



HAL
open science

Glandular manifestations of the head and neck in ANCA-associated vasculitides: case-series and systematic review

Nicolas Duhamel

► **To cite this version:**

Nicolas Duhamel. Glandular manifestations of the head and neck in ANCA-associated vasculitides: case-series and systematic review. Human health and pathology. 2024. dumas-04732908

HAL Id: dumas-04732908

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04732908v1>

Submitted on 11 Oct 2024

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.

**Atteintes glandulaires de la face et du cou
accompagnant les vascularites à ANCA :
*série de cas multicentrique et revue de la littérature***

Thèse présentée et soutenue publiquement

Le 7 octobre 2024

par :

M. Nicolas DUHAMEL, né le 21/01/1997

Pour obtenir le Diplôme d’Etat de Docteur en Médecine

Spécialité : Médecine interne et immunologie clinique

Membres du jury

Président du jury Monsieur le Professeur Laurent CASTILLO

**Asseseurs Madame la Docteure Sarah LECHTMAN
 Monsieur le Professeur Benjamin TERRIER
 Monsieur le Docteur Clair VANDERSTEEN**

Directeur de thèse Monsieur le Docteur Nihal MARTIS





Liste des enseignants au 1er septembre 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

Doyen
Pr. Jean DELLAMONICA

Vice-doyennes

Pédagogie	Pr. Véronique ALUNNI
Recherche	Pr. Barbara SEITZ-POLSKI
Relations internationales	Pr. Fanny BUREL-VANDENBOS

Conservateur de la bibliothèque	Mme Danièle AMSELLE
---------------------------------	---------------------

Directrice administrative des services	Mme Isabelle CALLEA
--	---------------------

Doyens Honoraires	M. Patrick RAMPAL
	M. Daniel BENCHIMOL
	M. Patrick BAQUÉ



Liste des enseignants au 1er septembre 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	Véronique	ALUNNI	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M	Nicolas	AMORETTI	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	Rodolphe	ANTY	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	Florence	ASKENAZY-GITTARD	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	Philippe	BAHADORAN	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	Stéphanie	BAILLIF	Ophthalmologie (55.02)
Mme	Sylvie	BANNWARTH	Génétique (47.04)
M.	Patrick	BAQUÉ	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	Emmanuel	BARRANGER	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	Emmanuel	BENIZRI	Chirurgie Générale (53.02)
M.	Michel	BENOIT	Psychiatrie (49.03)
M.	Gilles	BERNARDIN	Réanimation Médicale (48.02)
M.	J-Philippe	BERTHET	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	André	BONGAIN	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	Alexandre	BOZEC	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	Jean	BREAUD	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	Véronique	BREUIL	Rhumatologie (50.01)
M.	Nicolas	BRONSARD	Anatomie Chir Ortho et Traumatologie (42.01)
M.	Olivier	CAMUZARD	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	Fanny	BUREL-VANDENBOS	Anat. cytol. path. (42.03)
M.	Michel	CARLES	Mal. infect. ; trop. (45.03)
M.	Laurent	CASTILLO	O.R.L. (55.01)
M.	Nicolas	CHEVALIER	Endo.diab.mal. métab (54.04)
M.	Patrick	CHEVALLIER	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	Giulia	CHINETTI	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	Thomas	CLUZEAU	Hématologie (47.01)
M.	Jacques	DARCOURT	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	David	DARMON	Médecine Générale (53,03)
M.	Jean	DELLAMONICA	Réanimation médicale (48.02)
M.	Jérôme	DELOTTE	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	Jérôme	DOYEN	Radiothérapie (47.02)
M.	Milou-Daniel	DRICI	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	Matthieu	DURAND	Urologie (52.04)



Liste des enseignants au 1er septembre 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Vincent	ESNAULT	Néphrologie (52-03)
Mme	Christelle	ESTRAN-POMARES	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	Guillaume	FAVRE	Physiologie (44.02)
M.	Emile	FERRARI	Cardiologie (51.02)
M.	J-Marc	FERRERO	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	Denys	FONTAINE	Neurochirurgie (49.02)
M.	J-Paul	FOURNIER	Thérapeutique (48-04)
M.	Eric	GILSON	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	Valérie	GIORDANENGO	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	Lisa	GIOVANNINI-CHAMI	Pédiatrie (54.01)
M.	Olivier	GUERIN	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	Nicolas	GUEVARA	Oto-Rhino-laryngologie (55.01)
M.	Jean	GUGENHEIM	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	J-Michel	HANNOUN-LEVI	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	Reda	HASSEN KHODJA	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	Xavier	HÉBUTERNE	Nutrition (44.04)
M.	Paul	HOFMAN	Anat. cytol. path. (42.03)
M.	Olivier	HUMBERT	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	Antonio	IANNELLI	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	Carole	ICHAÏ	Anesth. réa. (48.01)
M.	Marius	ILIÉ	Anat. cytol. path. (42.03)
M	Elixène	JEAN-BAPTISTE	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	Georges	LEFTHERIOTIS	Physiologie ; médecine vasculaire (51.04)
Mme	Sylvie	LEROY	Pneumologie-Addictologie (51.01)
M.	Jacques	LEVRAUT	Médecine d'urgence (48.05)
M.	Michel	LONJON	Neurochirurgie (49.02)



Liste des enseignants au 1er septembre 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Charles	MARQUETTE	Pneumologie (51,01)
M.	J-François	MICHIELS	Anat. cytol. path. (42.03)
Mme	Pamela	MOCERI	Cardiologie (51.02)
M.	Henri	MONTAUDIÉ	Dermatologie (50.03)
M.	Nicolas	MOUNIER	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	J-Christophe	ORBAN	Anesth. réa. (48.01)
M.	Bernard	PADOVANI	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	Philippe	PAQUIS	Neurochirurgie (49.02)
Mme	Véronique	PAQUIS	Génétique (47.04)
M.	Thierry	PASSERON	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	Thierry	PICHE	Gastro-entérologie (52.01)
M.	Christian	PRADIER	Epid., éco. santé (46.01)
Mme	Virginie	RAMPAL	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	Pierre	ROHRLICH	Pédiatrie (54.01)
M.	Eric	ROSENTHAL	Médecine Interne (53.01)
M.	Christian	ROUX	Rhumatologie (50.01)
M.	Raymond	RUIMY	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	Sabrina	SACCONI	Neurologie (49.01)
Mme	Nirvana	SADAGHIANLOO	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	Stéphane	SCHNEIDER	Nutrition (44.04)
Mme	Barbara	SEITZ-POLSKI	Immunologie (47.03)
M.	Antoine	SICARD	Néphrologie (52.03)
M.	Pascal	STACCINI	Biostat. inf.méd. TC (46.04)
M.	Pierre	THOMAS	Neurologie (49.01)
M.	Albert	TRAN	Hépatogastro-entérologie (52.01)
M.	Geoffroy	VANBIERVLIT	Gastro-entérologie (52.01)



Liste des enseignants au 1er septembre 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Damien	AMBROSETTI	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	Caroline	BERNARDI	Médecine légale et droit de la Santé (46.03)
Mme	Julie	BERNARDOR	Pédiatrie (54.01)
Mme	Ghislaine	BERNARD-POMIER	Immunologie (47.03)
Mme	Tiphanie	BOUCHEZ	Médecine Générale (53.03)
Mme	Julie	CONTENTI-LIPRANDI	Médecine d'urgence (48-04)
M.	Johan	COURJON	Mal. infect. ; trop. (45.03)
Mme	Bérengère	DADONE-MONTAUDIÉ	Cancérologie-radiothérapie (47.02)
M.	Alain	DOGLIO	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	Arnaud	FERNANDEZ	Pédopsychiatrie (49-04)
Mme	Charlotte	HINAULT	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	Mathieu	JOZWIAK	Médecine intensive-Réanimation (48.02)
Mme	Brigitte	LAMY	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	Elodie	LONG-MIRA	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	Michaël	LOSCHI	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	Romain	LOTTE	Bact-vir ; Hyg.hosp. (45.01)
Mme	Marie-Noëlle	MAGNIÉ	Physiologie (44.02)
M.	Arnaud	MARTEL	Ophthalmologie (55.02)
M.	Nihal	MARTIS	Médecine Interne ; gériatrie (53.01)
M.	Damien	MASSALOU	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	Sandra	MUSSO-LASSALLE	Anat. cytol. path. (42.03)
M.	Mourad	NAÏMI	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	Céline	OCELLI	Médecine d'urgence (48-04)
M.	Charles	SAVOLDELLI	Chir. maxill. & stom (55.03)
M.	Fabien	SQUARA	Cardiologie (51.02)
Mme	Susanne	THÜMMLER	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	Antoine	TRAN	Pédiatrie (54.01)



Liste des enseignants 1er septembre 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme Auriane GROS Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme Rebecca LANDI Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

Mme Emeline MICHEL Médecine interne-Gériatrie (53.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Mme Christine LEBRUN-FRENAY Neurologie (49.01)
 Mme Brigitte MONNIER Médecine Générale (53.03)
 Mme Flora TREMELLAT-FALIERE Médecine palliative (46.05)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme Céline CASTA Médecine Générale (53.03)
 M. Fabrice GASPERINI Médecine Générale (53.03)
 M. Marc-André GUERVILLE Médecine Générale (53.03)
 Mme Maud RAQUIN-POUILLON Médecine Générale (53.03)



Liste des enseignants au 1er septembre 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

PROFESSEURS HONORAIRES

M.	Marc	ALBERTINI	M.	Pierre	GIBELIN
M.	Jean	AMIEL	M.	J-Yves	GILLET
M.	Daniel	BALAS	M.	Patrick	GRELLIER
M.	Michel	BATT	M.	Dominique	GRIMAUD
M.	Etienne	BÉRARD	M.	Philippe	HOFLIGER
M.	Bruno	BLAIVE	M.	Jacques	JOURDAN
Mme	Florence	BLANC-PEDEUTOUR	M.	J-Philippe	LACOUR
M.	Patrice	BOQUET	M.	J-Claude	LAMBERT
M.	André	BOURGEON	M.	Michel	LAZDUNSKI
M.	Patrick	BOUTTÉ	M.	Yves	LE_FICHOUX
M.	J-Noël	BRUNETON	M.	J-Claude	LEFEBVRE
Mme	Françoise	BUSSIERE	M.	Roger	MARIANI
M.	J-Pierre	CAMOUS	M.	Pierre	MARTY
M.	Bertrand	CANIVET	M.	René	MASSEYEFF
M.	Jill-patrice	CASSUTO	M.	Mathieu	MATTEI
M.	Marcel	CHATEL	M.	Jean	MOUIEL
M.	Alain	COUSSEMENT	M.	Jérôme	MOUROUX
Mme	Dominique	CRENESSE	Mme	Martine	MYQUEL
M.	Guy	DARCOURT	M.	Dominique	PRINGUEY
M.	Fernand	DE_PERETTI	M.	Gérald	QUATREHOMME
M.	Pierre	DELLAMONICA	M.	Marc	RAUCOULES-AIMÉ
M.	Jean	DELMONT	Mme	Dominique	RAYNAUD
M.	François	DEMARD	M.	Philippe	ROBERT
M.	Claude	DESNUELLE	M.	Joseph	SANTINI
M.	Claude	DOLISI	M.	J- Baptiste	SAUTRON
M.	Patrick	FENICHEL	M.	Maurice	SCHNEIDER
M.	Alain	FRANCO	M.	Antoine	THYSS
M.	Pierre	FREYCHET	M.	Jacques	TOUBOL
M.	J-Gabriel	FUZIBET	M.	Dinh Khiem	TRAN
M.	Pierre	GASTAUD	M.	Emmanuel	VAN OBBERGHEN
M.	J-Pierre	GÉRARD			



Liste des enseignants au 1er septembre 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

M.C.U HONORAIRES

M.	Jacques	ARNOLD	M.	Marcel	GASTAUD
M.	Bernard	BASTERIS	M.	Jean	GIUDICELLI
M.	José	BENOLIEL	M.	Jacques	MAGNÉ
Mlle	Rose-Marie	CHICHMANIAN	Mme	Nadine	MEMRAN
Mme	Michèle	DONZEAU	M.	Raymond	MENGUAL
M.	Roméo	EMILIOZZI	M.	Patrick	PHILIP
M.	Thierry	FOSSE	M.	J-Claude	POIRÉE
M.	Philippe	FRANKEN	Mme	Marie-Claire	ROURE
M.	Rodolphe	GARRAFFO	M.	Jean	TESTA
			M.	Pierre	TOULON



UNIVERSITÉ
CÔTE D'AZUR
FACULTÉ
DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	François	BERTRAND	Médecine Interne
M.	Patrice	BROCKER	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	Daniel	CHEVALLIER	Urologie
Mme	Manuella	FOURNIER-MEHOUAS	Médecine Physique et Réadaptation
M.	Patrick	JAMBOU	Coordination prélèvements d'organes
M.	Mathieu	LEBOEUF	gynécologie- obstétrique
Mme	Geneviève	NADEAU	uro-gynécologie
M.	Guillaume	ODIN	Chirurgie maxilo-faciale
M.	Frédéric	PEYRADE	Onco-Hématologie
M.	J-François	QUARANTA	Santé Publique

Table des matières

Remerciements	Erreur ! Signet non défini.
PAGE TITRE / TITLE-PAGE	15
Titre en anglais tel que cela apparait dans la soumission	15
Auteurs et collaborateurs (avec leurs affiliations).....	15
RESUME GRAPHIQUE / GRAPHICAL ABSTRACT	17
RESUME (en français)	18
MOTS-CLEFS	18
RESUME (en anglais) / abstract	19
KEY-WORDS	19
Sigles et abréviations	20
LES MESSAGES-CLEFS (version française)	21
INTRODUCTION (version française)	22
MANUSCRIT / MANUSCRIPT (version anglaise)	25
INTRODUCTION	25
MATERIALS AND METHODS.....	25
RESULTS	27
DISCUSSION	29
CONCLUSION	31
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES / BIBLIOGRAPHY	32
Competing interest.....	37
Support	37
TABLEAUX ET FIGURES / TABLES AND FIGURES.....	38
ANNEXES / SUPPLEMENTARY MATERIAL.....	46
SERMENT D’HIPPOCRATE	54
PERMIS D’IMPRIMER	55

REMERCIEMENTS

A mon Maître et Président du Jury

Monsieur le Professeur Laurent CASTILLO

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous suis reconnaissant de m'accompagner dans ce moment important de mon cursus médical et universitaire.

A mes Maîtres et Juges

Monsieur le Professeur Benjamin TERRIER

Je vous remercie profondément de votre soutien à ce projet dès son commencement. Je suis honoré que vous ayez accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Madame la Docteure Sarah LECHTMAN

Un grand merci pour ta bienveillance depuis le début de mon internat. Je suis ravi d'apprendre à tes côtés. Je te remercie encore d'avoir accepté de juger mon travail de thèse.

Monsieur le Docteur Clair VANDERSTEEN

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A mon Maître et Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Nihal MARTIS

Cher Nihal, tu as fait naître en moi la flamme de la médecine interne. Je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté durant ma formation, de tes « tips » pour l'examen clinique à tes histoires toujours plus surprenantes, en passant par tes blagues inattendues. J'ai tant appris à tes côtés. J'espère que nos chemins se croiseront à nouveau dans le futur.

Aux différentes équipes m'ayant accompagné durant mon internat :

Au Docteur Michaël LEVRAUT, mon stage d'externat en pneumologie restera gravé car j'ai compris à qui je voudrais ressembler. Je te remercie pour ton soutien tout au long de mon internat. Tu es pour moi un modèle et j'espère que l'on continuera à travailler ensemble à l'avenir.

Aux Docteurs Pierre-Yves JEANDEL, Julie MERINDOL et Marie OTTAVI : merci pour l'ambiance bienveillante et chaleureuse que vous apportez dans le service de Médecine interne. Vous m'avez fait grandir et appris tant de choses.

Un grand merci à tous les médecins que j'ai rencontré durant mes différents stages, mention spéciale au **Dr Marine ANDREANI**, j'ai appris avec toi la rigueur dans la bonne humeur, au **Dr Lucas MORAND**, pour nos discussions philosophiques, au **Dr Clément SACCHERI**, merci pour ton implication pédagogique mais pas pour ta mauvaise foi à la pétanque, et au **Dr Hervé HYVERNAT**, notre maître à tous, pour nous partager ton savoir et ton expérience.

A mes nombreux compagnons de route, avec une mention particulière pour **Vincent C.** et nos « quick visites » pendant le COVID.

A ma famille :

Bien sûr je tiens à remercier ma famille, pour votre soutien, vos encouragements et votre présence. J'ai hâte de fêter ça avec vous.

Merci à **mes parents**, d'avoir cru en moi, de m'avoir toujours soutenu et d'avoir été à mes côtés pour toutes les étapes importantes de ma vie personnelle, scolaire, professionnelle. C'est aussi grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui.

Merci à **ma petite sœur, Flavie**, nos chamailleries ne masqueront jamais notre amour l'un pour l'autre.

Merci à mes **grands-mères, Mamoun et Ima**, et ma tante **Carole**, d'être là pour moi depuis toujours.

Merci pour l'amour que vous me portez, je mesure la chance que j'ai de vous avoir.

Enfin **Manon**, ces quelques lignes ne suffiront pas à te remercier pour tout ce que tu m'apportes depuis toutes ces années. On aura grandi ensemble, passé notre BAC ensemble et aujourd'hui voilà qu'on passe tous les deux notre thèse à quelques jours d'écart (oui, je sais, c'est pas tout à fait la même !). Merci de me rendre heureux, d'être celle que tu es, de partager ma vie pour encore longtemps j'espère. Surtout, ne change rien ! Merci également à toute ta famille pour leur gentillesse et leur soutien.

PAGE TITRE / TITLE-PAGE

Titre en anglais tel que cela apparaît dans la soumission

Glandular manifestations of the head and neck in ANCA-associated vasculitides: case-series and systematic review.

Auteurs et collaborateurs (avec leurs affiliations)

Nicolas DUHAMEL

Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire de Nice. Université Côte d'Azur

Xavier PUECHAL

Service de Médecine Interne, Hôpital Cochin, AP-HP

Thomas LE GALLOU

Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes

Julie CHEZEL

Service de Médecine Interne, Hôpital Henri Mondor, AP-HP

Alban DEROUX

Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes

Céline ROUSSIN

Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Ouest Réunion

Jérémy KERAEN

Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Cornouaille, Quimper-Concarneau

Claire DE MOREUIL

Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire de Brest

Pierre-André JARROT

Service d'Immunologie clinique, Hôpital de la Conception, AP-HM

Mathieu GERFAUD-VALENTIN

Service de Médecine Interne, Hospices Civils de Lyon

François MAURIER

Service de Médecine Interne, Hôpitaux Privés de Metz

Julien CHAMPAGNE

Service de Médecine Interne, Hôpital Robert Schuman, Vantoux

Isabelle MELKI

Service d'Immuno-Hématologie et Rhumatologie Pédiatrique, Hôpital Necker, AP-HP

Sara MELBOUCY

Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier de Saint-Quentin

Benjamin TERRIER

Service de Médecine Interne, Hôpital Cochin, AP-HP

Nihal MARTIS

Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire de Nice ; Université Côte d'Azur ; Mediterranean Centre for Molecular Medicine, Control of gene expression (COdEX), INSERM U1065

AND Groupe Français d'Etude des Vascularites

A ma Mamy,

RESUME GRAPHIQUE / GRAPHICAL ABSTRACT


Nicolas Duhamel et al., 2024

Glandular manifestations of the head and neck in ANCA-associated vasculitides: case-series and systematic review

Objective

To describe glandular involvement in AAV by analyzing data from a national cohort and confronting findings to those from a systematic literature review

61 reports

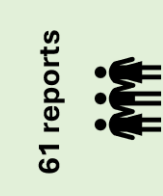


PublMed

Systematic review


230 records

61 reports




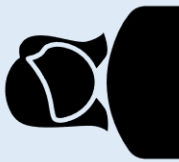
N=67

42 women



ANCA-associated vasculitides





N=20

13 women

52 years (IQR, 44.5; 57.5)

GPA, n=17

PR3-ANCA, n=10

Dacryoadenitis, n=10

Parotitis, n=9

N= 87 patients




GPA, n=71

FFS nil, n=68

EGPA, n=15


BVAS, 4 (3; 5)



DACRYOADENITIS, n=24

SALIVARY involvement, n=65

- . Parotitis, n=43
- . Submandibular, n=15

68%  37%

Salivary involvement associated with:

ENT features

OR= 4.0 (95%CI, 1.3-13.1) p<0.001

PR3-ANCA+

OR= 3.34 (95%CI, 1.1-11.3) p= 0.02

Glandular involvement of the head and neck are rare but recognisable expressions of AAV. Early identification of this uncommon presentation can help in the diagnostic workup.

AAV, ANCA-associated vasculitides
 BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score

EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis
 GPA, granulomatosis with polyangiitis

FFS, five factor score

RESUME (en français)

Contexte :

Les vascularites associées aux petits vaisseaux sont un sous-groupe de maladies extrêmement hétérogènes dans leurs présentations. Les atteintes glandulaires qui leur sont associées sont peu décrites mais peuvent constituer un mode d'entrée dans la maladie. Ainsi, il est nécessaire de mieux connaître ces atteintes afin de les intégrer dans la démarche diagnostique et thérapeutique. Les objectifs de notre étude sont de décrire (i) les caractéristiques clinico-biologiques des vascularites des petits vaisseaux associées à une atteinte glandulaire, et (ii) leur évolution sous traitement.

Patients et Méthodes :

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective reposant sur un appel national à observations soutenu par le GFEV. Les patients de plus de 16 ans ayant un diagnostic de vascularite systémique répondant aux critères de classification associée à une manifestation glandulaire (lacrymale – salivaire) étaient inclus. Les données démographiques, clinico-biologiques et l'évolution de la vascularite ont été analysées. L'étude est complétée par une revue de la littérature utilisant les bases de données électroniques MEDLINE (via PubMed) et EMBASE sans restriction de dates de publication, dont la dernière recherche a été effectuée le 5 juin 2024.

Résultats :

Le recueil de données a concerné 13 femmes et 7 hommes, d'âge médian de 52 ans. La granulomatose avec polyangéite (GPA) était la plus représentée (n = 17). Les symptômes ORL et pulmonaires étaient prépondérants – près de 2/3 des patients. Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) étaient positifs pour 14 patients, majoritairement de spécificité anti-PR3. Les atteintes glandulaires étaient principalement composées de parotidites et de dacryoadénites. Tous les patients ont reçu des corticoïdes, le plus souvent associé à un immunosuppresseur (CYC ou RTX). L'évolution a été favorable pour 94% des patients et nous avons observé uniquement 3 rechutes glandulaires.

L'analyse de la littérature a permis d'identifier 67 cas d'atteinte glandulaire au cours de vascularites à ANCA. Après regroupement avec les patients issus de la cohorte, on retrouve la prédominance de GPA et de symptômes ORL et pulmonaires. La positivité des ANCA était fréquente, de spécificité également PR3. Au total, le traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs a permis d'obtenir une rémission pour 73/87 (84%) des patients.

Conclusion :

Dans cette étude, l'atteinte des glandes ORL au cours des vascularites à ANCA est fréquemment associée aux GPA, aux symptômes ORL et pulmonaires. Son évolution est favorable sous traitement.

MOTS-CLEFS

Vascularites à ANCA ; glande salivaire ; dacryoadénite ; parotidite ; GPA

RESUME (en anglais) / abstract

Introduction

Reports of glandular involvement of the face and neck in ANCA-associated vasculitis (AAV) are limited and this reflects a lack of awareness that may lead to diagnostic delay or misdiagnosis. The objective of this study was to describe glandular involvement in AAV by analysing data from a national cohort and confronting findings to those from a systematic literature review.

Methods

This retrospective and observational study was conducted through a survey promoted by the French Vasculitis Study Group (*Groupe Français d'Etude des Vascularites* [GFEV]) and included patients aged ≥ 16 years presenting with classification criteria for AAV and lachrymal and/or salivary features. Demographic, clinical and biological findings were analysed and pooled with data from a MEDLINE review of the literature since inception.

Results

The GFEV study-population included 20 patients (13 women), with a median age of 52 years (IQR, 44.5-57.5) with granulomatosis with polyangiitis (n=17) and PR3-ANCA (n=10) being the most represented. Glandular involvement consisted mainly of parotitis (n=9) and dacryoadenitis (n=10). All patients received corticosteroids, usually in combination with an immunosuppressant (CYC or RTX). All 7 relapses were associated with glandular features. The systematic review identified 67 cases of glandular involvement. Pooled analysis of all the cases (n=87) found that salivary gland involvement was not only frequently associated with ENT features (OR= 4.01 (95%CI, 1.30-13.06; p <0.01)) but was also associated with PR3-ANCA positivity (OR= 3.34 (95%CI, 1.09-11.34; p= 0.02). Lachrymal involvement accompanied concomitant ophthalmological signs (OR= 3.93 (95%CI, 1.31-12.14; p <0.01)).

Conclusions

Glandular involvement of the head and neck are rare but recognisable expressions of AAV. Early identification of this uncommon presentation can help in the diagnostic workup and clinical assessment for early treatment and optimal management of patients with AAV.

KEY-WORDS

[MeSH terms] *ANCA-associated vasculitis ; dacryoadenitis ; salivary glands ; parotitis ; observational study ; ENT*

Sigles et abréviations

Version française :

ANCA	Anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
ACR	American college of rheumatology
AVC	Accident vasculaire cérébral
AZA	Azathioprine
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
CYC	Cyclophosphamide
EULAR	European alliance of association for rheumatology
FFS	Five factor score
GEPA	Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
GFEV	Groupe français d'étude des vascularites
GPA	Granulomatose avec polyangéite
MPA	Micropolyangéite
MPO	Myéloperoxydase
ORL	Oto-rhino-laryngologique
PR3	Protéinase 3

Version anglaise :

AAV	ANCA-associated vasculitis
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies
ACR	American College of Rheumatology
AZA	Azathioprine
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
CYC	Cyclophosphamide
EGPA	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis
ENT	Ear nose and throat
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FFS	Five factor score
GFEV	Groupe Français d'Etude des Vascularites
GPA	Granulomatosis with polyangiitis
IgG4-RD	Immunoglobulin G4- related disease
MPA	Micropolyangiitis
MPO	Myeloperoxydase
PR3	Proteinase 3

LES MESSAGES-CLEFS (version française)

Le contexte

Les vascularites à ANCA sont des maladies systémiques potentiellement graves, qui touchent de manière préférentielle les systèmes ORL, pulmonaire, rénal et neurologique. Leur pronostic dépend en partie de la précocité du diagnostic, et ainsi de la mise en place d'un traitement spécifique. Les présentations cliniques atypiques peuvent être à l'origine d'une errance diagnostique et de séquelles parfois sévères.

Ce qui est déjà connu sur ce sujet

Au sein de ces phénotypes atypiques, les atteintes glandulaires de la sphère ORL ont fait l'objet essentiellement de séries de cas rapportés dans la littérature. Une revue de la littérature sur les vascularites associées aux ANCA avec atteinte salivaire révèle une prédilection pour les glandes parotides. On observe également une prédominance des granulomatoses avec polyangéite. De plus, les traitements permettent généralement une réponse satisfaisante. Les atteintes lacrymales sont en revanche nettement moins décrites.

Les objectifs

Les objectifs de notre étude rétrospective sont :

- i) De décrire les manifestations glandulaires au cours des vascularites à ANCA
- ii) De décrire le phénotype des vascularites présentant une atteinte glandulaire
- iii) De décrire la réponse au traitement de ces patients

Nous avons également complété notre étude par une analyse de la littérature afin d'augmenter le nombre de cas décrits, ces atteintes étant peu fréquentes.

Ce que cette étude apporte

Nous avons mis en évidence que les atteintes des glandes salivaires et lacrymales sont volontiers rencontrées au cours des GPA, et qu'elles s'accompagnent principalement de signes systémiques, ORL et pulmonaires. Les atteintes sévères – rénales, neurologiques, cardiaques – sont moins fréquentes, en témoigne un FFS inférieur à 1 pour la plupart. L'atteinte glandulaire est contemporaine du diagnostic de la vascularite, et l'évolution sous traitement est généralement favorable.

Comment les conclusions de cette étude pourraient influencer la pratique médicale et/ou de futures études sur cette thématique

Cette étude met en lumière les caractéristiques d'atteintes rares survenant au cours des vascularites à ANCA. Elle permet de sensibiliser les cliniciens à ces atteintes pour permettre un diagnostic plus précoce et une meilleure documentation de ces atteintes. Une étude de type cas-témoins serait intéressante pour déterminer si l'atteinte glandulaire est associée à un pronostic de la maladie différent. L'intégration des signes glandulaires dans les registres de vascularites semble également nécessaire.

INTRODUCTION (version française)

Vascularites systémiques : de la classification au phénotype clinique

Les vascularites systémiques représentent un ensemble de maladies caractérisées par une atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins dont les manifestations cliniques sont extrêmement variées. Elles sont regroupées dans la classification de Chapel-Hill qui catégorise les vascularites selon le calibre des vaisseaux atteints [1]. Le type de vaisseau concerné détermine en grande partie les manifestations cliniques observées au cours de ces maladies. Les vascularites des gros vaisseaux – de l'aorte et de ses branches – regroupent l'artérite à cellules géantes et la maladie de Takayasu, et sont associées à des accidents vasculaires cérébraux, des ischémies de membre, des claudications intermittentes vasculaires. La périartérite noueuse fait partie, avec la maladie de Kawasaki principalement rencontrée en pédiatre, des vascularites des moyens vaisseaux. Elle se manifeste notamment par des mononeuropathies multiples, du purpura vasculaire et des atteintes rénales (néphropathie vasculaire, hypertension, micro-anévrysmes). Enfin, au sein des vascularites des petits vaisseaux, on distingue d'une part les vascularites à dépôts de complexes immuns (vascularite cryoglobulinémique, vascularite à IgA et vascularite hypocomplémentémique) et les vascularites associées aux ANCA. On y retrouve fréquemment des anomalies cutanées (purpura, nécroses cutanées), rénales (glomérulonéphrite) ou neurologiques (mononévrite, multinévrite). Les vascularites associées aux ANCA entraînent plus spécifiquement des atteintes pulmonaires (condensations, nodules, hémorragies) et ORL (sinusite, rhinite croûteuse, épistaxis). Néanmoins, au-delà des présentations cliniques, radiologiques ou biologiques dites « typiques », un certain nombre de publications font état de manifestations inhabituelles touchant notamment les glandes de la sphère ORL [2–4]. Le pronostic des vascularites systémiques est variable mais peut être sévère notamment au niveau fonctionnel pour les vascularites des gros vaisseaux (AVC, cécité, ischémie de membre), mais peuvent également menacer le pronostic vital au cours des vascularites à ANCA (hémorragie intra-alvéolaire). Ainsi, il est nécessaire de reconnaître rapidement les symptômes aboutissant au diagnostic pour éviter tout retard de prise en charge qui exposerait à ces complications. De par leur architecture histologique, décrite ci-après, les structures glandulaires représentent un « organe » cible théorique

au cours des vascularites des petits vaisseaux. Il n'existe cependant pas d'étude s'intéressant spécifiquement aux atteintes glandulaires au cours des vascularites systémiques, notamment des vaisseaux de petits calibres.

Structures glandulaires ORL : aspects physiopathologiques

Les glandes salivaires sont des glandes exocrines drainant la cavité orale, dont le rôle principal est d'assurer la sécrétion de salive pour permettre de débiter la digestion des aliments [5]. Les glandes principales – parotide, submandibulaire et sublinguale – sont bilatérales et par paires. La glande parotide, la plus volumineuse des glandes salivaires, est vascularisée par des branches parotidiennes issues de l'artère carotide externe, et contient un riche réseau lymphatique associé à des nœuds intraparotidiens responsables du drainage du cuir chevelu, de la face, de l'oreille externe et moyenne et de la cavité nasale. La glande submandibulaire est vascularisée par l'artère faciale, elle-même issue de l'artère carotide externe, et contient également de nombreux vaisseaux lymphatiques. En raison de leur riche réseau vasculaire et lymphatique, elles peuvent constituer des organes cibles au cours des vascularites systémiques, soit par le biais d'une atteinte des vaisseaux sanguins, soit par le biais d'une infiltration de cellules inflammatoires issues du réseau lymphatique [6]. Il existe dans la littérature un certain nombre de publications rapportant des atteintes inflammatoires des glandes salivaires au cours de vascularites systémiques. Il semble que les vascularites des petits vaisseaux soient prépondérantes, possiblement en lien avec la riche microvascularisation des unités fonctionnelles glandulaires.

Les glandes lacrymales principales sont situées à la partie supéro-externe de chaque orbite et assurent l'humidification permanente de la cornée en produisant la phase aqueuse du film lacrymal. Elles sont vascularisées par l'artère lacrymale, branche de l'artère ophtalmique issue de l'artère carotide interne. Elles sont riches en cellules immunitaires, lymphocytes B et T, cellules dendritiques et macrophages pour assurer l'interface avec l'extérieur au niveau de la surface oculaire [7]. Les glandes lacrymales peuvent être atteintes au cours des maladies dysimmunitaires, notamment au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren où leur atrophie est responsable d'un syndrome sec oculaire parfois sévère [8]. On retrouve dans la littérature de façon éparse des cas d'infiltration inflammatoire

des glandes lacrymales au cours de vascularites systémiques comme la granulomatose avec polyangéite.

Vascularites systémiques et atteinte des glandes ORL : objectif de notre étude

L'objectif de ce travail rétrospectif est ainsi de décrire les atteintes des glandes salivaires et lacrymales survenant au cours des vascularites systémiques, ainsi que les caractéristiques de la vascularite associée. Ceci pourrait permettre de mieux connaître ces atteintes, de les intégrer dans la démarche diagnostique menant au diagnostic de vascularite systémique, et éventuellement de mieux prédire l'évolution de la maladie.

MANUSCRIT / MANUSCRIPT (version anglaise)

INTRODUCTION

Systemic vasculitis represents a group of diseases characterised by inflammation of blood vessels, with a wide range of potential clinical manifestations. The Chapel Hill classification categorises vasculitides according to the calibre of the affected vessels [1]. Vessel-type may largely determine clinical features observed in patients, and subsequently the diagnostic approach. However, in addition to the “typical” clinical, radiological and biological presentations, several publications report unusual manifestations, particularly those affecting glands in the head and neck regions [2–4].

Prognosis for systemic vasculitides is variable with complications ranging from stroke and blindness in large-vessel vasculitides to intra-alveolar haemorrhage and renal failure in ANCA associated vasculitides (AAV) [9,10]. Treatment, often urgently required, relies on steroids and immunosuppressants [11,12]. Early diagnosis is therefore essential and requires recognising common symptoms and signs associated with the diseases but also integrating less frequently described manifestations, such as glandular features. Glandular structures represent potential “target-organs” notably for small-vessel vasculitis due to the rich microvascularisation of the glandular functional units [2–4]. However, reports of glandular involvement in systemic vasculitis have been limited to case-reports and case-series. Furthermore, differential diagnoses, such as Sjogren’s or IgG4-related diseases (IgG4-RD), are among common sources of diagnostic delays and/or misdiagnosis of AAV. The latter, in turn, may lead to delays in treatment initiation, thus affecting prognosis.

The aim of this study was to improve the understanding of these less common features in AAV. Our objective was therefore to describe glandular involvement in AAV by analysing data from a national cohort and confronting findings to those from a systematic literature review.

MATERIALS AND METHODS

A national cohort study

This retrospective and observational study was conducted through a survey promoted by the French Vasculitis Study Group (*Groupe Français d’Etude des Vascularites* – hereafter referred to as

“GFEV”). Centres wishing to partake in the study were provided with case-report forms, which were collected over a three-year period from May 2021 to May 2024 (*S-1, Supplementary materials*). Subjects over 16 years of age were included if they were diagnosed with AAV (based on classification criteria for the disease [11]) and presented with lachrymal or salivary gland involvement. Patients with glandular features that could have been attributed to other entities such as IgG4-RD or Sjögren’s diseases were excluded from the study.

Data collected included demographics at disease onset, type of systemic vasculitis, clinical and biological parameters at diagnosis but also at the time of glandular involvement, and response to treatment. Parotitis, submandibular swelling, and/or anomalies of the accessory salivary glands were to be reported – as was uni/bilateral involvement. Similarly, dacryoadenitis had to be distinguished from pseudo-tumours or unspecified swelling of the lachrymal glands. In addition, remission was defined according to consensus statements associated with the necrotizing vasculitis [11] and disease activity was assessed using the *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS) and, when applicable, retrospectively estimated [13]. Similarly, a *Five Factor Score* (FFS) was used to define severity [14].

Systematic review

A systematic literature review was performed using the MEDLINE (via PubMed) and EMBASE electronic databases from inception to the last search that was performed on June 5th 2024. *Medical subject headings* (MeSH), keywords and their synonyms were used in combination to identify articles relating to glandular involvement in AAV. The list of keywords was as follows: “Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated vasculitis” [MeSH], “arteritis” [MeSH], “vasculitis” [MeSH], “salivary glands” [MeSH], “parotitis” [MeSH], “lachrymal gland”, “dacryocystitis” [MeSH].

Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines were followed [15] (*S-2, supplementary materials*). Articles were independently screened by two different reviewers. An additional manual search using references from case-series on the same topics was also conducted and duplicate cases were excluded. However, diagnoses of AAV were taken at face value regardless of classification criteria and publications in languages other than English or French were

excluded. Disease activity and severity at onset were, respectively, assessed with the BVAS and the FFS, both retrospectively estimated from data presented in case-reports.

Statistical analysis, data protection and ethics

Continuous variables are expressed as median values with their interquartile range (IQR) indicating the first and third quartiles. Extreme values are specified when required. Categorical variables are expressed as numerals and/or in percentages. For categorical variables, a two-tailed Fischer's exact test was used to assess independence and odds ratios (OR) were expressed with a 95% confidence interval (95%CI) using a two-tailed method with an alpha-value of 0.05. *GraphPad*[®] (California, USA) software (version 10.3.0) was used to perform descriptive and comparative statistics.

Data were managed confidentially after anonymisation, and the retrospective nature and format of the study, in accordance with French law, did not require approval from an Institutional Review Board. Ethical approval was not required since this study belongs to the "category 3" of medical research in human participants as defined by the 2016 French law (*décret n° 2016-1537 - loi Jardé*). The latter states that approval from an ethics committee is not required for retrospective studies that do not involve any risks to participants. Such is the case of our study.

RESULTS

GFEV cohort findings

The study population included 20 patients, 13 women and 7 men, with a median age of 52 years (IQR, 44.5-57.5). Patient features are presented in [Table 1](#). Granulomatosis with polyangiitis (GPA) were the most represented (n=17) among which two had a FFS of one or greater. Head and neck findings (n=18) were most frequently associated with the AAV on diagnosis, followed by respiratory (n=13) and ophthalmological manifestations (n=11) ([Table 1](#)). Sinusitis was the most observed ears/nose/throat (ENT) feature (n=12/18). AAV renal disease was only found in four cases. ANCA antibodies were positive in 14 patients, with PR3-ANCA specificity for 10 patients.

Glandular involvement preceded and/or was contemporary (n=16) to the clinical expression of the systemic vasculitis. Conversely, the median time from onset of the disease to the first glandular features was 6 years (IQR, 9-12). Salivary and lachrymal involvement were concomitantly found in five cases. Salivary disease was mostly parotitis, with a pseudo-tumoral presentation on one occasion and bilateral involvement in 10/13 cases. Symptoms included swelling in 11 cases with sialolithiasis (n=2) and sicca symptoms (n=1). Dacryoadenitis was bilateral (n=8/10) and systematically associated with GPA. Swelling was described in 4/5 cases and associated with painful sensations in 2/5 cases.

The median follow-up period was 42 months (IQR, 30-87; n=15). All patients (n=20) received steroids that were only preceded by intravenous pulse therapy on nine occasions. Steroid treatment was followed by immunosuppressants in most cases (n=16). Treatment options are presented in [Table 1](#). Outcome was favourable following treatment with 16/17 (94%) patients reaching remission. Relapses (n=7) were once again associated with glandular features.

Findings from the systematic review

Our database search yielded 61 articles recording 67 case-reports of patients with glandular features in AAV ([Table 2](#)). The oldest reported case dated back to 1963 ([S-3, Supplementary material](#)). Overall, GPA (n= 54) were the most prevalent, followed by eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) (n=12) and one case of micropolyangiitis (MPA) ([Table 2](#)). Fifty-two cases of salivary involvement and 15 cases of lachrymal features were collected. Median age was 51 years (extremes: 18-80 years) and the male-to-female sex-ratio was 0.94. Extra-glandular features were pulmonary (n= 46/67; 69%), ENT involvement (n= 43/67; 64%), renal (n= 28/67; 42%), rheumatological (n= 17/67; 25%) cutaneous (n= 12/67; 18%) ([Table 2](#)). ANCA positivity was found in 46 patients, of which PR3-ANCA antibodies were positive for 39 patients. Seventeen patients had a FFS of one point or more.

Salivary disease was mostly unilateral (n=27/50; 54%) and took the form of parotitis (35/52 patients; 67%), with submandibular sialadenitis reported in 11/52 patients (21%) and multiple salivary gland involvement in six cases (12%). Non-specific swelling was reported in most cases whereas pseudo-tumours were characterised in the remaining 15/52 cases.

Lachrymal disease was exclusively dacryoadenitis, and bilateral in 8/15 cases. Swelling (n=14) and pain (n=5) were common features. Pathological evidence, recorded in 12/15 cases, systematically found signs of vasculitis (i.e. necrotizing vasculitis and/or infiltrative inflammatory granulomatosis).

Patients received steroids and immunosuppressors that improved disease activity with remission reported in 57/67 (85%) cases. Cyclophosphamide (n=41; 61%) was the preferred immunosuppressive treatment, with azathioprine and rituximab administered, respectively, in 5 and 4 cases.

Aggregated findings from the systematic review and the GFEV cohort study

Combined findings from our multicentric cohort and data from the systematic review are presented in [Figure 2](#) and [Table 3](#). GPA was the most represented form of AAV followed by EGPA.

Salivary gland involvement was not only frequently associated with ENT features as reflected by an OR of 4.01 (95%CI, 1.30-13.06; $p < 0.01$) but was also associated with PR3-ANCA positivity (OR= 3.34 (95%CI, 1.09-11.34; $p = 0.02$). Neither association with pulmonary nor kidney manifestations was statistically significant.

Though lachrymal manifestations were not found to be associated with ENT features ($p=0.30$), analysis found a statistically significant OR of 3.93 (95%CI, 1.31-12.14; $p < 0.01$) for concomitant ophthalmic signs. Association with ANCA status was not statistically significant.

DISCUSSION

Glandular manifestations of the head and neck are exceptionally reported clinical characteristics of AAV as illustrated by this study. The latter is also the first to address putative associations with AAV phenotypes. We found that glandular involvement preceded and/or was present at the onset of AAV; and this was further confirmed by cases from the systematic review. Salivary and lachrymal disease were simultaneous present in only a limited number of reports. Furthermore, these clinical features tended to reappear with relapses of the disease.

A 2021 review of salivary gland features in AAV reported similar outcomes [16]. As it is the case in our study, the authors of that review also highlighted the exclusive prevalence of such findings in

patients with GPA and EGPA. On the other hand, we not only found evidence of a putative association between salivary gland swelling and more commonly described ENT features of AAV, but also suspected its association with PR3-ANCA positivity. In our series, the only case of MPA was associated with dacryoadenitis.

Glandular features of the head and neck are rarely described in vasculitides. During the screening process, we identified 2 cases of parotitis accompanying giant-cell arteritis (*unpublished data*, [17]) and found only one indexed report in PubMed [18]. This leads us to argue, in the absence of stronger evidence, that AAV are differential diagnoses to consider on par with other causes of unilateral parotitis such as Sjogren's disease, lymphoma and benign tumours, sarcoidosis, sialolithiasis and infection. Conversely, IgG4-RD would be the preferred hypothesis in the context of suspected vasculitides with bilateral and painless swelling of the parotid gland [19,20]. ANCA testing can therefore be added to the diagnostic workup of salivary and lachrymal gland swelling in settings associating systemic inflammation and extra-cranial clinical findings.

Although ANCA positivity is considered an exclusion criterium for IgG4-RD [19], overlap between AAV and the latter has previously been reported [21]. However, these overlap entities tend to present with aortic and retroperitoneal involvement (11 of a series of 18 patients) and rarely with dacryoadenitis [21]. From a pathophysiological perspective, it would seem that the rich vascular and lymphatic network of the salivary glands could reflect vasculitic activity either through the damage made to blood vessels or through infiltrative inflammatory cells stemming from the local lymphatic network [6]. Furthermore, the parotid and the submandibular glands are respectively vascularised by branches of the external carotid artery that could be involved in various systemic vasculitides [17,22].

Ultimately, in the absence of specific markers other than ANCA serology, and risks associated with parotid biopsies, the diagnostic workup for AAV remains clinical. However, minor salivary gland biopsy may provide, in certain circumstances, an interesting diagnostic option [23]. Such as is with ENT features in AAV, prognosis was overall good [14].

Whereas salivary involvement was repeatedly described as unilateral, dacryoadenitis was bilateral in more than half of the cases and tended to feature among other ophthalmological and orbital expressions of AAV. To the best of our knowledge, ours is the first study to assess AAV-related

lacrimal involvement in relation to salivary manifestations. Ophthalmological features in AAV range from (epi)scleritis to orbital masses [3,24]. The latter seem to develop from ENT involvement and are associated with refractory or relapsing forms. In a retrospective study of 1441 patients, dacryocystitis among other features was associated with sinonasal manifestations of GPA, something that our study was not able to highlight [3]. Dacryocystitis is a clinical finding and is generally caused by infection. Infectious dacryocystitis is usually painful and unilateral as opposed to our description of bilateral involvement in AAV. Among differentials, IgG4-RD, sarcoidosis and histiocytosis are to be considered [25]. Magnetic resonance imaging can be useful to identify lymphomatic involvement [26].

Our cohort study suffers from several unavoidable limits among which are its retrospective nature and the “survey approach”. As for the systematic review of cases, one must also consider the publication bias associated with less common expressions of autoimmune vasculitis. Glandular manifestations of the head and neck thus remain largely underestimated; and unless there are further initiatives to trace associated clinical features within rare disease registries, the understanding of salivary and lacrimal involvement in AAV will remain incomplete. Further drawbacks include changes in reported therapeutic attitudes over time (*S-3, Supplementary material*). Finally, statistical analyses combining cohort data and information drawn from the literature search should be interpreted with caution for the very same reasons. Though our findings give an insight into putative associations with AAV-related features, in no case can they be extrapolated at this time.

CONCLUSION

Glandular involvement of the head and neck are rare but recognisable expressions of AAV. Early identification of this uncommon presentation can help in the diagnostic workup and clinical assessment for early treatment and optimal management of patients with AAV.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES / BIBLIOGRAPHY

- 1 Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, *et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1–11. doi: 10.1002/art.37715
- 2 Akella SS, Schlachter DM, Black EH, *et al.* Ophthalmic Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome): A Systematic Review of the Literature. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2019;35:7–16. doi: 10.1097/IOP.0000000000001202
- 3 Junek ML, Zhao L, Garner S, *et al.* Ocular manifestations of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2023;62:2517–24. doi: 10.1093/rheumatology/keac663
- 4 Green I, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Parotitis as the Presenting Symptom of Wegener's Granulomatosis: Case Report and Meta-Analysis. 2013;15.
- 5 Chibly AM, Aure MH, Patel VN, *et al.* Salivary gland function, development, and regeneration. *Physiol Rev.* 2022;102:1495–552. doi: 10.1152/physrev.00015.2021
- 6 Cornec D, Saraux A, Jousse-Joulin S, *et al.* The Differential Diagnosis of Dry Eyes, Dry Mouth, and Parotidomegaly: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;49:278–87. doi: 10.1007/s12016-014-8431-1
- 7 Knop E, Knop N. The role of eye-associated lymphoid tissue in corneal immune protection. *J Anat.* 2005;206:271–85. doi: 10.1111/j.1469-7580.2005.00394.x
- 8 Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, *et al.* 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2017;69:35–45. doi: 10.1002/art.39859
- 9 Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJH, *et al.* Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3522–31. doi: 10.1002/art.11353
- 10 Binda V, Moroni G, Messa P. ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Nephrol.* 2018;31:197–208. doi: 10.1007/s40620-017-0412-z
- 11 Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, *et al.* EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83:30–47. doi: 10.1136/ard-2022-223764
- 12 Hellmich B, Agueda A, Monti S, *et al.* 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:19–30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672
- 13 Mukhtyar C, Lee R, Brown D, *et al.* Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1827–32. doi: 10.1136/ard.2008.101279
- 14 Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, *et al.* The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011;90:19–27. doi: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6
- 15 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
- 16 Akiyama M, Takanashi S, Takeuchi T, *et al.* Salivary gland involvement in ANCA-associated vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2021;20:102940. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102940
- 17 Ouahmi H, Courdurié A, Risso K, *et al.* Une artérite giganto-cellulaire tuméfiante. *Rev Médecine Interne.* 2017;38:A115–6. doi: 10.1016/j.revmed.2017.10.023

- 18 Heraud A, Zmuda M, Lecler A. Lacrimal Gland Ischemia due to Giant Cell Arteritis. *Ophthalmology*. 2018;125:1233. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.04.032
- 19 Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:7–19. doi: 10.1002/art.41120
- 20 Li W, Chen Y, Sun Z-P, et al. Clinicopathological characteristics of immunoglobulin G4-related sialadenitis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:186. doi: 10.1186/s13075-015-0698-y
- 21 Danlos F-X, Rossi GM, Blockmans D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and IgG4-related disease: A new overlap syndrome. *Autoimmun Rev*. 2017;16:1036–43. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.020
- 22 Lo Ré P, Perdriger A, Martin A. [Parotitis in Horton's disease]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 1989;18:1436.
- 23 Martin de Frémont G, Hourseau M, Rouger M, et al. Unusual histological evidence of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2024;63:e160–1. doi: 10.1093/rheumatology/keae021
- 24 Durel C-A, Hot A, Trefond L, et al. Orbital mass in ANCA-associated vasculitides: data on clinical, biological, radiological and histological presentation, therapeutic management, and outcome from 59 patients. *Rheumatol Oxf Engl*. 2019;58:1565–73. doi: 10.1093/rheumatology/kez071
- 25 Singh S, Selva D. Non-infectious Dacryoadenitis. *Surv Ophthalmol*. 2022;67:353–68. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.05.011
- 26 Chung SR, Kim GJ, Choi YJ, et al. Clinical and Radiological Features of Diffuse Lacrimal Gland Enlargement: Comparisons among Various Etiologies in 91 Biopsy-Confirmed Patients. *Korean J Radiol*. 2022;23:976–85. doi: 10.3348/kjr.2022.0233
- 27 Ahmadzadeh A, Farsad F, Babadi N, et al. Granulomatosis with polyangiitis with salivary glands involvement: Presenting a case and describing its clinical, pathophysiological, and therapeutic aspects. *Clin Case Rep*. 2023;11:e7703. doi: 10.1002/ccr3.7703
- 28 Ah-See KW, McLaren K, Maran AGD. Wegener's granulomatosis presenting as major salivary gland enlargement. *J Laryngol Otol*. 1996;110:691–3. doi: 10.1017/S0022215100134656
- 29 Almuhaideb A, Syed R, Iordanidou L, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET/CT rare finding of a unique multiorgan involvement of Wegener's granulomatosis. *Br J Radiol*. 2011;84:e202–4. doi: 10.1259/bjr/22598605
- 30 Barrett AW, Barbaccia C, Lavery KM. Wegener's granulomatosis of the parotid gland and surrounding tissues. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011;49:241–2. doi: 10.1016/j.bjoms.2010.04.015
- 31 Benson-Mitchell R, Tolley N, Croft CB, et al. Wegener's granuloma – presenting as a unilateral parotid swelling. *J Laryngol Otol*. 1994;108:431–2. doi: 10.1017/S0022215100126994
- 32 Bergé S, Niederhagen B, von Lindern JJ, et al. Salivary gland involvement as an initial presentation of Wegener's disease. A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2000;29:450–2.
- 33 Berman DA. Wegener's Granulomatosis: A Clinico-pathologic Study of Four Cases. *Ann Intern Med*. 1963;59:521. doi: 10.7326/0003-4819-59-4-521
- 34 Boin F, Sciubba JJ, Stone JH. Churg-strauss syndrome presenting with salivary gland enlargement and respiratory distress. *Arthritis Care Res*. 2006;55:167–70. doi: 10.1002/art.21708
- 35 Bonnet R, Bertin H, Delemazure AS, et al. Atteinte parotidienne et syndrome de Churg-Strauss. *Rev Stomatol Chir Maxillo-Faciale Chir Orale*. 2014;115:188–91. doi: 10.1016/j.revsto.2014.03.006

- 36 Böttinger EP, Niles JL, Collins AB, *et al.* Antineutrophil cytoplasmic autoantibody—associated vasculitis presenting as sjögren’s syndrome. *Arthritis Rheum.* 1992;35:1373–6. doi: 10.1002/art.1780351120
- 37 Brosa Morros H, Subirà O, Gomà Gàllego M, *et al.* Ulcerative granuloma of the eyelid as the initial manifestation of granulomatosis with polyangiitis (Wegener’s granulomatosis): A case report. *Orbit.* 2017;36:243–6. doi: 10.1080/01676830.2017.1287740
- 38 Bucolo S, Torre V, Montemagno A, *et al.* Wegener’s granulomatosis presenting with otologic and neurologic symptoms: clinical and pathological correlations. *J Oral Pathol Med.* 2003;32:438–40. doi: 10.1034/j.1600-0714.2003.t01-1-00152.x
- 39 Bülbül Y, Özlü T, Öztuna F. Wegener’s Granulomatosis with Parotid Gland Involvement and Pneumothorax. *Med Princ Pract.* 2003;12:133–7. doi: 10.1159/000069111
- 40 Ceylan A, Asal K, Çelenk F, *et al.* Parotid gland involvement as a presenting feature of Wegener’s granulomatosis. *Singapore Med J.* 2013;54:e196–8. doi: 10.11622/smedj.2013183
- 41 Chegar BE, Kelley RT. Wegener’s Granulomatosis Presenting as Unilateral Parotid Enlargement. *The Laryngoscope.* 2004;114:1730–3. doi: 10.1097/00005537-200410000-00010
- 42 Chouhan A, Kulhari M, Amisha B, *et al.* An Unusual Presentation of Wegener’s Granulomatosis with Otologic Symptoms and Unilateral Parotid Gland Enlargement. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71:21–4. doi: 10.1007/s12070-015-0941-5
- 43 Crean S-J, Adams R, Bennett J. Sublingual gland involvement in systemic Wegener’s granulomatosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002;31:104–6. doi: 10.1054/ijom.2001.0144
- 44 Danda D, Mathew AJ, Mathew J. Wegener’s granulomatosis—a rare presentation. *Clin Rheumatol.* 2008;27:273–5. doi: 10.1007/s10067-007-0719-6
- 45 Dias B, Soares D, Sampaio P, *et al.* Granulomatosis with Polyangiitis Presenting as a Parotid Gland Abscess. *Case Rep Med.* 2015;2015:1–3. doi: 10.1155/2015/865108
- 46 Fauci AS, Wolff SM. Wegener’s granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. 1973. *Medicine (Baltimore).* 1994;73:315–24.
- 47 Frantz MC, Frank H, Von Weyhern C, *et al.* Unspecific parotitis can be the first indication of a developing Wegener’s granulomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265:131–4. doi: 10.1007/s00405-007-0403-0
- 48 Gambari PF, Ostuni PA, Lazzarin P, *et al.* Eosinophilic Granuloma and Necrotizing Vasculitis (Churg-Strauss Syndrome?) Involving a Parotid Gland, Lymph Nodes, Liver and Spleen. *Scand J Rheumatol.* 1989;18:171–5. doi: 10.3109/03009748909095417
- 49 Garcia-Porrúa C, Amor-Dorado JC, Gonzalez-Gay MA. Unilateral submandibular swelling as unique presentation of Wegener’s granulomatosis. *Rheumatology.* 2001;40:953–4. doi: 10.1093/rheumatology/40.8.953
- 50 Gassling V, Wiltfang J, Hampe J, *et al.* Salivary Gland Swelling in Wegener’s Granulomatosis: A Rare Cause of a Frequent Symptom. *J Rheumatol.* 2010;37:2633–5. doi: 10.3899/jrheum.100687
- 51 Geyer M, Kulmarva G, Davis A. Wegener’s Granulomatosis presenting with an abscess in the parotid gland: a case report. *J Med Case Reports.* 2009;3:19. doi: 10.1186/1752-1947-3-19
- 52 Pradeep TG, Prabhakaran VC, McNab A, *et al.* Diffuse bilateral orbital inflammation in Churg-Strauss syndrome. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2010;26:57–9. doi: 10.1097/IOP.0b013e3181b8c84e

- 53 Hanioka Y, Yamagami K, Yoshioka K, *et al.* Churg-Strauss Syndrome Concomitant with Chronic Symmetrical Dacryoadenitis Suggesting Mikulicz's Disease. *Intern Med.* 2012;51:2457–61. doi: 10.2169/internalmedicine.51.7725
- 54 Hibino M, Kondo T. Dacryoadenitis with Ptosis and Diplopia as the Initial Presentation of Granulomatosis with Polyangiitis. *Intern Med.* 2017;56:2649–53. doi: 10.2169/internalmedicine.8761-16
- 55 Holl-Ulrich K, Klass M. Wegener's granulomatosis with granulomatous liver involvement.
- 56 Imamoglu M, Bahadir O, Reis A. Parotid gland involvement as an initial presentation of Wegener's granulomatosis.
- 57 Ishigaki S, Akiyama M. Clinical Images: Dacryoadenitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis mimicking immunoglobulin G4-related disease. *ACR Open Rheumatol.* 2022;4:1030–1030. doi: 10.1002/acr2.11508
- 58 Jones GL, Lukaris AD, Prabhu HV, *et al.* Wegener's granulomatosis mimicking a parotid abscess. *J Laryngol Otol.* 2005;119:746–9. doi: 10.1258/0022215054797952
- 59 Jordan N, Verma H, Ekbote A, *et al.* Dacryoadenitis and Diffuse Orbital Inflammation: Unusual First Presentations of Churg-Strauss Syndrome. *Orbit.* 2011;30:160–1. doi: 10.3109/01676830.2011.569628
- 60 Kavanaugh AF, Huston DP. Wegener's granulomatosis presenting with unilateral parotid enlargement. *Am J Med.* 1988;85:741–2. doi: 10.1016/s0002-9343(88)80260-2
- 61 Kenis I, Zahavi T, Mbbs ZK. Parotid Gland Involvement as Initial Presentation of Wegener's Granulomatosis: A Diagnostic Pitfall.
- 62 Khandwala MA, Vayalambone D, Ong J, *et al.* Dacryoadenitis as a presenting feature of the Churg Strauss syndrome. *Eye.* 2010;24:385–6. doi: 10.1038/eye.2009.109
- 63 Khanna D, Shrivastava A. Suppurative dacryoadenitis causing ocular sicca syndrome in classic Wegener's granulomatosis. *Indian J Ophthalmol.* 2011;59:151. doi: 10.4103/0301-4738.77044
- 64 Kikuchi R, Aoshiba K, Nakamura H. Salivary Gland Enlargement as an Unusual Imaging Manifestation of Granulomatosis With Polyangiitis Involving the Head and Neck Region. *Am J Roentgenol.* 2016;206:W94–W94. doi: 10.2214/AJR.16.16042
- 65 Kiratli H, Şekeroğlu MA, Söylemezoğlu F. Unilateral Dacryoadenitis as the Sole Presenting Sign of Wegener's Granulomatosis. *Orbit.* 2008;27:157–60. doi: 10.1080/01676830701523863
- 66 Kovarsky J. Parotid nodules in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1978;21:864–5. doi: 10.1002/art.1780210723
- 67 Leavitt JA, Butrus SI. Wegener's granulomatosis presenting as dacryoadenitis. *Cornea.* 1991;10:542–5. doi: 10.1097/00003226-199111000-00015
- 68 Liu SY, Vlantis AC, Lee WC. Bilateral parotid and submandibular gland enlargement: rare features of Wegener's granulomatosis. *J Laryngol Otol.* 2003;117:148–50. doi: 10.1258/002221503762624666
- 69 Lopes Caçola R, Morais SA, Carvalho R, *et al.* Bilateral dacryoadenitis as initial presentation of a locally aggressive and unresponsive limited form of orbital granulomatosis with polyangiitis. *BMJ Case Rep.* 2016;bcr2015214099. doi: 10.1136/bcr-2015-214099
- 70 Lustmann J, Segal N, Markitziu A. Salivary gland involvement in Wegener's granulomatosis. *ORAL Surg ORAL Med ORAL Pathol.* ;77.
- 71 Murty GE, Mains BT, Bennett MK. Salivary gland involvement in Wegener's granulomatosis. *J Laryngol Otol.* 1990;104:259–61. doi: 10.1017/s0022215100112435

- 72 Philip R, Aouba A, Martin-Silva N. Palpebral perforation secondary to a dacryoadenitis: a rare complication of granulomatosis with polyangiitis. *Clin Rheumatol*. 2023;42:2245–6. doi: 10.1007/s10067-023-06601-z
- 73 Ross CN, Reuter H, Scott D, *et al*. MICROANGIOPATHIC HAEMOLYTIC ANAEMIA AND SYSTEMIC VASCULITIS. *Rheumatology*. 1996;35:377–9. doi: 10.1093/rheumatology/35.4.377
- 74 Giv TS, Mardani G, Rakhshan A, *et al*. An unusual case of granulomatosis with polyangiitis with unilateral parotid gland enlargement. *Clin Case Rep*. 2023;11:e8110. doi: 10.1002/ccr3.8110
- 75 Saha AK, Rachapalli S, Steer S, *et al*. Bilateral parotid gland involvement in Wegener granulomatosis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1233–4. doi: 10.1136/ard.2008.094862
- 76 Saravanappa N, Bibas A, Singhal A, *et al*. Unilateral parotid swelling as initial manifestation of Wegener's granulomatosis. *J Otolaryngol*. 2000;29:396–7.
- 77 Soheilian M, Bagheri A, Aletaha M. Dacryoadenitis as the Earliest Presenting Manifestation of Systemic Wegener's Granulomatosis. *Eur J Ophthalmol*. 2002;12:241–3. doi: 10.1177/112067210201200313
- 78 Specks U, Colby TV, Olsen KD, *et al*. Salivary Gland Involvement in Wegener's Granulomatosis.
- 79 Stuckey SL, Smart PJ. Wegener's granulomatosis: parotid involvement and associated pancreatitis with C.T. findings. *Australas Radiol*. 1992;36:343–6. doi: 10.1111/j.1440-1673.1992.tb03217.x
- 80 Takahashi K, Sadamatsu H, Tashiro H, *et al*. Eosinophilic granulomatous polyangiitis with IgG4 hypergammaglobulinaemia and salivary gland swelling. *Respirol Case Rep*. 2020;8:e00552. doi: 10.1002/rcr2.552
- 81 Tovoli F, Vannini A, Masi C, *et al*. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis of the Major Salivary Glands: A Case of Sialadenitis in a Young Patient. *Intern Med*. 2013;52:2131–4. doi: 10.2169/internalmedicine.52.0674
- 82 Ullrich S, Heintz H, Gottschlich S, *et al*. Necrotizing parotitis: An unusual initial manifestation of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Neck Surg*. 2006;135:485–6. doi: 10.1016/j.otohns.2006.05.028
- 83 van den Wildenberg MJ, Laverman GD, de Vries P a. M. Bilateral dacryoadenitis as a presenting symptom of an extra-ocular disease. *Neth J Med*. 2014;72:281, 285.
- 84 Vanhauwaert BG, Roskams TA, Vanneste SB, *et al*. Salivary gland involvement as initial presentation of Wegener's disease. *Postgrad Med J*. 1993;69:643–5. doi: 10.1136/pgmj.69.814.643
- 85 Visentin M, Salmaso R, Modesti V, *et al*. Parotid, breast, and fascial involvement in a patient who fulfilled the ACR criteria for Churg–Strauss syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2012;41:319–21. doi: 10.3109/03009742.2012.672593
- 86 Yamamoto M, Takahashi H, Suzuki C, *et al*. Facial cutaneous and parotid gland involvement in Wegener's granulomatosis.

Competing interest

The authors have no competing interests to declare.

Support

This study did not receive any funding nor financial support.

TABLEAUX ET FIGURES / TABLES AND FIGURES**Table 1. Clinical and biological characteristics of the GFEV cohort**

Categories	N=20
Demographics	
Age, years, median (IQR)	52 (44.5-57.5)
Men/Women, n/n	7/13
Features of the AAV	
GPA, n (%)	17 (85%)
MPA, n (%)	0 (0%)
EGPA, n (%)	3 (15%)
FFS=0, n (%)	17 (85%)
Time from AAV onset to glandular involvement, median, years (min-max)	0 (-11-23)
BVAS, n, median (IQR)	12.5 (8.5-21.25)
Glandular features accompanying AAV	
Lachrymal, n (%)	10 (50%)
Submandibular, n (%)	3 (15%)
Parotitis, n (%)	9 (45%)
Clinical features	
ENT signs, n (%)	18 (90%)
nasal crusting, n	10
sinusitis, n	12
bloody nasal discharge, n	3
Ophthalmologic involvement, n (%)	11
Pulmonary involvement, n (%)	13 (65%)
nodules, n	10
intra-alveolar haemorrhage, n	0
Neurological involvement, n (%)	7 (35%)
Cardiac signs, n (%)	2 (10%)
Kidney failure, n (%)	4 (20%)
Biological/immunological features	
C-reactive protein, mg/L (IQR)	46.5 (26-147)
Proteinuria, n (%)	3 (15%)
ANCA positivity, n (%)	14 (70%)
PR3-ANCA, n	10
MPO-ANCA, n	4
Treatment	
Rituximab, n (%)	13 (65%)
Cyclophosphamide, n (%)	4 (20%)
Azathioprine, n (%)	3 (15%)
IVIg, n (%)	2 (10%)

Abbreviations: AAV, ANCA-associated vasculitis; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; ENT, ear nose and throat; FFS, five factor score; GPA, granulomatosis with polyangiitis; IQR, interquartile range; MPA, micropolyangiitis; MPO, myeloperoxidase; PR3, proteinase-3.

Table 2. Case-reports and case-series on lachrymal and salivary glandular involvement in AAV

Reference / Year	Type of article	Gender / Age (years)	AAV	ENT signs	Ocular signs	Pulm. signs	Neuro. signs	Renal disease	ANCA	Glandular involvement	Type of glandular involvement	Treatment	Outcome
[27] / 2023	Case-report	M/31	GPA	-	+	+	-	-	PR3	Salivary / P, SM	Swelling	Steroids, RTX	Remission
[28] / 1993	Case-report	F/48	GPA	+	-	+	-	-	PR3	Salivary / P, SM	Swelling	Steroids, CYC	Remission
[29] / 2011	Case-report	M/26	GPA	+	-	-	-	-	PR3	Salivary / P	Mass	Steroids	Remission
[30] / 2010	Case-report	M/47	GPA	-	+	+	-	+	PR3	Salivary / P	Mass	NA	NA
[31] / 1994	Case-report	F/34	GPA	+	-	+	-	-	PR3	Salivary / P	Swelling	Steroids, CYC	Remission
[32] / 2000	Case-report	F/47	GPA	-	-	+	-	-	PR3	Salivary / P	Swelling	Steroids, CYC	Remission
[33] / 1963	Case-series	M/34	GPA	+	+	+	-	+	NA	Salivary / P, SM	Swelling	Steroids	Death
[34] / 2006	Case-report	M/35	EGPA	+	-	+	+	-	-	Salivary / SM	Swelling	Steroids	Remission
[35] / 2014	Case-report	F/32	EGPA	+	-	+	+	+	NA	Salivary / P	Swelling	None	Remission
[36] / 1992	Case-report	F/63	GPA	-	+	+	-	+	MPO	Salivary / SM	Swelling	Steroids, CYC	Remission
[37] / 2017	Case-report	M/56	GPA	-	+	-	-	+	PR3	Lachrymal	Dacryoadenitis	Steroids, CYC	Remission
[38] / 2003	Case-report	F/59	GPA	+	-	-	+	+	PR3	Salivary / P	Swelling	Steroids, CYC	Remission
[39] / 2003	Case-report	M/45	GPA	+	-	+	-	+	PR3	Salivary / P	Swelling	Steroids, CYC	Death
[40] / 2013	Case-report	F/37	GPA	+	-	+	-	+	PR3	Salivary / P	Mass	Steroids, CYC	Remission
[41] / 2004	Case-report	M/54	GPA	+	-	+	-	+	PR3	Salivary / P	Swelling	Steroids, CYC	Remission
[42] / 2015	Case-report	H/51	GPA	+	+	+	-	+	PR3	Salivary / P	Swelling	Steroids, CYC	Remission
[43] / 2002	Case-report	M/55	GPA	+	-	-	-	+	PR3	Salivary / SM	Swelling	Steroids, CYC	Remission
[44] / 2008	Case-report	F/50	GPA	+	-	+	-	+	PR3	Salivary / P	Swelling	Steroids, CYC	Death
[45] / 2015	Case-report	F/52	GPA	+	-	+	-	-	PR3	Salivary / P	Swelling	Steroids, CYC	Remission

Reference / Year	Type of article	Gender / Age (years)	AAV	ENT signs	Ocular signs	Pulm. signs	Neuro. signs	Renal disease	ANCA	Glandular involvement	Type of glandular involvement	Treatment	Outcome
[46] / 1973	Case-series	M/40	GPA	+	-	+	-	+	NA	Salivary / P	Mass	CYC	Remission
[47] / 2006	Case-report	F/71	GPA	-	-	+	-	-	PR3	Salivary / P	Mass	Steroids, RTX	Remission
[48] / 1989	Case-report	F/59	EGPA	-	-	+	-	-	NA	Salivary / P	Mass	Steroids	Remission
[49] / 2001	Case-report	M/60	GPA	-	-	-	-	-	PR3	Salivary / SM	Swelling	None	Remission
[50] / 2010	Case-report	M/68	GPA	+	+	-	-	+	PR3	Salivary / P, SM	Swelling	Steroids	Death
[51] / 2009	Case-report	F/69	GPA	+	-	+	+	-	PR3	Salivary / P	Abscess	Steroids, CYC	Remission
[52] / 2010	Case-report	M/33	EGPA	+	-	+	-	-	MPO	Lachrymal	Dacryoadenitis	Steroids	Remission
[4] / 2013	Case-report	M/57	GPA	+	-	+	-	+	PR3	Salivary / P	Mass	Steroids, CYC	Remission
[53] / 2012	Case-report	M/72	EGPA	-	-	+	-	+	MPO	Lachrymal	Dacryoadenitis	Steroids, IVIg	Remission
[54] / 2017	Case-report	F/77	GPA	-	+	+	-	+	MPO	Lachrymal	Dacryoadenitis	Steroids, AZA	Remission
[55] / 2010	Case-report	F/72	GPA	-	-	+	+	-	-	Salivary / P	Mass	Steroids, CYC	Death
[56] / 2003	Case-report	M/45	GPA	-	-	+	+	-	PR3	Salivary / P	Swelling	Steroids, CYC	Death
[57] / 2022	Case-report	F/26	EGPA	-	-	-	-	-	-	Lachrymal	Dacryoadenitis	Steroids	Remission
[58] / 2005	Case-report	M/59	GPA	+	+	-	-	-	PR3	Salivary / P	Abscess	Steroids, CYC	Remission
[59] / 2011	Case-series	F/58	EGPA	-	+	+	-	-	-	Lachrymal	Dacryoadenitis	Steroids	Remission
		F/45	EGPA	+	-	+	-	-	MPO	Lachrymal	Dacryoadenitis	Steroids	Remission
[60] / 1988	Case-report	F/75	GPA	+	-	+	+	-	NA	Salivary / P	Swelling	CYC	Remission
[61] / 2013	Case-report	M/60	GPA	-	-	-	-	+	PR3	Salivary / P	Mass	Steroids, CYC	Remission
[62] / 2009	Case-report	F/27	EGPA	-	-	+	-	-	-	Lachrymal	Dacryoadenitis	Steroids	Remission
[63] / 2011	Case-report	M/27	GPA	+	+	+	-	+	PR3	Lachrymal	Dacryoadenitis	Steroids, CYC	Remission

Reference / Year	Type of article	Gender / Age (years)	AAV	ENT signs	Ocular signs	Pulm. signs	Neuro. signs	Renal disease	ANCA	Glandular involvement	Type of glandular involvement	Treatment	Outcome
[64] / 2016	Case-report	H/65	GPA	+	-	+	-	-	PR3	Salivary / SM	Swelling	Steroids, CYC	Remission
[65] / 2007	Case-report	M/80	GPA	-	-	+	-	+	NA	Lachrymal	Dacryoadenitis	NA	Death
[66] / 1978	Case-report	M/43	GPA	+	-	+	-	+	NA	Salivary / P	Mass	CYC	Remission
[67] / 1991	Case-report	F/18	GPA	+	-	-	-	+	NA	Lachrymal	Dacryoadenitis	Steroids, CYC	Remission
[68] / 2003	Case-report	F/46	GPA	+	-	+	-	+	PR3	Salivary / P, SM	Swelling	Steroids, CYC	Remission
[69] / 2016	Case-report	F/35	GPA	+	+	-	-	-	PR3	Lachrymal	Dacryoadenitis	Steroids, CYC, RTX, AZA	Remission
[70] / 1994	Case-report	F/40	GPA	+	-	+	-	-	PR3	Salivary / P	Swelling	Steroids, CYC	Remission
[71] / 1990	Case-series	M/23	GPA	+	-	-	-	-	NA	Salivary / SM	Mass	Steroids, AZA	Remission
		F/55	GPA	+	-	-	-	+	NA	Salivary / P	Mass	Steroids, AZA	Remission
[72] / 2023	Case-report	F/44	GPA	+	-	+	-	-	PR3	Lachrymal	Dacryoadenitis	Steroids, RTX	Remission
[73] / 1996	Case-report	F/66	GPA	+	-	+	-	+	PR3	Salivary / P	Swelling	Steroids, CYC, PE	Death
[74] / 2023	Case-report	F/59	GPA	+	-	-	-	+	PR3	Salivary / P	Swelling	NA	NA
[75] / 2008	Case-report	F/18	GPA	+	-	+	-	-	PR3	Salivary / P	Swelling	Steroids, CYC	Remission
[76] / 2000	Case-report	M/69	GPA	-	-	-	-	+	PR3	Salivary / P	Mass	Steroids, CYC	Remission
[77] / 2002	Case-report	F/41	GPA	+	+	+	-	-	PR3	Lachrymal	Dacryoadenitis	Steroids, CYC	Remission
[78] / 1991	Case-series	M/60	GPA	+	+	+	-	-	PR3	Salivary / SM	Swelling	Steroids	Remission
		M/64	GPA	+	-	-	-	-	PR3	Salivary / SM	Swelling	Steroids, CYC	Remission
		F/24	GPA	+	-	+	-	-	NA	Salivary / SM	Swelling	Steroids, CYC	Remission
		M/27	GPA	+	-	-	-	-	PR3	Salivary / P	Swelling	Steroids	Remission
		F/75	GPA	-	-	+	-	-	PR3	Salivary / P	Swelling	Steroids, CYC	Remission

Reference / Year	Type of article	Gender / Age (years)	AAV	ENT signs	Ocular signs	Pulm. signs	Neuro. signs	Renal disease	ANCA	Glandular involvement	Type of glandular involvement	Treatment	Outcome
[79] / 1992	Case-report	M/45	GPA	-	+	-	-	-	-	Salivary / P	Swelling	Steroids, CYC	Remission
[80] / 2020	Case-report	F/51	EGPA	-	-	+	-	-	-	Salivary / SM	Swelling	Steroids	Remission
[81] / 2013	Case-report	M/23	EGPA	-	-	+	-	-	-	Salivary / SM	Swelling	Steroids	Remission
[82] / 2006	Case-report	M/60	GPA	+	-	-	-	-	-	Salivary / P	Swelling	Steroids, CYC	Remission
[83] / 2014	Case-report	F/49	MPA	-	-	-	-	+	MPO	Lachrymal	Dacryoadenitis	Steroids, CYC	Remission
[84] / 1993	Case-report	F/60	GPA	+	+	-	-	+	PR3	Salivary / SM	Swelling	Steroids, CYC	Remission
[85] / 2012	Case-report	M/68	EGPA	-	-	-	-	-	-	Salivary / P	Swelling	Steroids	Remission
[86] / 2008	Case-report	M/62	GPA	+	-	+	+	-	MPO	Salivary / P	Swelling	Steroids, CYC, AZA	Remission

Abbreviations: AAV, ANCA-associated vasculitis; AZA, azathioprine; CYC, cyclophosphamide; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; ENT, ear nose and throat; F, female; GPA, granulomatosis with polyangiitis; IVIg, intravenous immunoglobulins; M, male; NA, not applicable; P, parotid; PE, plasma exchange; RTX, rituximab; SM, submandibular; (+), present; (-), negative or absent.

Table 3. Patient characteristics derived from aggregated findings from the systematic review and the GFEV cohort study

Categories	N=87
Demographics	
Age, years, median (IQR)	51 (38.5-60)
Men/Women, n/n	32/55
Features of the AAV	
GPA, n (%)	71 (81.6%)
MPA, n (%)	1 (1.2%)
EGPA, n (%)	15 (17.2%)
FFS=0, n (%)	68 (78.2%)
BVAS, n (IQR)	4 (3-5)
Glandular features accompanying AAV	
Lachrymal, n	25
Dacryoadenitis, n	24
Pseudo-tumour, n	1
Salivary	65
Parotitis, n (%)	43 (66.2%)
Submandibular, n (%)	15 (23.1%)
Parotitis + Submandibular, n (%)	5 (7.7%)
Other, n (%)	2 (3.1%)
Clinical features	
ENT signs, n (%)	61 (70%)
Ophthalmologic involvement, n (%)	26 (29.9%)
Pulmonary involvement, n (%)	59 (67.8%)
Neurological involvement, n (%)	16 (18.4%)
Cardiac signs, n (%)	4 (4.6%)
Kidney failure, n (%)	32 (36.8%)
Biological/immunological features	
Proteinuria, n (%)	20 (23%)
ANCA positivity, n (%)	60 (69%)
PR3-ANCA, n (%)	49 (81.7%)
MPO-ANCA, n (%)	11 (18.3%)
Not available	11
Treatment	
Cyclophosphamide, n (%)	45 (51.7%)
Rituximab, n (%)	17 (19.5%)
Azathioprine, n (%)	8 (9.2%)
IVIg, n (%)	3 (3.5%)

Abbreviations: AAV, ANCA-associated vasculitis; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; ENT, ear nose and throat; FFS, five factor score; GPA, granulomatosis with polyangiitis; IQR, interquartile range; IVIg, intravenous immunoglobulins; MPA, micropolyangiitis

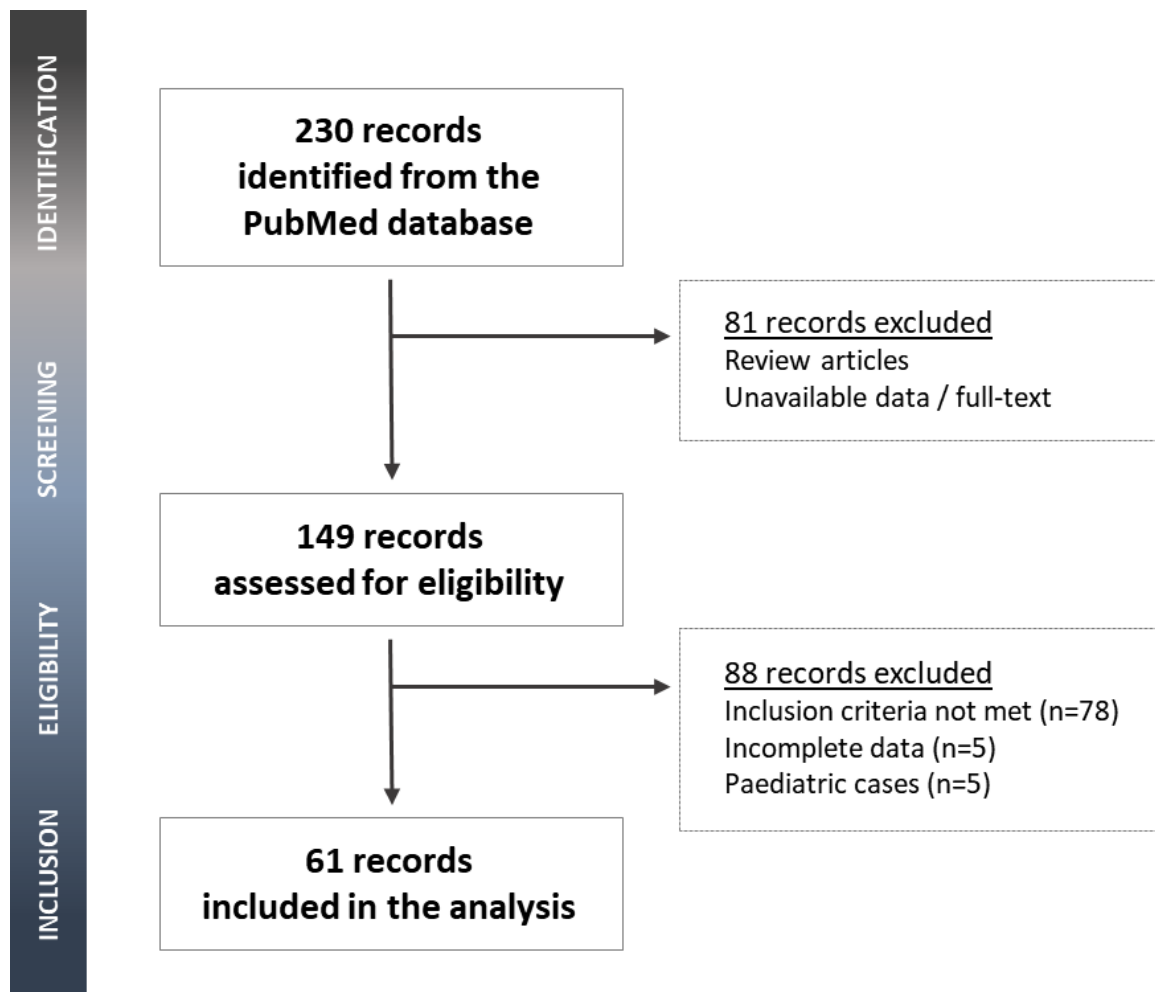


Figure 1. PRISMA flow-chart of the study selection process for the systematic review and quantitative analysis

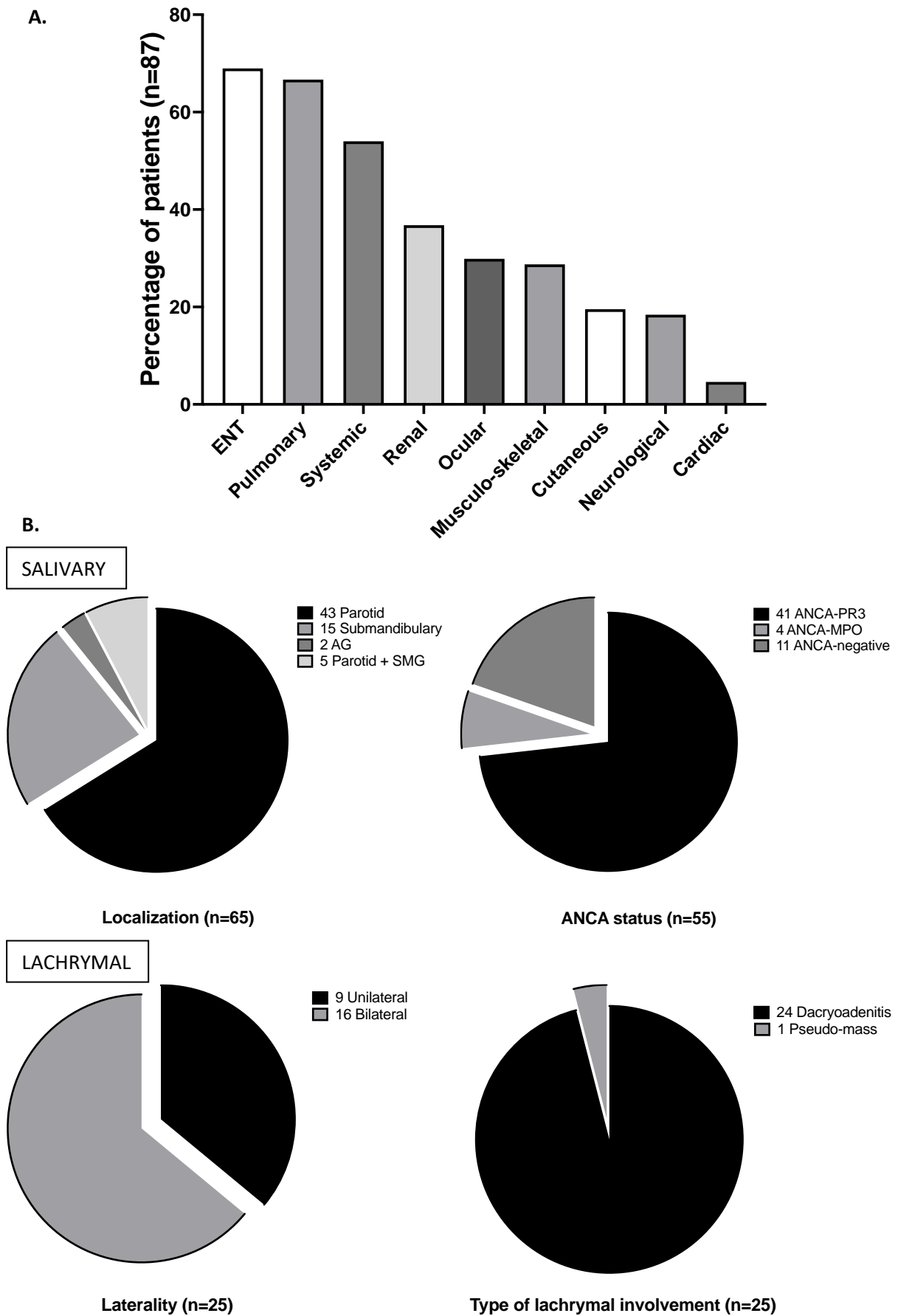


Figure 2. A. Proportions of glandular and extra-glandular features accompanying AAV (aggregated data from the systematic review and GFEV cohort). B. Distribution of salivary and lachrymal manifestations related to localization, ANCA status or laterality.

ANNEXES / SUPPLEMENTARY MATERIAL**S-1. Fiche de recueil / CASE-REPORT FORMS****DEMOGRAPHIE**

Nom (3 lettres) : ___

Prénom (3 lettres) : ___

Date de naissance : __/__/____

Sexe : _

Nom et email du médecin :

CARACTERISTIQUES DE LA VASCULARITE AU DIAGNOSTIC**Diagnostic de la vascularite – validant les critères de classification (cf. Annexe 1) :**

- Granulomatose avec polyangéite
- Polyangéite microscopique
- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
- Périartérite noueuse
- Vascularite à IgA (Purpura rhumatoïde)
- Vascularite cryoglobulinémique
- Vascularite urticarienne hypocomplémentémique (anti-C1q)
- Maladie de Behçet
- Artérite à cellules géantes
- Artérite de Takayasu
- Autre :

Pathologies associées :

- Connectivite (si oui, préciser :)
- Syndrome de Gougerot-Sjögren
- Sarcoïdose
- Polychondrite atrophiante

Date du diagnostic (MM/AAAA) : ___/___/____

BVAS au diagnostic (score en annexe) :

FFS au diagnostic (score en annexe) :

Caractéristiques cliniques au diagnostic de la vascularite :

Poids : kg Taille :cm

Signes généraux Si oui : Fièvre >38°C Asthénie Amaigrissement (>10%) Céphalées **Arthralgies Arthrites Myalgies** **Signes cutanés** Si oui : Purpura vasculaire Nécrose cutanée Nodules sous-cutanés Livédo **Signes ORL** Si oui : Sinusite Croûtes nasales Epistaxis Nécrose linguale **Signes oculaires** Si oui : Sclérite Episclérite Vascularite rétinienne **Signes Pulmonaires** Si oui : Nodules Nodules excavés Condensations Hémorragie alvéolaire Autre :**Signes neurologiques périphériques** Si oui : Polynévrite Multinévrite Sensitive Motrice Force motrice <3/5 **Signes neurologiques centraux** Si oui : AVC ischémique AVC hémorragique Pachyméningite Vascularite cérébrale **Signes cardio-vasculaire** Si oui : Aortite / Anévrisme de l'aorte Myocardite Péricardite Infarctus du myocarde **Autre**

Si oui, décrire :

Signes biologiques :

CRP : mg/L

Atteinte rénale Hématurie Créatininémie (.....µmol/L), DFG (.....ml/min/1.73m²), Protéinurie (.....g/g)

Si vascularite cryoglobulinémique :

C3 : g/L C4 : g/L CH50 : Cryoglobulinémie : g/L

Si vascularite à ANCA : Positif Négatif Non fait Si positif : Anti-PR3 Anti-MPO Pas de spécificité

Titre :

Si vascularite à IgA :

IgA: g/L

Confirmation histologique de la vascularite : Oui Non Si oui, siège de la biopsie (*merci de joindre le CR histologique si disponible*) :BAT Biopsie ORL Biopsie cutanée Biopsie rénale Biopsie neuro-musculaire Autre :**CARACTERISTIQUES DE LA VASCULARITE AU DIAGNOSTIC DE L'ATTEINTE GLANDULAIRE***Si l'atteinte glandulaire est diagnostiquée dans le même temps que la vascularite, ne pas tenir compte de ce paragraphe.***Date de la mise en évidence d'une atteinte glandulaire (MM/AAAA) :** __ / ____**Poids :** kg **Taille :**cm**Critère de rémission de la maladie :** oui non *Pour les vascularites à ANCA : BVAS***Signes généraux** Si oui : Fièvre >38°C Asthénie Amaigrissement (>10%) Céphalées **Arthralgies** **Arthrites** **Myalgies** **Signes cutanés** Si oui : Purpura vasculaire Nécrose cutanée Nodules sous-cutanés Livédo **Signes ORL** Si oui : Sinusite Croûtes nasales Epistaxis Nécrose linguale **Signes oculaires** Si oui : Sclérite Episclérite Vascularite rétinienne **Signes Pulmonaires** Si oui : Nodules Nodules excavés Condensations Hémorragie alvéolaire Autre :**Signes neurologiques périphériques** Si oui : Polynévrite Multinévrite Sensitive Motrice Force motrice <3/5 **Signes neurologiques centraux** Si oui : AVC ischémique AVC hémorragique Pachyméningite Vascularite cérébrale **Signes cardio-vasculaire** Si oui : Aortite / Anévrisme de l'aorte Myocardite Péricardite Infarctus du myocarde **Autre** Si oui, décrire :**Signes biologiques :**

CRP : mg/L

Atteinte rénale Hématurie Créatininémie (..... μ mol/L), DFG (.....ml/min/1.73m²), Protéinurie (.....g/g créat.)**Si vascularite cryoglobulinémique :**

C3 : g/L C4 : g/L CH50 : Cryoglobulinémie : g/L

Si vascularite à ANCA : Positif Négatif Non fait Si positif : Anti-PR3 Anti-MPO Pas de spécificité

Titre :

Si vascularite à IgA :

IgA: g/L

CARACTERISTIQUES DE L'ATTEINTE GLANDULAIRE**Atteinte glandulaire présente lors de :** Poussée initiale Rechute **Localisation de l'atteinte glandulaire :**Glandes lacrymales Glandes salivaires Pancréas

Glande concernée :

Latéralité : droite gauche bilatéral non déterminé

Cas particuliers :

Prostate Hypophyse

Décrire les atteintes : (les porteurs du projet reviendront vers vous si besoin)

Pour les atteintes des glandes lacrymales :

Signes cliniques :

Douleur oculaire
Larmoiement
Sécheresse oculaire
Exophtalmie
Baisse de l'acuité visuelle
Hyperhémie conjonctivale
Écoulement purulent
Œdème palpébral
Diplopie / troubles oculomoteurs

Examens complémentaires (si disponible, joindre le CR) :

TDM :
IRM :
Biopsie :
Examen ophtalmologique : normal anormal
Si anormal, préciser :

Diagnostic retenu : dacryocystite masse / (pseudo)-tumeur des glandes lacrymales

Autre (précisez) :

Pour les atteintes des glandes salivaires :

Glandes salivaires accessoires Glande sous-maxillaire Glande parotide

Signes cliniques :

Douleur sécheresse buccale œdème / masse écoulement purulent fistulisation

Examens complémentaires (si disponible, joindre le CR) :

Echographie :
TDM :
IRM :
Biopsie :

Pour les atteintes pancréatiques :

Elimination d'une cause secondaire :

lithiasique alcoolique hypercalcémie médicamenteuse

Type : pancréatite aiguë masse / pseudo-tumeur pancréatique

Traitement immunosuppresseur ou CTC en cours : non oui

Si oui, préciser : (dose :mg/j)

Signes clinico-biologiques :

Douleur abdominale
Nausées/vomissements
Fièvre
Ictère
Masse palpable
Lipasémie : U/L (seuil laboratoire : U/L)

Examens complémentaires (si disponible, joindre le CR) :

Echographie :
TDM :
Classification Balthazar :

IRM :Biopsie :**PRISE EN CHARGE DE LA POUSSEE AVEC ATTEINTE GLANDULAIRE****Traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs :****Bolus de méthylprednisolone** Si oui : dose : mg Nombre bolus :**Corticothérapie orale** Si oui, dose initiale : mg/j**Cyclophosphamide** Si oui : IV Oral
Posologie/nombre bolus :**Rituximab** Si oui, schéma/posologie :**Azathioprine** **Méthotrexate** **Mycophénolate mofétil** **IgIV** **Echanges plasmatiques** Si oui, nombre :**Autre** Si oui, précisions :**Hospitalisation en réanimation**

Si oui, durée du séjour :

Liée à l'atteinte glandulaire (pour l'atteinte pancréatique) : oui non Catécholamines Ventilation mécanique invasive Epuration extra-rénale **Chirurgie** Si oui, date de la chirurgie : __/__/____Exploratrice Thérapeutique **Antibiothérapie**

Si oui : durée (jours)

Antibiotiques :

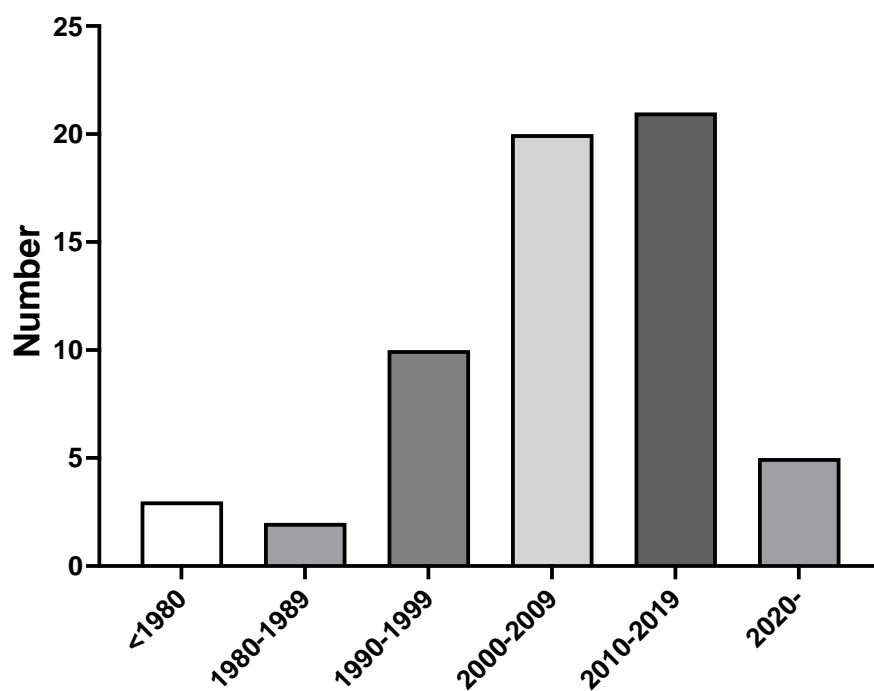
EVOLUTION**Statut actuel de la maladie :**Rémission Insuffisance respiratoire chronique Dialyse Décès (durant la poussée glandulaire)**Rechutes****Rechute de la vascularite** Si oui, nombre :**Rechute glandulaire** Si oui, nombre :**Date des dernières nouvelles (JJ/MM/AAAA) :** __/__/____**Traitement à la date des dernières nouvelles :****Corticothérapie orale** Si oui, dose : mg/j**Azathioprine** **Méthotrexate** **Mycophénolate mofétil** Autres (préciser) :

S-2. PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Title page
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Abstract
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Intro - ¶2
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Intro - ¶3
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	M&M - ¶1.1
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	M&M - ¶2.1
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	M&M - ¶2.1
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	M&M - ¶2.2
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	M&M - ¶2.2
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	M&M - ¶2.1
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Suppl. materials
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	NA
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	NA
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	M&M - ¶2.2
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	NA
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	NA
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	M&M - ¶3.1
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	NA
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	NA
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	NA
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	NA

RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Figure 1.
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	NA
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Table 2.
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	NA
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	NA
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	NA
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	NA
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	NA
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	NA
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	NA
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	NA
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Discussion
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Discussion ¶7
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Discussion ¶7
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Conclusion
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	NA
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Not prepared
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	NA
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	None
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	None
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	Data provided in manuscript

Abbreviations: intro, introduction; M&M, materials and methods; NA, not applicable; Suppl. materials, supplementary materials; ¶, paragraph;



S-3. Distribution des articles de la littérature selon la date de publication / Distribution of the number of indexed PubMed articles on AAV-related glandular features according to publication date (per decade).

S-4. Données de la cohorte française / GFEV cohort findings

AAV	Gender	Age, years	Time to glandular involvement*, years	FFS	BVAS	ENT signs	Ocular signs	Pulm. signs	Neuro. signs	Renal disease	PR3-ANCA	Glandular involvement	Uni/bilateral involvement	Sicca syndrome	AAV relapse	Glandular relapse
GPA	M	47	0	0	23	+	+	+	-	+	+	Lachrymal	Bilateral	-	0	0
GPA	M	16	0	0	15	-	-	+	-	-	-	Lachrymal	Bilateral	-	0	0
EGPA	F	52	0	1	11	+	-	+	-	+	-	Parotitis	Bilateral	-	0	0
GPA	F	53	0	0	19	+	+	+	-	-	-	ASG	Bilateral	+	0	0
GPA	F	57	0	0	22	+	-	-	+	-	+	Lachrymal Sub-manibulary	Bilateral Left	-	1	0
GPA	M	23	21	0	7	+	-	-	-	-	+	Lachrymal	Right	-	2	1
GPA	F	48	0	0	11	+	+	-	-	-	+	Parotitis	Bilateral	-	0	0
GPA	M	50	0	0	10	+	-	-	-	-	+	Parotitis	Right	-	0	0
GPA	M	54	0	0	24	+	-	+	-	+	+	NC	NC	-	0	0
GEPA	F	53	0	0	NA	+	-	+	+	-	-	Parotitis	Bilateral	-	0	0
GPA	M	59	11	0	NA	+	-	-	+	-	+	Sub-mandibulary	Bilateral	-	0	0
GPA	M	71	0	1	24	+	+	+	+	+	-	Parotitis	Bilateral	-	1	0
GPA	F	41	0	0	8	+	+	+	-	-	-	Lachrymal	Bilateral	-	1	1
GPA	F	56	-11	0	13	+	+	+	-	-	-	Lachrymal	Bilateral	-	0	0
GPA	M	26	0	0	19	+	+	-	+	-	+	Lachrymal Parotitis	Bilateral	-	2	0
GPA	F	62	-1	0	8	+	+	+	-	-	+	Lachrymal Parotitis	Bilateral	-	1	0
GEPA	F	79	0	0	12	+	+	+	+	-	-	Sub-mandibulary	Bilateral	-	0	0
GPA	F	46	NA	0	30	+	+	+	-	-	-	Lachrymal Parotitis	Bilateral	-	0	0
GPA	F	36	12	0	7	-	+	-	-	-	-	Lachrymal	Bilateral	-	0	0
GPA	F	74	1	0	4	+	-	+	-	-	+	Parotitis	Bilateral	-	0	0

Abbreviations : ASG, accessory salivary gland ; AAV, ANCA-associated vasculitis; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; ENT, ear nose and throat ; F, female; FFS, five factor score 2009; GPA, granulomatosis with polyangiitis; M, male; Pulm., pulmonary ; Neuro., neurologic; +, presence of sign/symptom; -, absence of sign/symptom; NA, non-applicable or lacking data. *negative values refers to gland involvement occurring prior to AAV diagnosis.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.