



**HAL**  
open science

# Atteintes pulmonaires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif: à propos d'une série rétrospective de 263 patients

Frédéric Roca

► **To cite this version:**

Frédéric Roca. Atteintes pulmonaires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif: à propos d'une série rétrospective de 263 patients. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01081306

**HAL Id: dumas-01081306**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01081306>**

Submitted on 29 Jan 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

ANNEE 2014

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

**ROCA Frédéric**

NE LE 02 décembre 1984 A Bois-Guillaume (76)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 octobre 2014

**« ATTEINTES PULMONAIRES AU COURS DU SYNDROME  
DE GOUGEROT-SJÖGREN PRIMITIF : A PROPOS D'UNE  
SERIE RETROSPECTIVE DE 263 PATIENTS »**

Président du jury : Professeur Hervé LÉVESQUE

Directeur de thèse : Professeur Isabelle MARIE

Membres du jury : Professeur Philippe CHASSAGNE

Docteur Stéphane DOMINIQUE

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 – 2014**  
**U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

**DOYEN :** Professeur Pierre **FREGER**

**ASSESEURS :** Professeur Michel **GUERBET**  
 Professeur Benoit **VEBER**  
 Professeur Pascal **JOLY**

**DOYENS HONORAIRES :** Professeurs J. **BORDE** - Ph. **LAURET** - H. **PIGUET** – C. **THUILLEZ**

**PROFESSEURS HONORAIRES :** MM. M-P **AUGUSTIN** - J.**ANDRIEU-GUITRANCOURT** - M.**BENOZIO**-  
 J.**BORDE** - Ph. **BRASSEUR** - R. **COLIN** - E. **COMOY** - J. **DALION** - . **DESHAYES** -  
 C. **FESSARD** – J.P **FILLASTRE** - P.**FRIGOT** -J. **GARNIER** - J. **HEMET** - B.  
**HILLEMAND** - G. **HUMBERT** - J.M. **JOUANY** - R. **LAUMONIER** – Ph. **LAURET** -  
 M. **LE FUR** – J.P. **LEMERCIER** - J.P **LEMOINE** - M<sup>le</sup> **MAGARD** - MM. B.  
**MAITROT** - M. **MAISONNET** - F. **MATRAY** - P.**MITROFANOFF** - Mme A. M.  
**ORECCHIONI** - P. **PASQUIS** - H.**PIGUET** - M.**SAMSON** – Mme **SAMSON**-  
**DOLLFUS** – J.C. **SCHRUB** - R.**SOYER** - B.**TARDIF** -.**TESTART** - J.M. **THOMINE** –  
 C. **THUILLEZ** - P.**TRON** - C.**WINCKLER** - L.M.**WOLF**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS**

M. Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno <b>BACHY (Surnombre)</b>	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART (Surnombre)</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy <b>BONMARCHAND</b>	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
M. Jean-François <b>CAILLARD (Surnombre)</b>	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
M. Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition

Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépatologie – Gastro - Entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatologie - Gastro - Entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Neurologie
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie

M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>Mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatologie – Gastro
Mme Céline <b>SAVOYE – COLLET</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mme Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Sumombre</i> )	UFR	Immunologie
V. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
V. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
V. Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
V. Pierre <b>VERA</b>	C.B	Biophysique et traitement de l'image
V. Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
V. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
V. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
V. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

#### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
M. Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie

M. Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
M. Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
M. Pierre Hugues <b>VIVIER</b>	HCN	Imagerie Médicale

**PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mme Cristina <b>BADULESCU</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
M. Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie

Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
M. Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

**PROFESSEUR CONTRACTUEL**

Mme Elizabeth <b>DE PAOLIS</b>	Anglais
--------------------------------	---------

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Imane <b>EL MEOUCHE</b>	Bactériologie
Mme Juliette <b>GAUTIER</b>	Galénique
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie



<b>LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation, Economie de la Santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil <b>ADRIOUCH</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b>	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b>	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b>	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b>	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b>	Biochimie (UMR 1079)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei <b>FETISSOV</b>	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su <b>RUAN</b>	Génie Informatique

**Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.**

## REMERCIEMENTS

A mes parents, sans qui je ne serais pas là où j'en suis aujourd'hui ;

A Alexandre, pour son soutien ;

A Fanny, pour sa présence à mes côtés quelles que soient les circonstances ;

A Monsieur le Professeur Hervé LEVESQUE,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect. Veuillez trouver dans ces quelques mots, l'expression de ma gratitude pour votre soutien dans mon parcours et pour votre enseignement.

A Madame le Professeur Isabelle MARIE,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect. Veuillez trouver dans ces quelques mots, l'expression de ma gratitude pour votre aide et vos conseils dans l'accomplissement de ce travail.

A Monsieur le Professeur Philippe CHASSAGNE

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect. Veuillez trouver dans ces quelques mots, l'expression de ma gratitude pour la confiance que vous m'avez accordée en me soutenant dans mon parcours gériatrique, pour m'avoir fait aimer cette spécialité et pour l'exemple que vous représentez.

A Monsieur le Docteur Stéphane DOMINIQUE

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect. Veuillez trouver dans ces quelques mots, l'expression de ma gratitude pour avoir accepté d'apporter votre expertise dans le jugement de ce travail.

Au Professeur Olivier Vittecoq et au Dr Vincent Goeb pour m'avoir appris la rhumatologie et m'avoir permis de consulter les dossiers des patients de leur service ;

Au Dr Legallier, pour m'avoir appris la néphrologie et m'avoir permis de consulter les dossiers des patients de son service ;

A tous les médecins qui m'ont accueilli dans les différents services de gériatrie, médecine interne, rhumatologie, maladies infectieuses, néphrologie, réanimation médicale, cardiologie, et qui m'ont enseigné leurs savoirs respectifs ;

A mes oncles, ma tante, ma grand-mère, mes cousins ;

A celle et ceux qui ne sont plus là ;

A mes amis, du lycée d'abord, pour être toujours là après tant d'années : Arthur, Romain, Marina, Mathias, Fanny ;

A toutes les personnes qui m'ont accompagné au cours de ce long cursus médical : Bérengère, Matthieu, Cynthia, Maelle, François, et tous les autres

Aux Lillois qui m'ont accueilli pendant un an et à mes co-internes parisiens ;

# SOMMAIRE

<b>CHAPITRE I : LE SYNDROME DE GOUGEROT- SJÖGREN (SGS) :</b>	
<b>REVUE DE LA LITTERATURE.....</b>	<b>19</b>
<b>I. HISTORIQUE.....</b>	<b>20</b>
<b>II. EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>21</b>
<b>III. DIAGNOSTIC ET CRITERES DE CLASSIFICATION.....</b>	<b>22</b>
<b>IV. PHYSIOPATHOLOGIE.....</b>	<b>28</b>
<b>V. PRESENTATION CLINIQUE.....</b>	<b>30</b>
<b>A. LES ATTEINTES GLANDULAIRES DU SGS.....</b>	<b>30</b>
1. LES ATTEINTES OCULAIRES.....	30
2. LES ATTEINTES DES GLANDES SALIVAIRES.....	31
3. LES AUTRES ATTEINTES GLANDULAIRES.....	34
<b>B. LES ATTEINTES EXTRA-GLANDULAIRES DU SGS.....</b>	<b>34</b>
1. LES MANIFESTATIONS GENERALES.....	34
2. LES ATTEINTES MUSCULO-ARTICULAIRES.....	34
3. LES ATTEINTES PULMONAIRES.....	35
4. LES ATTEINTES NEUROLOGIQUES.....	35
5. LES ATTEINTES VASCULAIRES.....	36
a) Le phénomène de Raynaud.....	36
b) Les vascularites.....	37
6. LES ATTEINTES RENALES.....	37
7. LES ATTEINTES DIGESTIVES.....	37
8. LES ATTEINTES HEMATOLOGIQUES.....	38
a) Anomalies des lignées sanguines.....	38
b) Hémopathies.....	38
<b>VI. EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....</b>	<b>39</b>
<b>A. EXAMENS BIOLOGIQUES.....</b>	<b>39</b>
1. NON SPECIFIQUES.....	39
2. LES ANTICORPS ANTINUCLEAIRES (AAN).....	39
3. AUTRES AUTO-ANTICORPS.....	40
<b>B. AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....</b>	<b>40</b>
<b>VII. TRAITEMENT.....</b>	<b>41</b>

A.	TRAITEMENT DU SYNDROME SEC.....	41
1.	TRAITEMENT LOCAL DU SYNDROME SEC OCULAIRE.....	41
2.	TRAITEMENT LOCAL DU SYNDROME SEC BUCCAL.....	42
3.	TRAITEMENT SYSTEMIQUE DU SYNDROME SEC.....	42
B.	TRAITEMENT DES ATTEINTES SYSTEMIQUES.....	43
<b>CHAPITRE II : PATIENTS ET METHODES .....</b>		<b>45</b>
I.	<b>BUTS DE L'ETUDE .....</b>	<b>46</b>
II.	<b>DEROULEMENT DE L'ETUDE.....</b>	<b>46</b>
III.	<b>RECUEIL DES DONNEES.....</b>	<b>46</b>
A.	DONNEES CLINIQUES .....	46
B.	DONNEES BIOLOGIQUES .....	47
C.	ATTEINTES PULMONAIRES .....	48
1.	PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE (PID) .....	49
2.	ATTEINTES DES VOIES AERIENNES .....	50
3.	EVOLUTION ET TRAITEMENTS DES ATTEINTES PULMONAIRES .....	50
D.	ANALYSES STATISTIQUES .....	51
<b>CHAPITRE III : RESULTATS .....</b>		<b>53</b>
I.	<b>CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS AYANT UN SGS ..</b>	<b>54</b>
II.	<b>CARACTERISTIQUES EXTRA-PULMONAIRES DU SGS.....</b>	<b>56</b>
A.	ATTEINTES ARTICULAIRES ET MUSCULAIRES .....	56
B.	ATTEINTES HEMATOLOGIQUES .....	56
C.	ATTEINTES NEUROLOGIQUES.....	56
D.	AUTRES ATTEINTES VISCERALES.....	57
E.	TRAITEMENTS .....	57
III.	<b>DONNEES IMMUNO-BIOLOGIQUES.....</b>	<b>59</b>
IV.	<b>CARACTERISTIQUES DE L'ATTEINTE PULMONAIRE .....</b>	<b>61</b>
A.	PATIENTS AYANT UNE PID .....	61
1.	CARACTERISTIQUES GENERALES.....	61
2.	EVOLUTION ET TRAITEMENT DE LA PID.....	64
B.	PATIENTS AYANT UNE ATTEINTE DES VOIES AERIENNES .....	68
1.	CARACTERISTIQUES GENERALES.....	68
2.	EVOLUTION ET TRAITEMENT.....	70

<b>V. COMPARAISON ENTRE LES PATIENTS PRESENTANT OU NON UNE ATTEINTE PULMONAIRE .....</b>	<b>73</b>
A. CARACTERISTIQUES GENERALES .....	73
B. MANIFESTATIONS EXTRAPULMONAIRES DU SGS .....	74
C. CARACTERISTIQUES IMMUNOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES .....	76
D. EVOLUTION ET TRAITEMENT .....	77
<b>VI. COMPARAISON ENTRE LES PATIENTS PRESENTANT UNE PID ET LES PATIENTS N'AYANT AUCUNE ATTEINTE PULMONAIRE.....</b>	<b>80</b>
A. CARACTERISTIQUES GENERALES .....	80
B. MANIFESTATIONS EXTRA-PULMONAIRES DU SGS .....	81
C. CARACTERISTIQUES IMMUNOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES .....	83
D. EVOLUTION ET TRAITEMENT .....	84
<b>VII. FACTEURS PREDICTIFS D'AGGRAVATION DE LA PID.....</b>	<b>86</b>
A. CARACTERISTIQUES GENERALES ET PULMONAIRES .....	86
B. MANIFESTATIONS EXTRA-PULMONAIRES DU SGS .....	88
C. CARACTERISTIQUES IMMUNOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES .....	89
D. TRAITEMENT .....	90
<b>VIII. COMPARAISON ENTRE LES PATIENTS PRESENTANT UNE ATTEINTE DES VOIES AERIENNES ET CEUX N'AYANT AUCUNE ATTEINTE PULMONAIRE.....</b>	<b>93</b>
A. CARACTERISTIQUES GENERALES .....	93
B. MANIFESTATIONS EXTRA-PULMONAIRES DU SGS .....	94
C. CARACTERISTIQUES IMMUNOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES .....	95
D. EVOLUTION ET TRAITEMENT .....	96
 <b>CHAPITRE IV : ATTEINTES PULMONAIRES AU COURS DU SGS....</b>	<b>98</b>
<b>I. PID ASSOCIEE AU SGS .....</b>	<b>100</b>
A. MANIFESTATIONS CLINIQUES .....	100
B. EXAMENS COMPLEMENTAIRES .....	102
1. RADIOGRAPHIE THORACIQUE .....	102
2. EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES .....	102
3. TDM THORACIQUE HAUTE RESOLUTION.....	103
4. LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE .....	104
5. HISTO-PATHOLOGIE.....	105

6.	EVOLUTION ET PRONOSTIC .....	106
a)	Facteurs prédictifs de PID .....	107
b)	Evolution des PID.....	110
c)	Facteurs associés à une évolution défavorable de la PID .....	111
7.	TRAITEMENT DES PID.....	112
a)	N-acétylcystéine .....	112
b)	Corticothérapie .....	112
c)	Autres immunosuppresseurs.....	113
d)	Agents biologiques .....	113
<b>II.</b>	<b>ATTEINTES DES VOIES AERIENNES DU SGS .....</b>	<b>115</b>
A.	MANIFESTATIONS CLINIQUES .....	115
B.	EXAMENS COMPLEMENTAIRES .....	116
1.	RADIOGRAPHIE THORACIQUE .....	116
2.	EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES .....	116
3.	TDM THORACIQUE HAUTE RESOLUTION.....	117
4.	LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE .....	118
5.	HISTO-PATHOLOGIE.....	118
6.	EVOLUTION ET PRONOSTIC.....	119
a)	Facteurs associés à l'atteinte des voies aériennes.....	119
b)	Evolution des atteintes des voies aériennes.....	120
7.	TRAITEMENT .....	121
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>122</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>124</b>
	<b>RESUME.....</b>	<b>138</b>

**CHAPITRE I :**  
**LE SYNDROME DE GOUGEROT-**  
**SJÖGREN (SGS) :**  
**REVUE DE LA LITTERATURE**

Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (SGSp) est une affection auto-immune intéressant les glandes exocrines. Elle est déterminée classiquement par un syndrome sec oculaire et buccal associé à un terrain dysimmunitaire caractérisé par la présence d'auto-anticorps et par une infiltration lymphocytaire touchant les glandes salivaires et lacrymales ainsi que les autres glandes muqueuses de l'organisme. Des atteintes multisystémiques sont également possibles.

## I. HISTORIQUE

C'est au chirurgien Mikulicz, en 1888, à l'occasion d'une session à la société pour la Médecine Scientifique de Königsberg, que l'on doit la première description de SGS à propos d'un fermier prussien âgé de 42 ans souffrant d'une hypertrophie douloureuse des glandes salivaires et lacrymales possiblement déjà compliqué d'un lymphome [1].

Il a ensuite fallu attendre 1925, pour que Henri Gougerot, un médecin français, individualise son syndrome défini par un syndrome sec buccal, oculaire et vaginal attribué à l'atrophie glandulaire [2].

En 1927, l'ophtalmologiste Houwer a également signalé l'association fréquente de la sécheresse oculaire à des manifestations articulaires [3].

En 1933, Heinrich Sjögren, ophtalmologiste norvégien, a affiné les caractéristiques de la maladie, en rapportant notamment de manière très précise les atteintes des glandes salivaires et la kératoconjonctivite sèche [4].

En 1965, Bloch et al [5] ont proposé l'individualisation de la maladie en deux entités distinctes : le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (SGSp), et le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire (SGSs) qui est par définition associé à un rhumatisme inflammatoire (e.g. : polyarthrite rhumatoïde, lupus).

En 1975, l'équipe d'Alspaugh a mentionné que les anticorps les plus fréquemment décelés au cours du SGS étaient les anticorps anti-SSA et anti-SSB [6].

## II. EPIDEMIOLOGIE

Le SGSp est l'une des connectivites les plus fréquentes, sa prévalence étant estimée entre 0,6 % et 5 % [7-9]. Cependant, les récentes études de prévalence du SGSp font état de résultats divergents allant de 48 à 3500 cas pour 100 000 habitants [10]. Cette variabilité de la prévalence du SGSp peut être expliquée en partie par le fait que :

- la plupart de ces travaux étaient conduits de manière rétrospective ;
- la majorité des études a déterminé cette prévalence en utilisant exclusivement les bases de données hospitalières ;
- ces travaux d'épidémiologie descriptive sont basés sur différentes classifications qui présentent des limites diagnostiques [11-13].

De fait, Sanchez-Guerrero et al [14] ont montré que sa prévalence en consultation ambulatoire de Rhumatologie et de Médecine interne pouvait atteindre 13,3%.

Les données concernant l'incidence sont encore plus limitées. Dans une population grecque, l'incidence du SGSp a été évaluée entre 4,5 et 6,1 nouveaux cas par an pour 100 000 adultes [15]. Le SGS touche essentiellement les femmes avec un sex-ratio d'environ 9/1 et un pic de fréquence entre 30 et 60 ans [7].

Il existe une association entre la présence des haplotypes HLA A1, B8, DR3 et DQ2 et le SGSp [16]. En outre, le SGS est associé à deux autres gènes importants : 1) *Interferon Regulating Factor-5* (IRF-5) qui est un facteur de transcription activé par la fixation des interférons de type 1 ( $\alpha$  et  $\beta$ ) sur leur récepteur, induisant la production d'interféron ; et 2) *Signal Transducer and Activator of Transcription-4* (STAT-4) qui est impliqué dans la signalisation des interleukines 12 et 23 [17, 18].

### III. DIAGNOSTIC ET CRITERES DE CLASSIFICATION

L'identification de critères diagnostiques de SGS fiables est essentielle, afin de permettre un diagnostic de certitude précoce et une prise en charge thérapeutique adaptée. En 1986, les critères de Copenhague [19] (Tableau 1) et les critères de Fox [20] (Tableau 2) ont été proposés. Ces critères n'ont cependant jamais été largement adoptés, car ils étaient uniquement basés sur des avis d'expert et n'avaient pas été validés sur de larges populations.

**Tableau 1 : Critères de Copenhague [19]**

<b>1- Critères de xérophtalmie :</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Test de Schirmer (&lt; 10 mm en 5min)</li><li>• Break-up time &lt; 10 secondes</li><li>• Score de Van Bijsteveld &gt; 4 sur échelle 0 à 9</li></ul> (évaluation semi-quantitative du test du rose Bengale)
<b>2- Critères de xérostomie :</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sialométrie sans stimulation &lt; 1,5 ml sécrétés en 15 min</li><li>• Sialadénite sur la biopsie des glandes salivaires accessoires : focus score <math>\geq 1</math></li><li>• Scintigraphie des glandes salivaires : diminution de la fixation ou de la sécrétion spontanée ou provoquée</li></ul>
<b>Pour chaque organe : 2 tests sur 3 doivent être anormaux.</b>

**Tableau 2 : Critères de Fox [20]**

<b>1- Kératoconjonctivite sèche :</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de Schirmer &lt; 9 mm en 5 min.</li> <li>• Coloration positive au rose Bengale ou à la fluorescéine.</li> </ul>
<b>2- Xérostomie :</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Xérostomie symptomatique.</li> <li>• Diminution du flux salivaire spontané et après stimulation.</li> </ul>
<b>3- Infiltrat lymphocytaire extensif :</b>
Sur la biopsie des glandes salivaires accessoires : Focus score > 2 soit 2 infiltrats nodulaires par 4 mm <sup>2</sup> .
<b>4- Anomalies biologiques :</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence de facteurs rhumatoïdes &gt; 1/160 ou</li> <li>• Présence d'anticorps anti-nucléaires (1/160) ou</li> <li>• Présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB.</li> </ul>
<b>4 critères : SGS défini</b>
<b>3 critères : SGS probable</b>
Exclusion : Lymphome préexistant, maladie du greffon contre l'hôte, immunodépression acquise, sarcoïdose.

SGS : Syndrome de Gougerot-Sjögren

Entre 1989 et 1996, les critères européens modifiés ont été développés et validés (Tableau 3). Ce sont les premiers critères à être largement acceptés, notamment en raison de leur validation au sein de nombreuses populations [12, 13].

**Tableau 3 : Critères européens de 1993 [12]**

<b>1- Symptômes oculaires : au moins une réponse positive à l'une des 3 questions suivantes :</b>
. Avez-vous ressenti une sensation d'œil sec quotidienne persistante et gênante depuis plus de 3 mois ?
. Avez-vous fréquemment l'impression d'avoir du sable ou du gravier dans les yeux ?
. Utilisez-vous des larmes artificielles plus de trois fois par jour ?
<b>2- Symptômes buccaux : au moins une réponse positive à l'une des 3 questions suivantes :</b>
. Avez-vous quotidiennement la sensation d'avoir la bouche sèche depuis plus de 3 mois ?
. Avez-vous eu des épisodes récidivants ou permanents de gonflement des parotides à l'âge adulte ?
. Êtes-vous obligé de boire fréquemment pour aider à avaler les aliments secs ?
<b>3- Signes oculaires : preuve objective de l'atteinte oculaire définie par la positivité d'au moins un des tests suivants :</b>
. Test de Schirmer $\leq 5$ mm en 5 mn
. Rose Bengale positif $\geq 4$ selon le score de Van Bijsterveld
<b>4- Signes histologiques</b>
. Focus score $\geq 1$ sur une biopsie de glandes salivaires accessoires (un foyer est défini comme l'agglomérat d'au moins 50 cellules mononucléées : le focus score est défini par le nombre de foyers par 4 mm <sup>2</sup> de tissu glandulaire)
<b>5- Signes d'atteinte des glandes salivaires : preuve objective de l'atteinte des glandes salivaires par la positivité de l'un des trois tests suivants :</b>
. Scintigraphie salivaire
. Sialographie parotidienne
. Flux salivaire non stimulé ( $\leq 1,5$ ml en 15 mn)
<b>6- Auto-anticorps : présence dans le sérum des anticorps suivants :</b>
. Anticorps anti-SSA/Ro, anti SSB/La ou les deux
<b>SGS certain : 4 critères</b>
<b>SGS probable : 3 critères</b>
Critères d'exclusion : lymphome préexistant, SIDA, sarcoïdose, maladie du greffon contre l'hôte, sialadénose. Utilisation de médicaments anti-dépresseurs et anti-hypertenseurs, neuroleptiques, substances parasympholytiques.

Ces critères ont été révisés en 2002, dans le cadre d'un consensus américano-européen [11]. Actuellement, il s'agit des critères majoritairement utilisés dans la plupart des études pour définir les patients atteints de SGS primitif ou secondaire. Ils sont déterminés par la présence d'une atteinte ophtalmique et salivaire objective et subjective ainsi que par l'existence d'une atteinte histologique et d'autoanticorps (Tableau 4). Le SGSp est certain lorsqu'il inclut au moins quatre critères sur six, dont une histologie caractéristique ou l'existence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB.

**Tableau 4 : Critères américano-européens de 2002 [11]**

<b>1- Signes oculaires : une réponse positive à au moins une des questions :</b>
- Avez-vous une sensation d'œil sec de façon gênante, persistante et quotidienne depuis trois mois ? - Avez-vous fréquemment la sensation d'avoir du sable ou du gravier dans les yeux ? - Utilisez-vous des larmes artificielles plus de trois fois par jour ?
<b>2- Signes buccaux : une réponse positive à au moins une des questions :</b>
- Avez-vous quotidiennement et depuis plus de trois mois la sensation d'avoir la bouche sèche ? - Avez-vous eu de façon récidivante ou permanente un gonflement des parotides à l'âge adulte ? - Buvez-vous souvent pour aider à avaler les aliments ?
<b>3- Signes oculaires objectifs : l'un des tests au moins doit être positif :</b>
- Test de Schirmer $\leq 5$ mm en 5 minutes. - Test au rose Bengale $\geq 4$ selon le score de Van Bijsterveld.
<b>4- Signes histologiques :</b>
- Focus score $\geq 1$ sur la biopsie de glande salivaire accessoire (focus score = nombre de foyers par surface glandulaire examinée de 4 mm <sup>2</sup> ). On définit un foyer comme une accumulation focale de plus de 50 cellules mononucléées.
<b>5- Signes d'atteinte salivaire : positivité de l'un des trois tests suivants :</b>
- Scintigraphie salivaire. - Sialographie parotidienne. - Flux salivaire non stimulé ( $< 1,5$ ml en 15 min).
<b>6- Autoanticorps : présence dans le sérum de l'un ou l'autre ou les deux parmi :</b>
- Anticorps anti-SSA (Ro) et anti-SSB (La).
<b>SGS certain : 4 critères</b>
Critères d'exclusion : lymphome préexistant, de sida, de sarcoïdose, de maladie du greffon contre l'hôte, un antécédent de radiothérapie cervico-faciale, une infection par le virus de l'hépatite C et l'usage de médicaments anticholinergiques (antihypertenseurs, antidépresseurs, neuroleptiques...).

En 2012, l'American College of Rheumatology a proposé de nouveaux critères de classification reposant exclusivement sur des paramètres objectifs (Tableau 5) et intégrant les nouvelles données des outils émergents [21].

**Tableau 5 : Critères de l'ACR 2012 [21]**

1- Anticorps anti-SSA et/ou anticorps anti-SSB ou (anticorps anti-nucléaires à un taux $\geq 1/320$ et facteur rhumatoïde positif)
2- Présence d'infiltrats lymphocytaires sur la biopsie des glandes salivaires accessoires avec focus score $\geq 1$
3- Score de coloration ophtalmique après examen au vert de Lissamine et à la fluorescéine $\geq 3$ (Ocular Staining Score)
<b>SGS retenu si 2 des 3 critères présents</b>
<b>Critères d'exclusion :</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Antécédent de radiothérapie cervico-faciale</li><li>- Infection par le virus de l'hépatite C</li><li>- Infection par le virus du VIH</li><li>- Sarcoïdose</li><li>- Amylose</li><li>- Réaction du greffon contre l'hôte</li><li>- Syndrome IgG4</li></ul>

Il est important de différencier ces critères de classification du diagnostic individuel du SGSp. Il a été montré que dans certaines cohortes de patients porteurs d'authentiques SGSp, plus d'un tiers des malades n'était pas diagnostiqué par ces différents critères sus-cités [22]. Vitali [23], l'un des artisans de la classification américano-européenne a rappelé qu'il est impropre d'utiliser les critères de 2002 pour le diagnostic de SGS, ces critères servant uniquement à homogénéiser les études. Ainsi, comme pour les autres maladies systémiques, le diagnostic de SGS est un processus complexe, évolutif dans le temps, basé sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Un des témoins de la limite des différents critères est l'absence de mention des manifestations extraglandulaires de la pathologie qui sont pourtant parfois au premier plan dans les SGS.

#### IV. PHYSIOPATHOLOGIE

La lésion anatomo-pathologique caractéristique du SGS consiste en une infiltration lymphocytaire péri-ductulaire des glandes salivaires et lacrymales. Cette infiltration va progressivement remplacer l'épithélium glandulaire. Les lésions sont principalement constituées de lymphocytes T CD4+, et dans une moindre mesure de lymphocytes B CD 20+. Il existe aussi des cellules présentatrices d'antigènes, tels que les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques plasmocytoïdes qui sont responsables de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, et interagissent avec les cellules lymphocytaires [24]. L'origine exacte de cette pathologie est cependant incertaine. Un terrain génétique favorisant semble être impliqué, comme nous l'avons précisé dans un paragraphe précédent. De plus, les polymorphismes de certains gènes du système immunitaire, impliqués dans la différenciation et l'activation des cellules B ou dans la régulation des interférons de type I, ont été identifiés comme contribuant à la pathogénie du SGSp [18, 25].

L'hypothèse physiopathologique la plus communément admise actuellement, fait intervenir un « trigger » environnemental qui provoque l'expression d'autoantigènes par les cellules glandulaires aboutissant à l'activation de l'immunité innée. Le « trigger » n'est, à ce jour, pas identifié mais pourrait être un virus. De fait, les glandes salivaires sont les sites d'infection latente par l'Epstein-Barr Virus et le Cytomégalovirus qui pourraient présenter un mimétisme moléculaire avec un auto-antigène présent au niveau des cellules exocrines [26].

L'importance des facteurs hormonaux est suspectée en raison de la forte prédominance féminine de la maladie. Ainsi, dans un modèle murin dans lequel une carence en œstrogène a été provoquée, les souris ont développé : une sécheresse oculaire et buccale, des anticorps anti-SSA, -SSB, -foldrine, ainsi que des infiltrats lymphocytaires glandulaires [24, 27].

Ces facteurs environnementaux vont aboutir à une activation des cellules épithéliales glandulaires faisant intervenir les interférons (IFN) et les toll-like récepteurs (TLR). Les IFN

sont des protéines présentant une activité antivirale et immunomodulatrice. Chez les patients ayant un SGS, des études ont trouvé : 1) une signature IFN au sein des glandes salivaires et des cellules mononucléées du sang circulant ; et 2) de nombreuses cellules épithéliales et lymphocytaires surexprimant l'IFN- $\alpha$  au niveau des glandes salivaires [28]. De plus, chez les patients porteurs de SGS, les cellules épithéliales salivaires surexpriment les TLR-2, -3, -4, -7, et -9, dont la stimulation augmente l'expression membranaire de CMH II, de CD40 et CD86 et la production d'IL-6 [29]. Ces changements vont aboutir à des altérations glandulaires qui sont responsables de la libération de cytokines induisant la synthèse de chémokines et l'expression de molécules adhésives à la surface de l'endothélium glandulaire permettant l'attraction des cellules inflammatoires au sein des glandes lésées. A l'intérieur des glandes, les lymphocytes T et B vont être activés par interaction avec les cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques plasmocytaires). Ainsi, les cellules dendritiques plasmocytaires vont sécréter de l'IFN $\alpha$  qui entraîne la synthèse de facteurs activant les cellules B (BAFF, *B cell-activating factor*) par les cellules épithéliales glandulaires [30]. L'activation du système immunitaire acquis va aboutir à la production de cellules mémoires et d'autoanticorps [7].

Une des caractéristiques de la pathologie est la présence d'autoanticorps anti SSA/Ro (Ro52 et Ro60) et SSB/La dirigés contre des autoantigènes exprimés après l'exposition au « trigger » environnemental. Les protéines SSA interviennent dans la régulation de la traduction de l'ARN messenger. La protéine Ro52 pourrait jouer un rôle central dans l'inhibition de la sécrétion de cytokines inflammatoires tels que le TNF-alpha, l'IL-6 ou les interférons de type I [31]. Ro60 et la phosphoprotéine La (SSB) sont des membres de la famille des protéines de reconnaissance des motifs ARN et pourraient participer à la réponse anti-virale par la reconnaissance des motifs ARN viraux [31]. L'augmentation de ces protéines liées au « trigger », par exemple viral, va induire l'activation des cellules

dendritiques, puis l'attraction lymphocytaire. Les complexes immuns autoanticorps-antigènes vont pérenniser la réponse inflammatoire.

Ces données suggèrent le rôle majeur de l'activation par un trigger extérieur de l'immunité innée puis acquise aboutissant à l'auto-entretien des phénomènes inflammatoires et le rôle central des interférons de type I.

L'infiltration lymphocytaire et l'inflammation locale vont être responsables de la destruction du tissu glandulaire. Cependant, seuls 50 à 70 % du tissu glandulaire vont être détruits [32]. La production locale de cytokines et d'autoanticorps va provoquer une dysrégulation du système nerveux autonome, qui entraîne la dysfonction du tissu glandulaire résiduel [7].

La physiopathologie des manifestations extra-glandulaires est mal connue mais serait liée à des mécanismes similaires : infiltration et activation lymphocytaire dans les tissus, pathogénie des auto-anticorps, dysfonction du système nerveux autonome [33].

## **V. PRESENTATION CLINIQUE**

Les circonstances de découverte du SGS sont variables. L'atteinte des glandes salivaires et lacrymales est le mode de révélation le plus habituel ; en effet, la moitié des patients consultent pour une xérostomie et une xérophtalmie. L'association à des manifestations extra-glandulaires lors du diagnostic de la maladie est observée dans 25 % des cas. Il s'agit, le plus souvent, d'arthrites inflammatoires non destructrices.

### **A. LES ATTEINTES GLANDULAIRES DU SGS**

#### **1. LES ATTEINTES OCULAIRES**

L'atteinte oculaire correspond à une xérophtalmie. Elle est trouvée dans plus de 95% des cas de SGS [34]. La symptomatologie fonctionnelle, recherchée à l'interrogatoire,

correspond à une photophobie, une sensation de corps étrangers (sable...) sous les paupières, des brûlures, un prurit. La sensation de sécheresse n'est pas toujours évoquée spontanément ; la disparition ou la diminution des larmes et l'utilisation de substituts lacrymaux doivent ainsi être recherchées. Un larmolement paradoxal peut parfois être au premier plan [35].

Cliniquement, la présence de filaments muqueux localisés à la conjonctive inférieure ou au niveau du cul-de-sac conjonctival supérieur, voire une hyperhémie conjonctivale peuvent être décelées. L'évaluation objective de la xérophtalmie et de l'altération du film lacrymal repose sur : 1) le test de Schirmer, positif s'il est inférieur à 5 mm au bout de 5 minutes ; 2) le break-up time test, anormal lorsqu'il est inférieur à 10 secondes ; et 3) l'utilisation de colorants comme le rose Bengale ou le vert de Lissamine, dépistant les zones de la surface cornéo-conjonctivale non recouvertes de mucus [36].

La sécheresse oculaire peut se compliquer d'une atteinte cornéenne et conjonctivale réalisant un tableau de kératoconjunctivite sèche. D'autres complications peuvent survenir tels que des ulcères cornéens ou des kératites microbiennes pouvant engager le pronostic visuel.

## **2. LES ATTEINTES DES GLANDES SALIVAIRES**

Les atteintes des glandes salivaires sont responsables d'une xérostomie observée dans plus de 95 % des cas de SGS [34]. La xérostomie peut s'accompagner d'une sensation de soif nécessitant de boire régulièrement, d'une dysgueusie, de douleurs et/ou de brûlures buccales voire de fissuration labiale. Des difficultés à parler ou à avaler peuvent aussi être constatées.

A l'examen clinique, la muqueuse buccale est sèche, parfois érythémateuse et associée à une atrophie papillaire linguale ou une chéilite [37]. La réduction du flux salivaire augmente la susceptibilité aux caries, aux infections bactériennes et fongiques, au premier rang desquelles la candidose.

L'atteinte salivaire est aussi caractérisée par l'hypertrophie des glandes salivaires principales. Selon les séries, la parotidomégalie concerne 18 à 44 % des patients atteints de

SGS [37]. Si celle-ci est, en règle générale, intermittente, sa chronicisation doit faire craindre et rechercher la transformation lymphomateuse [38].

L'évaluation clinique objective de l'atteinte des glandes salivaires fait appel à :

- **La mesure de la sécrétion salivaire ou sialométrie** avec ou sans stimulation. Sans stimulation, elle est pathologique si inférieure à 1,5 ml/15 min [38].
- **L'imagerie des glandes salivaires :**
  - *Sialographie des parotides* : elle consiste en l'injection d'un produit de contraste hydrosoluble après cathétérisation du canal de Sténon. Elle met en évidence une sialectasie qui peut être de trois types : ponctuée (dilatations punctiformes des canaux périphériques avec rétrécissement des canaux interlobulaires), globulaire (dilatations plus volumineuses, uniformément réparties avec disparition des canalicules) ou cavitaire (destruction avec coalescence des lobules irréguliers avec des zones de dilatation kystique) [38].
  - *Scintigraphie des glandes salivaires* : La scintigraphie retrouve soit un faible taux de fixation de l'isotope, soit un retard à la fixation.
  - *Echographie parotidienne* : elle montre une réduction de volume et une non-homogénéité du parenchyme des glandes salivaires principales. Certains auteurs ont suggéré son utilité comme critère diagnostique de par son caractère non invasif et relativement facile d'accès, mais sa réalisation n'est actuellement pas recommandée en première intention [39].
  - *Sialo-Imagerie par Résonance Magnétique (Sialo-IRM)* : une augmentation du volume des glandes souvent bilatérale mais asymétrique est décelée. Elle est monomorphe sur le plan tissulaire, hormis en cas d'évolution tumorale ou pseudo-tumorale. Son intérêt principal réside surtout dans le diagnostic différentiel de lymphome [38].

- **La biopsie des glandes salivaires :**

Il s'agit d'un examen diagnostique crucial au cours du SGS, qui repose majoritairement sur la biopsie des glandes salivaires accessoires. Au niveau des glandes salivaires accessoires, l'histologie caractéristique du SGS est un infiltrat lymphocytaire réalisant une sialadénite lymphocytaire focale. L'existence d'agrégats d'au moins 50 lymphocytes ou histiocytes caractérise cette sialadénite. Ces foyers permettent de calculer le « focus score » qui correspond au nombre de foyers par 4 mm<sup>2</sup> de tissu salivaire (Tableau 6) [40]. La classification de Chisholm et Mason permet également de mieux préciser l'infiltrat lymphocytaire [41] ; le stade 3 correspond à un focus score égal à 1 et le stade 4 à un focus score >1. Seul le focus score fait partie des critères des nouvelles classifications du SGS [11, 21].

**Tableau 6: Focus score et classification de Chisholm et Mason.**

Focus score	Stade de Chisholm et Mason	Histologie du tissu salivaire
0	0	Absence d'infiltrat
	1	Infiltrat léger sans foyer
	2	Infiltrat modéré sans foyer ou moins d'un foyer par 4 mm <sup>2</sup>
1	3	Un foyer par 4 mm <sup>2</sup>
>1	4	Plus d'un foyer par 4 mm <sup>2</sup>

Un foyer est défini par un agrégat d'au moins 50 lymphocytes ou histiocytes.

### **3. LES AUTRES ATTEINTES GLANDULAIRES**

Le syndrome sec n'est pas seulement limité à l'œil ou à la cavité buccale mais peut aussi toucher l'ensemble des voies aériennes supérieures. Ces manifestations peuvent être responsables d'anosmie, d'obstruction nasale, voire d'hypoacousie. Une xérose cutanée est fréquente ainsi que, chez la femme, une sécheresse vaginale.

#### **B. LES ATTEINTES EXTRA-GLANDULAIRES DU SGS**

Le SGS n'est pas seulement une pathologie touchant les glandes exocrines. Il se traduit par des atteintes multisystémiques, pouvant être au premier plan. Ces manifestations systémiques peuvent être liées à l'auto-immunité ainsi qu'à l'infiltration lymphocytaire en rapport avec la maladie.

##### **1. LES MANIFESTATIONS GENERALES**

L'asthénie est habituelle au cours du SGS, parfois intense. Elle pourrait être liée à des troubles du sommeil secondaires à la xérostomie, à des polyalgies, à l'inflammation chronique ou être l'expression d'un syndrome dépressif. Cependant, l'asthénie, le syndrome dépressif et les polyalgies peuvent aussi s'intégrer dans le cadre d'une fibromyalgie dont l'association avec le SGS est possible [42].

##### **2. LES ATTEINTES MUSCULO-ARTICULAIRES**

Les atteintes articulaires sont fréquentes au cours du SGSp, survenant chez 15 à 90% des patients. Le mode de présentation est polymorphe. Il peut s'agir de polyarthralgies, de mono-, oligo- ou polyarthrites symétriques, non-érosives ; les synovites sont plus rares. Les localisations préférentiellement touchées sont les poignets, les articulations, métacarpophalangiennes et/ou interphalangiennes proximales, de même que les genoux [43].

L'exploration de cette atteinte comprendra la réalisation de radiographies des articulations concernées afin d'éliminer une polyarthrite rhumatoïde sous-jacente, qui pourrait faire reclasser le SGS en secondaire.

Par ailleurs, les myalgies sans myosite sont relevées chez 15 % des patients. En revanche, l'association à une myosite est rare (< 1 % des cas) [44].

### **3. LES ATTEINTES PULMONAIRES**

Elles seront abordées dans le chapitre IV de notre travail consacré à la discussion.

### **4. LES ATTEINTES NEUROLOGIQUES**

Elles peuvent toucher le système nerveux périphérique (SNP) ou central (SNC). La prévalence des manifestations neurologiques est variable selon les séries (10 à 70 %), mais concerne en moyenne 15 à 25 % des patients [45]. La plus grande série actuellement publiée, portant sur 1010 patients, rapporte une fréquence de 11 % pour les atteintes périphériques et de 2 % pour les atteintes centrales [34]. Ces manifestations peuvent précéder, être concomitantes au diagnostic de SGS, ou survenir dans le cours évolutif de la maladie.

Les atteintes du SNP se manifestent principalement par des polyneuropathies axonales sensitives pures ou sensitivo-motrices à prédominance distale et symétrique. Les ganglionopathies sensitives, touchant essentiellement les grosses fibres, sont responsables d'hypopallesthésie, d'ataxie et de troubles sensitifs des quatre membres non longueur dépendante. L'atteinte des nerfs crâniens n'est pas rare, le nerf trijumeau étant le plus souvent intéressé (15 % des atteintes périphériques). Les autres manifestations, moins fréquentes, englobent les mononeuropathies multiples, les polyradiculonévrites, ou les atteintes du système nerveux autonome [45]. L'exploration de cette localisation repose surtout sur l'électromyogramme qui est parfois complété d'une biopsie neuromusculaire. Plus

récemment, une neuropathie des petites fibres associée au SGS a été décrite, caractérisée par des sensations douloureuses, une conduction nerveuse normale, mais des anomalies aux tests neurophysiologiques explorant les petites fibres nerveuses ainsi qu'une faible densité nerveuse intraépidermique à la biopsie cutanée [46].

Les atteintes du SNC sont plus rares. L'inclusion ou non des manifestations psychiatriques est controversée et peut, en partie, expliquer les discordances importantes en termes de fréquence et de manifestations associées retrouvées selon les études. Ces atteintes neurologiques ont été individualisées en manifestations:

- focales regroupant les pseudo-accidents vasculaires cérébraux (AVC), la pseudo-sclérose en plaques (SEP), les myélopathies aiguës ou chroniques ainsi que les névrites optiques ;
- diffuses, principalement représentées par les méningo-encéphalites, l'épilepsie, les céphalées et les troubles cognitifs [47].

La ponction lombaire et la réalisation d'une IRM cérébrale ou médullaire sont souvent indispensables dans le cadre de l'exploration de ces troubles neurologiques.

## **5. LES ATTEINTES VASCULAIRES**

### **a) Le phénomène de Raynaud**

Il est rencontré chez 16 à 35 % des patients. La difficulté vient du fait que le phénomène de Raynaud peut être isolé, les autres signes de SGS n'étant pas encore présents. De plus, il ne faut pas méconnaître la présence d'une autre connectivite, principalement la sclérodermie systémique, qui peut s'associer au SGSs. Le phénomène de Raynaud est plus fréquemment associé aux atteintes articulaires ou à une vascularite cutanée [48].

## **b) Les vascularites**

Elles sont retrouvées dans 13 à 25 % des cas selon les séries, se traduisant plus volontiers par un purpura vasculaire en rapport avec une vascularite leucocytoclasique. Des lésions urticariennes peuvent aussi être constatées. Enfin, les vascularites systémiques nécrosantes sont surtout associées à la présence d'une cryoglobuline [49].

## **6. LES ATTEINTES RENALES**

Elles peuvent être dichotomisées en atteintes interstitielles et glomérulaires. La fréquence de cette atteinte est habituellement inférieure à 10 %.

Les néphropathies interstitielles se manifestent par des tubulopathies associées ou non à une acidose et un syndrome de Fanconi. Elles ont pour conséquence l'apparition d'une hypokaliémie, de lithiase(s) rénale(s) voire de néphrocalcinose. Elles sont, en règle générale, latentes ; de fait, l'acidose tubulaire est observée chez 70 % des patients, dans les séries de dépistage systématique [50].

Les atteintes glomérulaires sont encore plus inhabituelles et doivent faire rechercher une connectivite sous-jacente, en particulier le lupus systémique, ainsi que la présence d'une cryoglobulinémie. Alors que la biopsie rénale est rarement réalisée en cas d'atteinte interstitielle, elle est quasiment systématique en cas d'atteinte glomérulaire. Elle peut révéler une glomérulonéphrite membrano-proliférative, mésangio-proliférative voire extra-membraneuse [51].

## **7. LES ATTEINTES DIGESTIVES**

Les atteintes digestives du SGSp sont peu fréquentes et elles ont été peu étudiées. Elles peuvent toucher l'ensemble du tube digestif ainsi que le foie et le pancréas. Une dysphagie, une dyspepsie ou une gastrite peuvent être observées. Les atteintes pancréatiques

sont principalement liées à l'exocrinopathie réalisant des tableaux de pancréatite et d'insuffisance pancréatique exocrine. Les perturbations des tests hépatiques ne sont pas exceptionnelles et doivent faire rechercher en priorité une cirrhose biliaire primitive ou une hépatite auto-immune associée [52].

## **8. LES ATTEINTES HEMATOLOGIQUES**

Elles incluent les cytopénies, les gammopathies monoclonales et les pathologies lymphoprolifératives.

### **a) Anomalies des lignées sanguines**

Dans la série de Ramos-Casals et al [34], comprenant 1010 SGSp, une anémie, une leucopénie et une thrombocytopénie étaient respectivement retrouvées dans 18 %, 16 % et 13 % des cas. Dans une précédente étude, ces mêmes auteurs avaient montré une grande majorité (96 %) d'anémie normochrome normocytaire [53]. L'anémie peut-être due à : une maladie de Biermer, une hémorragie digestive, hémolytique auto-immune associée ou non à une hémopathie [54]. De rares cas d'anémie secondaire à une myélofibrose ont été signalés [55].

### **b) Hémopathies**

La prévalence des gammopathies monoclonales est variable selon les études. Si elles peuvent être de tout type, elles sont en premier lieu en rapport avec une IgG (50 à 70 % des cas). La détection de chaînes légères urinaires pourrait être un marqueur précoce de lymphome non hodgkinien (LNH) [54]. Chez les patients atteints de SGS, le risque de développer un LNH est multiplié par 15 à 45 selon les séries par rapport à la population générale. Ceci conduit à une probabilité de développer un LNH compris entre 1 et 10% chez les patients porteurs d'un SGS [54]. Une parotidomégalie, des adénopathies, une vascularite cutanée, une diminution du complément ou l'existence d'une cytopénie pourraient être des facteurs prédictifs de lymphome chez ces patients [54, 56]. Il s'agit principalement de

lymphome non hodgkinien de type B de plus ou moins haut grade. Parmi ces lymphomes B, les lymphomes de la zone marginale, d'évolution classiquement lente, et les lymphomes B diffus à grandes cellules, plus agressifs, sont prépondérants. Les lymphomes T et hodgkiniens, la maladie de Waldenström et le myélome multiple sont beaucoup plus rares [54, 56].

## **VI. EXAMENS COMPLEMENTAIRES**

### **A. EXAMENS BIOLOGIQUES**

#### **1. NON SPECIFIQUES**

Les examens biologiques non spécifiques comportent une numération formule sanguine à la recherche des anomalies hématologiques sus-citées, une électrophorèse des protides sériques, un dosage des chaînes légères libres sanguines, une immunoélectrophorèse des protides sériques, un bilan inflammatoire, le dosage du complément et la recherche d'une cryoglobulinémie qui est dépistée au cours du SGSp dans 9 à 28 % des cas [34]. La vitesse de sédimentation (VS) est élevée, supérieure à 50 mm/h, chez deux-tiers des patients [57].

#### **2. LES ANTICORPS ANTINUCLEAIRES (AAN)**

Il existe une grande variété d'anticorps antinucléaires au cours du SGSp qui sont trouvés chez 77 à 90 % des patients. Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles anti-SSA et anti-SSB sont les plus spécifiques. Le dépistage des AAN se fait par immunofluorescence indirecte sur cellules Hep-2, qui en cas de présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB objectivera une fluorescence mouchetée. La confirmation de la spécificité antigénique se fait par méthode ELISA, complétée par immunoblot pour la recherche d'anticorps anti-SSA/Ro52 (en raison de la faible sensibilité de l'ELISA pour cette protéine). La fréquence des anticorps anti-SSA au cours du SGSp varie entre 40 et 56 % selon les études alors que celle des anticorps anti-SSB est plus faible de l'ordre de 26 à 40 % [53]. Les anticorps anti-SSA

peuvent être décelés seuls ou en association avec les anticorps anti-SSB ; en revanche, les anticorps anti-SSB sont rarement positifs de manière isolée [58]. La pathogénie de ces auto-anticorps est incertaine en dehors du bloc auriculo-ventriculaire congénital chez les nouveau-nés de mères porteuses d'anti-SSA ou SSB. Au cours du SGS, ces auto-anticorps semblent être plus fréquemment associés aux atteintes extra-glandulaires notamment aux cytopénies ou à la présence d'un purpura vasculaire [59, 60].

### **3. AUTRES AUTO-ANTICORPS**

Les facteurs rhumatoïdes sont retrouvés dans 30 à 60 % des cas selon les séries mais ne sont pas spécifiques du SGS [34].

D'autres auto-anticorps peuvent être décelés au cours du SGS. Les anticorps anti-anhydrase carbonique II sont relevés chez 12,5 à 21 % des patients [61]. Leur présence semble être associée à l'acidose tubulaire distale [62]. Les anticorps anti-récepteurs muscariniques de type 3 pourraient être prédictifs de l'évolutivité du SGS avec cytopénies, ou du SGS chez l'enfant [63, 64]. En 2014, leur intérêt demeure à déterminer au cours du SGS. Enfin, les anticorps anti-mitochondries sont trouvés dans 5 à 6,6 % des cas [65] et doivent faire rechercher une cirrhose biliaire primitive ou une cholangite auto-immune sous-jacente.

### **B. AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES**

Les autres examens complémentaires sont réalisés en fonction de l'examen clinique, notamment de l'existence d'une atteinte extraglandulaire.

## VII. TRAITEMENT

Le traitement du SGSp a deux composantes : la prise en charge du syndrome sec et d'éventuelles atteintes systémiques

### A. TRAITEMENT DU SYNDROME SEC

Le traitement peut être local et/ou systémique. Il est essentiellement symptomatique, mais son observance est d'une importance capitale car elle permet d'éviter certaines complications ophtalmologiques ou stomatologiques graves.

#### 1. TRAITEMENT LOCAL DU SYNDROME SEC OCULAIRE

Les mesures non-pharmacologiques, incluant la limitation des facteurs favorisant l'assèchement des muqueuses (fumée, air-conditionné, lecture ou travail sur écran prolongé diminuant le clignement...) doivent être recommandées. Les thérapeutiques inhibant la production lacrymale (e.g. : diurétiques, bêta-bloquants, anti-dépresseurs tricycliques) sont délétères et sont donc déconseillés. L'utilisation de larmes artificielles peut suffire lorsque la sécheresse est modérée, alors que l'occlusion des canaux lacrymaux est réservée aux formes sévères [66]. Un traitement prometteur consiste en l'utilisation de gouttes ophtalmiques sériques autologues. Cependant, les difficultés de conservation ainsi que l'absence d'essai randomisé à large échelle limite encore leur utilisation [67].

Des traitements topiques peuvent aussi être proposés, comme [68] :

- la cyclosporine A ophtalmique permet d'améliorer la sécheresse oculaire via l'augmentation de la production lacrymale ;
- les corticostéroïdes topiques ont un effet anti-inflammatoire puissant et rapide. Ils peuvent être institués en cas de xérophtalmie sévère ou de kératoconjonctivite

réfractaire ; néanmoins, leur utilisation doit toujours être de courte durée car ils sont responsables d'effets secondaires à type de glaucome ou de cataracte ;

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens locaux sont utilisés en cas de douleur oculaire sur une période brève en raison du risque de dommages liés à la baisse de sensibilité cornéenne qu'ils induisent.

## **2. TRAITEMENT LOCAL DU SYNDROME SEC BUCCAL**

Des mesures simples sont également préconisées, englobant : une bonne hydratation, la suppression des agents irritants locaux (e.g. : café, alcool, nicotine), une diminution des traitements xérostomians, une hygiène bucco-dentaire stricte, voire l'utilisation de chewing-gums sans sucre augmentant le flux salivaire.

Même s'ils sont largement prescrits, aucun traitement topique, substituts ou stimulants salivaires, n'a démontré d'efficacité majeure sur la gêne occasionnée par la xérostomie et encore moins sur la stimulation de la sécrétion salivaire [69].

## **3. TRAITEMENT SYSTEMIQUE DU SYNDROME SEC**

La pilocarpine et la cévimeline, deux agonistes muscariniques systémiques, sont préconisées par la *Food and Drug Administration* (FDA), car elles ont démontré leur efficacité sur le syndrome sec, le flux salivaire ou les tests ophtalmologiques [70]. Malgré des effets secondaires limités à type de sudation, de polyurie ou de flushs, seule la pilocarpine est actuellement disponible en France.

La corticothérapie systémique à haute dose pourrait réduire l'inflammation des glandes lacrymales et salivaires, mais son efficacité n'a pas été prouvée [71]. De plus, les

effets secondaires généraux et locaux (candidose buccale, parodontopathies) ne sont pas en faveur de son utilisation dans cette indication.

Dans un essai randomisé en double aveugle récent, l'hydroxychloroquine n'a pas démontré d'efficacité sur le syndrome sec contrairement à ce que certaines études précédentes suggéraient [72].

Les immunosuppresseurs, tels que la cyclosporine A, l'azathioprine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil et la léflunomide ont été utilisés au cours du SGSp, mais aucune preuve scientifique solide et des effets secondaires majeurs conduisent à déconseiller ces traitements dans la prise en charge du syndrome sec [70].

La déplétion lymphocytaire B semblait prometteuse, mais un essai randomisé récent n'a pas montré d'amélioration du syndrome sec sous rituximab [73]. Cependant, il est possible que l'interprétation des résultats soit limitée par l'effectif de cette étude. C'est pourquoi, une analyse commune des données de cet essai avec celles d'une autre étude ayant un design proche est prévue pour majorer la puissance statistique de ces travaux [74].

## **B. TRAITEMENT DES ATTEINTES SYSTEMIQUES**

La prise en charge des atteintes extraglandulaires est mal codifiée, principalement basée sur des cas rapportés ou des essais non contrôlés. Des essais randomisés contrôlés sont ainsi nécessaires.

Les corticoïdes oraux sont classiquement utilisés en première intention dans la majorité des atteintes d'organes liées au SGSp. Ils posent le problème d'effets secondaires multiples limitant leur utilisation au long cours [66].

Dans l'étude randomisée contrôlée JOQUER, l'hydroxychloroquine n'a pas démontré d'efficacité sur les symptômes généraux (douleur, fatigue) ou sur les manifestations systémiques des patients porteurs d'un SGSp [72].

Les autres immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate ou le mycophénolate mofétil sont utilisés au cas par cas à visée d'épargne cortisonique ou en seconde intention, mais leur efficacité n'a jamais été démontrée dans un essai randomisé à grande échelle [70]. Les immunoglobulines intra-veineuses (IgIV) ont été proposées dans les atteintes neurologiques, hématologiques ou cutanées (vascularites) avec un certain succès [68].

La réalisation de plasmaphérèses semble réservée aux situations engageant le pronostic vital ou fonctionnel à court terme telles que des myélopathies aiguës, des glomérulonéphrites rapidement progressives ou des vascularites sévères [68].

Malgré l'implication du TNF $\alpha$  dans la physiopathologie du SGSp, les agents bloquants le TNF $\alpha$  n'ont pas montré d'efficacité chez les patients des séries randomisées [32].

Certaines études suggèrent que la déplétion lymphocytaire B pourrait être bénéfique dans les atteintes extra-glandulaires du SGSp [75]. Les deux principaux essais randomisés réalisés n'ont pas permis de démontrer un bénéfice de la déplétion des CD20 [73, 74], mais les données de certains registres indiquent un taux de 59 % d'efficacité du rituximab dans les atteintes systémiques au cours du SGSp [76]. L'epratuzumab, un anti CD22, pourrait être un traitement prometteur [77].

Le traitement des lymphomes associés au SGSp représente une problématique particulière. Même si le niveau de preuve reste faible, l'utilisation de rituximab semble être un traitement de première intention dans cette indication [75]. Son utilisation en monothérapie a été décrite mais il doit, en règle générale, être associé à une chimiothérapie standard (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone [CHOP]) en cas de forme plus agressive [68]. De même, l'epratuzumab pourrait constituer une alternative thérapeutique chez ces patients [75].

**CHAPITRE II :**  
**PATIENTS ET METHODES**

## **I. BUTS DE L'ETUDE**

Notre travail à deux objectifs principaux :

- préciser les caractéristiques cliniques et évolutives sous traitement des atteintes pulmonaires chez les patients porteurs de SGSp ;
- comparer les manifestations cliniques, biologiques et évolutives entre les patients présentant une atteinte pulmonaire et ceux n'en ayant pas.

## **II. DEROULEMENT DE L'ETUDE**

Nous avons réalisé une étude rétrospective bi-centrique sur une cohorte de patients présentant un SGSp satisfaisant aux critères américano-européens de 2002 [11].

Cette cohorte de patients est issue des centres hospitaliers universitaires (CHU) de Rouen et Amiens. Les patients étaient suivis entre la période du 1<sup>er</sup> janvier 1996 et du 1<sup>er</sup> janvier 2012 dans les services de Médecine Interne, Rhumatologie, Pneumologie et Néphrologie du CHU de Rouen et de Médecine Interne du CHU d'Amiens.

Ainsi, nous avons recensé l'ensemble des patients porteurs d'un SGSp durant cette période.

## **III. RECUEIL DES DONNEES**

### **A. DONNEES CLINIQUES**

Le recueil des données cliniques a permis de colliger les différents paramètres nécessaires à l'étude :

- l'âge lors du diagnostic et le sexe des patients ;
- le syndrome sec (xérostomie, xérophtalmie ou kératite, xérose cutanée ou vaginale) ;
- un antécédent ou l'existence d'une parotidomégalie ;
- les résultats de la BGSA et du test de Schirmer ;

- les différents traitements administrés ;
- la durée du suivi du SGS ;
- la survenue et la cause du décès des patients.

Les atteintes systémiques ont été recueillies de la manière suivante :

- articulaires : arthralgies, arthrites destructrices ou non, synovites, ténosynovites ;
- musculaires : myalgies, myosite confirmée par la biopsie musculaire ;
- microcirculatoires : phénomène de Raynaud ;
- cutanées : purpura vasculaire ;
- néphrologiques : localisations tubulaire, interstitielle ou glomérulaire ;
- digestives : atteinte symptomatique gastrique, intestinale ou colorectale ; atteinte œsophagienne : hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage, reflux gastro-œsophagien (RGO) ; lymphome du MALT digestif ; atteinte hépatobiliaire de type hépatite auto-immune ou cirrhose biliaire primitive ;
- neurologiques périphériques : présence d'une neuropathie périphérique ;
- neurologiques centrales : 1) focales tels que les pseudo-AVC, les pseudo-SEP, les myélopathies aiguës ou chroniques ou les névrites optiques ; et 2) diffuses, comme les méningo-encéphalites, l'épilepsie, les céphalées ;
- cardiaques : péricardite, myocardite ;
- hématologiques : cytopénie auto-immune, hémopathie, gammopathie monoclonale.

## **B. DONNEES BIOLOGIQUES**

Les éléments suivants, relevés lors du diagnostic de SGS, ont été répertoriés. Ils englobaient :

- la VS (mm/h), la C-réactive protéine (CRP) (mg/L) ;

- les taux d'hémoglobine (g/dL), de leucocytes (G/L), de plaquettes (/mm<sup>3</sup>), la formule sanguine ;
- l'urée (mmol/L), la créatininémie (μmol/L), la protidémie (g/L) ;
- les anticorps antinucléaires (AAN), les anticorps anti-SSA (recherchés de manière systématique même en cas de négativité des AAN) et anti-SSB, les autres spécificités antigéniques (SCL 70, RNP, JO1, ADN natif...) ;
- les facteurs rhumatoïdes ;
- les taux de β2-microglobuline (mg/L), de gammaglobulines (g/L), le dosage pondéral des IgG, IgA et IgM (g/L) ;
- la cryoglobulinémie : présence, typage.

### C. ATTEINTES PULMONAIRES

Pour les patients porteurs d'une atteinte pulmonaire, les données recueillies ont été :

- la date de survenue par rapport au diagnostic de SGS ;
- le mode de révélation de l'atteinte pulmonaire : aigu, subaigu, chronique ou fortuit ;
- les signes d'appel clinique : la toux, la dyspnée ;
- les données des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) : la capacité vitale (CV) (%), la capacité vitale forcée (CVF) (%), la diffusion alvéolaire du monoxyde de carbone (DLCO) (%), le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) (%) et le débit expiratoire maximal moyen entre 25 et 75 % de la capacité vitale forcée (DEM25-75) (%) ;
- les résultats de la radiographie pulmonaire et/ou de la tomодensitométrie (TDM) thoracique ;
- les résultats des biopsies pulmonaires par voie transbronchique ou chirurgicale ;

- le lavage broncho-alvéolaire (LBA) : il était considéré comme normal, lorsque le nombre de cellules était inférieur à  $150.10^6/L$  et que la formule retrouvait entre 80 et 90 % de macrophages, moins de 20 % de lymphocytes, moins de 5 % de polynucléaires neutrophiles (PNN) et moins de 2 % de polynucléaires éosinophiles. L'alvéolite non spécifique a été définie par une formule normale avec un compte cellulaire supérieur à  $150.10^6/L$ , l'alvéolite macrophagique par un taux de macrophages supérieur à 90 %, l'alvéolite lymphocytaire par un taux de lymphocytes supérieur à 20 %, et l'alvéolite neutrophilique par un taux de PNN supérieur à 5 %.

## 1. PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE (PID)

Le diagnostic de PID était porté chez des patients symptomatiques, en cas de présence des anomalies suivantes à la TDM thoracique [78] : opacités micronodulaires, nodulaires, linéaires irrégulières, hyperdensités en verre dépoli, lésions en rayon de miel, bronchectasies par traction réalisant une infiltration parenchymateuse diffuse et persistante.

Chaque cas a été classé selon le type d'atteinte interstitielle le plus probable en fonction des éléments scanographiques en [78] :

- pneumopathie organisée cryptogénique (POC) : condensation alvéolaire ;
- pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) : images en verre dépoli et opacités linéaires irrégulières, sous-pleurales, symétriques avec gradient apico-basal ;
- pneumopathie interstitielle commune (PIC) : prédominance d'opacités réticulaires, avec bronchectasie de traction, images en rayon de miel ;
- pneumopathie interstitielle lymphoïde (PIL) : prédominance de nodules centrolobulaires et sous-pleuraux, présence de kystes, épaissements des septa interlobulaires et images en verre dépoli.

## 2. ATTEINTES DES VOIES AERIENNES

Le diagnostic d'atteinte des voies aériennes était porté en cas d'association des anomalies sous-citées :

- pour les *atteintes trachéo-bronchiques* : patients symptomatiques (toux, dyspnée, au moins deux épisodes d'infections respiratoires par an) avec aux EFR : présence d'un VEMS inférieur à 80 % et/ou à la TDM thoracique : l'existence de bronchectasies, d'un trappage et/ou d'un épaissement pariétal bronchique [79] ;
- pour les *atteintes des voies aériennes distales (bronchiolaires)* : patients symptomatiques (toux, dyspnée, au moins deux épisodes d'infections respiratoires par an) avec aux EFR : mise en évidence d'un DEM 25-75 inférieur à 50% associé à un VEMS et une CVF normaux (supérieurs à 80 %) et/ou la présence d'un aspect de bronchiolite à la TDM thoracique et/ou l'existence d'une bronchiolite à la biopsie pulmonaire [80].

## 3. EVOLUTION ET TRAITEMENTS DES ATTEINTES PULMONAIRES

L'évolution clinique et paraclinique des atteintes pulmonaires interstitielles, trachéo-bronchiques et bronchiolaires, sous traitement, a été analysée à l'occasion du suivi systématique et régulier des patients. L'évolution clinico-radiologique et fonctionnelle a été séparée en quatre catégories : guérison, amélioration, stabilisation et aggravation.

*Pour les atteintes pulmonaires interstitielles* : la guérison a été définie comme la disparition complète des signes cliniques et radiographiques et une normalisation des EFR. L'amélioration était déterminée par l'amélioration clinico-radiologique sans retour à l'état antérieur et sur le plan fonctionnel selon l'*International consensus statement of the American Thoracic Society on idiopathic pulmonary fibrosis* [78] ; ainsi, une augmentation > 10% de la CVF ou > 15 % du DLCO était considérée comme significative. L'aggravation était associée

à la réduction  $> 10\%$  de la CVF ou  $> 15\%$  du DLCO aux EFR et/ou par la majoration des symptômes et/ou par l'aggravation des images scanographiques pulmonaires.

*Pour les atteintes pulmonaires trachéo-bronchiques et bronchiolaires* : l'amélioration de l'atteinte des VA était déterminée par la réduction des signes clinico-radiologiques sans retour à l'état antérieur et sur le plan fonctionnel par la normalisation des EFR (DEM 25-75  $> 50\%$  ou VEMS  $> 80\%$ ). La dégradation était caractérisée par l'aggravation clinique subjective et/ou radiologique et/ou sur le plan fonctionnel par l'apparition d'une atteinte des voies aériennes distales (DEM 25-75  $< 50\%$ ) ou la baisse du VEMS  $> 12\%$  [79].

*Concernant les traitements* : les traitements administrés et la durée du suivi des différentes atteintes pulmonaires ont été recensés.

## **D. ANALYSES STATISTIQUES**

Nous avons comparé les données cliniques, biologiques et évolutives sous traitement entre les patients porteurs du SGSp compliqué d'atteinte pulmonaire et ceux n'en n'ayant pas.

De plus, le groupe de patients ayant une PID liée au SGSp a été individualisé afin de le comparer aux patients n'en présentant pas.

Ensuite, parmi les patients porteurs d'une PID, nous avons comparé ceux ayant présenté une guérison/amélioration/stabilisation de leur atteinte pulmonaire à ceux s'étant aggravés.

Enfin, les patients porteurs d'une atteinte isolée des voies aériennes associée au SGSp ont aussi été comparés aux patients sans atteinte pulmonaire.

L'analyse des paramètres qualitatifs a été effectuée par le test de Chi<sup>2</sup> ou par le test exact de Fisher en cas de faible effectif (inférieur à 5). Les paramètres quantitatifs ont été étudiés par le test de Mann-Whitney lorsque la distribution était non normale et par le test de Student en cas de distribution normale. La comparaison des valeurs des EFR initiales et en fin

de suivi a été pratiquée par le test des rangs signés de Wilcoxon. Ces tests ont été réalisés au risque  $\alpha$  de 5 % et de manière bilatérale.

# **CHAPITRE III:**

# **RESULTATS**

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 1996 et le 1<sup>er</sup> janvier 2012, 263 patients ont été hospitalisés et/ou vus en consultation pour un SGSp.

## **I. CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS AYANT UN SGS**

Les caractéristiques générales des 263 patients sont illustrées dans le Tableau 7. Il s'agissait de 31 hommes (11,8 %) et 232 femmes (88,2 %) d'âge médian 57 ans [17 - 83 ans] au diagnostic de SGSp. La durée médiane de suivi des patients a été de 60 mois [1 - 432 mois]. Parmi ces patients, 93 % avaient une xérophtalmie et 93,5 % une xérostomie. La BGSA, le test de Schirmer et les anticorps antinucléaires anti-SSA ou anti-SSB étaient positifs dans 83,4 %, 79 % et 39,9 % des cas respectivement.

**Tableau 7 : Caractéristiques générales de la population (n=263)**

	n (%)
<b>Homme</b>	31 (12)
<b>Age au diagnostic (ans)</b>	
Médiane [min – max]	57 [17 - 83]
<b>Xérophtalmie</b>	244 (93,1)
<b>Xérostomie</b>	244 (93,5)
<b>BGSA</b>	211 (83,4)
<b>Test de Schirmer</b>	162 (79,0)
<b>Anticorps anti-SSA ou- SSB positifs</b>	99 (39,9)
<b>Parotidomégalie</b>	32 (12,2)
<b>Sécheresse vaginale</b>	10 (5,7)
<b>Xérose cutanée</b>	37 (14,1)
<b>Kératite</b>	25 (9,5)
<b>Durée du suivi (mois)</b>	
Médiane [min – max]	60 [1 - 432]
<b>Décès</b>	17 (6)

BGSA : biopsie des glandes salivaires. Les pourcentages sont établis en fonction de la population pour laquelle l'information était disponible.

## **II. CARACTERISTIQUES EXTRA-PULMONAIRES DU SGS**

### **A. ATTEINTES ARTICULAIRES ET MUSCULAIRES**

L'atteinte articulaire était relevée chez 129 patients (49 %). Elle se traduisait par des arthralgies chez ces patients s'associant à une arthrite non destructrice chez 28 patients (10,6 %) et destructrice chez seulement 2 patients (0,7 %). Des synovites étaient retrouvées chez 28 patients (10,6 %) (Tableau 8).

Des myalgies étaient notées chez 38 patients (14,4 %), parmi lesquels 3 (1,1 %) présentaient une myosite.

### **B. ATTEINTES HEMATOLOGIQUES**

Une atteinte hématologique était présente chez 23 patients (8,7 %). Il s'agissait de cytopénies auto-immunes (n = 6 ; 2,3 %), d'une gammopathie monoclonale (n = 14 ; 5 %), d'une leucémie myélomonocytaire chronique (n = 1 ; 0,4 %), d'une leucémie aigüe myéloblastique (n = 1 ; 0,4 %) et d'un lymphome (n = 7 ; 2,7 %). Parmi les lymphomes, étaient dénombrés deux lymphomes du MALT parotidiens, deux lymphomes du MALT gastriques, et trois lymphomes malins non hodgkiniens de type B.

### **C. ATTEINTES NEUROLOGIQUES**

L'atteinte neurologique périphérique était retrouvée chez 21 patients (8 %). Elle était principalement liée à une polyneuropathie axonale sensitivo-motrice (n = 9), axonale sensitive (n = 7), une mononeuropathie multiple (n = 1), une polyradiculonévrite (n = 1) et une atteinte axono-myélinique (n = 2).

L'atteinte neurologique centrale concernait 10 patients (3,8 %), incluant deux névrites optiques rétrobulbaires, deux myélites, un lymphome cérébral, une hypoacousie avec prise de contraste en IRM du paquet acoustico-vestibulaire, des hypersignaux de la substance blanche

avec dysesthésie faciale ou paralysie faciale, une méningite lymphocytaire chronique et un diabète insipide d'origine centrale.

#### **D. AUTRES ATTEINTES VISCERALES**

Un phénomène de Raynaud et un purpura vasculaire étaient décelés chez 69 (26,2 %) et 17 (6,5 %) patients, respectivement.

Ensuite, sur les quatorze patients avec atteinte digestive (5,3 %), cinq présentaient un RGO avec hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage. Les autres manifestations digestives comprenaient deux lymphomes du MALT gastrique, une gastrite varioliforme symptomatique, une gastroparésie, une vascularite colique symptomatique, une colite lymphocytaire, une rectite symptomatique, une cirrhose biliaire primitive et une cholangite lymphocytaire.

En outre, dix patients (4,6 %) étaient porteurs de néphropathie associée au SGSp. L'atteinte néphrologique se caractérisait par une tubulopathie chez 6 patients, une atteinte glomérulaire chez 3 autres et une néphroangiosclérose chez le dernier patient.

Enfin, deux patients ont développé une péricardite secondaire au SGSp (0,8 % des cas).

#### **E. TRAITEMENTS**

Les traitements reçus par les patients sont résumés dans le Tableau 8. Chez ces patients, l'hydroxychloroquine (n = 103 ; 48,1 %), les corticoïdes (n = 69 ; 32,2 %) et le méthotrexate (n = 22 ; 10,3 %) étaient les molécules les plus souvent prescrites.

**Tableau 8 : Caractéristiques extrapulmonaires et traitements des patients (n = 263)**

	n (%)
<b>Atteinte neurologique périphérique</b>	21 (8,0)
<b>Atteinte neurologique centrale</b>	10 (3,8)
<b>Atteinte hématologique</b>	23 (8,7)
- Cytopénie auto-immune	6 (2,3)
- Lymphome	7 (2,7)
- Gammapathie monoclonale	14 (6,0)
<b>Purpura vasculaire</b>	17 (6,5)
<b>Atteinte articulaire</b>	129 (49,0)
- Arthralgies	129 (49,0)
- Arthrites	28 (10,6)
- Arthrites destructrices	2 (0,8)
- Synovites	28 (10,6)
- Myalgies	38 (14,4)
- Myosites	3 (1,1)
<b>Phénomène de Raynaud</b>	69 (26,2)
<b>Atteinte rénale</b>	10 (4,6)
<b>Atteinte digestive</b>	14 (5,3)
<b>Atteinte cardiaque</b>	2 (0,8)
<b>Traitements</b>	
- AINS	17 (7,9)
- Hydroxychloroquine	103 (48,1)
- Corticoïdes	69 (32,2)
- Bolus corticoïdes	7 (3,3)
- Méthotrexate	22 (10,3)
- Azathioprine	10 (4,7)
- Cyclophosphamide	10 (4,7)
- Rituximab	11 (5,1)
- Ig IV	6 (2,8)
- Corticoïdes inhalés	13 (6,0)
- Macrolide	9 (4,2)
- Mycophénolate mofétil	1 (0,5)
- Anti-TNF $\alpha$	2 (0,9)
- Disulone	2 (0,9)
- Salazopyrine	2 (0,9)
- Thalidomide	3 (1,4)

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; Anti-TNF $\alpha$  : anti tumor necrosis factor  $\alpha$  ; Ig IV : immunoglobulines intraveineuses.

### III. DONNEES IMMUNO-BIOLOGIQUES

Les données immuno-biologiques sont présentées dans le Tableau 9.

Sur le plan immunologique, les AAN étaient présents chez 179 patients (68 %) avec une spécificité SSA chez 98 d'entre eux (39 %). Les anticorps anti-SSA étaient associés à des anticorps anti-SSB chez 53 patients (21,7 %). Seuls deux patients présentaient des anti-SSB positifs de manière isolée.

Les facteurs rhumatoïdes étaient positifs dans 30,8 % des cas et les anticorps anti-phospholipides (APL) dans 3 % des cas.

La cryoglobuline était positive chez 22 patients. Elle n'avait cependant été recherchée qu'une fois sur deux, mais lorsqu'elle était recherchée elle était positive dans 17,1 % des cas.

**Tableau 9 : Données immuno-biologiques (n = 263)**

	Médiane [min - max]
Hémoglobine (g/dL)	13,3 [6,8 - 16,8]
Leucocytes (G/L)	5,7 [2,6 - 14,8]
Lymphocytes (G/L)	1,51 [0,31 - 6,07]
Plaquettes (G/L)	254 [1 - 484]
VS (mm/h)	15 [0 - 110]
CRP (ng/mL)	0 [0 - 62]
Urée (mmol/L)	4,9 [1,5 - 86]
Créatininémie ( $\mu$ mol/L)	70 [38 - 255]
Protidémie (g/L)	70 [38 - 255]
$\beta$ 2 microglobuline (mg/L)	2,39 [1,18 - 6,26]
Gammaglobulinémie (g/L)	10,15 [1,4 - 38,4]
IgG (g/L)	11,9 [3,62 - 50]
IgA (g/L)	2,31 [0,12 - 8,1]
IgM (g/L)	1,04 [0,20 - 8,08]
	<b>n (%)</b>
AAN	179 (70,2)
Facteurs Rhumatoïdes	64 (30,8)
Anti-SSA	98 (39,0)
Anti-SSB	55 (22,5)
Anti-SSA et -SSB	53 (21,7)
Anti-CCP	2 (3,4)
Anti-Phospholipides	8 (4,7)
Cryoglobulinémie	22 (17,1)

VS : Vitesse de sédimentation ; CRP : Protéine C-réactive ; Ig : immunoglobuline ; anti-CCP : anticorps anti peptide citruliné.

## **IV. CARACTERISTIQUES DE L'ATTEINTE PULMONAIRE**

Parmi les 263 patients porteurs d'un SGSp, 42 présentaient une atteinte pulmonaire (15,9 %). Elle précédait la survenue du SGSp (durée médiane : 48 mois [1 – 204 mois]) chez 16 patients (43,2 %), était concomitante chez 11 patients (29,7 %) et postérieure au diagnostic de SGSp (durée médiane : 49 mois [12 – 108 mois]) chez 10 patients (27 %).

Le mode de révélation de l'atteinte pulmonaire était : aigu (n = 5 ; 12,5 %), subaigu (n = 9 ; 22,5 %), progressif (n = 19 ; 47,5 %) ou fortuit (découvert lors du bilan systématique ou pour un autre motif ; n = 7 ; 17,5 %). Trente et un patients présentaient une toux (77,5 %), dix-neuf une dyspnée (47,5 %) et onze avaient développé plus de deux épisodes d'infections respiratoires par an (27,5 %).

La radiographie thoracique était anormale dans 19 cas (45,2 %).

Les atteintes pulmonaires se répartissaient en PID chez 21 patients (8 %), localisations aux voies aériennes chez 21 patients (8 %) et hypertension artérielle pulmonaire chez deux patients (0,8 %).

### **A. PATIENTS AYANT UNE PID**

#### **1. CARACTERISTIQUES GENERALES**

L'atteinte pulmonaire est survenue dans 45 % des cas dans le cours évolutif du SGSp (durée médiane : 50 mois [12-108 mois]), alors que la PID précédait le diagnostic de SGSp dans 25 % des cas (durée médiane : 15 mois [1-148 mois]). Les diagnostics de PID et de SGSp ont été contemporains dans 30 % des cas.

Le mode de révélation de la PID était aigu (n = 5 ; 23,8 %), subaigu (n = 6 ; 28,6 %), progressif (n = 5 ; 23,8 %) ou fortuit (n = 5 ; 23,8 %). Parmi les modes de révélation aigu ou subaigu, une hémoptysie a été retrouvée dans 3 cas et une symptomatologie mimant une

infection pulmonaire dans 3 autres cas. Une toux et une dyspnée étaient relevées dans deux tiers des cas.

La radiographie thoracique était anormale dans 63 % des cas (tableau 10).

Lors du diagnostic initial de PID, les valeurs médianes des EFR étaient à 92 % [44 - 170 %] pour la CV, 94 % [46 - 165 %] pour la CVF et 72,5 % [42 - 84 %] pour la DLCO. De fait, un syndrome restrictif (CVF < 80 %) était retrouvé chez 5 patients et un trouble de la diffusion du CO (DLCO < 70 %) chez 9 patients, dont 3 avec une atteinte sévère (DLCO < 50 %).

L'imagerie par TDM thoracique retrouvait des images en verre dépoli (n = 9 ; 45 %), une condensation (n = 3 ; 15 %), des opacités linéaires (n = 15 ; 75 %), des images en rayon de miel (n = 5 ; 25 %), des bronchectasies (n = 10 ; 50 %), des images nodulaires (n = 11 ; 55 %) et des images kystiques (n = 1 ; 5 %) (Tableau 10).

**Tableau 10 : Caractéristiques cliniques et radiologiques des PID (n = 21)**

		n (%)
<b>Survenue</b>	Antérieure	5 (25)
	Concomitante	6 (30)
	Postérieure	9 (45)
<b>Mode de révélation</b>	Aigu	5 (23,8)
	Subaigu	6 (28,6)
	Progressif	5 (23,8)
	Fortuit	5 (23,8)
<b>Toux</b>		14 (66,7)
<b>Dyspnée</b>		14 (66,7)
<b>Infections respiratoires &gt; 2/an</b>		4 (19,0)
<b>Radiographie pulmonaire</b>	Anormale	12 (63,2)
<b>TDM thoracique</b>	Verre dépoli	9 (45)
	Condensation	3 (15)
	Opacités linéaires	15 (75)
	Rayon de miel	5 (25)
	Bronchectasie	10 (50)
	Nodule(s)	11 (55)
	Kystes	1 (5)
<b>Diagnostic</b>	PINS	7 (33,3)
	PIC	5 (23,8)
	PIL	2 (9,5)
	POC	2 (9,5)
	Autre	5 (23,8)

PINS : Pneumopathie interstitielle non spécifique ; PIC : Pneumopathie interstitielle commune ; PIL : Pneumopathie interstitielle lymphoïde ; POC : Pneumopathie organisée cryptogénique.

Le LBA a été réalisé chez 9 patients, montrant : une alvéolite lymphocytaire (n = 4), neutrophilique (n = 1) ou non spécifique (n = 2) ; il était normal dans deux cas.

La bronchoscopie était principalement normale (n = 8) sur le plan macroscopique mais pouvait retrouver une bronchopathie inflammatoire non spécifique (n = 3). Lorsqu'elles étaient pratiquées, les biopsies bronchiques mettaient en évidence un remaniement inflammatoire (n = 5) ou un infiltrat lymphoplasmocytaire (n = 4).

L'ensemble de ces explorations clinico-radiologiques, fonctionnelles et histologiques a permis de préciser l'atteinte interstitielle dans 16 cas sur 21 : PINS (n = 7), PIC (n = 5), POC (n = 2) et PIL (n = 2).

## **2. EVOLUTION ET TRAITEMENT DE LA PID**

Le traitement de la PID a reposé sur la corticothérapie orale (n = 15) ou inhalée (n = 2), les macrolides (n = 2), le méthotrexate (n = 2), l'azathioprine (n = 4), le cyclophosphamide (n = 1), l'hydroxychloroquine (n = 3) et le rituximab (n = 1).

La durée médiane du suivi des PID était de 24 mois [5-135 mois].

Lors du dernier suivi, aucun patient n'était guéri. Une amélioration de la PID a été constatée chez 3 patients, une stabilité de la pathologie pulmonaire chez 9 patients et une dégradation chez 7 d'entre eux. Deux patients étaient perdus de vue (dont un était décédé d'une pathologie non liée au SGSp).

### **Pour les patients présentant une amélioration de la PID (n = 3) :**

- une PINS, une PIL et une POC ont été dénombrées ;
- le traitement initial comprenait une corticothérapie supérieure à 10 mg par jour (n = 3), de l'azathioprine (n = 1) et/ou du cyclophosphamide per os (n = 1) ;
- la durée médiane de suivi était de 27 mois [5-72 mois] ;

- les valeurs médianes des EFR en fin de suivi étaient à 125 % [107 - 142 %] pour la CV, 122 % [113 - 137 %] pour la CVF et 59 % [58 - 78 %] pour la DLCO (Tableau 11) ;
- des infections respiratoires récurrentes à *Pseudomonas aeruginosa* et *Chlamydia pneumoniae* sont survenues chez un patient ;
- en fin de suivi, seul un patient conservait encore une dose de prednisone supérieure à 10 mg par jour associée aux immunosuppresseurs (Azathioprine et cyclophosphamide). Les deux autres patients recevaient une dose de corticoïdes inférieure à 10 mg par jour ;
- aucun décès n'était relevé.

**Pour les patients présentant une stabilité de la PID (n = 9) :**

- deux PINS, deux PIC, une PIL et deux POC ont été recensées ;
- le traitement initial comportait une corticothérapie supérieure à 10 mg par jour (n = 6), de l'azathioprine (n = 2), de l'hydroxychloroquine (n = 2) et/ou du méthotrexate (n = 2) ;
- la durée médiane de suivi était de 20 mois [6-84 mois] ;
- les valeurs médianes des EFR en fin de suivi étaient à 101,5 % [83 - 154 %] pour la CV, 104 % [85 - 150 %] pour la CVF et 72,5 % [54 - 88 %] pour la DLCO (Tableau 11) ;
- des infections respiratoires récidivantes sans germe identifié ont été notées chez un patient ;
- en fin de suivi, seul un patient bénéficiait de prednisone supérieure à 10 mg par jour ; 5 patients avaient une dose de corticoïdes inférieure à 10 mg par jour. De plus, 3

patients étaient toujours traités par immunosuppresseurs (Rituximab, méthotrexate et azathioprine) ;

- un patient est décédé d'une pathologie non liée au SGSp.

**Pour les patients présentant une aggravation de la PID (n = 7) :**

- trois PINS et trois PIC ont été relevées ;
- le traitement initial reposait sur une corticothérapie supérieure à 10 mg par jour (n = 6), de l'azathioprine (n = 1) et/ou de l'hydroxychloroquine (n = 1) ;
- la durée médiane de suivi était de 24 mois [16-135 mois] ;
- les valeurs médianes des EFR en fin de suivi étaient à 85 % [44 - 126 %] pour la CV, 78 % [45 - 135 %] pour la CVF et 47 % [14 - 65 %] pour la DLCO (Tableau 11) ;
- des infections respiratoires itératives à *Aspergillus*, *Streptococcus pneumoniae* et à des virus tels que l'*Herpes simplex virus* ou le *Cytomégalo virus* ont été observées chez deux patients ;
- en fin de suivi, deux patients avaient une corticothérapie supérieure à 10 mg par jour. Quatre patients recevaient une dose de corticoïdes inférieure à 10 mg par jour et aucun n'était sous immunosuppresseurs ;
- un patient est décédé d'une insuffisance respiratoire terminale liée à la PID.

**Tableau 11 : EFR initiale et finale des atteintes interstitielles en fonction de l'évolution**

	Au diagnostic		Au dernier suivi	
	CVF (%)	DLCO (%)	CVF (%)	DLCO (%)
	Médiane [min – max]			
<b>Amélioration</b>	113 [98 – 123]	66 [50 – 68]	122 [113 – 137]	59 [58 – 78]
<b>Stable</b>	93,5 [52 – 165]	77 [56 – 82]	104 [85 – 150]	72,5 [54 – 88]
<b>Dégradation</b>	89 [46 – 120]	72 [42 – 84]	78 [45 – 135]	47 [14 – 65]

Les caractéristiques des EFR en fonction du type d'atteinte interstitielle sont présentées dans le tableau 12. Les valeurs de CVF et de DLCO tendaient à être plus basses pour les patients porteurs de PIC par rapport aux autres, initialement et lors du dernier suivi.

**Tableau 12: EFR initiale et évolution en fonction du type d'atteinte interstitielle**

	Initiale		Finale	
	CVF (%)	DLCO (%)	CVF (%)	DLCO (%)
	Médiane [min – max]			
<b>PINS (n = 7)</b>	98 [89 – 120]	79 [66 – 84]	113 [78 – 135]	65 [47 – 81]
<b>PIC (n = 5)</b>	57 [46 – 71]	53 [42 – 57]	56 [45 – 85]	35 [14 – 54]
<b>PIL (n = 2)</b>	144 [123 – 165]	65,5 [50 – 81]	143,5 [137 – 150]	73,5 [59 – 88]
<b>POC (n = 2)</b>	82,5 [52 – 113]	73,5 [68 – 79]	107 [92 – 122]	61 [58 – 64]

## **B. PATIENTS AYANT UNE ATTEINTE DES VOIES AERIENNES**

### **1. CARACTERISTIQUES GENERALES**

Il s'agissait d'une atteinte trachéo-bronchique chez 10 patients, bronchiolaire dans 3 cas et mixtes à la fois trachéo-bronchique et bronchiolaire chez 6 patients. Par ailleurs, deux patients ont développé une HTAP associée à une atteinte bronchique.

L'atteinte des VA a précédé le diagnostic de SGS dans 64,7 % des cas (durée médiane : 48 mois [3-204 mois]), et est apparue dans le cours évolutif du SGSp chez un seul patient (36 mois). Les diagnostics d'atteintes des voies aériennes et de SGSp ont été concomitants dans 29,4 % des cas.

Ces atteintes des VA se sont révélées majoritairement sous une forme progressive (74% des cas). La symptomatologie initiale était représentée par une toux (n = 17), une dyspnée (n = 5) ou une hémoptysie (n = 2). L'existence d'infections respiratoires récurrentes n'était pas rare (37 % des cas). La radiographie était souvent normale (63 %) (Tableau 13).

**Tableau 13 : Caractéristiques cliniques et radiologiques des atteintes des voies aériennes (n = 21)**

		Atteinte des VA, n (%)
<b>Survenue</b>	Précède	11 (64,7)
	Concomitante	5 (29,4)
	Postérieure	1 (5,9)
<b>Mode de révélation</b>	Aigu	0 (0)
	Subaigu	3 (15,8)
	Progressif	14 (73,7)
	Fortuit	2 (10,5)
<b>Toux</b>		17 (89,5)
<b>Dyspnée</b>		5 (26,3)
<b>Infections respiratoires &gt; 2/an</b>		7 (36,8)
<b>Radiographie pulmonaire</b>	Anormale	7 (36,8)
<b>TDM</b>	Dilatations des bronches	11 (61,1)
	Epaississement pariétal	3 (16,7)
	Trappage	3 (16,7)
	Bronchiolite	4 (22,2)
	Verre dépoli	2 (11,1)
	Nodule	2 (11,1)
	Kystes	1 (5,6)
	Condensation	2 (11,1)
	Opacité linéaire	2 (11,1)
	Rayon de miel	0 (0)

Lors du diagnostic, les EFR retrouvaient une diminution du VEMS chez 2 patients (12,5 %) et du DEM 25-75 chez 8 patients (43,8 %). La valeur médiane du VEMS lors du diagnostic était à 105,5 % [66 - 142 %] et celle du DEM 25-75 à 68 % [29 - 95 %]. La TDM thoracique a surtout mis en évidence des dilatations des bronches (61 % ; n = 11), un trappage

(16,7 % ; n = 3), un épaississement de la paroi bronchique (16,7 % ; n = 3) ou un aspect de bronchiolite (22,2 % ; n = 4) (Tableau 13).

Le LBA a été effectué chez 8 patients ; il était normal dans 75 % des cas, mais pouvait retrouver une alvéolite macrophagique (n = 1) ou lymphocytaire (n = 1). La bronchoscopie, pratiquée chez 13 patients, relevait principalement une bronchopathie inflammatoire non spécifique (11 cas) et était normale chez 2 patients. Les biopsies bronchiques étaient rarement normales (n = 1), objectivant : un remaniement inflammatoire aspécifique (n = 5), un infiltrat lymphoplasmocytaire (n = 4) ou encore une métaplasie malpighienne (n = 3). Une biopsie pulmonaire chirurgicale a été réalisée qui décelait un aspect de bronchiolite constrictive.

## 2. EVOLUTION ET TRAITEMENT

Le traitement des atteintes des VA du SGSp était essentiellement basé sur la corticothérapie inhalée (n = 12 ; 60 %) et les macrolides (n = 7 ; 35 %). La corticothérapie orale (n = 8) et les bronchodilatateurs (n = 6) étaient aussi utilisés.

Au terme du suivi, aucun patient n'était guéri. Une amélioration a été constatée chez 2 patients, une stabilité de la pathologie des voies aériennes chez 10 patients et une aggravation chez 2 d'entre eux. Les données concernant l'évolution manquaient chez 7 patients (dont un décédé d'un carcinome épidermoïde pulmonaire).

### **Pour les patients présentant une amélioration de l'atteinte des VA (n = 2) :**

- deux atteintes mixtes, trachéo-bronchique et bronchiolaire, ont été constatées ;
- le traitement au cours du suivi faisait appel à une corticothérapie orale (n = 1) et inhalée associée à des macrolides (n = 2). Ces traitements étaient inchangés au terme du suivi ;
- la durée médiane de suivi était de 91,5 mois [75 - 108 mois] ;

- les données des EFR lors du dernier suivi étaient : un VEMS médian à 106,5 % [99 - 114 %] et une DEM 25-75 médiane à 59,5 % [56 - 63 %] (Tableau 14) ;
- des infections respiratoires récurrentes à *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus* et *Streptococcus pneumoniae* se sont développées chez la moitié des patients ;
- aucun patient n'est décédé.

**Pour les patients présentant une stabilité de l'atteinte des VA (n = 10) :**

- sept atteintes trachéo-bronchiques et trois atteintes bronchiolaires ont été recensées ;
- le traitement au cours du suivi incluait une corticothérapie orale (n = 2), ou inhalée (n = 6), des macrolides (n = 3), et/ou des bronchodilatateurs (n = 3). Ces traitements n'étaient pas modifiés au terme du suivi ;
- la durée médiane de suivi était de 132 mois [3 - 192 mois] ;
- les données des EFR lors du dernier suivi étaient : un VEMS médian à 120 % [72 - 97 %] et une DEM 25-75 médiane à 67 % [34 - 133 %] (Tableau 14) ;
- des infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa* (n = 2), *Aspergillus* (n = 2), *Staphylococcus aureus* (n = 1) et/ou *Candida albicans* (n = 1) étaient mentionnées chez la moitié des patients ;
- aucun patient n'est décédé.

**Pour les patients présentant une aggravation de l'atteinte des VA (n = 2):**

- deux atteintes mixtes, trachéo-bronchique et bronchiolaire, ont été observées ;
- le traitement au cours du suivi comprenait une corticothérapie orale (n = 1) et inhalée (n = 2), des macrolides (n = 2) et/ou des bronchodilatateurs (n = 2) ; ces traitements étaient similaires au terme du suivi ;
- la durée médiane de suivi était de 145 mois [132 - 159 mois]

- les données des EFR lors du dernier suivi étaient : un VEMS médian à 84,5% [71 - 185 %] et une DEM 25-75 médiane à 29 % [16 - 42 %] (Tableau 14) ;
- des infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus* et *Mycobacterium kansasii* étaient signalées chez la moitié des patients ;
- aucun patient n'est décédé.

**Tableau 14 : caractéristiques des EFR en fonction de l'évolution chez les patients porteurs d'une atteinte des voies aériennes**

	Initiale		Finale	
	VEMS (%)	DEM25-75 (%)	VEMS (%)	DEM25-75 (%)
	Médiane [min – max]			
<b>Amélioration</b>	86 [82 – 90]	39,5 [37 – 42]	106,5 [99 – 114]	59,5 [56 – 63]
<b>Stable</b>	114 [66 – 142]	80,5 [29 – 95]	120 [71 – 185]	67 [34 – 133]
<b>Dégradation</b>	94 [82 – 106]	46,5 [33 – 60]	84,5 [72 – 97]	29 [16 – 42]

## V. COMPARAISON ENTRE LES PATIENTS PRESENTANT OU NON UNE ATTEINTE PULMONAIRE

Nous avons comparé les patients présentant une atteinte pulmonaire à ceux n'en ayant pas. Les résultats sont résumés dans les tableaux 15 à 19.

### A. CARACTERISTIQUES GENERALES

Les patients porteurs d'une atteinte pulmonaire étaient plus âgés que ceux n'en ayant pas (63 ans vs. 55 ans ;  $p = 0,0033$ ). Le sex-ratio de même que les autres manifestations en rapport avec le syndrome sec étaient similaires entre les deux groupes (tableau 15).

**Tableau 15 : Comparaison des caractéristiques générales entre les patients porteurs ou non d'une atteinte pulmonaire dans le cadre du SGSp**

	Atteinte pulmonaire (n = 42) ; nombre de patients (%)	Pas d'atteinte pulmonaire (n = 221) ; nombre de patients (%)	<i>p</i>
Age au diagnostic (ans) ;			
Médiane [min – max]	63 [42 – 81]	55 [17 – 83]	<b>0,0033</b>
Homme	5 (11,9)	26 (11,7)	1
Xérophtalmie	41 (97,6)	203 (92,2)	0,32
Xérostomie	41 (97,6)	203 (92,7)	0,32
BGSA (Chisholm III/IV)	31 (75,6)	180 (84,9)	0,17
Test de Schirmer	34 (87,2)	128 (77,1)	0,19
Parotidomégalie	2 (4,7)	30 (13,6)	0,13
Sécheresse vaginale	2 (6,5)	8 (5,5)	0,69
Xérose cutanée	4 (9,5)	33 (14,9)	0,47
Kératite	4 (9,5)	21 (9,5)	1

## **B. MANIFESTATIONS EXTRAPULMONAIRES DU SGS**

Les patients avec une atteinte pulmonaire présentaient plus volontiers :

- un phénomène de Raynaud (47,6 % vs. 22,2 % ;  $p = 0,0011$ ) ;
- une atteinte digestive (19,0 % vs. 2,7 % ;  $p = 0,0003$ ) se manifestant par une hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage ( $n = 4$ ), une colite lymphocytaire ( $n = 1$ ), une cholangite lymphocytaire ( $n = 1$ ), une gastrite varioliforme ( $n = 1$ ) et une rectite ( $n = 1$ ) ;
- un plus grand nombre d'atteintes systémiques extra-pulmonaires (2 vs. 1 ;  $p = 0,017$ ) ;
- une gammapathie monoclonale (12,2 % vs. 4,7 % ;  $p = 0,078$ ) (tableau 16).

**Tableau 16 : Comparaison des manifestations extrapulmonaires entre les patients porteurs ou non d'une atteinte pulmonaire dans le cadre du SGS**

	Atteinte pulmonaire (n = 42) ; nombre de patients (%)	Absence d'atteinte pulmonaire (n = 221) ; nombre de patients (%)	<i>p</i>
Atteinte neurologique périphérique	4 (9,5)	17 (7,7)	0,75
Atteinte neurologique centrale	0 (0)	10 (4,5)	0,37
Atteintes hématologiques	5 (12,2)	18 (8,1)	0,38
- Cytopénie auto-immune	1 (2,3)	5 (2,3)	1
- Lymphome	1 (2,3)	6 (2,7)	1
- Gammopathie monoclonale	5 (12,2)	9 (4,7)	0,078
Purpura vasculaire	2 (4,7)	15 (6,7)	1
Atteinte articulaire	20 (47,6)	109 (49,3)	0,87
Atteinte musculaire	7 (16,6)	31 (14,0)	0,64
Phénomène de Raynaud	20 (47,6)	49 (22,2)	<b>0,0011</b>
Atteinte rénale	1 (2,4)	9 (5,1)	0,69
Atteinte digestive	8 (19,0)	6 (2,7)	<b>0,0003</b>
Atteinte cardiaque	0 (0)	2 (0,9)	1
Nombre d'atteintes systémiques ; Médiane [min – max]	2 [0 – 4]	1 [0 – 6]	<b>0,017</b>

## C. CARACTERISTIQUES IMMUNOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES

Sur le plan immunologique, les prévalences des facteurs rhumatoïdes, des AAN, des anti-SSA et -SSB ou de la cryoglobuline étaient superposables chez les patients avec et sans atteinte pulmonaire (tableau 17).

**Tableau 17 : Comparaison des caractéristiques immunologiques entre les patients porteurs ou non d'une atteinte pulmonaire dans le cadre du SGSp**

	Atteinte pulmonaire (n = 42) ; nombre de patients (%)	Absence d'atteinte pulmonaire (n = 221) ; nombre de patients (%)	<i>p</i>
<b>AAN</b>	28 (68,3)	151 (70,6)	0,85
<b>Facteurs rhumatoïdes</b>	11 (30,6)	53 (30,8)	1
<b>Anti-SSA</b>	15 (36,6)	83 (39,5)	0,86
<b>Anti-SSB</b>	11 (26,8)	44 (21,7)	0,54
<b>Anti-SSA ou -SSB positifs</b>	16 (42,1)	83 (39,5)	0,85
<b>Anti-phospholipides</b>	3 (10,7)	5 (3,5)	0,13
<b>Cryoglobuline</b>	2 (9,1)	20 (18,7)	0,36

AAN : Anticorps anti-nucléaires.

De même, aucune différence significative n'a été constatée entre les deux groupes concernant la numération formule sanguine, la fonction rénale, les marqueurs de l'inflammation, les taux de protides sanguins, de  $\beta$ 2-microglobuline ou d'immunoglobulines sanguines (Tableau 18).

pulmonaire. Chez les patients indemnes de manifestations pulmonaires, les décès étaient liés à des causes infectieuses (une endocardite, une pneumocystose dans un contexte de lymphome et deux chocs septiques sur pneumopathie d'inhalation), cardiaque (une embolie pulmonaire et une insuffisance cardiaque terminale), hématologique (un syndrome hémorragique et un syndrome de détresse respiratoire aigüe dans le cadre d'un lymphome), tumorale (un adénocarcinome de primitif inconnu avec localisations secondaires hépatiques) et vasculaire (un accident vasculaire cérébral).

**Tableau 19 : Comparaison des traitements et décès entre les patients porteurs ou non d'une atteinte pulmonaire dans le cadre du SGS**

	Atteinte pulmonaire (n = 42) ; nombre de patients (%)	pas d'atteinte pulmonaire (n = 221) ; nombre de patients (%)	<i>p</i>
<b>Traitements</b>			
- AINS	3 (7,3)	14 (8,0)	1
- Hydroxychloroquine	20 (48,7)	83 (48,0)	1
- Corticoïdes	24 (58,5)	45 (26,0)	<b>0,0001</b>
- Bolus corticoïdes	0 (0)	7 (4,1)	0,35
- Méthotrexate	5 (12,1)	17 (9,9)	0,77
- Azathioprine	4 (9,7)	63 (3,5)	0,1
- Cyclophosphamide	1 (2,4)	9 (5,2)	0,69
- Rituximab	2 (4,9)	9 (5,2)	1
- Ig IV	1 (2,4)	5 (2,9)	1
- Corticoïdes inhalés	13 (31,7)	0 (0)	<b>0,0001</b>
- Macrolide	9 (21,9)	0 (0)	<b>0,0001</b>
- Mycophénolate Mofétil	0 (0)	1 (0,6)	1
- Anti-TNF $\alpha$	0 (0)	2 (1,2)	1
- Disulone	1 (2,4)	1 (0,6)	0,35
- Salazopyrine	1 (2,4)	1 (0,6)	0,35
- Thalidomide	1 (2,4)	2 (1,2)	0,47
<b>Décès</b>	4 (10)	13 (8,5)	0,75

## VI. COMPARAISON ENTRE LES PATIENTS PRESENTANT UNE PID ET LES PATIENTS N'AYANT AUCUNE ATTEINTE PULMONAIRE

Nous avons ensuite comparé les patients présentant une PID à ceux n'ayant aucune atteinte pulmonaire. Les résultats sont illustrés dans les tableaux 20 à 24.

### A. CARACTERISTIQUES GENERALES

Les patients porteurs d'une PID étaient plus âgés (63 ans vs. 55 ans ;  $p = 0,044$ ). Le sex-ratio et les manifestations du syndrome sec étaient comparables entre les deux groupes (Tableau 20).

**Tableau 20 : Comparaison des caractéristiques générales entre les patients porteurs d'une PID et ceux exempts de toute atteinte pulmonaire dans le cadre du SGSp**

	PID (n = 21) ; nombre de patients (%)	Pas d'atteinte pulmonaire (n = 221) ; nombre de patients (%)	<i>p</i>
Age au diagnostic (ans) ;			
Médiane [min – max]	63 [42 - 81]	55 [17 - 83]	<b>0,044</b>
Homme	3 (14,3)	26 (11,7)	0,72
Xérophtalmie	21 (100)	203 (92,2)	0,38
Xérostomie	20 (95,2)	203 (92,7)	1
BGSA (Chisholm III/IV)	16 (80)	180 (84,9)	0,52
Test de Schirmer	16 (88,9)	128 (77,1)	0,37
Parotidomégalie	1 (4,8)	30 (13,6)	0,49
Sécheresse vaginale	1 (7,7)	8 (5,5)	0,55
Xérose cutanée	2 (9,5)	33 (14,9)	0,75
Kératite	2 (9,5)	21 (9,5)	1

## B. MANIFESTATIONS EXTRA-PULMONAIRES DU SGS

En comparaison avec les porteurs d'un SGSp sans atteinte pulmonaire, les patients avec une PID développaient plus fréquemment :

- un phénomène de Raynaud (57,1 % vs. 22,2 % ;  $p = 0,001$ ) ;
- une atteinte digestive (23,8 % vs. 2,7 % ;  $p = 0,001$ ) se manifestant par une hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage ( $n = 3$ ), une colite lymphocytaire ( $n = 1$ ) et une cholangite lymphocytaire ( $n = 1$ ) ;
- un plus grand nombre d'atteintes systémiques extra-pulmonaires (2 vs. 1 ;  $p = 0,086$ ) (Tableau 21).

## C. CARACTERISTIQUES IMMUNOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES

Sur le plan immunologique, des AAN positifs tendaient à être plus souvent retrouvés chez les patients porteurs d'une PID (90 % vs. 70,6 % ;  $p = 0,07$ ). Les prévalences des autres données immunologiques tels que les anti-SSA et -SSB, les facteurs rhumatoïdes, les anticorps anti-phospholipides ou la cryoglobuline étaient identiques chez les patients avec et sans PID (Tableau 22).

**Tableau 22 : Comparaison des caractéristiques immunologiques entre les patients porteurs d'une PID et ceux exempts de toute atteinte pulmonaire dans le cadre du SGSp**

	PID (n = 21) ; nombre de patients (%)	Absence d'atteinte pulmonaire (n = 221) ; nombre de patients (%)	<i>p</i>
AAN	18 (90)	151 (70,6)	0,07
Facteurs rhumatoïdes	7 (43,8)	53 (30,8)	0,40
Anti-SSA	10 (50)	83 (39,5)	0,48
Anti-SSB	7 (35)	44 (21,7)	0,17
Anticorps anti-SSA ou- SSB positifs	11 (57,9)	83 (39,5)	0,15
Anti-phospholipides	2 (15,4)	5 (3,5)	0,10
Cryoglobuline	0 (0)	20 (18,7)	0,36

Sur le plan biologique, aucune différence significative n'a été décelée entre les deux groupes concernant la numération formule sanguine, la fonction rénale, les marqueurs de l'inflammation, les taux de protides sanguins, de  $\beta$ 2-microglobuline ou d'immunoglobulines sanguines (Tableau 23).

**Tableau 23 : Comparaison des caractéristiques biologiques entre les patients porteurs d'une PID et ceux exempts de toute atteinte pulmonaire dans le cadre du SGSp**

	PID (n = 21)	Absence d'atteinte pulmonaire (n = 221)	<i>p</i>
	Médiane [min - max]	Médiane [min - max]	
Hémoglobine (g/dl)	12,9 [10,10 - 14,20]	13,3 [6,8 - 16,4]	0,15
Leucocytes (G/L)	6,55 [3,8 - 10,2]	5,6 [2,6 - 14,8]	0,18
Lymphocytes (G/L)	1,47 [0,57 - 3,43]	1,51 [0,31 - 6,07]	0,59
Plaquettes (G/L)	243 [135 - 408]	258 [1 - 484]	0,67
VS (mm/h)	25 [4 - 69]	16 [2 - 110]	0,28
Urée (mmol/L)	4,8 [3,2 - 7,6]	4,9 [1,5 - 17,5]	0,88
Créatininémie (μmol/L)	70 [51 - 88]	70 [38 - 255]	0,68
Protidémie (g/L)	70,5 [52 - 92]	70 [50 - 98]	0,67
β2-microglobuline (mg/L)	3,19 [1,18 - 4,5]	2,37 [1,3 - 6,26]	0,62
Gammaglobulinémie (g/L)	13,05 [7,2 - 34]	10,2 [1,4 - 38,4]	0,12
IgG (g/L)	18,3 [8,9 - 37,5]	12,2 [3,6 - 50,0]	0,14
IgA (g/L)	2,49 [0,12 - 5,96]	2,30 [0,28 - 8,1]	0,73
IgM (g/L)	1,21 [0,27 - 5,30]	0,96 [0,27 - 5,3]	0,41
CRP (mg/L)	1 [1 - 24]	1 [1 - 62]	0,43

#### D. EVOLUTION ET TRAITEMENT

Les patients porteurs d'une PID étaient plus fréquemment traités par une corticothérapie orale (76,2 % vs. 26 % ;  $p > 0,0001$ ), par macrolides (9,5 % vs. 0 % ;  $p = 0,011$ ) et par azathioprine (19 % vs. 3,5 % ;  $p = 0,014$ ) (Tableau 24).

Par ailleurs, ils ne présentaient pas un taux de décès plus important (15 % vs. 8,5 % ;  $p = 0,40$ ) (Tableau 24).

**Tableau 24 : Comparaisons des traitements et décès entre les patients porteurs d'une PID et ceux exempts de toute atteinte pulmonaire dans le cadre du SGSp**

	PID (n = 21) ; nombre de patients (%)	Absence d'atteinte pulmonaire (n = 221) ; nombre de patients (%)	<i>p</i>
<b>Traitements</b>			
- AINS	2 (9,5)	14 (8,0)	0,69
- Hydroxychloroquine	11 (52,4)	83 (48,0)	0,18
- Corticoïdes	16 (76,2)	45 (26,0)	<b>0,0001</b>
- Bolus corticoïdes	0 (0)	7 (4,1)	1,00
- Méthotrexate	4 (19,0)	17 (9,9)	0,26
- Azathioprine	4 (19,0)	6 (3,5)	<b>0,014</b>
- Cyclophosphamide	1 (4,8)	9 (5,2)	1,00
- Rituximab	1 (4,8)	9 (5,2)	1,00
- Ig IV	1 (4,8)	5 (2,9)	0,5
- Corticoïdes inhalés	1 (4,8)	0 (0)	0,11
- Macrolide	2 (9,5)	0 (0)	<b>0,011</b>
- Mycophénolate Mofétil	0 (0)	1 (0,6)	1,00
- Anti-TNF $\alpha$	0 (0)	2 (1,2)	1,00
- Disulone	0 (0)	1 (0,6)	1,00
- Salazopyrine	0 (0)	1 (0,6)	1,00
- Thalidomide	1 (4,8)	2 (1,2)	0,29
<b>Décès</b>	3 (15)	13 (8,5)	0,40

## VII. FACTEURS PREDICTIFS D'AGGRAVATION DE LA PID

Nous avons ensuite comparé les patients porteurs d'une PID d'évolution stable/favorable à ceux ayant présenté une aggravation. Les résultats sont résumés dans les tableaux 25 à 30.

### A. CARACTERISTIQUES GENERALES ET PULMONAIRES

Les patients s'étant aggravés étaient plus âgés que ceux ayant une évolution favorable (71 ans vs. 57,5 ans ;  $p = 0,038$ ). Le sex-ratio et les caractéristiques du syndrome sec étaient superposables entre les deux groupes (Tableau 25).

La présentation clinico-radiologique initiale de l'atteinte pulmonaire ne différait pas entre ces deux groupes (Tableau 25), de même que les caractéristiques des EFR initiales (Tableau 30).

Pour les patients s'étant aggravés, deux avaient révélé leur atteinte pulmonaire de manière aiguë, un de manière subaiguë, trois sous une forme chronique et un seulement avait été diagnostiqué au cours d'un bilan réalisé pour une autre cause. Les manifestations pulmonaires avaient précédé le diagnostic de SGSp dans trois cas et étaient concomitantes dans quatre cas.

Pour les patients s'étant améliorés/stabilisés, des modes de révélation aiguë ( $n = 2$ ), subaiguë ( $n = 4$ ), chronique ( $n = 2$ ) ou fortuite ( $n = 4$ ) ont été constatés. L'apparition de cette atteinte pulmonaire pouvait précéder ( $n = 2$ ), être concomitante ( $n = 1$ ) ou postérieure ( $n = 8$ ) au diagnostic de SGSp.

**Tableau 25 : Comparaison des caractéristiques générales et pulmonaires entre les patients porteurs d'une PID stabilisée/améliorée ou s'aggravant dans le cadre du SGSsp**

	Aggravation (n =7) ; nombre de patients (%)	Amélioration/stabilisation (n = 12) ; nombre de patients (%)	<i>p</i>
<b>CARACTERISTIQUES GENERALES</b>			
Age au diagnostic (ans) ; Médiane [min – max]	71 [55 - 81]	57,5 [42 - 75]	<b>0,038</b>
Homme	1 (14,3)	1 (8,3)	1,00
Xérophtalmie	7 (100)	12 (100)	1,00
Xérostomie	7 (100)	11 (91,7)	1,00
BGSA (Chisholm III/IV)	7 (100)	8 (72,7)	0,25
Test de Schirmer	4 (80)	10 (90,9)	1,00
Parotidomégalie	0 (0)	1 (8,3)	1,00
Sécheresse vaginale	0 (0)	1 (11,1)	1,00
Xérose cutanée	1 (14,3)	1 (8,3)	1,00
Kératite	1 (14,3)	1 (8,3)	1,00
<b>CARACTERISTIQUES PULMONAIRES</b>			
Toux	5 (71,4)	7 (58,3)	0,67
Dyspnée	6 (85,7)	6 (50)	0,17
Infections respiratoires > 2/an	2 (28,6)	2 (16,7)	0,60
Radiographie pulmonaire anormale	4 (57,1)	7 (70)	0,64

Trois cas évocateurs de PINS et trois de PIC étaient retrouvés dans le groupe des patients ayant présenté une dégradation de la PID associée au SGSsp ; trois diagnostics de PINS, deux de PIC, deux de POC et deux de PIL ont été posés dans le groupe de ceux s'étant améliorés ou stabilisés. Le diagnostic n'a pas pu être posé précisément dans les autres cas (n = 1 et n = 3, respectivement).

## B. MANIFESTATIONS EXTRA-PULMONAIRES DU SGS

Les patients présentant une PID s'aggravant au cours du suivi présentaient plus fréquemment une atteinte digestive (57,1 % vs. 8,3 % ;  $p = 0,038$ ). Il n'existait pas de différence significative concernant les autres atteintes (Tableau 26).

**Tableau 26 : Comparaison des manifestations extrapulmonaires entre les patients porteurs d'une PID stabilisée/améliorée ou s'aggravant dans le cadre du SGS**

	Aggravation (n = 7) ; nombre de patients (%)	Amélioration/stabilisation (n = 12) ; nombre de patients (%)	<i>p</i>
Atteinte neurologique périphérique	0 (0)	2 (16,7)	0,51
Atteinte neurologique centrale	0 (0)	0 (0)	1,00
Atteintes hématologiques	1 (14,3)	0 (0)	0,37
- Cytopénie auto-immune	0 (0)	0 (0)	1,00
- Lymphome	0 (0)	0 (0)	1,00
- Gammapathie monoclonale	1 (14,3)	0 (0)	0,37
Purpura vasculaire	0 (0)	1 (8,3)	1,00
Atteinte articulaire	2 (28,6)	7 (58,3)	0,35
Atteinte musculaire	1 (14,3)	2 (16,7)	1,00
Phénomène de Raynaud	3 (42,8)	7 (58,3)	0,65
Atteinte rénale	0 (0)	0 (0)	1,00
Atteinte digestive	4 (57,1)	1 (8,3)	<b>0,038</b>
Atteinte cardiaque	0 (0)	0 (0)	1,00
Nombre d'atteintes systémiques ; Médiane [min – max]	2 [1 – 3]	1,5 [0 – 3]	0,26

## C. CARACTERISTIQUES IMMUNOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES

Sur le plan immunologique, les prévalences des facteurs rhumatoïdes, des AAN, des anti-SSA et -SSB ou de la cryoglobuline étaient similaires chez les patients quelque soit leur profil évolutif (Tableau 27).

**Tableau 27 : Comparaison des caractéristiques immunologiques entre les patients porteurs d'une PID stabilisée/améliorée ou s'aggravant dans le cadre du SGSp**

	Aggravation (n =7) ; nombre de patients (%)	Amélioration/stabilisation (n = 12) ; nombre de patients (%)	<i>p</i>
AAN	6 (85,7)	12 (100)	0,37
Facteurs rhumatoïdes	3 (42,8)	40 (40)	1,00
Anti-SSA	4 (57,1)	6 (50)	1,00
Anti-SSB	2(28,6)	5 (41,7)	0,67
Anticorps anti-SSA ou- SSB positifs	4 (66,7)	7 (63,6)	1,00
Anti-phospholipides	1 (25)	1 (14,3)	1,00
Cryoglobuline	0 (0)	0 (0)	1,00

Sur le plan biologique, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes concernant notamment la numération formule sanguine, la fonction rénale et les marqueurs de l'inflammation (tableau 28).

**Tableau 28 : Comparaison des caractéristiques biologiques entre les patients porteurs d'une PID stabilisée/améliorée ou s'aggravant dans le cadre du SGSp**

	Aggravation (n = 7)	Amélioration/stabilisation (n = 12)	<i>p</i>
	médiane [min-max]	médiane [min-max]	
Hémoglobine (g/dl)	12,9 [11,5 - 14,2]	13,0 [11,1 - 14,2]	1,00
Leucocytes (G/L)	6,7 [4,6 - 9,8]	6,3 [3,8 - 10,2]	0,53
Lymphocytes (G/L)	1,82 [1,10 - 3,43]	1,28 [0,57 - 2,01]	0,06
Plaquettes (G/L)	224 [135 - 367]	260,5 [150 - 408]	0,51
VS (mm/h)	36,5 [8 - 68]	14 [4 - 69]	0,14
Urée (mmol/L)	4,8 [3,7 - 6,8]	5,2 [3,2 - 7,6]	0,42
Créatininémie (μmol/L)	70 [62 - 86]	70,5 [51 - 88]	0,85
Protidémie (g/L)	77 [63 - 92]	70 [64 - 77]	0,11
β2-microglobuline (mg/L)	3,29 [1,91 - 4,50]	3,08 [1,18 - 4,46]	0,67
Gammaglobulinémie (g/L)	13,1 [7,2 - 34,1]	12,15 [7,4 - 18,2]	0,50
IgG (g/L)	19,9 [8,9 - 37,5]	12,0 [9,8 - 23,4]	0,75
IgA (g/L)	2,10 [0,12 - 4,14]	2,49 [0,35 - 5,96]	0,65
IgM (g/L)	1,23 [0,66 - 2,29]	1,19 [0,27 - 5,30]	0,91
CRP (mg/L)	5 [1 - 12]	1 [1 - 24]	0,35

#### D. TRAITEMENT

Il n'existait pas de différence entre les patients ayant présenté une aggravation de leur PID et ceux s'étant stabilisés/améliorés concernant les traitements spécifiques administrés lors du diagnostic d'atteinte pulmonaire (Tableau 29). Il n'existait pas non plus, de différence en terme de traitements reçus lors du dernier suivi : 1) les patients ayant une aggravation de la PID bénéficiaient d'une corticothérapie orale à des doses inférieures (n = 4), ou supérieures (n

= 2) à 10 mg par jour ; 2) les patients ayant une amélioration/stabilisation de la PID étaient traités par immunosuppresseurs (rituximab, cyclophosphamide, méthotrexate ou azathioprine) (n = 4), hydroxychloroquine (n = 2), et/ou une corticothérapie à dose inférieure (n = 7) ou supérieure (n = 2) à 10 mg par jour.

**Tableau 29 : Comparaison des traitements et décès entre les patients porteurs d'une PID stabilisée/améliorée ou s'aggravant dans le cadre du SGS**

	Aggravation (n = 7) ; nombre de patients (%)	Amélioration/stabilisation (n = 12) ; nombre de patients (%)	<i>p</i>
<b>Traitements</b>			
- AINS	0 (0)	2 (16,7)	0,51
- Hydroxychloroquine	2 (28,6)	8 (66,7)	0,17
- Corticoïdes	6 (85,7)	8 (66,7)	0,6
- Bolus corticoïdes	0 (0)	0 (0)	1,00
- Méthotrexate	1 (14,3)	2 (16,7)	1,00
- Azathioprine	1 (14,3)	3 (25)	1,00
- Cyclophosphamide	0 (0)	1 (8,3)	1,00
- Rituximab	0 (0)	1 (8,3)	1,00
- Ig IV	0 (0)	1 (8,3)	1,00
- Corticoïdes inhalés	1 (14,3)	0 (0)	0,37
- Macrolide	1 (14,3)	1 (8,3)	1,00
- Mycophénolate Mofétil	0 (0)	0 (0)	1,00
- Anti-TNF $\alpha$	0 (0)	0 (0)	1,00
- Disulone	0 (0)	0 (0)	1,00
- Salazopyrine	0 (0)	0 (0)	1,00
- Thalidomide	0 (0)	1 (8,3)	1,00
<b>Décès</b>	1 (14,3)	1 (8,3)	1,00

Concernant les EFR, la DLCO des patients stabilisés/améliorés était significativement plus élevée que celle des patients s'étant aggravés (64 % vs. 47 %,  $p = 0,048$ ) mais la différence n'était pas significative pour la CV et la CVF (Tableau 30).

**Tableau 30 : comparaison des EFR entre les patients porteurs d'une PID stabilisée/améliorée ou s'aggravant dans le cadre du SGSp**

	Dégradation	Amélioration/Stable	<i>p</i>
	Médiane [min – max]	Médiane [min – max]	
<b>Au diagnostic</b>			
CV (%)	73 [44 – 112]	102 [52 – 170]	0,22
CVF (%)	89 [46 – 120]	113 [52 – 165]	0,31
DLCO (%)	72 [42 – 84]	67 [50 – 82]	0,94
<b>Au dernier suivi</b>			
CV (%)	85 [44 – 126]	113 [83 – 154]	0,15
CVF (%)	78 [45 – 135]	116 [85 – 150]	0,11
DLCO (%)	47 [14 – 65]	64 [54 – 88]	<b>0,048</b>

La durée médiane de suivi était similaire ( $p = 0,25$ ) entre les deux groupes, 72 mois [6 - 121 mois] pour les patients s'étant aggravés et 84 mois [38 – 432 mois] pour ceux s'étant améliorés. Un décès a été observé dans chaque groupe (14,3 % vs. 8,3 % ;  $p = 1$ ).

## VIII.COMPARAISON ENTRE LES PATIENTS PRESENTANT UNE ATTEINTE DES VOIES AERIENNES ET CEUX N'AYANT AUCUNE ATTEINTE PULMONAIRE

Enfin, nous avons comparé les patients présentant une atteinte des voies aériennes à ceux n'ayant aucune atteinte pulmonaire. Les résultats sont résumés dans les tableaux 31 à 35.

### A. CARACTERISTIQUES GENERALES

Les patients porteurs d'une atteinte des voies aériennes étaient plus âgés que ceux n'ayant aucune atteinte pulmonaire (63 ans vs. 55 ans ;  $p = 0,022$ ). Le nombre d'hommes ainsi que les caractéristiques du syndrome sec étaient semblables entre les deux groupes (Tableau 31).

**Tableau 31 : Comparaison des caractéristiques générales entre les patients porteurs d'une atteinte des voies aériennes et ceux exempts de toute atteinte pulmonaire dans le cadre du SGSp**

	Atteinte des VA (n = 21) ; nombre de patients (%)	Pas d'atteinte pulmonaire (n = 221) ; nombre de patients (%)	<i>p</i>
Age au diagnostic (ans) ; Médiane [min – max]	63 [44 - 76]	55 [17 - 83]	<b>0,022</b>
Homme	2 (9,5)	26 (11,7)	1,00
Xérophtalmie	20 (95,2)	203 (92,2)	1,00
Xérostomie	21 (100)	203 (92,7)	0,37
BGSA (Chisholm III/IV)	15 (71,4)	180 (84,9)	0,12
Test de Schirmer	18 (85,7)	128 (77,1)	0,58
Anticorps anti-SSA ou- SSB positifs	5 (26,3)	83 (39,5)	0,33
Parotidomégalie	1 (4,8)	30 (13,6)	0,49
Sécheresse vaginale	1 (5,6)	8 (5,5)	1,00
Xérose cutanée	2 (9,5)	33 (14,9)	0,75
Kératite	1 (4,8)	21 (9,5)	0,7

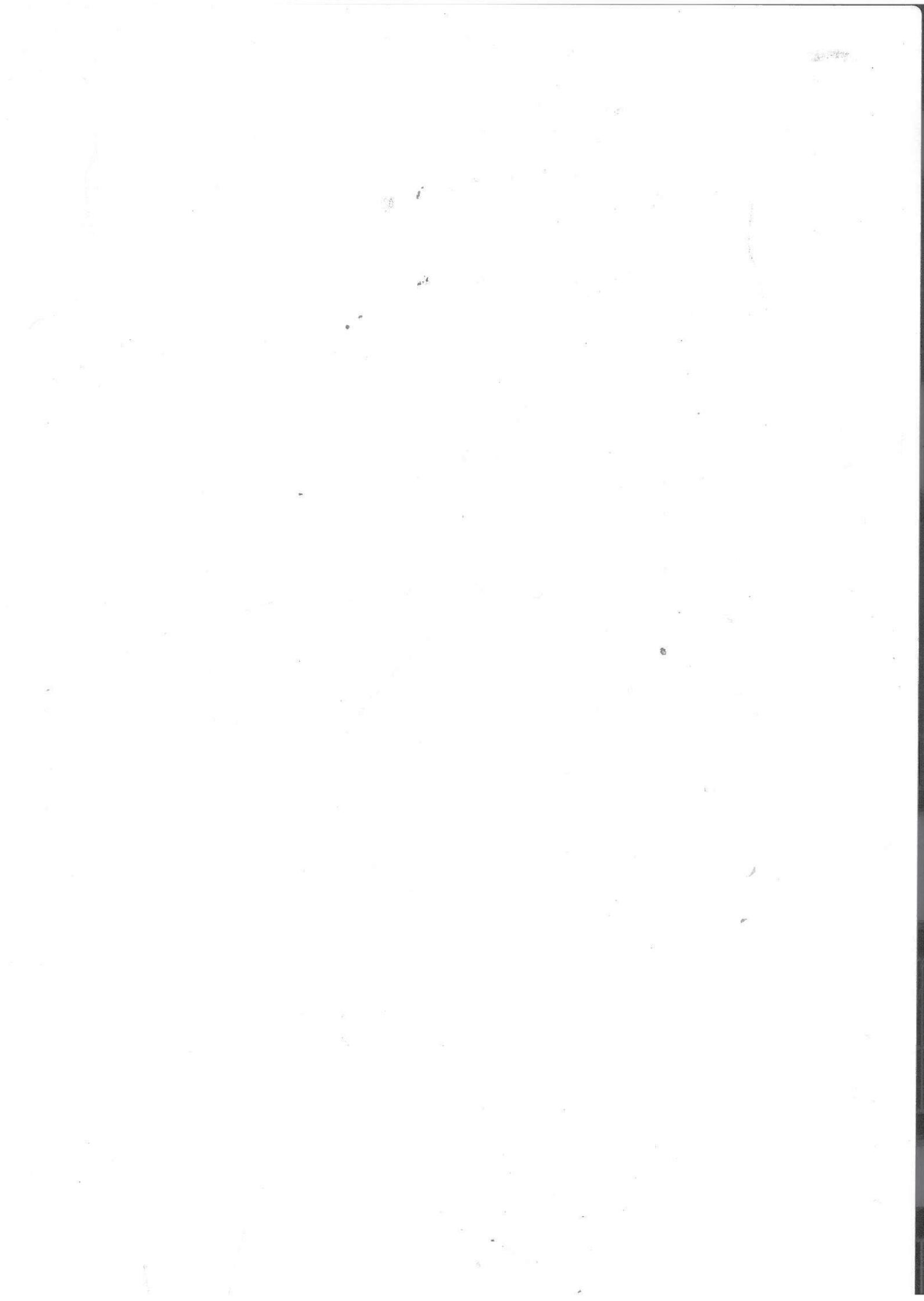
## B. MANIFESTATIONS EXTRA-PULMONAIRES DU SGS

Les patients avec une atteinte des voies aériennes présentaient plus fréquemment :

- une atteinte hématologique (23,8 % vs. 8,1 % ;  $p = 0,036$ ) et plus particulièrement une gammopathie monoclonale (19% vs. 4,7 % ;  $p = 0,028$ ) ;
- un nombre plus élevé d'atteintes systémiques extra-pulmonaires, même si cette différence n'était pas significative (2 vs. 1 ;  $p = 0,071$ ) (Tableau 32).

**Tableau 32 : Comparaison des manifestations extrapulmonaires entre les patients porteurs d'une atteinte des voies aériennes et ceux exempts de toute atteinte pulmonaire dans le cadre du SGSp**

	Atteinte des VA (n = 21) ; nombre de patients (%)	Pas d'atteinte pulmonaire (n = 221) ; nombre de patients (%)	<i>p</i>
Atteinte neurologique périphérique	2 (9,5)	17 (7,7)	0,39
Atteinte neurologique centrale	0 (0)	10 (4,5)	1,00
Atteintes hématologiques	5 (23,8)	18 (8,1)	<b>0,036</b>
- Cytopénie auto-immune	1 (4,8)	5 (2,3)	0,42
- Lymphome	1 (4,8)	6 (2,7)	0,47
- Gammopathie monoclonale	4 (19,0)	9 (4,7)	<b>0,028</b>
Purpura vasculaire	1 (4,8)	15 (6,7)	1,00
Atteinte articulaire	10 (47,6)	109 (49 ,3)	1,00
Atteinte musculaire	4 (19,0)	31 (14,0)	0,52
Phénomène de Raynaud	7 (33,3)	49 (22,2)	0,28
Atteinte rénale	1 (5)	9 (5,1)	1,00
Atteinte digestive	2 (9,5)	6 (2,7)	0,15
Atteinte cardiaque	0 (0)	2 (0,9)	1,00
Nombre d'atteintes systémiques ; Médiane [min – max]	2 [0 - 4]	1 [0 - 6]	0,071



## C. CARACTERISTIQUES IMMUNOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES

Sur le plan immunologique, les AAN étaient plus souvent positifs chez les patients dépourvus d'atteinte pulmonaire, comparés aux patients ayant une atteinte des voies aériennes (70,6 % vs. 47,6 % ;  $p = 0,047$ ). De plus, la spécificité antigénique anti-SSA tendait à être plus souvent objectivée chez les patients n'ayant pas d'atteinte pulmonaire (39,5 % vs. 19 % ;  $p = 0,096$ ) (Tableau 33).

**Tableau 33 : Comparaison des caractéristiques immunologiques entre les patients porteurs d'une atteinte des voies aériennes et ceux exempts de toute atteinte pulmonaire dans le cadre du SGSp**

	Atteinte des VA (n=21) ; nombre de patients (%)	Absence d'atteinte pulmonaire (n=221) ; nombre de patients (%)	<i>p</i>
AAN	10 (47,6)	151 (70,6)	<b>0,047</b>
Facteurs rhumatoïdes	4 (20)	53 (30,8)	0,44
Anti-SSA	4 (19,0)	83 (39,5)	0,096
Anti-SSB	5 (23,8)	44 (21,7)	0,79
Anti-phospholipides	1 (6,7)	5 (3,5)	0,46
Cryoglobuline	2 (15,4)	20 (18,7)	1,00

Sur le plan biologique, aucune autre différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes (Tableau 34).

**Tableau 34 : Comparaison des caractéristiques biologiques entre les patients ayant une atteinte pulmonaire des voies aériennes et ceux exempts de toute atteinte pulmonaire**

	Atteinte des VA	Absence d'atteinte pulmonaire	<i>p</i>
	(n = 21)	(n = 221)	
	Médiane [min - max]	Médiane [min - max]	
Hémoglobine (g/dl)	13,7 [11,5 - 16,8]	13,3 [6,8 - 16,4]	0,26
Leucocytes (G/L)	5,6 [3,6 - 8,4]	5,6 [2,6 - 14,8]	0,23
Lymphocytes (G/L)	1,58 [0,65 - 2,49]	1,51 [0,31 - 6,07]	0,95
Plaquettes (G/L)	231 [53 - 460]	258 [1 - 484]	0,30
VS (mm/h)	10 [4 - 80]	16 [2 - 110]	0,46
Urée (mmol/L)	5,5 [3,6 - 8,2]	4,9 [1,5 - 17,5]	0,38
Créatininémie (μmol/L)	69,5 [50 - 138]	70 [38 - 255]	0,56
Protidémie (g/L)	70 [63 - 92]	70 [50 - 98]	0,59
β2-microglobuline (mg/L)	2,30 [1,40 - 3,26]	2,37 [1,3 - 6,26]	0,37
Gammaglobulinémie (g/L)	8,6 [5,2 - 34]	10,2 [1,4 - 38,4]	0,51
IgG (g/L)	10,6 [6,06 - 33,2]	12,15 [3,6 - 50]	0,43
IgA (g/L)	2,05 [0,89 - 5,77]	2,30 [0,28 - 8,1]	0,98
IgM (g/L)	0,84 [0,3 - 3,69]	0,96 [0,27 - 5,3]	0,10
CRP (mg/L)	1 [1 - 16]	1 [1 - 62]	0,58

#### D. EVOLUTION ET TRAITEMENT

Les patients porteurs d'une atteinte des voies aériennes étaient plus volontiers traités par une corticothérapie inhalée (60 % vs. 0 % ;  $p = 0,0001$ ) et par macrolides (35 % vs. 0 % ;  $p = 0,0001$ ) (tableau 35).

Le taux de mortalité était similaire entre les deux groupes (5 % vs. 8,5 % ;  $p = 1$ ) (Tableau 35). L'unique décès chez les patients avec atteinte des voies aériennes était lié à un carcinome épidermoïde pulmonaire.

**Tableau 35 : Comparaison des traitements et décès entre les patients porteurs d'une atteinte des voies aériennes et ceux exempts de toute atteinte pulmonaire dans le cadre du SGSp**

	Atteinte des VA (n=20) ; nombre de patients (%)	Absence d'atteinte pulmonaire (n=221) ; nombre de patients (%)	<i>p</i>
<b>Traitements</b>			
- AINS	1 (5)	14 (8,0)	1,00
- Hydroxychloroquine	9 (45)	83 (48)	0,81
- Corticoïdes	8 (40)	45 (26)	0,19
- Bolus corticoïdes	0 (0)	7 (4,1)	1,00
- Méthotrexate	1 (5)	17 (9,9)	0,70
- Azathioprine	0 (0)	6 (3,5)	1,00
- Cyclophosphamide	0 (0)	9 (5,2)	0,60
- Rituximab	1 (5)	9 (5,2)	1,00
- Ig IV	0 (0)	5 (2,9)	1,00
- Corticoïdes inhalés	12 (60)	0 (0)	<b>0,0001</b>
- Macrolide	7 (35)	0 (0)	<b>0,0001</b>
- Mycophénolate Mofétil	0 (0)	1 (0,6)	1,00
- Anti-TNF $\alpha$	0 (0)	2 (1,2)	1,00
- Disulone	1 (5)	1 (0,6)	0,20
- Salazopyrine	1 (5)	1 (0,6)	0,20
- Thalidomide	0 (5)	2 (1,2)	1,00
<b>Décès</b>	1 (5)	13 (8,5)	1,00

**CHAPITRE IV :**  
**ATTEINTES PULMONAIRES AU**  
**COURS DU SGS**

Peu d'équipes ont évalué précisément les atteintes pulmonaires au cours du SGSp. Ainsi, dans notre travail, nous avons souhaité analyser les caractéristiques, le profil évolutif et les facteurs prédictifs des atteintes pulmonaires (interstitielles et des voies aériennes) chez les patients ayant un SGSp. Notre étude confirme que l'atteinte pulmonaire n'est pas rare au cours du SGSp et qu'elle présente des caractéristiques particulières. Une étude récente a démontré que l'activité du SGSp sur le plan systémique, évaluée par le score ESSDAI était en partie le fait de l'atteinte pulmonaire, ce qui confirme la nécessité de déterminer ces atteintes afin de proposer des traitements adaptés [81]

De manière intéressante, nous avons mis en évidence des facteurs prédictifs de l'atteinte pulmonaire interstitielle ou non. La connaissance de ces paramètres est essentielle, car les atteintes pulmonaires constituent un facteur de morbidité important au cours du SGSp. Certains investigateurs ont précédemment rapporté qu'un âge élevé ou la présence d'anticorps anti-nucléaires étaient associés à l'atteinte pulmonaire. En revanche, à notre connaissance, nous avons constaté pour la première fois, que l'existence d'une atteinte digestive, d'un phénomène de Raynaud ou d'une atteinte hématologique étaient corrélés aux atteintes pulmonaires. Ces données suggèrent que l'existence de ces paramètres chez les patients ayant un SGSp devrait inciter à rechercher une atteinte pulmonaire sous-jacente.

La prévalence de l'atteinte pulmonaire du SGS varie de manière importante selon les études considérées. En effet, celle-ci dépend des critères diagnostiques du SGS (les nouveaux critères Américano-européens sont considérés comme plus spécifiques que les précédents), du type de SGS considéré (primitif ou secondaire), mais aussi des critères utilisés pour définir l'atteinte pulmonaire : cliniques, radiologiques, scanographiques, résultats des EFR. Ainsi, la réalisation systématique d'un examen clinique, d'une imagerie et d'EFR retrouvait des anomalies pulmonaires chez 43 à 75 % des patients [82, 83]. Par contraste, une atteinte

pulmonaire définie sur la clinique (principalement des PID), classiquement utilisée dans les cohortes de SGSp de la littérature, est dépistée dans 3 à 11 % des cas [34].

Dans notre travail, la prévalence de l'atteinte pulmonaire était plus élevée (16 %). Ceci peut être le fait du recrutement de nos patients au sein des services de Médecine interne et de Pneumologie. En outre, nous avons étudié des patients atteints de SGSp sans sélection sur le mode de présentation de la maladie, au sein des différents services amenés à prendre en charge le SGSp ; ainsi, notre cohorte nous semble représentative de la population des patients porteurs d'un SGSp. Dans ces conditions, nous avons observé que les atteintes pulmonaires étaient représentées par une PID dans 50 % des cas et une atteinte des voies aériennes dans 50 % des cas.

## **I. PID ASSOCIEE AU SGS**

La PID clinico-radiologique atteint entre 3 et 11 % des patients porteurs de SGSp [34]. La prévalence de la PID dans notre série a été estimée à 8 % ; nos données corroborent ainsi les résultats des précédentes études.

### **A. MANIFESTATIONS CLINIQUES**

La date d'apparition de la PID dans le cours évolutif du SGSp est variable. Ce caractère imprévisible et le mode d'apparition souvent insidieux explique que la PID soit reconnue à un stade parfois tardif. Contrairement aux observations précédentes, qui signalaient que la survenue des atteintes pulmonaires était majoritairement postérieure au diagnostic de SGSp, nous avons montré que la PID pouvait précéder (25 % des cas), parfois de dix ans la maladie, ou être concomitante (30 % des cas) au diagnostic de SGSp [84, 85]. Cette constatation est possiblement liée, en partie au recrutement au sein des services de Médecine interne et de Pneumologie. Ce taux élevé de PID antérieures au diagnostic de SGSp

est comparable à celui retrouvé dans une autre cohorte récente [86]. Nos données soulignent l'intérêt de rechercher la présence d'une connectivité, et notamment le SGSp, lors du diagnostic initial de PID d'allure idiopathique mais aussi au cours du suivi de ces patients [78, 87]. Par conséquent, le bilan de ces patients devrait comporter, outre l'examen clinique, la recherche d'anticorps anti-SSA et anti-SSB. De fait, Kono et al [88] ont noté que 9 % des patients, pour qui un diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique avait été posé, développaient une connectivité lors du suivi.

Même si l'atteinte pulmonaire était majoritairement révélée de manière progressive ou fortuite, le mode de révélation aigu ou subaigu, semble moins rare dans notre étude que précédemment rapporté [33] ; en effet, plus d'un tiers de nos patients a présenté une PID d'évolution aiguë/subaiguë. Cette présentation aiguë plus fréquente était associée aux pneumopathies organisées cryptogéniques (4,8 %), aux hémoptysies (14,3 %) et aux surinfections d'une atteinte pulmonaire ignorée jusqu'alors (14,3 %).

Les signes fonctionnels de PID sont variés, non spécifiques mais fréquemment retrouvés. Dans une série de PID prouvées histologiquement, seuls 3 patients (9,1 %) n'avaient aucune symptomatologie [89]. Il peut s'agir :

- d'une dyspnée, principalement d'effort, dont la fréquence est diversement rapportée selon les séries ; 7 à 40 % de l'ensemble des patients porteurs de SGSp mais 94 % des patients ayant une PID prouvée histologiquement [90-92] ;
- d'une toux généralement sèche ; 10 à 50 % des SGSp mais 67 % des patients avec une PID histologique [33, 92]. Son caractère productif traduit l'existence de lésions de destruction alvéolaire et/ou bronchiolaire susceptibles de favoriser les surinfections microbiennes ;
- de douleurs thoraciques (22 % des patients avec PID associées au SGSp) pouvant traduire une complication infectieuse ou une atteinte pleurale [92] ;

- de signes d'insuffisance cardiaque droite, pouvant traduire une HTAP secondaire [93] ;
- d'épisodes infectieux (10 à 35 % des SGSsp avec ou sans PID) [33].

Dans notre étude, nous avons souvent observé une toux (66,7 %) et une dyspnée (66,7 %) chez les patients porteurs d'une PID. Les infections respiratoires à répétition étaient également retrouvées fréquemment (19 %).

## **B. EXAMENS COMPLEMENTAIRES**

Divers examens complémentaires permettent de dépister une PID au cours du SGSsp. Parmi ceux-ci, les EFR et la TDM thoracique sont recommandées, à la fois lors du bilan initial et de la surveillance de cette atteinte chez ces patients [94].

### **1. RADIOGRAPHIE THORACIQUE**

Les signes radiologiques évocateurs de PID sont définis par un syndrome interstitiel de type réticulo-nodulaire ou alvéolo-interstitiel, bilatéral, localisé ou diffus [78]. La radiographie thoracique peut-être normale en cas de PID limitée ou débutante. Elle fait cependant partie de la démarche initiale en association avec l'examen clinique et les EFR, orientant ensuite la réalisation d'une TDM [78]. Dans notre étude, elle n'était anormale que dans 63,2 % des cas, ce qui conforte sa mauvaise sensibilité pour le dépistage des PID au cours du SGSsp.

### **2. EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES**

Au cours du SGSsp, la spirométrie peut être normale [95] ou pathologique montrant jusqu'à un quart d'atteinte restrictive, un quart d'atteinte obstructive et un quart d'atteinte

mixte [96]. Les EFR sont plus sensibles que la radiographie thoracique pour le dépistage de la PID débutante, mais les données de la littérature sont divergentes [83, 97-99]. Un syndrome restrictif et/ou une diminution de la DLCO d'intensité variable semblent être les anomalies les plus habituelles au cours de la PID sans toutefois être spécifiques de cette atteinte pulmonaire [83, 92]. Nos données confirment que les patients présentant une PID peuvent présenter, dès le diagnostic de la PID, un syndrome restrictif ou un trouble de diffusion du CO. Ceci est en accord avec les observations faites au cours des PID idiopathiques ou associées à d'autres connectivites [78, 100]. De manière intéressante, nous avons constaté que la CVF et la DLCO des patients porteurs d'une PIC sont plus basses que celles des patients porteurs de PINS, lors du diagnostic de PID, mais également lors du suivi des patients.

### **3. TDM THORACIQUE HAUTE RESOLUTION**

La TDM thoracique haute résolution (TDM-HR) en coupes millimétriques est l'examen radiologique de choix des PID au cours du SGSp. Elle permet la reconnaissance de nombreuses anomalies évocatrices de PID associant : 1) des opacités nodulaires/micronodulaires ; 2) des opacités linéaires ; 3) des zones de condensation ; 4) des hyperdensités en verre dépoli ; 5) des lésions en rayons de miel ; 6) des bronchectasies consécutives à une dilatation passive des bronches secondaire à la traction exercée par la fibrose sur la paroi bronchique. Certaines séries de patients atteints de SGSp, retrouvent entre : 14 et 92 % d'images en verre dépoli, 2 et 25 % d'images condensantes et 8 et 10 % d'aspect de rayons de miel [101, 102]. Dans la série de Taouli et al [99], réalisée chez des patients symptomatiques, les auteurs dénombreaient 45 % d'images en verre dépoli, 6 % d'images condensantes et 16 % d'images en rayon de miel. Nos résultats confortent ces données. En effet, dans notre travail, il existait également une forte proportion d'images en

verre dépoli (45 %) ainsi que d'opacités linéaires (75 %), de nodules (55 %) et de bronchectasies par traction (55 %) en cas de PID.

La TDM-HR peut fournir des indications concernant l'activité de la PID. De fait, les aspects en rayon de miel sont le reflet d'une fibrose chronique et évoluée ; les images en verre dépoli de même que les zones de condensation et les opacités linéaires peuvent régresser avec un traitement. La TDM-HR a démontré son intérêt pour apprécier la nature des lésions histologiques de PID [78] :

- les zones de condensations sous-pleurales et les opacités peuvent traduire une POC ;
- les hyperdensités en verre dépoli, les opacités linéaires et/ou réticulaires, associées à des bronchectasies seraient évocatrices de PINS ;
- les lésions en rayons de miel, avec présence de bronchectasies, de destructions, de remaniements parenchymateux, d'hyperdensités en verre dépoli et d'opacités linéaires correspondraient à une PIC ;
- les nodules centro-lobulaires, les épaissements septaux et bronchovasculaires, les kystes et les images en verre dépoli indiqueraient plutôt une PIL.

Enomoto et al [103] ont mentionné une corrélation anatomo-scanographique pour les PINS et les PIC au cours du SGSp. Dans notre série, nous avons relevé plusieurs types de PID associés au SGSp. Cependant, nous avons trouvé une prédominance de PINS (43,8 %) et de PIC (31,3 %) ; les POC (12,5 %) et les PIL (12,5 %) étant moins habituelles chez ces patients.

#### **4. LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE**

La PID est souvent associée à la présence d'une alvéolite dans le LBA, quel que soit le territoire alvéolaire concerné lors de l'examen. Cette alvéolite est déterminée par une élévation de la cellularité totale et par le type de modification de la formule cellulaire normale. Au cours du SGSp, il a été montré une prévalence élevée d'alvéolite lymphocytaire

(34,5 %), et dans une moindre mesure neutrophilique (12,5 %), même en l'absence de symptomatologie pulmonaire [104, 105].

Dans notre travail, nous avons constaté une proportion importante d'alvéolite lymphocytaire chez les patients porteurs d'une PID. Nos résultats suggèrent une association, déjà évoquée dans la littérature, entre la présence d'anomalies au LBA et des formes de SGSp avec atteinte extraglandulaire plus sévère [106]. Nos données n'ont pas relevé de relation entre la présence d'une alvéolite lymphocytaire et le profil évolutif des PID.

Ainsi, notre travail souligne que l'intérêt actuel du LBA réside dans la possibilité d'éliminer une infection (recherche d'agents fongiques ou bactériens, dont les mycobactéries) compliquant les PID [78].

## 5. HISTO-PATHOLOGIE

Le diagnostic de PID au cours du SGSp, n'impose pas, classiquement, une confirmation anatomopathologique. Lorsqu'elle est effectuée, l'histologie pulmonaire objective des lésions de fibrose collagène, qui sont distribuées de manière hétérogène. Surtout, la biopsie pulmonaire permet de préciser le type de lésions pulmonaires de PID [78] :

- la POC : elle est déterminée par la présence de tissu de granulation fibreux, constitué d'infiltrats de cellules inflammatoires non spécifiques et de tissu conjonctif aboutissant à l'obstruction endo-luminale des espaces aériens distaux ;
- la PINS : elle se traduit par des lésions de fibrose collagène interstitielle minime ou modérée, des infiltrats inflammatoires cellulaires, composés principalement de lymphocytes, et par la préservation de l'architecture pulmonaire. Une part de fibrose peut également être observée ;
- la PIC : elle associe des lésions de fibrose collagène interstitielle et des infiltrats cellulaires lymphoplasmocytaires ainsi qu'une destruction architecturale ;

- la PIL : elle est définie par la présence d'un infiltrat lymphocytaire dense pouvant toucher les septa alvéolaires. Des follicules lymphoïdes à centres germinatifs sont souvent présents, distribués autour des lymphatiques pulmonaires.

La réalisation d'une histologie pulmonaire n'étant pas systématique, il existe peu d'études détaillant les différents types histologiques de PID au cours du SGSp. Dans une série histologique, les investigateurs ont noté 20 PINS dans leur forme fibrosante, 4 bronchiolites, 4 lymphomes pulmonaires primitifs dont 3 avec amylose, 2 amyloses et 3 PIC [89]. Aucune PIL n'a été retrouvée dans cette série japonaise [89]. Dans une autre série rétrospective japonaise, étaient signalées 22 PINS et 11 PIC, sans PIL [103]. Par ailleurs, une série sud américaine retrouvait sur 12 biopsies pulmonaires des aspects de bronchiolite folliculaire, de PIL et de PIC [107] ; et une étude nord américaine dénombrait 5 PINS, 4 POC, 3 PIC et 2 PIL [92]. On peut supposer qu'il existe des différences entre les populations caucasiennes et asiatiques, car nos résultats semblent plus proches des séries américaines, retrouvant une majorité de PINS (43,8 %), de PIC (31,3 %) mais également des POC (12,5 %) et des PIL (12,5 %).

La biopsie pulmonaire trouve ses limites en raison de la distribution lésionnelle topographique asynchrone et irrégulière de la PID. Ainsi, plusieurs aspects histologiques peuvent coexister compliquant la distinction de ces différentes entités [89, 108].

## 6. EVOLUTION ET PRONOSTIC

La PID est une complication grave du SGSp. Plusieurs études ont montré que les PID sont associées à une mortalité 2 à 4 fois plus importante au cours du SGSp [86, 109, 110]. Dans les séries de Parambil et al [92] et de Ito et al [89], l'atteinte interstitielle était responsable de 42,9 % et 90 % des cas de décès, respectivement. Cependant, ces études étaient surtout chirurgicales, avec pour conséquences, un biais de sélection ; elles incluaient probablement de patients ayant une PID plus sévère. Dans notre travail, la mortalité n'était

pas plus élevée chez les patients porteurs d'un SGSp avec PID issus de service de Médecine interne, de rhumatologie, de pneumologie et de néphrologie. De même, de nombreux travaux ont signalé l'absence de surmortalité au cours du SGSp, en dehors des formes associées à des pathologies lymphoprolifératives [111, 112].

Concernant les types de PID, Enomoto et al [103] ne retrouvent pas de différence en terme de mortalité entre les PIC et les PINS associées au SGSp ; des résultats similaires sont observés dans une étude plus large chez les patients ayant une PID associée à une connectivite [113]. Il était par ailleurs montré que le meilleur pronostic des PID associées aux connectivites était lié à un meilleur pronostic des PIC associées aux connectivites par rapport aux PIC idiopathiques (ou fibrose pulmonaire idiopathique). Les PINS quant à elles semblaient avoir le même pronostic qu'elles soient idiopathiques ou liées à une connectivite [99].

#### **a) Facteurs prédictifs de PID**

Dans tous les cas, l'identification de paramètres prédictifs de la PID est importante, afin de permettre son diagnostic et sa prise en charge thérapeutique aux stades précoces. Parmi ces facteurs, on retrouve : le sexe masculin, un âge avancé, une évolution prolongée ou un tabagisme [44, 94, 114]. Une hypergammaglobulinémie, une lymphopénie, la présence des facteurs rhumatoïdes, des anticorps anti-SSA et anti-SSB, ou une baisse de la CVF et/ou du VEMS, pourraient également prédire l'évolution vers une PID [114].

Dans notre étude, les paramètres associés à l'existence d'une PID étaient les suivants :

- un âge au diagnostic plus élevé ; cette constatation avait déjà été faite au cours du SGSp [34, 114, 115]. De manière intéressante, certains auteurs suggèrent que les pathologies interstitielles pulmonaires telle que la fibrose pulmonaire idiopathique

- serait liée à un processus de vieillissement accéléré expliquant ainsi la plus grande fréquence de ces lésions chez les patients plus âgés [116].
- l'existence d'un phénomène de Raynaud. Peu d'études ont évoqué ce lien entre phénomène de Raynaud et PID du SGSp [109]. Vitali et al [117] avaient trouvé une association entre cet acrosyndrome vasculaire et les troubles de diffusion du CO. Il est donc intéressant de constater que nos patients, qui présentaient une PID, sans HTAP et avec des troubles de diffusion, étaient plus fréquemment porteurs d'un phénomène de Raynaud, alors que ce n'était pas le cas pour les patients avec atteinte des voies aériennes. Nos données suggèrent le rôle potentiel des troubles microcirculatoires dans la genèse de la PID au cours du SGSp, en l'absence d'HTAP sous-jacente.
  - l'atteinte digestive, et notamment le reflux gastro-œsophagien (RGO) avec hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage. Quelques études ont montré la fréquence du RGO (jusqu'à 67 %) au cours du SGSp ; cependant, il n'existe pas à notre connaissance d'étude qui retrouve une association entre PID liée au SGSp et RGO [118]. L'accent doit être mis sur le fait que le rôle de cette atteinte œsophagienne dans la genèse des PID est incriminé. On note en effet : une plus grande fréquence des hypotonies du sphincter supérieur de l'œsophage au cours des fibroses pulmonaires idiopathiques, une association entre l'importance de la fibrose scanographique et les épisodes de reflux et une plus grande sévérité de l'atteinte œsophagienne chez les patients ayant une PID comparés aux porteurs d'autres pathologies respiratoires associées au RGO (telles que l'asthme ou les laryngites) [119]. De plus, les PID associées à d'autres connectivites semblent vérifier cette association [100, 120]. Le rôle délétère du RGO dans la physiopathologie des PID associées aux connectivites pourrait être lié à la toxicité directe de microinhalations mais aussi à une atteinte systémique globale à la fois œsophagienne et pulmonaire au cours de la maladie [120,

121]. Ainsi, notre travail suggère une action potentielle du RGO dans la survenue de PID au cours du SGSp. Nos résultats indiquent que la présence d'un RGO, fréquemment rapporté dans certaines études, doit inciter à rechercher une PID sous-jacente au cours du SGSp [118]. En outre, l'atteinte digestive n'incluait pas uniquement les manifestations œsophagiennes chez nos patients avec PID. Ainsi, il est intéressant de noter que des pathologies telle que la cirrhose biliaire primitive est volontiers associée au SGSp, au phénomène de Raynaud ou au RGO, autant de facteurs semblant intriqués dans les mécanismes des PID liées au SGSp (indépendamment du syndrome de Reynolds) [122, 123].

- un nombre plus élevé d'atteintes systémiques. Les éléments précédents plaident en faveur de formes extra-épithéliales plus sévères de SGSp avec atteintes systémiques multiples, déjà évoqué dans la littérature et appuyé par ce nombre plus important d'atteintes spécifiques d'organes [94, 115].
- une plus grande fréquence d'AAN (même si les résultats ne sont pas significatifs). Ceci est en accord avec la notion de formes extra-glandulaires au profil immunologique plus actif, comme en témoigne la prévalence plus élevée d'hypergammaglobulinémie, d'anticorps anti-SSA et anti-SSB, de cryoglobulinémie et de taux abaissés du complément qui sont signalés dans la littérature [124]. De plus, il a été montré la plus grande fréquence des anticorps anti-SSA, anti-SSB, des facteurs rhumatoïdes, de l'hypergammaglobulinémie et de la lymphopénie chez les patients porteurs d'une atteinte pulmonaire associée au SGSp [83, 84, 86, 114]. Cependant, cette association entre profil immunologique actif et atteinte pulmonaire n'a pas été notée dans toutes les études [44]. De même, dans notre travail, la moitié de nos patients avaient des anticorps anti-SSA. Toutefois, ces auto-anticorps ne semblaient

pas corrélés à une fréquence plus élevée de PID. Cet élément n'oriente pas vers la pathogénicité des anticorps anti-SSA dans la PID au cours du SGSp.

- l'absence de données exhaustives concernant l'existence d'un tabagisme, lors de l'analyse des dossiers médicaux des patients, constitue une limitation dans l'interprétation de nos résultats. De fait, la consommation de tabac semble associée à la survenue d'une PID idiopathique ou au cours du SGSp, mais pas au cours de la PR [87, 114, 125, 126].

### **b) Evolution des PID**

Des travaux précédents, qui ont analysé l'évolution des PID chez les patients ayant un SGSp, ont montré des taux de rémission, d'amélioration, de stabilisation et d'aggravation de l'ordre de 0 - 14 %, 56 - 57 %, 16 - 21 % et 7 - 28 %, respectivement [92, 108]. Dans notre étude, nous avons constaté 16 % d'amélioration, 47 % de stabilisation et 37 % d'aggravation. Ainsi nous avons trouvé que le pronostic des PID était moins favorable au cours du SGSp avec un taux supérieur d'aggravation de la PID, comparé aux études précédemment citées. Ceci peut être dû à plusieurs éléments :

- les séries précédentes utilisaient des données uniquement scanographiques ou fonctionnelles pour apprécier l'évolution des PID ;
- nos critères d'amélioration étaient plus stricts nécessitant à la fois une amélioration clinico-radiologique et fonctionnelle alors que la dégradation était définie par une aggravation clinique, radiologique ou fonctionnelle [87]. De fait, ces critères sont désormais utilisés pour étudier l'évolution des PID dans d'autres connectivites [100, 127-129].

### c) Facteurs associés à une évolution défavorable de la PID

Peu d'études ont abordé les facteurs associés à une aggravation de la PID au cours du SGSp. Une PaCO<sub>2</sub> ou une PaO<sub>2</sub> basses, ainsi que la présence d'images en rayon de miel, l'intensité des anomalies réticulaires scanographiques ou l'extension des foyers fibroblastiques en anatomo-pathologie seraient prédictifs de l'aggravation de la PID au cours du SGSp [89, 103].

De manière intéressante, nous avons objectivé des facteurs associés à une évolution défavorable de la PID :

- un âge plus avancé, comme cela avait déjà été montré dans d'autres connectivites [100, 130] ;
- une atteinte digestive et particulièrement l'existence d'un RGO. De fait, par analogie avec d'autres connectivites, le RGO pourrait être impliqué dans la physiopathologie de la PID au cours du SGS ;
- une PIC. En effet, les patients ayant une PIC avaient les valeurs de DLCO/CVF les plus basses aux EFR lors du diagnostic et du suivi de PID. En outre, nous avons relevé que les patients avec PIC se sont plus souvent aggravés que ceux avec une PINS, une POC ou une PIL (60 % vs. 42,8 % vs. 0 % vs. 0 %).

Ainsi, nous suggérons que la mise en évidence de ces facteurs associés à un pronostic péjoratif de la PID lors du diagnostic de SGSp devrait inciter à proposer un suivi plus étroit et éventuellement un traitement plus agressif à ces patients.

## 7. TRAITEMENT DES PID

La prise en charge des patients ayant une PID n'est pas codifiée. Elle est principalement basée sur des « case-reports » et quelques études non contrôlées [94, 131]. Nous n'insisterons pas sur les mesures symptomatiques qui accompagnent la prise en charge des PID mais il faut rappeler l'intérêt d'obtenir un sevrage tabagique.

### a) N-acétylcystéine

Une étude multicentrique randomisée et prospective, en double insu, comparant l'efficacité contre placebo de la N-Acétylcystéine à doses élevées en association avec de la prednisone et de l'azathioprine, avait démontré une aggravation moins importante des paramètres aux EFR au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique [132]. Néanmoins, de nouveaux travaux n'ont pas confirmé cette efficacité de la N-acétylcystéine seule [133]. Par ailleurs, il n'existe pas actuellement de travaux évaluant l'intérêt de ce traitement au cours des PID compliquant le SGSp.

### b) Corticothérapie

Par analogie avec le traitement des autres types de PID notamment idiopathiques, la corticothérapie orale constitue souvent le traitement de première intention [87, 92]. Cependant, en l'absence d'étude contrôlée, randomisée, contre placebo, son efficacité réelle demeure d'évaluation difficile. Dans notre étude, le traitement des PID du SGSp était majoritairement basé sur la corticothérapie orale, sans différence notable entre les patients s'étant améliorés et ceux s'étant dégradés.

### **c) Autres immunosuppresseurs**

Comme dans notre série, l'azathioprine est parfois proposée. Une étude a montré l'amélioration de la CVF après 6 mois de traitement chez onze patients ayant un SGSp compliqué de PID comparés à ceux ne recevant pas ce traitement [107]. Cependant, une étude randomisée contrôlée récente, sur le traitement des fibroses pulmonaires idiopathiques a été arrêtée de manière anticipée en raison d'une absence d'efficacité et de l'augmentation du risque de décès et d'hospitalisation, chez les patients traités par azathioprine et corticoïdes [134]. Dans notre travail, 4 patients ont reçu de l'azathioprine ce qui a permis une amélioration dans 3 cas.

Le cyclophosphamide peut être administré par voie orale ou en bolus intraveineux dans les formes rapidement progressives [135]. Dans l'étude de Shi et al [108], sur les 14 patients traités par cyclophosphamide (100 mg/jour per os, après des bolus de 200 mg chez 3 patients) associé à une corticothérapie, dix ont présenté une amélioration scanographique, après un suivi médian de 38 mois. Dans notre série, le patient traité par cyclophosphamide a présenté une amélioration de la PID.

Dans notre travail, aucun patient n'a reçu de mycophénolate-mofétil. Bien qu'aucune publication n'ait évalué l'efficacité de ce traitement au cours du SGSp compliqué de PID, il reste une option thérapeutique dans les PID associées aux connectivites [119].

### **d) Agents biologiques**

Dans notre travail, un patient porteur d'un SGSp avec une PID a été traité et stabilisé par du rituximab. Certaines données suggèrent que ce traitement de seconde intention pourrait être utile dans les PID (de toutes causes) réfractaires aux autres thérapeutiques [136, 137]. Les études randomisées et contrôlées concernant l'effet du rituximab sur le SGSp n'ont pas spécifiquement étudié l'efficacité éventuelle sur les atteintes respiratoires [73, 74].

Récemment, l'analyse des données du registre français colligeant l'ensemble des traitements par rituximab prescrit chez des patients porteurs d'une connectivite suggère l'efficacité du rituximab sur les formes systémiques de SGSp, et notamment sur l'atteinte pulmonaire (8 atteintes interstitielles et une bronchiolaire) qui s'améliorait dans 78 % des cas dès le premier cycle de traitement [76]. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires pour prouver l'efficacité du rituximab dans cette indication.

## **II. ATTEINTES DES VOIES AERIENNES DU SGSp**

La prévalence des atteintes des voies aériennes au cours du SGSp est moins bien documentée, mais elle semble plus importante que celle des PID [80]. Cette prévalence varie en fonction des tests diagnostiques utilisés (clinique, imagerie, EFR, endoscopie). Globalement, une atteinte des voies aériennes proximales est mentionnée dans 8 à 12% des cas de SGSp et une atteinte distale chez 22 à 46 % des patients [94, 138]. Nous avons choisi une définition basée sur la clinique associée à l'imagerie, aux EFR ou à l'histologie, afin de ne considérer que les atteintes potentiellement invalidantes pour les patients. Ceci peut en partie expliquer la prévalence à 8 % d'atteinte des voies aériennes chez nos patients porteurs d'un SGSp.

### **A. MANIFESTATIONS CLINIQUES**

A notre connaissance, le mode de révélation des atteintes des voies aériennes au cours du SGSp a été peu décrit dans la littérature. Dans notre série, les atteintes des voies aériennes ont précédé, le plus souvent (65 % des cas), le diagnostic de SGSp. Ceci est lié au fait que la symptomatologie respiratoire est polymorphe et aspécifique, pouvant mimer un asthme et faire errer le diagnostic pendant plusieurs années [80]. De fait, le mode de révélation était majoritairement lentement progressif, expliquant également le délai important avant l'exploration de ces troubles.

Dans la population globale de SGSp (avec ou sans atteinte pulmonaire de type PID ou des VA), les symptômes principaux sont :

- une dyspnée, surtout d'effort, rapportée dans 7 à 40 % des patients porteurs de SGSp [90, 91] ;
- une toux généralement sèche (10 à 50 % des cas) [33] ;
- une hyperréactivité bronchique, touchant 42 à 60 % des patients [138].

Dans une étude consacrée aux bronchiolites associées au SGSp, Nakanishi et al [139] retrouvaient une toux, une dyspnée d'effort et des expectorations dans 100 %, 50 % et 36 % des cas respectivement. Dans notre série, concernant spécifiquement les patients porteurs d'une atteinte des voies aériennes, la toux (89,5 %) et la dyspnée (26,3%) étaient les signes d'appels les plus habituellement révélateurs de l'atteinte des VA.

## **B. EXAMENS COMPLEMENTAIRES**

Les principaux examens complémentaires nécessaires dans l'exploration et le suivi d'une atteinte des voies aériennes liée au SGSp sont les EFR et la TDM.

### **1. RADIOGRAPHIE THORACIQUE**

La radiographie thoracique peut retrouver des aspects de dilatations des bronches, ou d'épaississements des parois bronchiques, mais elle est insuffisante pour affirmer et préciser le diagnostic d'atteintes des voies aériennes. Dans notre étude, elle était anormale dans 36 % des cas seulement.

### **2. EXPLORATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES**

Les EFR constituent un examen clé pour le diagnostic et l'évaluation des atteintes des voies aériennes. Au cours du SGSp, une baisse du VEMS est présente dans 11 à 14 % des cas [83, 91]. L'atteinte des voies aériennes distales, définie par une baisse du DEM 25-75 ou du DEM 50, est rencontrée chez 22 à 46 % des patients [140, 141]. Dans notre travail, nous avons relevé un syndrome obstructif dans 12,5 % des cas seulement, mais un nombre plus important d'atteintes distales (45,8 %) corroborant les résultats d'autres études [94, 138]. Notre choix des critères d'atteintes des voies aériennes distales peut cependant être critiqué ; en effet, nous avons préféré être plus sélectifs en utilisant un « cut-off » bas (DEM 25-75 <

50%). Dans les séries précédentes, la limite de 65 voire 80 % est parfois employée, mais elle fait l'objet d'une grande variabilité. Le choix du DEM 25-75, comme marqueur de l'atteinte distale, est également discuté [80]. Ainsi, nous avons ajouté comme condition que le VEMS ainsi que la CVF soient normaux ce qui permet de limiter la variabilité du DEM 25-75 (puisque'il dépend de ces paramètres) et donc d'améliorer sa validité dans l'exploration de l'atteinte des petites voies aériennes [80].

### 3. TDM THORACIQUE HAUTE RESOLUTION

La TDM-HR en coupes millimétriques est un examen pertinent dans l'évaluation des atteintes des voies aériennes. Elle a en effet une meilleure sensibilité comparée aux EFR pour le diagnostic des atteintes distales [142]. Elle permet la reconnaissance de nombreuses anomalies évocatrices d'atteintes des voies aériennes [80] :

- supérieures : épaissement de la paroi bronchique, nodules centro-lobulaires, dilatation des bronches et/ou piégeage expiratoire ;
- inférieures, évocateur du diagnostic de bronchiolite : aspect dit en mosaïque, intensifié par l'expiration, opacités en verre dépoli parfois diffuses, micronodules centro-lobulaires voire aspect d'arbre en bourgeon, ou signes de distension.

Des épaisissements des parois bronchiques (8 - 22 %), des dilatations des bronches (5 - 46 %), des micronodules centro-lobulaires (6 - 24 %) et des aspects de piégeages expiratoires (32 %) sont dépistées chez les patients porteurs de SGSp même sans atteinte clinique significative [91, 101, 102, 143-145]. Taouli et al [99], chez des patients symptomatiques, ont observé des épaisissements des parois bronchiques, des dilatations des bronches, et des micronodules centro-lobulaires dans 68 %, 42 % et 29 % des cas, respectivement. Dans ce travail, nous avons mis en évidence une forte proportion de dilatations des bronches (61 %) mais aussi d'aspects de bronchiolite (22,2 %),

d'épaississements bronchiques (16 %), et des aspects de piégeages expiratoires (16 %) en cas d'atteinte des voies aériennes.

#### **4. LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE**

Chez nos patients porteurs d'une atteinte des voies aériennes, un seul cas d'alvéolite lymphocytaire a été trouvé ; la majorité des LBA étant dans les limites de la normale. Ainsi, la réalisation de cet examen n'a d'intérêt chez les patients ayant un SGSp compliqué d'atteinte des VA, qu'en cas de suspicion d'infection sous-jacente.

#### **5. HISTO-PATHOLOGIE**

Peu d'études ont abordé les aspects endoscopiques au cours du SGS. Papisiris et al [91, 146] ont retrouvé des infiltrats monocytaires dans une première étude et une prédominance de lymphocytes CD4 + dans une seconde. Amin et al [147] ont aussi montré la présence d'infiltrats neutrophiliques associés à des mastocytes. Dans tous les cas, il semble que les biopsies bronchiques sont fréquemment pathologiques en cas de symptômes pulmonaires et témoignent d'une pathologie des voies aériennes supérieures au cours du SGSp. Chez nos patients, les biopsies bronchiques réalisées retrouvaient souvent des remaniements inflammatoires et/ou lymphoplasmocytaires.

Les biopsies pulmonaires profondes sont rarement nécessaires. Elles permettent de distinguer deux types d'atteinte bronchiolaire associée au SGSp [80, 148] :

- la bronchiolite cellulaire, qui correspond à l'infiltration de la paroi bronchique par des cellules inflammatoires essentiellement lymphomonocytaires, pouvant obstruer la lumière bronchiolaire. Elle peut réaliser des aspects d'arbres en bourgeon à la TDM. On y associe la bronchiolite folliculaire, où l'infiltration est liée à des follicules lymphoïdes hypertrophiés qui est la forme la plus fréquente au cours du SGSp ;

- la bronchiolite constrictive, qui est caractérisée par un processus de fibrose et de destruction sous-muqueux et péri-bronchiolaire réduisant la lumière de la bronchiole.

L'atteinte bronchiolaire histologique est considérée comme minoritaire dans certaines études (11 à 17 % des patients) [149]. En revanche, Shi et al [108] l'objectivaient dans 70 % des cas, dont 50 % en association avec une PID. Dans notre travail, une biopsie chirurgicale (qui confortait le diagnostic) n'ayant été réalisée que dans un cas, le diagnostic d'atteinte bronchiolaire se faisait uniquement à l'aide des données scanographiques et fonctionnelles. Ceci constitue une limite nous permettant de préciser formellement le type d'atteinte.

## 6. EVOLUTION ET PRONOSTIC

Le pronostic des atteintes des voies aériennes au cours du SGSp n'est pas clairement défini. L'atteinte des voies respiratoires ne semble pas constituer un facteur associé à une surmortalité au cours du SGSp [111]. Dans notre série, le taux de décès n'était pas différent entre les patients avec et sans atteinte des voies aériennes.

### a) Facteurs associés à l'atteinte des voies aériennes

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude ayant précisé les facteurs corrélés aux atteintes des voies aériennes au cours du SGSp. Soto-Cardenas et al [143] avaient recherché les facteurs associés à l'existence de bronchectasies (symptomatiques ou non) ; l'âge, la présence d'une hernie hiatale, et un profil immunologique particulier (anti-SSA plus rares et anti-SMA plus fréquents) semblaient associés à ces atteintes. Certains travaux sur l'hyperréactivité bronchique avaient également indiqué une association avec le syndrome sec [138].

Nous avons mis en évidence une association entre les gammopathies monoclonales et les atteintes des voies aériennes liées au SGSp. Il a été récemment montré que les

gammopathies monoclonales étaient un facteur de mauvais pronostic au cours du SGSp, et étaient associées à un plus grand nombre d'atteintes neurologiques, de parotidomégalie, de vascularite ainsi qu'à un profil immunologique plus actif [150]. L'association entre atteinte des VA et gammopathie monoclonale ne semble pas avoir été rapportée et nécessite donc d'être confirmée. Cependant, l'âge plus élevé de la population avec atteinte des VA pourrait expliquer, en partie, la prévalence accrue de gammopathie monoclonale dans ce sous-groupe de patients.

De surcroît, dans notre série, l'atteinte des voies aériennes semble associée à un profil clinique et immunologique différent des PID. En effet, nous avons dépisté plus rarement des AAN ainsi que des anticorps anti-SSA chez les patients porteurs de localisations aux VA. Ce profil moins actif sur le plan immunologique pourrait être le reflet d'une forme épithéliale de SGSp et non systémique ; ainsi, la physiopathologie des atteintes pulmonaires, interstitielles et des voies aériennes, semble être différente.

#### **b) Evolution des atteintes des voies aériennes**

Dans une précédente étude, l'atteinte des voies aériennes était majoritairement stable au cours du suivi [139]. De même, dans notre travail, 14,2 % des patients ont développé une aggravation de l'atteinte des VA. Une étude récente a montré une relative stabilité de l'atteinte des petites voies aériennes au cours du temps, sur les plans fonctionnel et scanographique [139]. Nos définitions de l'amélioration de l'atteinte des voies aériennes distales (par la normalisation du DEM 25-75) et de la dégradation (par l'apparition d'un DEM 25-75 pathologique) étaient plus strictes et peuvent expliquer le nombre élevé de patients stables. Cependant, du fait de la variabilité inter-mesure du DEM 25-75, les normes pour déterminer une amélioration ou la dégradation (réversibilité de l'obstruction...) sont divergentes [151].

De manière intéressante, nous avons observé que les infections respiratoires récurrentes étaient plus fréquentes chez les patients porteurs d'une atteinte des voies aériennes que chez ceux porteurs d'une PID (50 % vs. 20 %). Par ailleurs, Soto-Cardenas et al [143] ont rapporté une fréquence élevée des surinfections bronchiques (56 %) et des pneumopathies (29 %) chez les patients porteurs de bronchectasies, une lésion fréquente chez nos patients (50 %).

## 7. TRAITEMENT

Le traitement des atteintes des voies aériennes au cours du SGSp n'est pas clairement établi. Des séries de cas, ont proposé l'utilisation de macrolides, de corticoïdes inhalés voire de traitements plus agressifs [139, 152]. Nos patients bénéficiaient principalement d'une corticothérapie inhalée, en raison de l'inflammation observée au niveau des voies aériennes [153]. Les bronchodilatateurs sont aussi proposés, notamment en cas d'hyperréactivité bronchique, mais leur efficacité est discutée [80]. De même, les corticoïdes oraux étaient institués dans 40 % des cas mais leur efficacité, notamment dans les formes symptomatiques ou évolutives, reste à prouver. Dans les formes sévères de bronchiolites ou d'atteinte bronchique, il semble licite de les instaurer, parfois en association avec des immunosuppresseurs ; toutefois il est nécessaire de réévaluer régulièrement le ratio bénéfice/risque chez ces patients afin de ne pas les soumettre inutilement aux effets indésirables iatrogènes [89, 154]. La prescription de macrolides a visée anti-inflammatoire n'était pas rare, et certains travaux au cours de la polyarthrite rhumatoïde semblent étayer leur efficacité au cours des bronchiolites [152, 155]. Comme pour les atteintes interstitielles, nous manquons de preuve de l'efficacité du rituximab dans les atteintes des voies aériennes associées au SGSp.

# CONCLUSION

Peu d'équipes ont évalué jusqu'alors les atteintes pulmonaires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (SGSp). Ainsi, dans ce travail, nous avons analysé les caractéristiques, le profil évolutif et les facteurs prédictifs des atteintes pulmonaires : pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et localisations aux voies aériennes.

Notre étude confirme la prévalence élevée des atteintes pulmonaires chez les patients suivis pour un SGSp. Les atteintes pulmonaires étaient représentées par une PID dans 50 % des cas et une localisation aux voies aériennes dans 50 % des cas. Elles survenaient plus souvent chez des patients ayant des complications multiviscérales. Dans tous les cas, notre travail souligne la morbidité importante liée à la PID ; en effet, 36,8 % de ces patients se sont aggravés. Notre étude corrobore l'intérêt du dépistage et du diagnostic précoce de la PID au cours du SGSp. En outre, nous avons observé que l'évolution des patients porteurs d'une atteinte des voies aériennes était plus favorable, puisque 14,3 % seulement d'entre eux ont présenté une aggravation de leur localisation pulmonaire.

Par ailleurs, nous avons identifié des facteurs prédictifs différents de la survenue d'une PID et d'une atteinte des voies aériennes chez les patients ayant un SGSp.

En effet, l'âge plus élevé, l'existence d'un phénomène de Raynaud et d'une atteinte digestive (surtout le reflux gastro-œsophagien) étaient associés à la survenue d'une PID. De surcroît, les facteurs corrélés à l'aggravation de la PID étaient : l'âge plus élevé, la présence d'une atteinte digestive (œsophagienne) et d'un aspect scanographique de pneumopathie interstitielle commune. Nous suggérons que les patients présentant des facteurs prédictifs d'aggravation de la PID pourraient justifier d'un suivi plus étroit et d'un traitement par immunosuppresseur initial.

Enfin, les facteurs prédictifs d'une atteinte des voies aériennes étaient l'âge plus élevé, l'existence d'une atteinte hématologique et notamment d'une gammopathie monoclonale.

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Mikulicz J. Discussion at Verein fur wissenschaftliche Heilkunde zu Königsberg. Berl Klin Wochenschr 1888; 25: 759
2. Gougerot H. Insuffisance progressive et atrophie des glandes salivaires et muqueuses de la bouche, des conjonctives (et parfois des muqueuses nasale, laryngée, vulvaire, sécheresse de la bouche, des conjonctives, etc.). Bull Soc Franc Derm Syph 1925; 32: 376-9
3. Houwer A. Keratitis filamentosa and chronic arthritis. Trans Ophthalmol Soc UK 1927; 47: 88-96
4. Sjogren H. Zur Kenntniss der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis filiformis bei Hipofunktion der Tronendrusen). Acta Ophthalmol 1933; 11: 2
5. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjogren's syndrome. A clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. Medicine (Baltimore) 1965; 44: 187-231
6. Alspaugh MA, Tan EM. Antibodies to cellular antigens in Sjogren's syndrome. J Clin Invest 1975; 55: 1067-73
7. Fox RI. Sjögren's syndrome. Lancet 2005; 366: 321-31
8. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjogren's syndrome in a closed rural community. Ann Rheum Dis 1997; 56: 521-5
9. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. Br J Rheumatol 1998; 37: 1069-76
10. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. J Autoimmun 2009; 33: 197-207
11. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002; 61: 554-8
12. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. Arthritis Rheum 1993; 36: 340-7
13. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjogren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjogren's Syndrome. Ann Rheum Dis 1996; 55: 116-21

14. Sanchez-Guerrero J, Perez-Dosal MR, Cardenas-Velazquez F, Perez-Reguera A, Celis-Aguilar E, Soto-Rojas AE, et al. Prevalence of Sjogren's syndrome in ambulatory patients according to the American-European Consensus Group criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 235-40
15. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 187-91
16. Ricchiuti V, Isenberg D, Muller S. HLA association of anti-Ro60 and anti-Ro52 antibodies in Sjogren's syndrome. *J Autoimmun* 1994; 7: 611-21
17. Korman BD, Alba MI, Le JM, Alevizos I, Smith JA, Nikolov NP, et al. Variant form of STAT4 is associated with primary Sjogren's syndrome. *Genes Immun* 2008; 9: 267-70
18. Miceli-Richard C, Gestermann N, Ittah M, Comets E, Loiseau P, Puechal X, et al. The CGGGG insertion/deletion polymorphism of the IRF5 promoter is a strong risk factor for primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1991-7
19. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiodt M. The Copenhagen criteria for Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986; 61: 19-21
20. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 577-85
21. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 475-87
22. Baldini C, Talarico R, Tzioufas AG, Bombardieri S. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a critical review. *J Autoimmun* 2012; 39: 9-14
23. Vitali C. Classification criteria for Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 94-5; author reply 5
24. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2010; 9: A305-10
25. Nordmark G, Kristjansdottir G, Theander E, Appel S, Eriksson P, Vasaitis L, et al. Association of EBF1, FAM167A(C8orf13)-BLK and TNFSF4 gene variants with primary Sjogren's syndrome. *Genes Immun* 2011; 12: 100-9
26. Vitali C. Immunopathologic differences of Sjogren's syndrome versus sicca syndrome in HCV and HIV infection. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 233

27. Arakaki R, Ishimaru N, Hayashi Y. Immunotherapeutic targets in estrogen deficiency-dependent Sjogren's syndrome-related manifestations. *Immunotherapy* 2010; 2: 339-46
28. Zheng L, Zhang Z, Yu C, Tu L, Zhong L, Yang C. Association between IFN-alpha and primary Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107: e12-8
29. Spachidou MP, Bourazopoulou E, Maratheftis CI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, et al. Expression of functional Toll-like receptors by salivary gland epithelial cells: increased mRNA expression in cells derived from patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2007; 147: 497-503
30. Ittah M, Miceli-Richard C, Eric Gottenberg J, Lavie F, Lazure T, Ba N, et al. B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R51
31. Jonsson R, Vogelsang P, Volchenkov R, Espinosa A, Wahren-Herlenius M, Appel S. The complexity of Sjogren's syndrome: novel aspects on pathogenesis. *Immunol Lett* 2011; 141: 1-9
32. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1270-6
33. Crestani B, Schneider S, Adle-Biassette H, Debray MP, Bonay M, Aubier M. [Respiratory manifestations during the course of Sjogren's syndrome]. *Rev Mal Respir* 2007; 24: 535-51
34. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 210-9
35. Fajnkuchen F. Les manifestations oculaires du syndrome de Sjögren. *Médecine thérapeutique* 2002; 8: 257-65
36. Baudouin C, Pisella PJ, Brignole F. [Current treatments of xerophthalmia in Sjogren's syndrome]. *Rev Med Interne* 2004; 25: 376-82
37. Mathews SA, Kurien BT, Scofield RH. Oral manifestations of Sjogren's syndrome. *J Dent Res* 2008; 87: 308-18
38. Margaix-Munoz M, Bagan JV, Poveda R, Jimenez Y, Sarrion G. Sjogren's syndrome of the oral cavity. Review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14: E325-30

39. Wernicke D, Hess H, Gromnica-Ihle E, Krause A, Schmidt WA. Ultrasonography of salivary glands -- a highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2008; 35: 285-93
40. Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA. The histopathology of Sjogren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974; 37: 217-29
41. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *J Clin Pathol* 1968; 21: 656-60
42. Iannuccelli C, Spinelli FR, Guzzo MP, Priori R, Conti F, Ceccarelli F, et al. Fatigue and widespread pain in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome: symptoms of the inflammatory disease or associated fibromyalgia? *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 117-21
43. Fauchais AL, Ouattara B, Gondran G, Lalloue F, Petit D, Ly K, et al. Articular manifestations in primary Sjogren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1164-72
44. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 270-80
45. de Seze J, Delalande S, Vermersch P. [Neurological manifestations in Sjogren syndrome]. *Rev Med Interne* 2005; 26: 624-36
46. Sene D, Cacoub P, Authier FJ, Haroche J, Creange A, Saadoun D, et al. Sjogren Syndrome-Associated Small Fiber Neuropathy: Characterization From a Prospective Series of 40 Cases. *Medicine (Baltimore)* 2013:
47. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 280-91
48. Garcia-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol* 2002; 29: 726-30
49. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, Rosas J, Bove A, Claver G, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjogren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 96-106
50. Ren H, Wang WM, Chen XN, Zhang W, Pan XX, Wang XL, et al. Renal involvement and followup of 130 patients with primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2008; 35: 278-84

51. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JP, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjogren syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 241-9
52. Ebert EC. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 25-30
53. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjogren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 281-92
54. Manganelli P, Fietta P, Quaini F. Hematologic manifestations of primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 438-48
55. Marie I, Levesque H, Cailleux N, Lepretre S, Duval C, Tilly H, et al. An uncommon association: Sjogren's syndrome and autoimmune myelofibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 370-1
56. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjogren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 284-93
57. Markusse HM, Oudkerk M, Vroom TM, Breedveld FC. Primary Sjogren's syndrome: clinical spectrum and mode of presentation based on an analysis of 50 patients selected from a department of rheumatology. *Neth J Med* 1992; 40: 125-34
58. Elkon KB, Gharavi AE, Hughes GR, Moutsopoulos HM. Autoantibodies in the sicca syndrome (primary Sjogren's syndrome). *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 243-5
59. Loch H, Pelck R, Manthorpe R. Clinical manifestations correlated to the prevalence of autoantibodies in a large (n=321) cohort of patients with primary Sjogren's syndrome: a comparison of patients initially diagnosed according to the Copenhagen classification criteria with the American-European consensus criteria. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 276-81
60. Yoshimi R, Ueda A, Ozato K, Ishigatsubo Y. Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 606195
61. Ono M, Ono M, Watanabe K, Miyashita Y, Inagaki Y, Ueki H. A study of anti-carbonic anhydrase II antibodies in rheumatic autoimmune diseases. *J Dermatol Sci* 1999; 21: 183-6
62. Takemoto F, Hoshino J, Sawa N, Tamura Y, Tagami T, Yokota M, et al. Autoantibodies against carbonic anhydrase II are increased in renal tubular acidosis associated with Sjogren syndrome. *Am J Med* 2005; 118: 181-4

63. He J, Guo JP, Ding Y, Li YN, Pan SS, Liu Y, et al. Diagnostic significance of measuring antibodies to cyclic type 3 muscarinic acetylcholine receptor peptides in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 879-84
64. Nakamura Y, Wakamatsu E, Matsumoto I, Tomiita M, Kohno Y, Mori M, et al. High prevalence of autoantibodies to muscarinic-3 acetylcholine receptor in patients with juvenile-onset Sjogren syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 136-7
65. Hatzis GS, Fragoulis GE, Karatzaferis A, Delladetsima I, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Prevalence and longterm course of primary biliary cirrhosis in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2008; 35: 2012-6
66. Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, Doria A, Favero M, Fenini MG, et al. Novel aspects of Sjogren's syndrome in 2012. *BMC Med* 2013; 11: 93
67. Pan Q, Angelina A, Zambrano A, Marrone M, Stark WJ, Heflin T, et al. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD009327
68. Thanou-Stavraki A, James JA. Primary Sjogren's syndrome: current and prospective therapies. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 273-92
69. Furness S, Worthington HV, Bryan G, Birchenough S, McMillan R. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD008934
70. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Siso A, Bosch X. Treatment of primary Sjogren syndrome: a systematic review. *JAMA* 2010; 304: 452-60
71. Fox PC, Datiles M, Atkinson JC, Macynski AA, Scott J, Fletcher D, et al. Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 149-56
72. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 249-58
73. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puechal X, et al. Treatment of primary Sjogren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014; 160: 233-42
74. Brown S, Navarro Coy N, Pitzalis C, Emery P, Pavitt S, Gray J, et al. The TRACTISS protocol: a randomised double blind placebo controlled clinical trial of anti-B-cell therapy in patients with primary Sjogren's Syndrome. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 21
75. Saraux A. The point on the ongoing B-cell depleting trials currently in progress over the world in primary Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 609-14

76. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, Combe B, Hachulla E, Meyer O, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1026-31
77. Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, Teoh NK, Wegener WA, Goldenberg DM, et al. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjogren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R129
78. ATS/ERS. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304
79. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68
80. Tillie-Leblond I, Crestani B, Perez T, Nunes H. [The distal airways in systemic disease]. *Rev Mal Respir* 2012; 29: 1254-63
81. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Solans R, Camps MT, Casanovas A, Sopena B, et al. Systemic involvement in primary Sjogren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 321-31
82. Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Respiratory manifestations in primary Sjogren's syndrome. A clinical, functional, and histologic study. *Chest* 1985; 88: 226-9
83. Kelly C, Gardiner P, Pal B, Griffiths I. Lung function in primary Sjogren's syndrome: a cross sectional and longitudinal study. *Thorax* 1991; 46: 180-3
84. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 709-12
85. Strimlan CV, Rosenow EC, 3rd, Divertie MB, Harrison EG, Jr. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Chest* 1976; 70: 354-61
86. Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Primary Sjogren's syndrome 1976-2005 and associated interstitial lung disease: a population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open* 2013; 3: e003569
87. ATS/ERS. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64

88. Kono M, Nakamura Y, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, Inui N, et al. Usual interstitial pneumonia preceding collagen vascular disease: a retrospective case control study of patients initially diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2014; 9: e94775
89. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 632-8
90. Mialon P, Barthelemy L, Sebert P, Le Henaff C, Sarni D, Pennec YL, et al. A longitudinal study of lung impairment in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 349-54
91. Papiris SA, Maniati M, Constantopoulos SH, Roussos C, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Lung involvement in primary Sjogren's syndrome is mainly related to the small airway disease. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 61-4
92. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. *Chest* 2006; 130: 1489-95
93. Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjogren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 299-315
94. Hatron PY, Tillie-Leblond I, Launay D, Hachulla E, Fauchais AL, Wallaert B. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Presse Med* 2011; 40: e49-64
95. Bellido-Casado J, Plaza V, Diaz C, Geli C, Dominguez J, Margarit G, et al. Bronchial inflammation, respiratory symptoms and lung function in Primary Sjogren's syndrome. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 330-4
96. Martinez-Cordero E, Andrade-Ortega L, Martinez-Miranda E. Pulmonary function abnormalities in patients with primary Sjogren's syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1993; 3: 205-9
97. Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, Baldelli S, Blasetti P, Subiaco S, et al. A longitudinal study of pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: relationship between alveolitis and subsequent lung changes on high-resolution computed tomography. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 263-9
98. Pertovaara M, Korpela M, Saarelainen S, Laitinen J, Jarvenpaa R, Laippala P, et al. Long-term follow-up study of pulmonary findings in patients with primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 343-8

99. Taouli B, Brauner MW, Mourey I, Lemouchi D, Grenier PA. Thin-section chest CT findings of primary Sjogren's syndrome: correlation with pulmonary function. *Eur Radiol* 2002; 12: 1504-11
100. Marie I, Josse S, Hatron PY, Dominique S, Hachulla E, Janvresse A, et al. Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 800-8
101. Franquet T, Gimenez A, Monill JM, Diaz C, Geli C. Primary Sjogren's syndrome and associated lung disease: CT findings in 50 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 655-8
102. Koyama M, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Kozuka T, Tomiyama N, et al. Pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: spectrum of pulmonary abnormalities and computed tomography findings in 60 patients. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 290-6
103. Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E, Iwasawa T, Fukuda Y, Yanagawa N, et al. Prognostic factors in interstitial lung disease associated with primary Sjogren's syndrome: a retrospective analysis of 33 pathologically-proven cases. *PLoS One* 2013; 8: e73774
104. Wallaert B, Hatron PY, Grosbois JM, Tonnel AB, Devulder B, Voisin C. Subclinical pulmonary involvement in collagen-vascular diseases assessed by bronchoalveolar lavage. Relationship between alveolitis and subsequent changes in lung function. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 574-80
105. Dalavanga YA, Constantopoulos SH, Galanopoulou V, Zerva L, Moutsopoulos HM. Alveolitis correlates with clinical pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome. *Chest* 1991; 99: 1394-7
106. Hatron PY, Wallaert B, Gosset D, Tonnel AB, Gosselin B, Voisin C, et al. Subclinical lung inflammation in primary Sjogren's syndrome. Relationship between bronchoalveolar lavage cellular analysis findings and characteristics of the disease. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1226-31
107. Deheinzelin D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, de Carvalho CR. Interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 794-9
108. Shi JH, Liu HR, Xu WB, Feng RE, Zhang ZH, Tian XL, et al. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Respiration* 2009; 78: 377-86
109. Palm O, Garen T, Berge Enger T, Jensen JL, Lund MB, Aalokken TM, et al. Clinical pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality--a retrospective study based on registry data. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 173-9

110. Lin DF, Yan SM, Zhao Y, Zhang W, Li MT, Zeng XF, et al. Clinical and prognostic characteristics of 573 cases of primary Sjogren's syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 3252-7
111. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjogren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1262-9
112. Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Mortality in Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: S66-71
113. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 705-11
114. Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak IH, Turker S, Erbasan F, Avci AB, et al. Lung involvement in patients with primary Sjogren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatol Int* 2010; 30: 1317-24
115. Leone J, Pennaforte JL, Hamon R, Cleenewerck N, Vallerand H, Detree F, et al. [Pulmonary manifestations of primary Gougerot-Sjogren syndrome. Apropos of 8 cases in a series of 35 patients]. *Rev Med Interne* 1996; 17: 291-9
116. Chilosi M, Carloni A, Rossi A, Poletti V. Premature lung aging and cellular senescence in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and COPD/emphysema. *Transl Res* 2013; 162: 156-73
117. Vitali C, Tavoni A, Viegi G, Begliomini E, Agnesi A, Bombardieri S. Lung involvement in Sjogren's syndrome: a comparison between patients with primary and with secondary syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 455-61
118. Volter F, Fain O, Mathieu E, Thomas M. Esophageal function and Sjogren's syndrome. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 248-53
119. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 40-54
120. Marie I, Dominique S, Levesque H, Ducrotte P, Denis P, Hellot MF, et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 346-54
121. Marie I, Levesque H, Dominique S, Hatron PY, Michon-Pasturel U, Remy-Jardin M, et al. [Pulmonary involvement in systemic scleroderma. Part I. Chronic fibrosing interstitial lung disease]. *Rev Med Interne* 1999; 20: 1004-16

122. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, Spinazze A, Buja A, Furlan P, et al. Extrahepatic Autoimmune Conditions Associated with Primary Biliary Cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014;
123. Bektas M, Seven G, Idilman R, Yakut M, Doganay B, Kabacam G, et al. Manometric assessment of esophageal motor function in patients with primary biliary cirrhosis. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 230-4
124. Fauchais AL, Martel C, Gondran G, Lambert M, Launay D, Jauberteau MO, et al. Immunological profile in primary Sjogren syndrome: clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 595-9
125. Rosas IO, Dellaripa PF, Lederer DJ, Khanna D, Young LR, Martinez FJ. Interstitial lung disease: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11 Suppl 3: S169-77
126. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med* 2012; 106: 1591-9
127. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3439-47
128. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1581-6
129. Cha SI, Fessler MB, Cool CD, Schwarz MI, Brown KK. Lymphoid interstitial pneumonia: clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J* 2006; 28: 364-9
130. Kocheril SV, Appleton BE, Somers EC, Kazerooni EA, Flaherty KR, Martinez FJ, et al. Comparison of disease progression and mortality of connective tissue disease-related interstitial lung disease and idiopathic interstitial pneumonia. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 549-57
131. Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest* 2013; 143: 814-24
132. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229-42
133. Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE, Jr., Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2093-101
134. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr., Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968-77

135. Schnabel A, Reuter M, Gross WL. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1215-20
136. Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickremasinghe M, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology* 2014; 19: 353-9
137. Marie I, Dominique S, Janvresse A, Levesque H, Menard JF. Rituximab therapy for refractory interstitial lung disease related to antisynthetase syndrome. *Respir Med* 2012; 106: 581-7
138. Gudbjornsson B, Hedenstrom H, Stalenheim G, Hallgren R. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 36-40
139. Nakanishi M, Fukuoka J, Tanaka T, Demura Y, Umeda Y, Ameshima S, et al. Small airway disease associated with Sjogren's syndrome: clinico-pathological correlations. *Respir Med* 2011; 105: 1931-8
140. Newball HH, Brahim SA. Chronic obstructive airway disease in patients with Sjogren's syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 295-304
141. Segal I, Fink G, Machtay I, Gura V, Spitzer SA. Pulmonary function abnormalities in Sjogren's syndrome and the sicca complex. *Thorax* 1981; 36: 286-9
142. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1658-65
143. Soto-Cardenas MJ, Perez-De-Lis M, Bove A, Navarro C, Brito-Zeron P, Diaz-Lagares C, et al. Bronchiectasis in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 647-53
144. Lohrmann C, Uhl M, Warnatz K, Ghanem N, Kotter E, Schaefer O, et al. High-resolution CT imaging of the lung for patients with primary Sjogren's syndrome. *Eur J Radiol* 2004; 52: 137-43
145. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjogren syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 282-9
146. Papiris SA, Saetta M, Turato G, La Corte R, Trevisani L, Mapp CE, et al. CD4-positive T-lymphocytes infiltrate the bronchial mucosa of patients with Sjogren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 637-41

147. Amin K, Ludviksdottir D, Janson C, Nettelblatt O, Gudbjornsson B, Valtysdottir S, et al. Inflammation and structural changes in the airways of patients with primary Sjogren's syndrome. *Respir Med* 2001; 95: 904-10
148. Aerni MR, Vassallo R, Myers JL, Lindell RM, Ryu JH. Follicular bronchiolitis in surgical lung biopsies: clinical implications in 12 patients. *Respir Med* 2008; 102: 307-12
149. Lazor R. Lung involvement in Sjogren's syndrome: interstitium, airways, or both? *Respiration* 2009; 78: 375-6
150. Brito-Zeron P, Retamozo S, Gandia M, Akasbi M, Perez-De-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Monoclonal gammopathy related to Sjogren syndrome: a key marker of disease prognosis and outcomes. *J Autoimmun* 2012; 39: 43-8
151. Garcia G, Perez T, Mahut B. [Lung function testing and assessment of distal airways in asthma]. *Rev Mal Respir* 2009; 26: 395-406; quiz 79, 82
152. Borie R, Schneider S, Debray MP, Adle-Biassette H, Danel C, Bergeron A, et al. Severe chronic bronchiolitis as the presenting feature of primary Sjogren's syndrome. *Respir Med* 2011; 105: 130-6
153. Stalenheim G, Gudbjornsson B. Anti-inflammatory drugs do not alleviate bronchial hyperreactivity in Sjogren's syndrome. *Allergy* 1997; 52: 423-7
154. Chen HA, Lai SL, Kwang WK, Liu JC, Chen CH, Huang DF. Middle lobe syndrome as the pulmonary manifestation of primary Sjogren's syndrome. *Med J Aust* 2006; 184: 294-5
155. Hayakawa H, Sato A, Imokawa S, Toyoshima M, Chida K, Iwata M. Bronchiolar disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1531-6

# RESUME

**Buts de l'étude :** Dans ce travail rétrospectif multicentrique, regroupant 263 patients porteurs de syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (SGSp), nous avons analysé les caractéristiques cliniques et évolutives sous traitement des atteintes pulmonaires. Chez ces patients, nous avons également recherché des facteurs prédictifs de la survenue et de l'aggravation des atteintes pulmonaires.

**Méthodes :** Les caractéristiques cliniques et évolutives des patients présentant une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ou une atteinte des voies aériennes (VA) ont été relevées puis comparées à celles des patients sans atteinte pulmonaire.

**Résultats :** 42 patients (15,9 %) ont présenté une atteinte pulmonaire, incluant une PID (8 %) et une atteinte des VA (8 %). Le mode de révélation de la PID était aigu/subaigu ( $n = 11$  ; 52,4 %), progressif ( $n = 5$  ; 23,8 %) ou fortuit ( $n = 5$  ; 23,8 %). La PID correspondait à une pneumopathie interstitielle non spécifique ( $n = 7$ ), une pneumopathie interstitielle commune ( $n = 5$ ), une pneumopathie organisée cryptogénique ( $n = 2$ ) ou une pneumopathie interstitielle lymphoïde ( $n = 2$ ). L'évolution de la PID était la suivante : amélioration (15,8 %), stabilisation (47,4 %), aggravation (36,8 %). Les paramètres associés à la survenue de la PID étaient : l'âge plus élevé ( $p = 0,003$ ), la présence d'un phénomène de Raynaud ( $p = 0,001$ ) et d'une atteinte digestive ( $p = 0,001$ ). Les facteurs significativement corrélés à l'aggravation de la PID étaient : l'âge plus élevé ( $p = 0,038$ ) et l'atteinte digestive ( $p = 0,038$ ).

Par ailleurs, l'évolution de l'atteinte des VA était plus favorable, puisqu'une aggravation a été trouvée dans 14,3 % des cas seulement. Les facteurs associés à l'apparition d'une atteinte des VA étaient : l'âge plus élevé des patients ( $p = 0,022$ ) et l'existence d'une atteinte hématologique (surtout une gammopathie monoclonale ;  $p = 0,028$ ).

**Conclusion :** Nos résultats indiquent que le profil évolutif et les facteurs prédictifs des PID et des atteintes des VA sont différents au cours du SGSp. Notre étude souligne également l'évolutivité de la PID au cours du SGSp, confirmant l'intérêt de son dépistage et de son diagnostic précoce. Enfin, elle suggère que les patients présentant des facteurs prédictifs d'aggravation de la PID pourraient justifier d'un suivi plus étroit et d'un traitement par immunosuppresseur initial.

**Mots-clés :** Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, atteinte pulmonaire, pneumopathie interstitielle diffuse, voies aériennes.