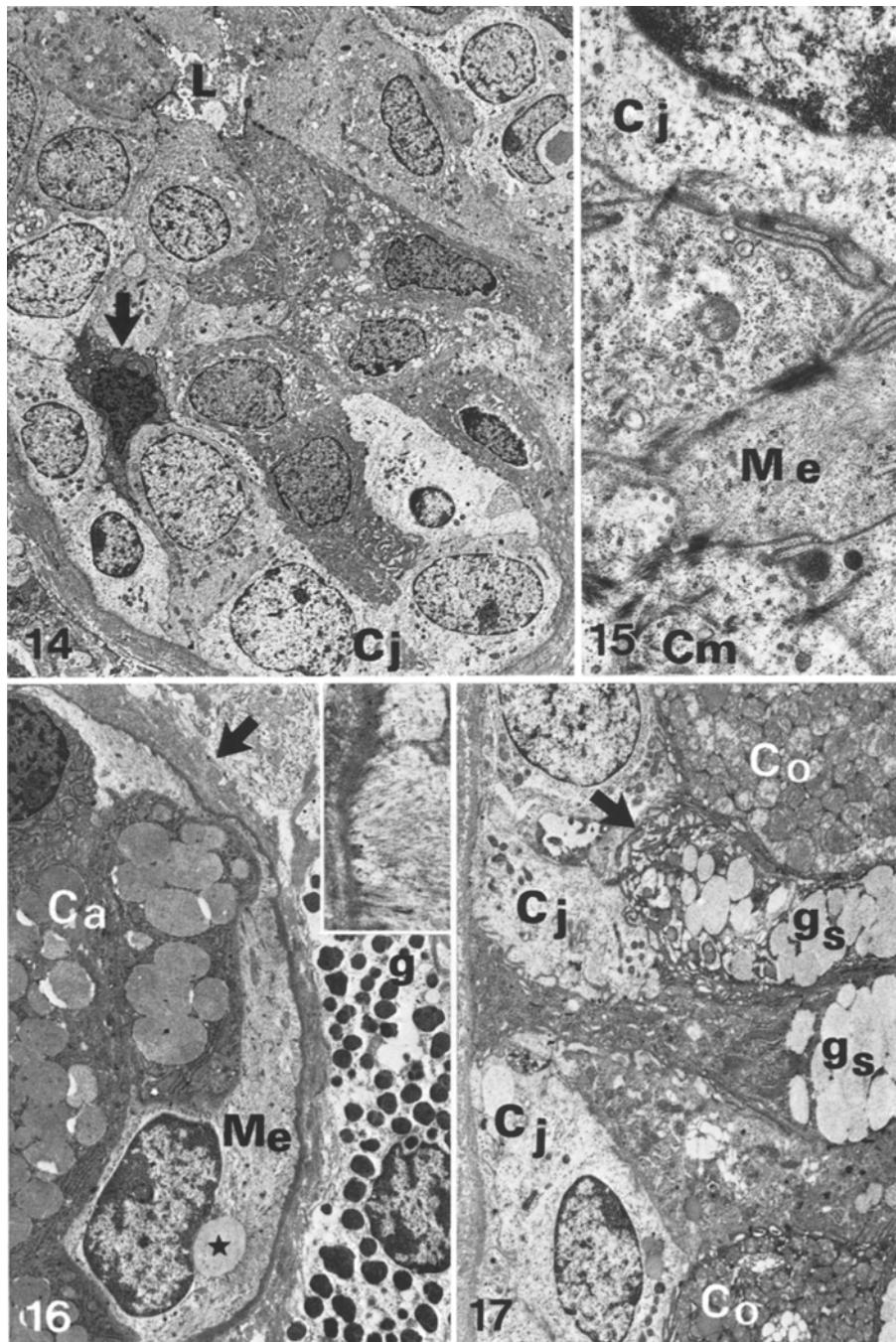
Figs. 14–17. Microscopie électronique

Fig. 14. Gl. salivaire accessoire G.S. Pièce intercalaire altérée : épithélium épaisse avec cellules sombres et cellules claires régénérées (*Cj*); cellule épithéliale nécrosée (→); lumière canalaire étroite (*L*). G × 3000

Fig. 15. Gl. salivaire accessoire G.S. Pièce intercalaire : cellule jeune en régénération à cytoplasme clair, riche en ribosomes (*Cj*); cellule à microfilaments (différenciation musculaire) (*Me*); cellule à différenciation malpighienne (tonofilaments) (*Cm*). G × 21 000

Fig. 16. Gl. salivaire accessoire G.S. Cellule acineuse (*Ca*) avec grains de sécrétion; cellule myoépithéliale clarifiée (*Me*) avec une inclusion lipidique (*); membrane basale periacineuse (→); mastocyte interstitiel avec grains de sécrétion (*g*). G × 6000 *Encart* : Gl. salivaire accessoire G.S. Cellule myoépithéliale altérée : cytoplasme clarifié; microfilaments rares et implantés perpendiculairement à la membrane basale. G × 90 000

Fig. 17. Gl. salivaire accessoire G.S. Aculus : cellule épithéliale altérée (→) avec ergastoplasme dilaté et grains de sécrétion confluentes (*gs*); cellules jeunes régénérées (*Cj*); cellules oncocytaires (*Co*) avec nombreuses mitochondries. G × 6000



majorité bordées de cellules polyédriques sombres à grains sécrétoires apicaux, mais quelques éléments de type acineux y sont également visibles. Le tissu conjonctif, riche en collagène, peuplé de vaisseaux, est parsemé de terminaisons nerveuses myéliniques et amyéliniques ; les vésicules synaptiques y sont en contact étroit avec cellules myoépithéliales et acineuses.

Dans les sialadénites du G.S., des transformations importantes sont observées au niveau des canaux, dont les parois sont anormalement épaisses, comportant des lésions de significations diverses (fig. 11). Les dégénérescences de cellules épithéliales y sont fréquentes (diminution du nombre des microvilli, disparition des indentations latérales, tuméfaction des mitochondries) (fig. 12) ; les cellules myoépithéliales deviennent globuleuses et claires et les filaments, dépourvus de zone d'ancre, s'y implantent presque perpendiculairement à la membrane cytoplasmique. Surtout, dans toute l'épaisseur de la paroi du canal, se superposent des lymphocytes «activés» à cytoplasme abondant et des cellules jeunes à noyau clair, pourvues de ribosomes, enserrant dans leurs multiples prolongements les éléments altérés. Dans les *formes plus évoluées*, cette hyperplasie fait place à une *atrophie pariétale* ; les lumières, dilatées, ne sont alors circonscrites que par une ou deux assises de cellules épithéliales aplatis, doublées de rares éléments myoépithéliaux involués pourvus d'un noyau hyperchromatique et chargés de vacuoles lipidiques (fig. 13).

Toutes ces modifications sont également visibles dans les *pièces intercalaires*. Les cellules sombres, parfois bourrées de mitochondries et les cellules myoépithéliales tuméfiées y sont mêlées à un très grand nombre d'éléments clairs (fig. 14). Ceux-ci, jeunes, encore que dépourvus de mitoses, hébergent souvent quelques organites : microfilaments parallèles évocateurs d'une orientation musculaire, enroulements ergastoplasmiques annonçant une fonction sécrétatoire, tousseaux de tonofilaments signant une différenciation épidermoïde (fig. 15).

Fig. 18–22. Microscopie électronique

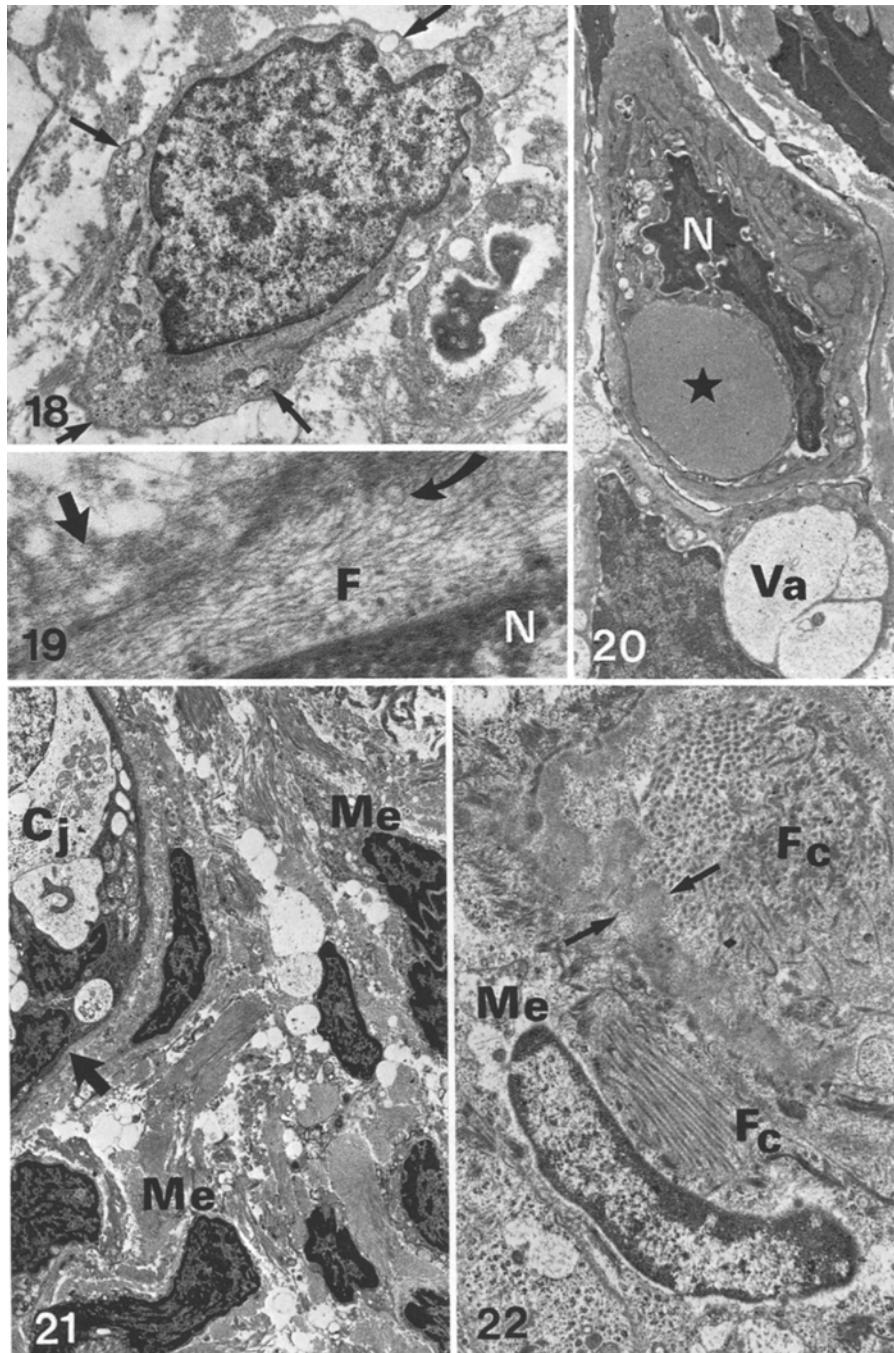
Fig. 18. Gl. salivaire accessoire G.S. Cellule myoépithéliale interstitielle jeune, globuleuse, avec vésicules de micropinocytose (→); membrane basale ébauchée à son contact (→); fibres collagènes périphériques. G × 6000

Fig. 19. Gl. salivaire accessoire G.S. Cellule myoépithéliale interstitielle différenciée : nombreux filaments longitudinaux (F); microvésicule de princytose (↔); feutrage fibrillaire périphérique (→). G × 65,000

Fig. 20. Gl. salivaire accessoire G.S.. Cellules myoépithéliales dégénérées interstitielles : noyau rétracté (N), riche en heterochromatine; cytoplasme sombre avec inclusion lipidique (*) et vacuoles à contenu finement granulaire (Va). G × 15000

Fig. 21. Gl. salivaire accessoire G.S. Pièce intercalaire avec cellule myoépithéliale altérée, sombre (→) et cellule épithéliale claire, jeune (Cj); couronne de cellules myoépithéliales interstitielles altérées, sombres (Me) avec quelques vésicules à contenu granulaire. G × 6000

Fig. 22. Parotide G.S. Nodule myoépithélial: cellule myoépithéliale (Me); fibres collagènes (Fc); dépôts basaloïdes (→↔). G × 30,000



Les altérations, dans les *acini*, restent généralement plus modestes. Si les cellules myoépithéliales y sont clarifiées et globuleuses, les cellules épithéliales n'attestent que de lésions mineures (tendance à la confluence des grains, autophagosomes, dilatation de la lumière acineuse) (fig. 16 et encart). Dans les secteurs très altérés où les lésions dégénératives sont flagrantes (autophagosomes, nécrose cellulaire) (fig. 17) le comblement de l'acinus détruit, rarement consécutif à une pénétration d'éléments interstitiels à la faveur d'une rupture de la membrane basale, est habituellement le fait d'un « glissement » d'éléments régénérés provenant de la pièce intercalaire.

Dans la *trame conjonctive interstitielle*, les cellules sont généralement nombreuses : lymphocytes le plus souvent transformés, riches en ribosomes, à mitochondries groupées ; plasmocytes pourvus d'un ergastoplasme très développé ; mastocytes fortement granulés situés à l'entour des canaux et des acini. En fait, les *cellules* souvent majoritaires sont *fusiformes*, incluses dans une matrice collagène abondante. Certaines, encore *indifférenciées*, jeunes, mais témoignant d'actives synthèses protéiques, hébergent de grosses vacuoles à contenu granuleux, émettent des prolongements globuleux ou encore s'entourent de substance membranoïde faiblement contrastée (fig. 18). Quelques unes, allongées mais distinctes des fibroblastes par le faible développement de leur ergastoplasme, possèdent les attributs d'authentiques *cellules myoépithéliales* (filaments longitudinaux avec zones de condensation membranaire, vésicules périphériques d'endocytose) (fig. 19). La plupart, par leur noyau sombre et fleuveux, leur cytoplasme chargé d'inclusions lipidiques ou de vacuoles, rappellent les *cellules myoépithéliales dégénérées* des canaux et acini (fig. 20). Cette analogie est particulièrement frappante autour des pièces intercalaires (fig. 21) où d'étroits rapports de contiguïté et des transitions insensibles s'observent entre de telles cellules interstitielles et des éléments myoépithéliaux inclus dans la membrane basale. Par ailleurs, la trame interstitielle est formée de gros trousseaux collagènes à périodicité caractéristique. Terminaisons nerveuses et vésicules synaptiques y sont normales. L'endothelium des vaisseaux, un peu turgescents, ne renferme, dans nos cas, aucune inclusion anormale, notamment tubulo-réticulaire.

Les 3 *biopsies parotidiennes* concernent des lésions assez évoluées. Elles nous ont révélé dans l'ensemble des altérations semblables aux précédentes : infiltrats lymphocytaires abondants et compacts associés à des foyers de sclérose interstitielle ; canaux très altérés avec destructions partielles des épitheliums et des membranes basales ; disparition presque totale des acini. La présence de nodules epi-myoépithéliaux est ici particulière : ces formations, parsemées de petites plages de substance membranoïde et de minces trousseaux collagènes, sont essentiellement constituées de cellules myoépithéliales différenciées (myofilaments, zones d'ancre, vésicules d'endocytose, vacuoles), qui enserrent dans leurs mailles de rares cellules épithéliales résiduelles et quelques lymphocytes (fig. 22).

Discussion

Notre recrutement (119 sujets atteints de GS diagnostiqués par les tests cliniques, biologiques et la sialographie) présente des caractères généraux dans l'ensemble comparables à ceux d'autres dénombrements de la littérature (Bloch et al. 1965 ; Eisenbud et al. 1973 ; Whaley et al. 1973 a et b ; Daniels et al. 1975). La prépondé-

rance féminine y est manifeste (83%) et la moyenne d'âge se situe dans la période post-ménopausique (56 ans). Chez la plupart de nos malades (64%), comme dans les observations de Whaley et al. (1973b), s'associait au syndrome sec une polyarthrite rhumatoïde confirmée par la clinique et les tests immunologiques ou hautement vraisemblable. Plus rarement, il s'agissait d'une autre collagénose (sclérodermie, polymyosite, lupus erythémateux, cirrhose biliaire primitive). Par ailleurs, comme dans d'autres études antérieurement publiées (Cummings et al. 1971; Diebold et al. 1978; Zittoun et al. 1978), la transformation sarcomateuse dans notre recrutement était rare (4 lymphomes malins non hodgkiniens et 1 leucémie lymphoïde chronique). La plupart de ces affections malignes, comme celles de Zittoun et al. (1978), survenaient dans le contexte de syndromes secs isolés, sans aucune manifestation rhumatoïde.

Parmi les critères histologiques, ceux définis par Chisholm et Mason (1968) nous ont semblé dans bien des cas peu fiables. Se fonder sur la seule présence de lymphocytes expose, en effet, à deux écueils : méconnaître les formes mineures de l'atteinte salivaire ; porter à tort le diagnostic de la maladie sur la foi d'infiltrats lymphoïdes de signification différente. Par contre, l'*ectasie canalaire* nous a paru suffisamment précoce et constante pour permettre une appréciation diagnostique meilleure. Nous fondant sur cette altération, nous pouvions définir, dans notre recrutement, 3 grades histologiques :

– le degré I, en principe initial, se caractérise par une distension débutante des canalicules striés

– au degré suivant, la dilatation s'accroît, allant de pair avec une infiltration lymphocytaire plus intense et à l'ébauche d'une sclérose

– au degré ultime, souvent paucilymphocytaire, l'*ectasie*, considérable, déborde des canalicules vers les canaux. Elle s'accompagne d'une régression plus ou moins complète des lobules acineux au sein de la sclérose.

Un tel grading, appliquable aux glandes salivaires principales, nous a permis, de plus, de constater la simultanéité évolutive de la maladie dans tout le système salivaire (fait déjà mentionné par Chisholm et al. – 1970 – dans un matériel nécropsique de sujets atteints de GS). En effet, chez 5 malades porteurs de lésions avancées, une étude comparée des glandes accessoires et parotides nous a montré des aspects superposables. De plus, le contrôle avec les modifications visibles en sialographie chez un plus grand nombre de sujets confirme la concordance des degrés évolutifs dans les deux types de glandes.

L'analyse histoenzymologique et ultrastructurale nous a conduits d'autre part à préciser les principales étapes du développement de ces ectasies. Schématiquement, les altérations présumées initiales affectent simultanément canaux et pièces intercalaires. Elles consistent en lésions dégénératives atteignant, dans la paroi des tubes striés, cellules épithéliales et myoépithéliales. En enzymologie, les enzymes oxydatives, normalement très actives dans l'épithélium des canaux (Shear 1966; Harrisson 1974; Mason et Chisholm 1975) présentent dans nos documents une activité très irrégulière. De même, l'activité ATPasique, toujours intense à l'état physiologique dans les cellules myoépithéliales (Shear 1966; Cutler et al. 1977), tend à diminuer et même à disparaître.

L'étude en microscopie électronique, effectuée comparativement à celle des glandes salivaires accessoires normales (Tandler et al. 1970), confirme les altérations épithéliales (vacuolisation mitochondriale et perte des indentations membran-

naires) et précise surtout les lésions concomitantes des *cellules myoépithéliales*. Ces cellules, tuméfiées, perdant leurs myofilaments, subissent peu à peu une involution dégénérative (rétraction nucléaire, accumulation cytoplasmique de lipides). De telles altérations, sans doute responsables d'un relâchement de la tonicité des canaux et de l'apparition précoce des ectasies, semblent presque spécifiques de la maladie. Observées à un degré mineur dans les sialadénoses (Donath et Seifert 1975), elles n'ont jamais été constatées dans les autres types de sialadénites humaines (Tandler 1977) ou expérimentales (Tamarin 1971; Shiba et al. 1972; Donath et al. 1973; Chomette et al. 1981 a). Par ailleurs, l'étude ultrastructurale détecte dans les canaux l'apparition de *cellules jeunes*, riches en ribosomes, présentant parfois les ébauches de différenciations morphologiques variées : épidermoïde, sécrétoire ou myoépithéliale. Ceci, malgré l'absence d'activité mitotique appréciable (Line et Archer 1972; Chomette et al. 1981 b) paraît bien exprimer une tentative de régénération à partir de la pièce intercalaire. Simultanément s'observent *dans le tissu interstitiel*, parmi des cellules polymorphes (lymphocytes, plasmocytes, mastocytes) des *éléments pseudo-fibroblastiques* dont certains, porteurs de microfilaments longitudinaux et de quelques zones d'ancrage, attestent d'une *différenciation myoïde ébauchée* (les activités ATPascques y demeurant cependant négatives en histoenzymologie). Ainsi, les modifications ultrastructurales observées dans ces glandes labiales, sans être rigoureusement superposables à celles des glandes principales (3 de nos cas, observations de Donath et Seifert 1972), semblent bien engendrées par une même mécanisme : aux agressions permanentes, épithéliales et myoépithéliales, des canaux striés s'oppose une régénération cellulaire excessive. Celle-ci demeure, néanmoins, impuissante à rétablir une activité fonctionnelle canalaire normale et suscite, de plus, les passage dans l'interstitium de cellules myoïdes plus ou moins différenciées capables d'élaborer, comme dans d'autres circonstances pathologiques (tumeurs mixtes par exemple – Huebner et al. 1969 –), une trame conjonctive abondante.

En ce qui concerne l'*étiopathogénie* de la maladie, nos documents morphologiques suggèrent enfin quelques remarques. Nous n'avons pas trouvé comme d'autres auteurs (Albegger et Aubock 1972; Daniels et al. 1974) dans l'endothélium des vaisseaux les inclusions tubulo-réticulaires dont la nature virale a pu être proposée (Shearn et al. 1970). D'autre part, l'*infiltration lympho-plasmocytaire*, expression en principe du mécanisme autoimmun, apparaît de très faible intensité. Certes, la plupart des lymphocytes semblent activés (cytoplasme abondant, mitochondries à répartition polaire, nombreux ribosomes et parfois ébauche d'ergastoplasme). Mais la présence de ces éléments au contact des altérations dégénératives canalaires est à vrai dire assez rare. Au stade tardif, ils sont presque absents, remplacés dans un interstitium fibreux et presque acellulaire par des mastocytes bourrés de grosses granulations. Cette discréption fréquente de l'infiltration lymphoïde suggère le rôle plus important peut-être joué dans cette maladie par les *auto-anticorps humoraux*. Rarement, ceux-ci auraient une action protectrice (anticorps bloquants – Anderson et al. 1973), ce dont témoignerait la discréption des altérations morphologiques chez certains sujets au terrain immunitaire très perturbé. Dans la majorité des cas, leur fixation, visible en immunofluorescence (Bertram et Halberg 1964; Feltkamp et

van Rossum 1968) au site même des altérations dégénératives les plus sévères, tend à prouver la réalité de cette agression humorale dont le point d'impact électif sur les tubes striés rendrait compte alors de la plupart des modifications observées et singulièrement des ectasies.

Nous adressons nos remerciements à Mesdames A. Lesot et M. Tacnet pour leur contribution technique à ce travail.

Bibliographie

- Albegger KW, Auböck L (1972) Elektronenmikroskopischer Nachweis „virusähnlicher“ Einschlußkörper bei myoepithelialer Sialadenitis in Rahmen des „Sjögrens“-Syndroms. Arch Klin Exp Ohr Nas Kehlk Heilk 203:153-165
- Anderson LE, Tarpley TM, Talal N (1973) Cellular-versus – humoral autoimmune responses to salivary gland in Sjögren's syndrome. Clin Exp Immunol 13:335-342
- Bertram U, Halberg P (1964) A specific antibody against the epithelium of the salivary ducts in sera from patients with Sjögren's syndrome. Acta Allerg (Kopenhagen) 19:458-466
- Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ (1965) A clinical, pathological and serological study of sixty-two cases. Medicine 44:187-231
- Boquist L, Kumlien A, Ostberg Y (1970) Ultrastructural findings in a case of benign lymphoepithelial lesion (Sjögren's syndrome). Acta Otolaryngol, 70:216-226
- Chisholm DM, Mason DK (1968) Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. J Clin Pathol 21:656-660
- Chisholm DM, Waterhouse JP, Mason DK (1970) Lymphocytic sialadenitis in the major and minor glands: a correlation in post-mortem subjects. J Clin Pathol 23:690-694
- Chomette G, Auriol M, Vaillant JM, Bertrand JCh, Chenal Ch (1981a) Effects of irradiation on the mandibular gland of the rat. An enzyme-histochemical and ultrastructural study. Virchows Arch [Pathol Anat] 391:291-299
- Chomette G, Sterne J, Auriol M, Tranbaloc P, Junien JL (1981b) Un modèle expérimental de régénération insulaire: la souris diabétique DBM (étude ultrastructurale et histoenzymologique des îlots de Langerhans). 1
- Cummings NA, Schall GL, Aszofsky R, Anderson LG, Talal N (1971) Sjögren's syndrome. Newer aspects of research, diagnosis and therapy. Ann Intern Med 75:937-950
- Cutler LS, Chaudhry AP, Innes DJ (1977) Ultrastructure of the parotid duct: cytochemical studies of the striated duct and papillary cystadenoma lymphomatosum of the human parotid gland. Arch Pathol Lab Med 101:420-424
- Daniels TE, Sylvester RA, Silverman SJr (1974) Tubuloreticular structures within labial glands in Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 17:593-597
- Daniels TE, Silverman S, Michalski JP, Greenspan JS, Sylvester RA, Talal N (1975) The oral component of Sjögren's syndrome. J Oral Surg 39:875-884
- Delcambre B, Malian P, Leonardelli J, Sulman Ch, Defrance D (1977) Dépistage systématique du syndrome de Gougerot-Sjögren au cours de la lopyarthrite rhumatoïde. Apport de la biopsie des glandes salivaires accessoires et de la scintigraphie salivaire. Rev Rhumat 44:675-683
- Diebold J, Zittoun R, Tulliez M, Reynes M, Tricot G, Bernadou A, Audouin J (1978) Pseudolymphomes et syndromes lympho-prolifératifs malins au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren. Sem Hôp Paris 54:1033-1040
- Donath K, Seifert G (1972) Ultrastruktur und Pathogenese der myoepithelialen Sialadenitis: Über das Vorkommen von Myoepithelzellen bei der benignen lymphoepithelialen Läsion. Virchows Arch [Pathol Anat] 356:315-329
- Donath K, Hirsch-Hoffmann HU, Seifert G (1973) Zur Pathogenese der Parotisatrophie nach experimenteller Gangunterbindung. Ultrastrukturelle Befunde am Drüsengeschwulst der Rattenparotis. Virchows Arch [Pathol Anat] 359:31-48
- Donath K, Seifert G (1975) Ultrastructural studies of the parotid glands in sialadenosis. Virchows Arch [Pathol Anat] 365:119-135
- Eisenbud L, Platt N, Stern M, D'Angelo W, Sumner P (1973) Palate biopsy as a diagnostic aid in the study of connective tissue diseases. Oral Surg 35:642-648

- Feltkamp TEW, van Rossum AL (1968) Antibodies to salivary duct cells and outer autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome and other idiopathic autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 3:1-16
- Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA (1974) The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Pathol* 37:217-229
- Harrison JD (1974) Minor salivary glands of man: enzyme and mucosubstance histochemical studies. *Histochem J* 6: 633-647
- Hubner G, Kleinsasser O, Klein HJ (1969) Zur Feinstruktur der Speichelgangcarzinome. Ein Beitrag zur Rolle der Myoepithelzellen in Speicheldrüsengeschwüsten. *Virchows Arch [Pathol Anat]* 346:1-14
- Kahn LB (1979) Benign lymphoepithelial lesion (Mikulicz's disease) of the salivary gland: an ultrastructural study. *Human Pathol* 10:99-104
- Kitamura T, Kanda T, Ishikawa T, Shimizu T (1970) Parotid gland of Sjögren's syndrome. *Arch Otolaryngol* 91:64-70
- Line SE, Archer FL (1972) The postnatal development of myoepithelial cells in the rat submandibular gland. An immunohistochemical study. *Virchows Arch. [Cell Pathol]* 10:253-262
- Mason DK, Chisholm DM (1975) Salivary glands in health and disease. WB Saunders Company Londres
- Morgan WS, Castlemen B (1953) A clinicopathologic study of "Mikulicz's disease". *Am J Pathol* 29:471-504
- Pearse AGE (1972) Histochemistry theoretical and applied. Churchill, Londres
- Pirsig W, Donath K (1972) Zur Ultrastruktur der Parotis beim Sjögren-Syndrom vor und nach immunsuppressiver Therapie. *Arch klin exp Ohr, Nas Kehlk Heilk* 201:309-323
- Shear M (1966) The structure and function of myoepithelial cells in salivary glands. *Arch Oral Biol* 11:769-780
- Shearn MA, Tu WF, Stephens BG, Lee JC (1970) Virus like structure in Sjögren's syndrome. *Lancet* 1:568-569
- Shiba R, Hamada T, Kawakatsu K (1972) Histochemical and electron microscopical studies on the effect of duct ligation of rat salivary glands. *Arch Oral Biol* 17:299-309
- Tamarin A (1971) Salivary gland recovery from obstruction. II Electron microscopic alterations of acinar cells. *J Ultrastruct Res* 34:288-302
- Tandler B, Denning CR, Mandel ID, Kutscher AH (1970). Ultrastructure of human labial salivary glands. III Myoepithelium and ducts. *J Morphol* 130:227-245
- Tandler B (1977) Ultrastructure of chronically inflamed human submandibular glands. *Arch Pathol Lab Med* 101:425-431
- Tarpley TN, Anderson LG, White CL (1974) Minor salivary gland involvement in Sjögren's syndrome. *Oral Surg* 37:64-74
- Whaley K, Williamson J, Chisholm DM, Webb J, Mason DK, Buchanan WW (1973a) Sjögren's syndrome. I - Sicca components. *Quart J Med* 42:270-304
- Whaley K, Webb J, McAvory BA, Hugues GRU, Lee P, Mc Sween RNH, Buchanan WW (1973b) Sjögren's syndrome 2- clinical associations and immunological phenomena. *Quart J Med* 42:513-548
- Yarington CT, Zagibe FT (1969) The ultrastructure of the benign lymphoepithelial lesion. *J Laryngol* 83:361-365
- Zittoun R, Debain P, James JM, Bilski-Pasquier G (1978) Manifestations et complications hématologiques du syndrome de Sjögren. *Sem Hop Paris* 54:1011-1020