



HAL
open science

Bronchiolite au cours du syndrome de Gougerot Sjögren primitif: une série rétrospective de 25 patients

Arnaud Maurac

► **To cite this version:**

Arnaud Maurac. Bronchiolite au cours du syndrome de Gougerot Sjögren primitif: une série rétrospective de 25 patients. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297425

HAL Id: hal-03297425

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297425v1>

Submitted on 23 Jul 2021

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
médecine spécialisée
par

Arnaud MAURAC

Le 03 Octobre 2018 à Nancy

**Bronchiolite au cours du syndrome de Gougerot Sjögren
primitif : une série rétrospective de 25 patients.**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Francois CHABOT
M. le Professeur Bruno CRESTANI
M. le Professeur Rolland JAUSSAUD
Mme le Docteur Isabelle PETIT
M. le Docteur Emmanuel GOMEZ

Président de thèse
Juge
Juge
Juge
Juge



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====
DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGÉ - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER

Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel

RENARD

Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

1. PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

2. PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

3. MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)
3^{ème} sous-section : (Médecine générale)
Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

4. MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

5. MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

6. DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur François Chabot,

Professeur des Universités – Practicien Hospitalier de pneumologie.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre thèse.

Nous vous sommes reconnaissants de nous faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de notre travail.

Nous espérons en être dignes.

Votre investissement pédagogique et universitaire force l'admiration.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration, de notre profond respect et de nos remerciements pour votre enseignement au cours de cet internat.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur Bruno Crestani,

Professeur des Universités – Practicien Hospitalier de pneumologie.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de diriger ce travail de thèse.

Nous vous sommes reconnaissants de nous faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de notre travail.

Nous vous remercions pour votre enseignement en pneumologie et pour votre implication dans la découverte du monde de la recherche fondamentale.

Nous espérons en être dignes.

Que ce travail soit le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Professeur Rolland Jaussaud,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de médecine interne.

Nous vous sommes reconnaissants de nous faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de notre travail.

Nous espérons en être dignes.

Que ce travail soit le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Docteure Isabelle Petit,

Docteur en Médecine et Practicien Hospitalier de radiologie.

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Emmanuel Gomez,

Docteur en Médecine et Practicien Hospitalier de pneumologie.

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vous nous avez accueillis dans votre spécialité et transmis vos connaissances.

Votre enseignement, le travail à vos côtés sont d'une très grande richesse et nous avons énormément appris à vos cotés.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

A nos Maitres et à mes compagnons d'internat

Merci à tous,

À mes amis,

Merci à tous,

À ma famille

Merci à tous,

SERMENT

« **A**u 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 sont 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 ».

Table des matières

REMERCIEMENTS	8
SERMENT	17
TABLE DES MATIERES	18
TITRE : Bronchiolite au cours du syndrome de Gougerot Sjögren primitif : une série rétrospective de 25 patients	19
PREMIERE PARTIE : Introduction générale	20
- Rappels anatomiques	
- Syndrome de Gougerot Sjögren : définition et épidémiologie	
- Syndrome de Gougerot Sjögren primitif : physiopathologie	
- Syndrome de Gougerot Sjögren primitif : atteintes respiratoires	
- Objectifs	
DEUXIEME PARTIE : Matériel et méthode, résultats	31
- Matériel et méthode	
• Modèle de l'étude	
• Critères d'inclusion et d'exclusion	
• Recueil de données	
• Analyse statistique	
- Résultats	
• Présentation générale du syndrome de Gougerot Sjögren primitif	
• Présentation respiratoire du syndrome de Gougerot Sjögren primitif	
• Prise en charge thérapeutique	
• Evolution de l'atteinte respiratoire	
TROISIEME PARTIE : Discussion, conclusion générale et perspectives	56
REFERENCES	69
RESUME	76

**Bronchiolite au cours du syndrome de Gougerot Sjögren
primitif : une série rétrospective de 25 patients.**

***Première partie : Introduction
générale.***

Rappels anatomiques : Voies respiratoires

Les bronchioles ont été décrites par Miller (1) comme étant une partie centrale de la plus petite unité morphologique pulmonaire: le lobule pulmonaire secondaire, également appelé lobule de Miller. Elles apparaissent à partir de la 8^e génération des voies aériennes. Par définition, leur diamètre est inférieur à 2 mm et la paroi bronchique ne dépasse pas 0,15 mm alors que par exemple l'acquisition scannographique en haute résolution est basée sur une section de 0,63 mm à 1,25 mm ce qui rend leur évaluation difficile en imagerie (2).

D'un point de vue microscopique, les bronchioles terminales ou respiratoires ne contiennent ni cartilage ni glande séromuqueuse et sont entourées de façon discontinue par du muscle lisse. L'épithélium est composé d'une couche unique de cellules cylindriques associant des cellules ciliées et des cellules club (anciennement appelées cellules de Clara) (3). (Figure 1)

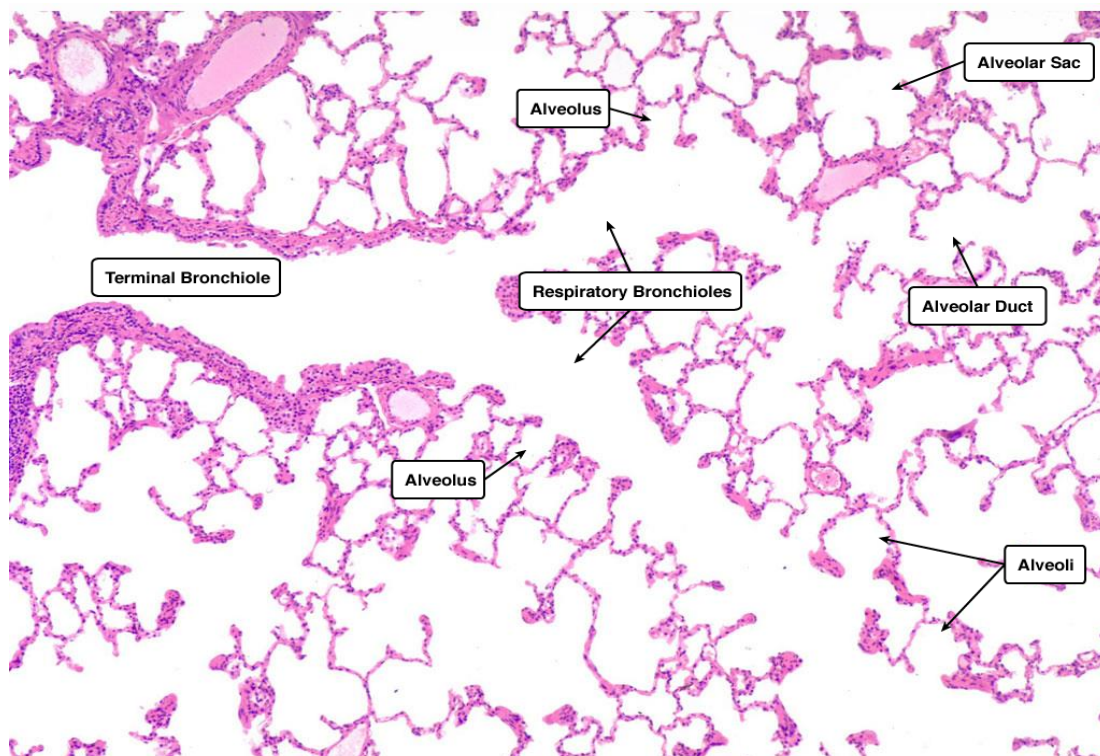


Figure 1 : Vue microscopique de la division des bronchioles terminales et respiratoires ainsi que de la naissance des canaux alvéolaire et des alvéoles. (Tirée de Histology at Yale, Peter Takiawa)

Le syndrome de Gougerot Sjögren : définition et épidémiologie

Le syndrome de Gougerot Sjögren est une maladie auto-immune caractérisée par une infiltration lymphocytaire de plusieurs organes comme les glandes salivaires, les yeux, les poumons, etc. Le syndrome de Gougerot Sjögren peut être primitif ou secondaire à une autre maladie auto-immune telle que la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé (4). Dans cette étude, nous avons décidé de nous concentrer sur le syndrome de Gougerot Sjögren primitif afin d'éviter le chevauchement possible des bronchiolites liées aux connectivites en particulier avec la polyarthrite rhumatoïde, connectivite la plus fréquemment responsable de bronchiolite (5).

L'épidémiologie du syndrome de Gougerot Sjögren primitif n'a été étudiée que récemment (6). La prévalence, représentant la proportion de personnes souffrant d'une maladie dans une population donnée à un moment précis, est difficile à définir. Elle est estimée entre 30 et 210 cas pour 100 000 personnes (6). L'incidence, représentant le risque de développer une maladie au cours d'une période donnée, est estimée entre 6 à 7 cas pour 100 000 personnes par an (6). En France, la dernière prévalence estimée était de 10,20 cas pour 100 000 personnes (7). Bien que sa prévalence soit faible, faisant du syndrome de Gougerot Sjögren primitif une maladie rare (8), elle reste la deuxième maladie auto-immune la plus fréquente derrière la polyarthrite rhumatoïde.

La première description du syndrome de Gougerot Sjögren date de 1926 (6). Depuis 1965, 11 classifications du syndrome de Gougerot Sjögren ont été proposées (9). La dernière classification a été proposée en 2016 par l'association de l'American College of Rheumatology (ACR) et de la Ligue européenne contre le rhumatisme

(EULAR) (10). Cette classification fournit un score composé de plusieurs items (Figure 2). Ces items ont été pondérés et permettent de calculer un score: 3 points pour Anti-SSA (Ro) positif ; 3 points pour un focus score sur la biopsie des glandes salivaires > 1 focus / mm² (le score correspond au nombre d'infiltrats de cellules mononuclées contenant au moins 50 cellules inflammatoires dans une section glandulaire de 4 mm²) ; 1 point pour un score de coloration oculaire ≥ 5 (ou un score de van Bijsterveld ≥ 4) sur au moins un œil, un test de Schirmer ≤ 5 mm / 5 min sur au moins un œil et/ou un débit salivaire sans stimulation ≤ 0,1 ml / min.

Item	Score
Sialadénite lymphocytaire et focus score ≥ 1 sur les biopsies des glandes salivaires accessoires.	3
Anti-SSA (Ro) positif.	3
Score de coloration oculaire ≥ 5 (ou score de van Bijsterveld ≥ 4) sur au moins un seul œil.	1
Test de Schirmer ≤ 5 mm/5min sur au moins un seul œil.	1
Flux salivaire spontané ≤ 0.1 ml/min.	1

Figure 2 :

Critères de classification du syndrome de Gougerot Sjögren primitif selon les sociétés ACR-EULAR 2016. (10)

Chez un patient suspect cliniquement de syndrome de Gougerot Sjögren, un score ≥ 4 est associé au diagnostic de syndrome de Gougerot Sjögren primitif avec une très bonne sensibilité: 96% (IC 95%: 92% - 98%) et spécificité: 95% (IC 95%: 92% - 97%). L'utilisation pour le diagnostic de ces critères de classification a été discutée dès leur publication car ils sont considérés comme trop restrictifs pour une pratique clinique par certains experts (11).

Syndrome de Gougerot Sjögren primitif : physiopathologie

La physiopathologie du syndrome de Gougerot Sjögren est complexe et encore mal comprise (12). Comme toutes les autres maladies auto-immunes, elle combine divers facteurs tels que l'environnement (environnement microbiologique (13) ou exposition aux solvants (14)), contexte génétique (15) et facteurs hormonaux. Cela conduit à une réponse immunitaire inadaptée et au développement d'une épithélite auto-immune affectant notamment les glandes exocrines (inflammation glandulaire) (13,16).

L'immunité innée semble jouer un rôle central dans les maladies auto-immunes et en particulier dans le syndrome de Gougerot Sjögren. En effet, un environnement pro-inflammatoire est créé par des cytokines telles que l'interleukine-22 (IL-22), l'IL-17 et l'IL-23 qui sont sécrétées par les lymphocytes T, les lymphocytes NK et les cellules lymphoïdes innées de type 3 (17,18).

L'immunité adaptative, représentée par les lymphocytes B, présente de nombreuses anomalies tant dans l'activation que dans la prolifération cellulaire (19). Un sous type de cellule B, activatrice des lymphocytes mémoires, serait spécifique du syndrome de Gougerot Sjögren (20). Ainsi des anticorps anti-SSA (également appelés anti-Ro) et anti-SSB (également appelés anti-La) sont produits en excès. On retrouve deux types d'anticorps anti-SSA ciblant différents peptides cytoplasmiques dont l'anti-SSA-52kD qui est la forme la plus fréquemment retrouvé. L'autre type est l'anti-SSA-60kD (21).

C'est grâce aux modèles expérimentaux développés chez la souris que la compréhension de la physiopathologie du syndrome de Gougerot Sjögren est en

progrès. Il est probable qu'il existe une phase inflammatoire précoce incluant le rôle de l'IL-14 (22), et que par la suite, l'anticorps anti-SSA (SSA-52 kD) provoque un dysfonctionnement direct des glandes et de l'épithélium (23).

Au total, l'inflammation locale, l'infiltration des glandes et de l'épithélium, et le probable effet direct des auto-anticorps provoquent une altération de la fonction épithéliale. Ces événements se produisent dans les glandes exocrines, typiquement les glandes lacrymales et salivaires, mais peuvent également atteindre les glandes bronchiques (24) ce qui pourrait expliquer une partie de l'atteinte de l'appareil respiratoire au cours du syndrome de Gougerot Sjögren.

Syndrome de Gougerot Sjögren primitif : atteinte respiratoire.

L'atteinte pulmonaire dans le syndrome de Sjögren est une caractéristique fréquente de la maladie. L'atteinte pulmonaire est l'un des points clés de l'évaluation de l'activité de la maladie (score ESSDAI) (25).

Dans une étude spécifique au syndrome de Gougerot Sjögren primitif, 16% des patients présentaient une atteinte respiratoire (26). L'atteinte peut être parenchymateuse, pleurale, vasculaire pulmonaire, diaphragmatique ou des voies aériennes.

1- L'atteinte parenchymateuse peut se manifester sous la forme d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID). C'est la manifestation la plus connue et le principal sujet de recherche (9). Historiquement le syndrome de Gougerot Sjögren est associé à la pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP) mais c'est en fait la pneumopathie

interstitielle non spécifique qui semble être la présentation la plus fréquente (45% des PID) (26), ensuite viennent la pneumopathie interstitielle commune (16%), la pneumopathie interstitielle lymphoïde (15%) et la pneumonie organisée (7%). Il existe également d'autres atteintes parenchymateuses moins fréquentes mais néanmoins importantes telles que les lésions kystiques qui peuvent varier en taille de l'infra centimétrique jusqu'à 7cm de grand axe et apparaître indépendamment d'une LIP. On peut aussi retrouver des lésions d'amylose et des localisations lymphomateuses (26). Le dépistage et le diagnostic des atteintes interstitielles nécessitent une évaluation scannographique. Il semble y avoir une bonne corrélation anatomoradiologique (27).

2- L'atteinte pleurale est une atteinte peu fréquente, elle représente environ 5% des atteintes pulmonaires sur analyse de scanners thoraciques (26). Une atteinte pleurale doit faire redouter une atteinte lymphomateuse (28).

3- L'atteinte vasculaire pulmonaire est rare. Une hypertension artérielle pulmonaire, est une manifestation très rare mais dont la présence a une implication majeure en terme de mortalité (29). La maladie thromboembolique dont la fréquence est plus fréquente comme dans les autres maladies auto immunes (30).

4- L'atteinte diaphragmatique a été rapportée dans la littérature donnant un tableau radioclinique de « shrinking lung syndrome » dont le diagnostic reste très difficile (31).

5- L'atteinte des voies aériennes peut correspondre soit à une atteinte trachéo bronchique par sécheresse muqueuse ou défaut de fonctionnement ciliaire (32), soit à une atteintes des plus petites voies aériennes (dilatation des bronches ou bronchiolite) qui constitue le sujet de notre étude. Ces atteintes sont largement sous-

estimées (33,34) alors qu'elles ont un possible impact sur la qualité de vie, la prise en charge thérapeutique et la mortalité (35,36).

La bronchiolite est un terme général pour décrire une lésion inflammatoire affectant les bronchioles pouvant être associée à une fibrose. Les causes de bronchiolite les plus fréquentes sont le tabac et les maladies infectieuses (5). Il n'existe pas à ce jour de classification consensuelle des bronchiolites. Beaucoup de termes sont déroutants car ils correspondent à des descriptions syndromiques et des descriptions de lésions anatomopathologiques (3). Les différentes lésions histologiques comprennent: la bronchiolite cellulaire (caractérisée par une infiltration lymphocytaire et plasmocytaire quel que soit le facteur déclenchant), la bronchiolite folliculaire (la bronchiole est obstruée par la compression de follicules lymphocytaires localisés dans la paroi bronchiolaire), la bronchiolite oblitérante (caractérisée par la présence d'un polype inflammatoire dans les petites voies aériennes distales), la bronchiolite granulomateuse, la bronchiolite respiratoire liée au tabac, la bronchiolite constrictive (fibrose péribronchiolaire rétrécissant la lumière bronchiolaire et souvent associée à une dilatation kystique sous la sténose) (3,5). Dans le syndrome de Gougerot Sjögren primitif, les bronchiolites folliculaires et constrictives sont les formes histologiques les plus courantes. Leur diagnostic est généralement retardé en particulier dans la bronchiolite constrictive (37).

La dilatation des bronches correspond à un remodelage et un élargissement permanent des voies respiratoires. Comme dans le cadre de la bronchiolite, il existe de nombreuses causes qu'elles soient génétiques ou acquises (38). Dans le syndrome de Gougerot Sjögren primitif, les dilatations de bronches sont le plus souvent secondaires dues à une inflammation chronique qui aboutit à un remodelage des voies respiratoires (39). Les études sur les dilatations de bronches sont

principalement des études radiologiques. Leur fréquence est difficile à préciser, variant de 7 à 54% selon les études (40,41).

L'atteinte des petites voies aériennes est définie par l'association de symptômes cliniques et des tests diagnostiques pulmonaires altérés (épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) et / ou scanner thoracique haute résolution) (2,3). Les manifestations cliniques sont pauvres et non spécifiques (toux, dyspnée, expectoration) conduisant à un diagnostic et des soins souvent tardifs. Même les patients asymptomatiques sans anomalie radiographique peuvent avoir une infiltration lymphocytaire dans la sous-muqueuse bronchique et bronchiolaire, ce qui rend le dépistage ou le diagnostic difficile à réaliser (26,42). Les symptômes respiratoires peuvent parfois apparaître de 0 à 35 ans après le diagnostic de bronchiolite dans une connectivite (43).

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) peuvent aider au diagnostic mais sont généralement normales. Un trouble ventilatoire obstructif peut exister mais nécessite au moins 75% d'obstruction bronchiolaire avant d'être objectivé à la spirométrie (44). Le trouble ventilatoire obstructif est généralement minime avec une diminution du VEMS dans 11 à 14% des cas (45) mais semble être plus sévère lors des bronchiolites constrictives (46). Dans certaines situations, la diminution du VEMS peut être absente et précédée d'anomalies du DEM 25%, du DEM 50% et du DEMM 25-75 (47). Ce dernier est diminué de 22 à 87% des cas dans le syndrome de Gougerot Sjögren primitif (24,48). Dans les cas les plus graves, lorsque l'obstruction des bronchioles est presque complète, un trouble ventilatoire restrictif ou un trouble ventilatoire mixte peut exister (47). L'hyperréactivité bronchique évaluée par un test à la métacholine est fréquente dans le syndrome de Gougerot Sjögren primitif (42-60%) et est associée à une diminution DEM 50% (5,49,50).

L'imagerie thoracique reste le point clé du diagnostic des anomalies des voies respiratoires. La radiographie thoracique est maintenant très largement remplacée par la tomodensitométrie. Lorsque la radiographie est anormale, on retrouve des signes non spécifiques tels qu'une distension thoracique, des micronodules et des bronchectasies (51). L'imagerie tomodensitométrique en haute-résolution et en coupes fines (HRCT) est indispensable à l'analyse des pathologies interstitielles et des anomalies des voies respiratoires (2). Pour les atteintes des voies respiratoires, elle met en évidence des signes directs (tels que les micronodules, l'épaississement de la paroi bronchique, les bronchectasies) ou des signes indirects (tels qu'un aspect en mosaïque, une distension thoracique ou un piégeage aérique lors d'acquisitions en expiration) (52). Lorsque les scanners sont basés sur une suspicion clinique d'atteinte pulmonaire, les anomalies sont plus fréquemment retrouvées (53). Un algorithme diagnostique a été proposé pour éviter toute procédure invasive dans le bilan diagnostique d'une bronchiolite et ce d'autant plus que la qualité du scanner haute résolution s'est nettement améliorée (2). Cet algorithme est basé sur l'analyse des lésions élémentaires, l'aspect d'arbre en bourgeon y est central. Sa présence et le caractère diffus ou localisé des lésions peuvent ainsi orienter vers une cause infectieuse, une cause génétique et plus rarement vers des formes de bronchiolite folliculaire associée aux connectivites. En l'absence d'aspect d'arbre en bourgeon et de tabagisme, l'algorithme se base sur la présence d'un aspect en mosaïque orientant le diagnostic vers une bronchiolite constrictive. En revanche, cet algorithme ne réussit pas à couvrir l'ensemble des étiologies des bronchiolites. (Figure 3)

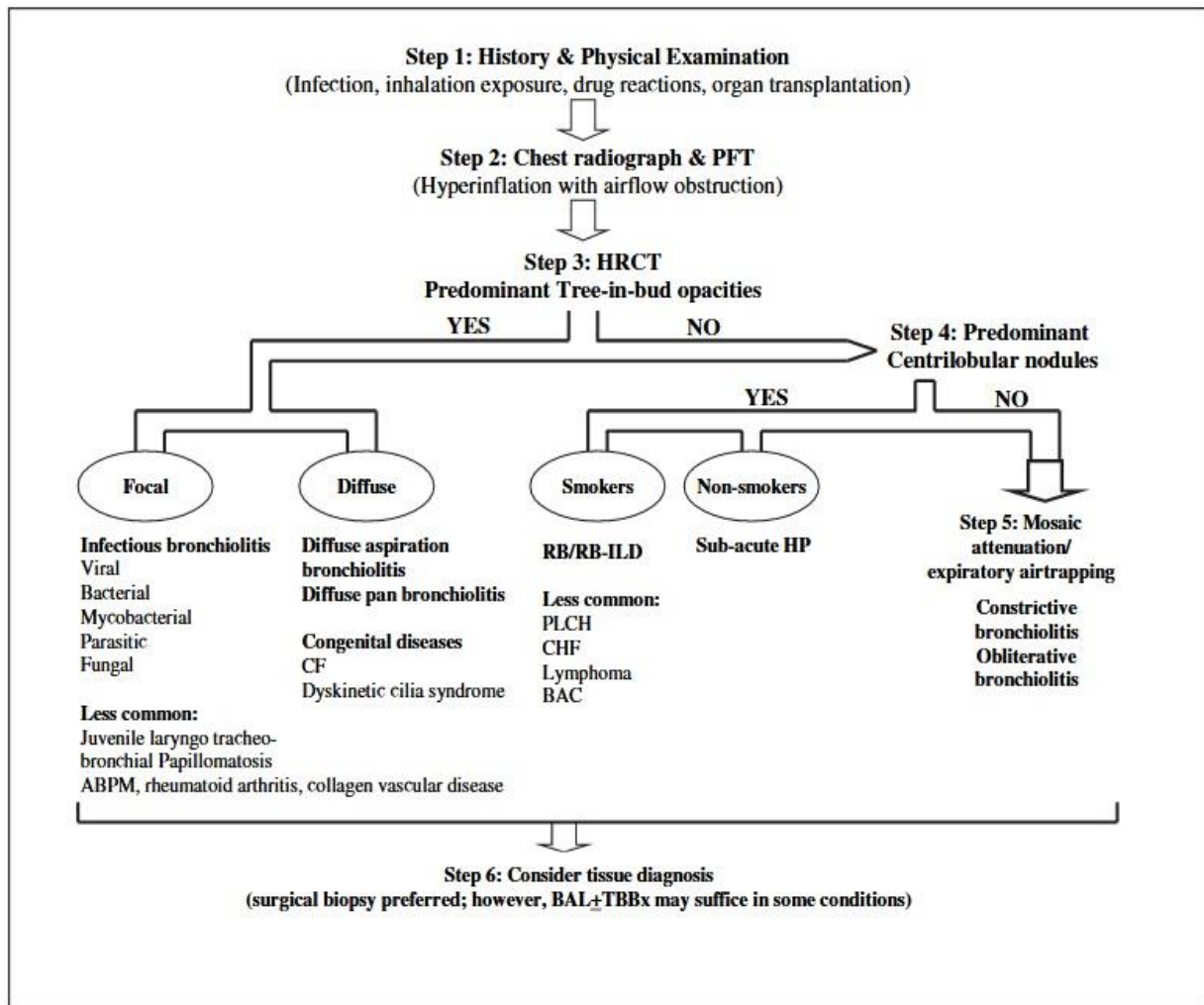


Figure 3 : Algorithme diagnostic devant une suspicion de bronchiolite selon Devakonda et al.(2)

La sensibilité du scanner est cependant insuffisante. Ainsi, King et al ont décrit une série de 37 cas de bronchiolite prouvée histologiquement, dans laquelle seulement douze patients (32%) présentaient des signes scannographiques de bronchiolite (54).

Objectifs

Notre travail a pour objectif d'évaluer les caractéristiques cliniques, les épreuves fonctionnelles respiratoires et la présentation radiologique des patients atteints d'un syndrome de Gougerot Sjögren primitif avec une atteinte prédominante des petites voies aériennes. Ce travail a été réalisé sur la base de données des patients du centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares de l'adulte de l'hôpital Bichat à Paris.

Dans un second temps notre objectif est d'évaluer la prise en charge thérapeutique puis l'évolution de ces patients en termes de survie et de réponse au traitement.

***Deuxième partie :
Matériel et méthode,
Résultats.***

MATERIEL ET METHODE

Modèle de l'étude.

Nous avons analysé rétrospectivement tous les dossiers de patients atteints d'un syndrome de Gougerot Sjögren avec une atteinte pulmonaire. C'est une étude monocentrique conduite à l'hôpital Bichat, Paris, en France. Nous avons étudié un registre basé sur la période (2005-2018) regroupant 172 dossiers de syndrome de Sjögren avec atteinte pulmonaire.

Critères d'inclusion et d'exclusion.

Les critères d'inclusion étaient: 1) un diagnostic de Gougerot Sjögren primitif confirmé selon les critères diagnostics ACR/EULAR 2016 (10) et 2) une atteinte des petites voies aériennes confirmée par un trouble ventilatoire obstructif soit un rapport VEMS/CVF < 70% aux EFR, une atteinte scannographique évocatrice de cette atteinte ou des lésions histologiques compatibles.

Nous avons exclu les patients présentant une autre connectivite définie, une granulomatose, ou ayant une autre cause de maladie bronchiolaire (causes génétiques, aspergillose broncho-pulmonaire, tuberculose pulmonaire, etc...).

Recueil de données.

Pour chaque patient, nous avons récupéré les informations concernant les antécédents médicaux, la présentation clinique, les examens biologiques, les épreuves fonctionnelles respiratoires, le lavage broncho-alvéolaire, la biopsie tissulaire, les traitements utilisés. Les données de suivi sur le plan fonctionnel respiratoire et l'imagerie étaient également collectées. Une amélioration de 10% du VEMS était considérée comme significative. L'analyse de l'imagerie a été réalisée en double lecture par le Dr Marie Pierre DEBRAY (radiologue expert en pathologie thoracique) et par Arnaud MAURAC (pneumologue). L'aspect en mosaïque a été évalué à la fois sur des images natives et des images reconstruites en MinIP soit une reconstruction qui permet la détection des structures de faibles densités dans un volume donné. L'extension de l'aspect en mosaïque était évaluée de façon semi quantitative. Le piégeage aérique a été évalué si une image en expiration était disponible, de même que pour l'extension et la topographie lésionnelle. Les dilatations des bronches et leur type ont été décrits. Les lésions micronodulaires, leur topographie et leur profusion ont été évaluées. Nous avons recherché des lésions associées telles que des lésions trachéales, kystiques et interstitielles. Lorsque les données étaient disponibles, nous avons recherché des modifications significatives sous traitement.

Les biopsies tissulaires ont été analysées par le Dr Aurélie CAZES (anatomopathologiste expert en pathologie thoracique) à la recherche de lésions bronchiolaires spécifiques et / ou de toute autre anomalie pouvant entrer dans le cadre du syndrome de Gougerot Sjögren primitif telle qu'une anomalie interstitielle ou des lésions kystiques.

Analyse statistique.

Les données continues sont présentées sous forme de moyenne avec pour intervalle les valeurs minimales et maximales. Les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques, anatomopathologiques et radiologiques sont présentées en pourcentage.

Les valeurs des tests fonctionnels pulmonaires sont présentées sous forme de variation annuelle du VEMS (variation du VEMS entre deux mesures divisées par la période entre ces mesures), l'analyse mixte n'ayant pas été réalisée en raison de variations intra-individuelles importantes. L'efficacité des traitements a été comparée entre les patients traités et non traités avec un test non paramétrique de Wilcoxon.

RESULTATS

A- Présentation générale du syndrome de Gougerot Sjögren.

1- Données démographiques et cliniques.

Nous avons identifié 25 patients atteints d'un syndrome de Gougerot Sjögren primitif.

L'âge moyen était de 62 ans (de 32 à 85 ans). Six des 25 patients avaient moins de 50 ans et six avaient plus de 70 ans. Les patients étaient principalement des femmes (92%), ils étaient non-fumeurs (76%) ou avaient cessé de fumer (24%). Peu avaient été exposés à des substances toxiques inhalées (exposition professionnelle comme l'isocyanate, l'amiante).

Les symptômes du syndrome de Gougerot Sjögren au diagnostic étaient non spécifiques chez 36% des patients (perte de poids, l'asthénie et fièvre). Les autres symptômes étaient dominés par la xérostomie (80%) et confirmé par un flux salivaire spontané réduit chez 61% (données pour 18 patients). Le test de Schirmer était positif dans 68% et la coloration au vert de Lissamine positive dans 43%. Les signes extra-glandulaires et extra-thoraciques comprenaient des signes d'arthrite (36%), un reflux gastro-œsophagien (28%), une dyspepsie (12%), une neuropathie sensitive (8%) et une sécheresse cutanée (20%), une atteinte sinusienne (35%), un syndrome de Raynaud (18%).

Les données sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 – Présentation du syndrome de Gougerot Sjögren au diagnostic.

	Moyenne / Pourcentage	Min-Max
Age au diagnostic (années)	62	32 - 85
Sexe		
- Féminin	92%	
- Masculin	8%	
Statut tabagique		
- Jamais	76%	
- Anciennement fumeur	24%	
- Actif	0%	
Exposition à des toxiques inhalés	20%	
Antécédents médicaux		
- respiratoires	36%	
- cardiovasculaires	48%	
- autres	56%	
- Antécédents familiaux de connectivite	12%	
Symptômes généraux		
- Asthénie	16%	
- Perte de poids	28%	
- Fièvre	4%	
Symptômes ORL et ophtalmologiques		
- Sécheresse orculo-buccale	80%	
- Flux salivaire ≤ 0.1 mL/min (n=18)	61%	
- Test de Schirmer (n=22)	68%	
- Coloration au vert de lissamine (n=21)	43%	
- Sinusite	35%	
Symptômes rhumatologiques		
- Arthrite	36%	
Symptômes neurologiques		
- Neuropathie sensitive	8%	
Symptômes gastro-intestinaux		
- Reflux gastro-œsophagien	28%	
- Dyspepsie	12%	
Symptômes cutanés		
- Sécheresse cutanée	20%	
- Syndrome de Raynaud	18%	

2- Données biologiques.

L'analyse biologique au moment du diagnostic a révélé une cytopénie chez 36% des patients. Il existait soit une anémie légère (valeur médiane de 11,05 g/dl) soit une lymphopénie (valeur médiane de 500/mm³).

L'électrophorèse des protéines plasmatiques montrait une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 46% (valeur médiane: 15,3 g/L - valeur normale entre 5 et 12 g/L; données disponibles pour 23 patients). Chez un patient on observait une IgG lambda monoclonale. Il n'y avait pas d'anomalie sur les examens urinaires.

Les données concernant l'auto-immunité ont révélé un facteur antinucléaire significatif (titre > 1/80^e) pour tous les patients. Une évaluation spécifique révélait des anticorps anti-SSA positifs (71%) dont 59% de SSA-52 kD spécifiques et 59% de SSA-60 kD spécifiques. Les SSA-52 kD et SSA-60 kD étaient tous les deux positifs chez 27% des patients (analyse réalisée chez 22 patients sur 25). Les anticorps anti-SSB étaient positifs dans 28% des cas, les anti-CCP dans 16% (valeur médiane de 325 UI), le facteur rhumatoïde dans 24% (valeur médiane de 33UI) et les ANCA dans 8%, les données sur leur spécificité n'étaient pas disponibles. L'analyse d'autres anticorps a révélé des anticorps anti-thyroglobuline, anti-RNP et anti-muscle lisse pour 1 patient (4%), des anticorps anti-TPO et anti-transglutaminases pour deux patients (8%), des anticorps anti- cellules pariétales gastriques pour trois patients (12%). La recherche de cryoglobuline et le dosage du complément étaient normaux (chez onze patients et treize patients respectivement).

Les sérologies VIH, VHB et VHC était négatives (données pour quatorze patients).

Les données biologiques sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 – Données biologiques au diagnostic.

Résultats biologiques	Pourcentage	Médiane [écart-type]
Cytopénie	36%	
- Anémie (g/dl) (n=6)		11.05 [0.4]
- Lymphopénie (/mm ³) (n=3)		500 [353]
Elévation de la CRP	20%	15
Electrophorèse des protéines plasmatiques	0 %	
- Polyclonalité	46%	
- Sous classes des gammaglobulines (g/L) (n=23)		15.3 [6.2]
• IgG (n=9)		11.4 [7.7]
• IgA (n=9)		2.95 [2.3]
• IgM (n=9)		0.83 [0.3]
Immunofixation plasmatique anormale (n=13)	8%	
Electrophorèse des protéines urinaires anormale (n=6)	0%	
Immunofixation urinaire anormale (n=5)	0%	
TSH anormale	4%	
Auto-immunité		
- Facteurs antinucléaires		
• ≥ 1/80	100%	
• ≥ 1/160	72%	
• ≥ 1/320	64%	
• ≥ 1/1280	40%	
- Anti-SSA	71%	
• 52kD (n=22)	59%	
• 60kD (n=22)	59%	
• 52kD et 60kD (n=22)	27%	
- Anti-SSB	28%	
- Anti-CCP	16%	325 [138]
- Facteur rhumatoïde	24%	33 [148]
- ANCA	8%	
- Autres		
• Anti-Scl, Anti-Centromère	0%	
• Anti-TPO	8%	
• Anti-thyroglobuline	4%	
• Anti-transglutaminase	8%	
• Anti-cellules pariétales gastriques	12%	
• Anti-mitochondrie	8%	
• Anti-muscle lisse	4%	
• Anti-RNP	4%	
Dosage du complément (n=13)		
- C3 anormal	0%	
- C4 anormal	0%	
- CH50 anormal	0%	
Cryoglobulinémie (n=11)	0%	
Sérologies VHB, VHC et VIH positives (n=15)	0%	

3- Données anatomopathologiques.

Les biopsies des glandes salivaires accessoires ont été réalisées chez 24 patients. Elles ont révélé, selon la classification de Chisholm, 4% de stade 1, 8% de stade 2, 55% de stade 3, 33 % de stade 4.

Les données anatomopathologiques sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 – Données anatomopathologiques.

Type de prélèvement	Moyenne / Pourcentage
- Biopsie des glandes salivaires accessoires (classification de Chisholm) (n=24) <ul style="list-style-type: none">• Chisholm stade 0• Chisholm stade 1• Chisholm stade 2• Chisholm stade 3• Chisholm stade 4	0% 4% 8% 55% 33%

4- Données thérapeutiques initiales.

Lors de la première évaluation à la recherche d'une atteinte des voies aériennes, le traitement comprenait : un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur dans 24% des cas (corticothérapie systémique 16%, hydroxychloroquine 8%, azathioprine 4%) et dans 32% des cas un traitement par inhibiteur de la pompe à proton. Il n'y avait pas de molécule associée aux bronchiolites iatrogènes.

Les données thérapeutiques sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 – Données thérapeutiques au moment du diagnostic.

Type de prélèvement	Moyenne / Pourcentage
Traitement en cours	
- Azathioprine	4%
- Corticothérapie orale	16%
- Hydroxychloroquine	8%
- Inhibiteur de la pompe à proton	32%
- Toxique bronchiolaire	0%

5- Critères diagnostiques.

Selon les critères de classification 2012, nous avons retrouvé des anticorps anti-SSA ou anti-SSB qui étaient positifs dans 75% des cas, des facteurs antinucléaires $\geq 1/320$ et un facteur rhumatoïde positif dans 29,1%. Le score de coloration oculaire était ≥ 3 chez 75%. Les biopsies des glandes salivaires accessoires révélaient un stade 3 ou 4 selon la classification de Chisholm chez 87,5% des patients. Chaque patient remplissait les critères diagnostiques.

Les résultats sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 – Critères diagnostiques selon la classification 2012.

Critères diagnostiques 2012	Pourcentage
- Anticorps anti-SSA or anti-SSB positifs	75%
Ou	
- Facteurs antinucléaires $\geq 1/320$ + Facteur rhumatoïde positif	29.1%
- Score de coloration oculaire ≥ 3	75%
- Stade 3 or 4 selon la classification de Chisholm	87.5%
Au moins 2 des 3 items ci-dessus positifs	100%

Selon les critères de classification 2016, nous avons retrouvé des anticorps anti-SSA positifs dans 75% des cas, les biopsies des glandes salivaires accessoires révélaient un stade 3 ou 4 selon Chisholm chez 87,5% des patients. Le score de coloration oculaire ≥ 5 et/ou le test de Schirmer ≤ 5 mm/5 min et/ou un débit salivaire non stimulé $\leq 0,1$ ml / min étaient positifs dans 80% des cas. Chaque patient répondait aux critères 2016 de diagnostics.

Les résultats sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 – Critères diagnostiques selon la classification 2016.

Critères diagnostiques 2016	Pourcentage
- Anticorps anti-SSA positifs - (3points)	75%
- Stade 3 or 4 selon la classification de Chisholm - (3points)	87.5%
- Score de coloration oculaire ≥ 5 (ou un score de van Bijsterveld ≥ 4), un test de Schirmer ≤ 5 mm/5min, et/ou un débit salivaire non stimulé ≤ 0.1 ml/min – (1point)	80%
Score ≥ 4 points	100%

B- Présentation respiratoire du syndrome de Gougerot Sjögren.

1- Données cliniques.

L'intervalle de temps entre le diagnostic initial de syndrome de Gougerot Sjögren et la mise en évidence secondaire d'une atteinte des voies aériennes était généralement retardé (moyenne 48 mois) sauf chez cinq patients ayant eu un diagnostic concomitant.

Tous les patients présentaient des symptômes respiratoires à savoir une dyspnée (72%), une toux (56%), des expectorations (40%), des crépitations (28%) ou des

sibilants (8%). L'ancienneté des symptômes n'a pas pu être déterminée. La dyspnée était modérée dans la plupart des cas (61% de dyspnée de stade 2 selon l'échelle mMRC) et sévère à très sévère dans 17% et 5%. Il n'y avait pas d'hippocratisme digital, pas de manifestation cardiovasculaire associée.

L'analyse microbiologique des expectorations était positive chez deux patients (*Pseudomonas aeruginosa* et *staphylococcus aureus* meti-S) et ne retrouvait jamais d'*aspergillus*.

Les données cliniques respiratoires au diagnostic sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7 - Données cliniques respiratoires au diagnostic.

Manifestations cliniques	Moyenne / Pourcentage	Min-Max	Note
Intervalle de temps entre les diagnostics de Gougerot Sjögren et de l'atteinte des voies aériennes (mois) (n=23)	48	0 - 150	
Respiratoires * Dyspnée (mMRC) - stade 1 - stade 2 - stade 3 - stade 4 * Toux * Expectorations * Crépitants * Sibilants * Hippocratisme digital	72% 17% 61% 17% 5% 56% 40% 28% 8% 0%		
Bilan aspergillaire positif (n=14) Expectorations (n=15)	0% 8%		(<i>P. aeruginosa</i> ; Staph. Aureus)

2- Epreuves fonctionnelles respiratoires.

Le VEMS (volume expiratoire maximal en une seconde) et la CVF (capacité vitale forcée moyenne) de la population étudiée étaient normaux (84% et 91% de la valeur prédite, respectivement) mais il existait une grande hétérogénéité entre les individus (intervalle : 36 à 144% pour le VEMS, et 43 à 157% pour la CVF). L'analyse du VEMS a révélé trois sous-groupes : un VEMS normal > 80% (quatorze patients), un VEMS modérément altéré de 80 à 50% (six patients) et un VEMS sévèrement abaissé < 50% (cinq patients). Les EFR montraient un trouble ventilatoire obstructif chez huit patients (VEMS moyen à 55%, 35 - 105%).

Le débit expiratoire maximal médian 25-75 (DEMM 25-75) était disponible pour vingt-trois patients. Il était diminué dans 91% des cas (vingt-et-un des vingt-trois patients) avec une valeur moyenne de 49% (intervalle de 15 à 97%). Cette diminution était retrouvée chez dix des quinze patients (66%) ayant une EFR sans trouble ventilatoire significatif.

Un trouble ventilatoire restrictif a été retrouvé chez deux patients dont un présentait une atteinte des voies aériennes isolée. L'analyse de l'ensemble des volumes pulmonaires ne révélait pas d'anomalie ni de la capacité pulmonaire totale moyenne (CPT) de 89% (intervalle de 70 à 149%) ni du volume résiduel moyen (VR) de 113% (intervalle de 66 à 160%). En revanche, le rapport VR/CPT moyen était anormalement élevé à 48% (intervalle de 30 à 65%).

L'évaluation de la capacité de diffusion du poumon par la mesure de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) montrait une diminution de DLCO avec une valeur moyenne de 61% de la valeur prédite avec une large distribution de 37 à 97%.

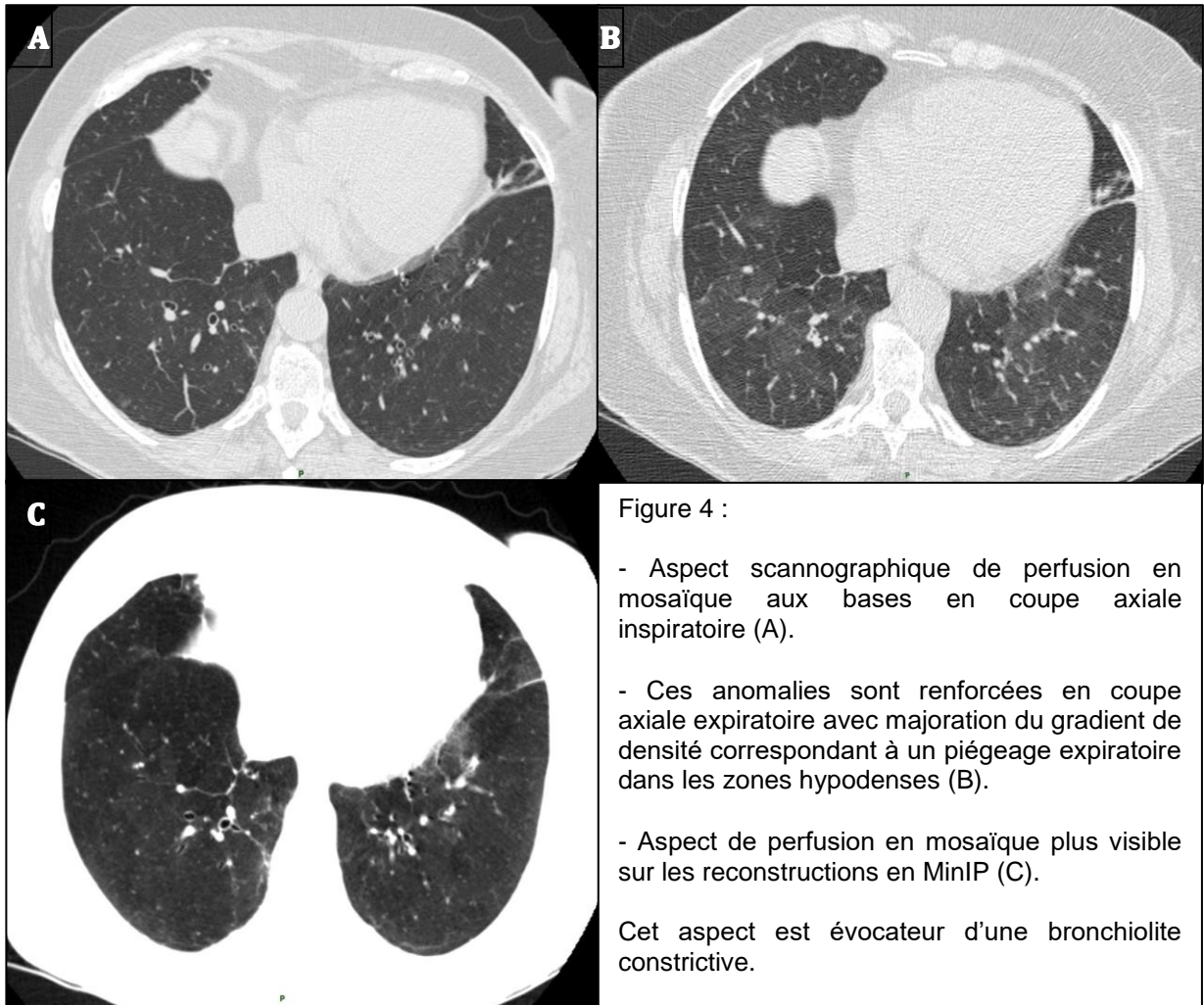
Les résultats sont résumés dans le tableau 8.

Tableau 8 – Epreuves fonctionnelles respiratoires au diagnostic.

Epreuves fonctionnelles respiratoires	Pourcentage de la valeur théorique (min – max)
- Absence de trouble ventilatoire - Trouble ventilatoire obstructif - Trouble ventilatoire restrictif	60% 32% 8%
- VEMS moyen - CVF moyenne - DEMM 25-75% moyen	84% (36 – 144) 91% (43 – 157) 49% (15 – 97)
- CPT moyenne - VR moyen - VR/CPT moyen	89% (70-149) 113% (66 – 160) 48% (30-65)
- DLCO	61% (37-97)

3- Données radiologiques.

Les scanners thoraciques étaient disponibles pour l'analyse chez vingt-deux patients. L'analyse des lésions élémentaires révélait un aspect de perfusion en mosaïque sur les images natives dans 55% des cas, la présence de cet aspect était renforcée par la reconstruction en MinIP avec un aspect compatible dans 86% des cas. Cet aspect était peu étendu avec moins de 25% de tout le parenchyme atteint. Le piégeage de l'air en expiration était récurrent (88%) lorsque les données étaient disponibles (neuf des vingt-deux patients) - (Figure 4). Il n'y avait pas de localisation prédominante du piégeage en terme lobulaire, segmentaire ou supra-segmentaire.



Les dilatations des bronches étaient fréquentes (67%), elles étaient cylindriques chez 77% des patients, associées à un épaissement de la paroi bronchique à 44% et à un type variqueux dans 33%. Il n'y avait aucune dilatation de type kystique (Figure 5). Le piégeage aérique expiratoire était associé aux zones avec dilatations des bronches dans 42% des cas, mais prédominait dans les zones sans dilatations des bronches (81%).

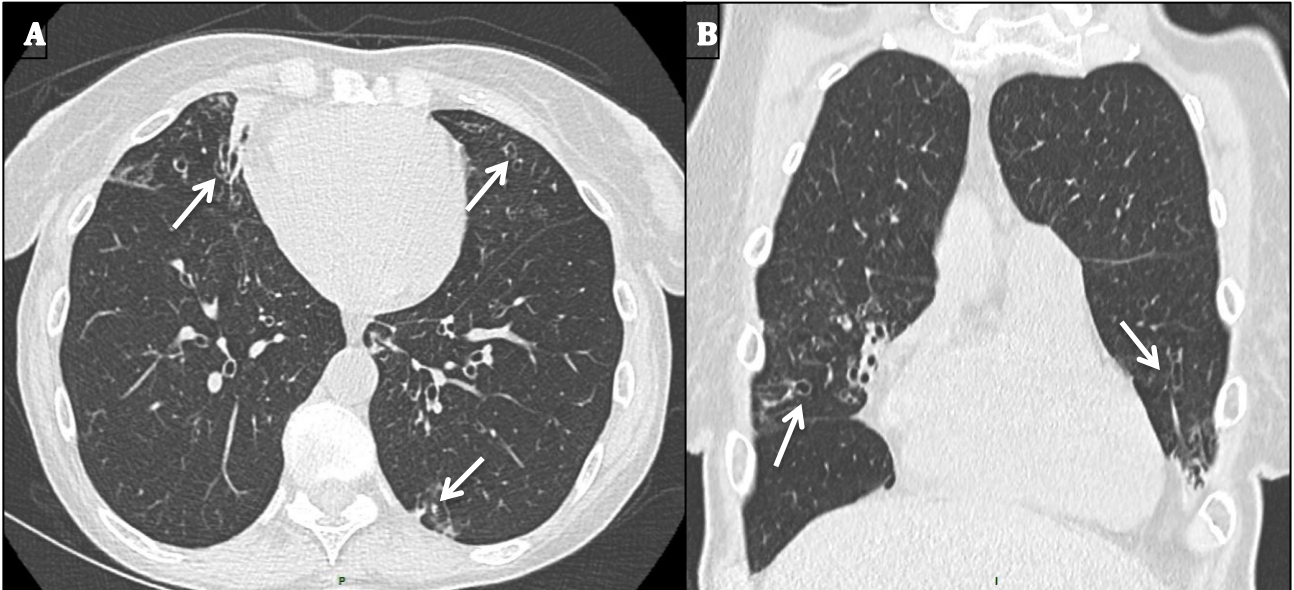


Figure 5 :

- Aspect scannographique, en coupe axiale, de dilatation des bronches cylindriques bilatérales (flèches), situées dans le lobe moyen, le lobe inférieur droit, le lobe inférieur gauche et la lingula (A).
- Aspect de ces mêmes dilatations des bronches (flèches) en coupe frontale (B).

Les opacités micronodulaires étaient présentes chez un tiers de nos patients présentant une profusion légère (71%). Leur topographie était centrolobulaire dans 86% des cas avec un aspect d'arbre en bourgeon chez 71% des patients (Figure 6).

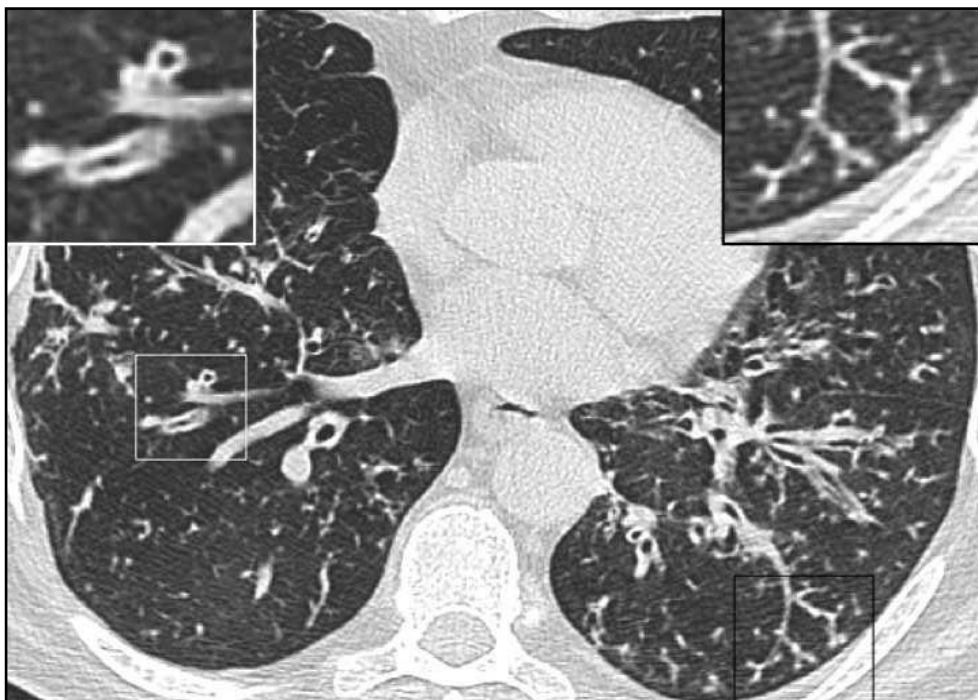


Figure 6: Aspect d'arbre en bourgeon (insert noir) associé à un épaississement de la paroi des bronches proximales (insert blanc). Cet aspect est plutôt évocateur d'une bronchiolite folliculaire.

Des lésions telles que des kystes, des anomalies pulmonaires interstitielles étaient associées dans 30% des cas. Il n'existait pas d'anomalie trachéobronchique proximale.

Les résultats sont résumés dans le tableau 9.

Tableau 9 – Données d'imagerie au diagnostic.

Scanner thoracique (n=22)	Pourcentage
- Aspect de perfusion en mosaïque (coupes natives)	55%
- Aspect de perfusion en mosaïque en MinIP	86%
- Perfusion en mosaïque	27%
- Etendue du verre dépoli	
• < 25%	70%
• 25 – 50%	30%
• > 50%	0%
- Coupes expiratoires	36%
• Piégeage aérique en expiration	88%
• Localisation du piégeage	
* Lobulaire	20%
* Segmentaire	45%
* Supra segmentaire	35%
- Dilatation des bronches	67%
• Epaissement pariétal bronchique	44%
• Cylindrique	77%
• Variqueuse	33%
• Kystique	0%
- Association piégeage expiratoire – dilatation des bronches	42%
- Piégeage expiratoire hors des zones de dilatation des bronches	81%
- Micronodules	
• Léger	33%
• Modérés	71%
- Topographie des micronodules	29%
• Centrolobulaire	86%
• Arbre en bourgeon	71%
- Anomalies trachéo-bronchiques proximales	0%
- Kystes	30%
- Anomalie interstitielle	30%

4- Données anatomo-pathologiques.

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) a été réalisé chez treize patients. Chez les dix patients présentant une hypercellularité, le nombre total de cellules moyen/ml était modérément élevé à 283.000 cellules/ml (valeur médiane 235.000 cellules/ml, écart type de 179.000 cellules/ml). Le pourcentage de lymphocytes était élevé à 25%, le pourcentage de macrophages était à 70% et le pourcentage de polynucléaires neutrophiles à 5%. Il existait moins de 1% d'autres cellules (mastocytes, polynucléaires éosinophiles) mais pas d'autres éléments tels que les sidérophages ou des particules minérales. Chez trois patients, le LBA était paucicellulaire avec une formule cellulaire normale.

Des biopsies transbronchiques (BTB) avaient été réalisées chez trois patients. Elles révélaient dans tous les cas des lésions de bronchiolite cellulaire chronique. Dans un cas il était retrouvé des lésions de bronchiolectasie chez une patiente présentant une diminution isolée du DEMM25-75 aux EFR et des lésions scannographiques de dilatations des bronches avec un aspect de perfusion en mosaïque sans piégeage expiratoire. Dans un autre cas un infiltrat lymphocytaire péri-bronchique et interstitiel compatible avec une pneumopathie interstitielle lymphoïde était retrouvé chez une patiente présentant une diminution isolée de la DLCO aux EFR et des lésions scannographiques de dilatations des bronches, du verre dépoli, des réticulations et un aspect de perfusion en mosaïque sans piégeage expiratoire.

Une biopsie chirurgicale a été réalisée chez une patiente qui présentait un trouble ventilatoire restrictif aux EFR avec un aspect scannographique de pneumopathie interstitielle diffuse. La biopsie révélait à la fois des bronchiolectasies,

une bronchiolite cellulaire chronique, une fibrose centrolobulaire et quelques lésions en rayon de miel.

Les résultats d'anatomopathologie sont résumés Tableau 10.

Tableau 10 – Résultats d'anatomopathologie.

Type de prélèvement	Moyenne / Pourcentage	Mediane [écart-type]
- Lavage broncho-alvéolaire (n=10)		
• Nombre de cellules totales (/ml)		235.000 [179.000]
• Lymphocytes	25%	
• Macrophages	70%	
• Neutrophiles	5%	
• Autres cellules	< 1%	
- Biopsie transbronchique (n=3)		
• Lésions bronchiolaires	100%	
* Bronchiolite cellulaire chronique	100%	
* Bronchiolectasie	33%	
* Infiltration lymphocytaire	33%	
• Pneumopathie interstitielle lymphoïde	66%	
• Pneumonie organisée	33%	
• Autres lésions	0%	
- Biopsie pulmonaire chirurgicale (n=1)		
• Lésion bronchiolaire - bronchiectasie	100%	
• Fibrose	100%	
• Autres lésions	0%	

C- Prise en charge thérapeutique.

La prise en charge thérapeutique dans les suites du diagnostic de l'atteinte des petites voies aériennes a comporté l'introduction de macrolides pour six patients dont les symptômes étaient dominés par la toux et les expectorations.

La corticothérapie inhalée à fortes doses (1000µg/jour d'équivalent béclométhasone) a été introduite dans dix cas, en association à un beta-2-mimétique de longue durée d'action dans cinq cas.

Concernant la corticothérapie orale, en plus des quatre patients déjà sous traitement au diagnostic de l'atteinte respiratoire, une corticothérapie systémique a été introduite chez huit patients.

Un traitement immunosuppresseur a été introduit chez sept patients. Les molécules utilisées étaient : le rituximab (sept patients), le cyclophosphamide (trois patients), l'azathioprine (trois patients), le mycophénolate mofetil (un patient), le méthotrexate (un patient). Ces molécules n'étaient pas utilisées simultanément. L'indication de ces traitements était systématiquement basée sur la sévérité des EFR.

D- Evolution de l'atteinte respiratoire.

Le suivi moyen des patients était de 5,9 années (intervalle de 1 à 12 ans).

1- Survie et évènements intercurrents.

L'évolution des patients a été marquée par une hospitalisation chez cinq patients dans un service de soins conventionnels. Il n'y a jamais eu de recours à des soins intensifs ou de réanimation.

La surveillance a retrouvé au moins une exacerbation d'origine infectieuse avec nécessité d'une antibiothérapie chez dix patients dont huit présentaient un tableau scannographique de dilatation des bronches. Il n'y avait aucun lymphome détecté dans la surveillance de la population au cours du suivi.

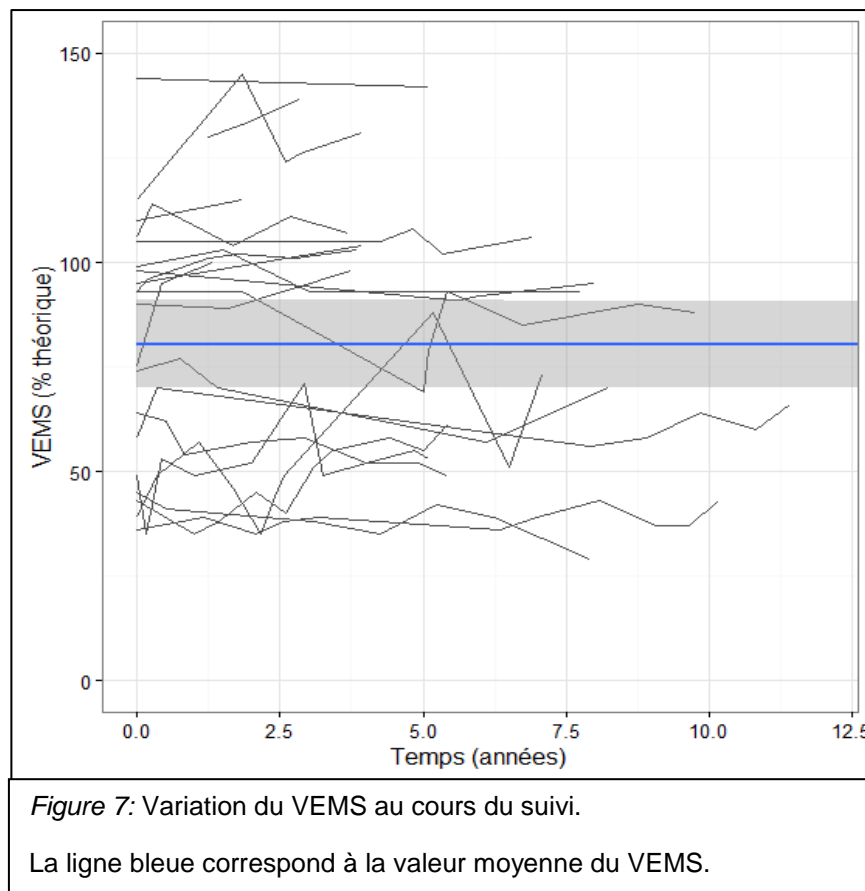
Un patient a évolué vers l'insuffisance respiratoire chronique malgré un traitement immunosuppresseur lourd. Ce patient présentait un trouble ventilatoire obstructif sévère avec un épaississement pariétal bronchique et quelques lésions kystiques au scanner.

Aucun recours à la transplantation pulmonaire n'a été nécessaire et aucun décès n'a été noté lors de la période de suivi.

2- Suivi des EFR.

Le suivi des épreuves fonctionnelles respiratoires était disponible pour vingt et un patients. Au total, le VEMS (n = 21) était stable chez treize patients (62%), améliorées chez quatre patients (19%) et dégradées chez quatre patients (19%). (Figure 7).

La modélisation du VEMS a montré deux tendances avec des valeurs élevées et des valeurs basses. Certains patients présentaient des variations individuelles élevées.



Sous traitement, il n'existait pas de différence statistiquement significative en termes de déclin annuel du VEMS quel que soit le traitement reçu en comparaison avec les patients non traités par la molécule étudiée.

Les résultats sont résumés dans tableau 11 et Figure 8.

Tableau 11 – Variation annuelle du VEMS en fonction du traitement

Traitements (nombre de patients traités)	Variation annuelle VEMS chez les patients traités (% de la valeur théorique) médiane (étendue)	Variation annuelle VEMS chez les patients non traités (% de la valeur théorique) médiane (étendue)	p
Corticothérapie systémique (n=12)	0.43 (-2 ; 36)	0.14 (-0.77 ; 18.79)	0.68
Immunosuppresseurs (n = 7)	1.66 (-1 ; 16)	0.7 (-2 ; 18.79)	0.85
Macrolides (n = 6)	0 (-2 ; 2.56)	2.2 (-2.16 ; 18.79)	0.36
Corticothérapie inhalée (n = 10)	0.69 (-2 ; 18.79)	0.14 (-2.16 ; 16.92)	0.85
Traitement sécrétagogue (n = 7)	0.7 (-0.39 ; 4.79)	1.41 (-2.16 ; 18.79)	0.56

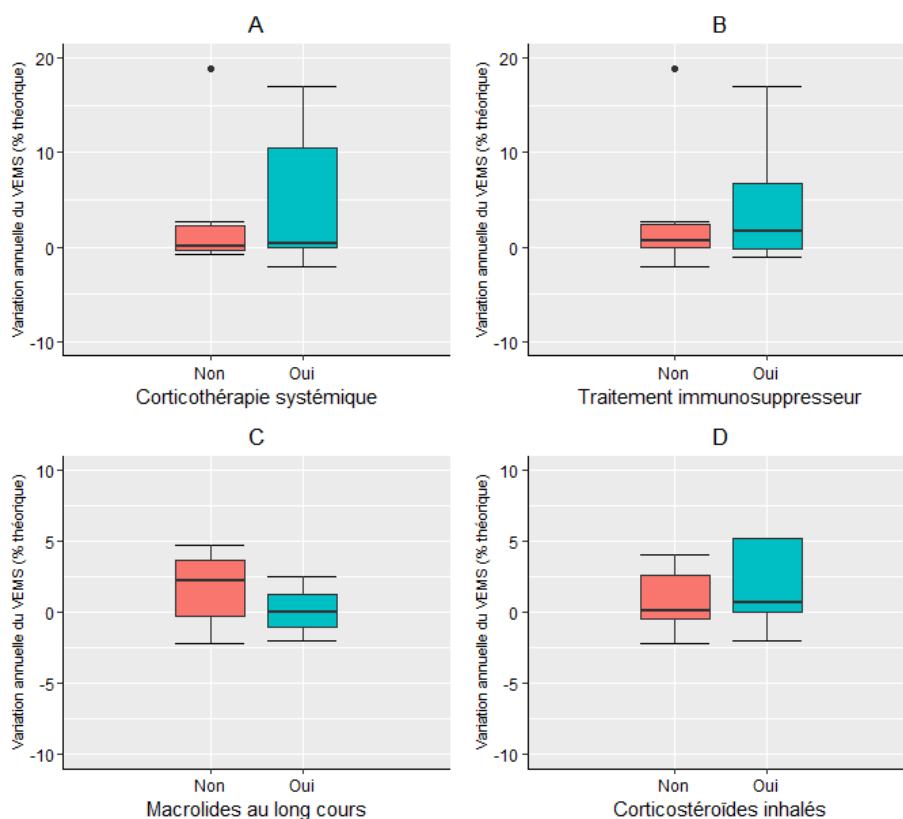


Figure 8 : Variation annuelle du VEMS en fonction du type de traitement.
 A) Comparaison des patients traités ou non traités par corticoïdes oraux.
 B) Comparaison des patients traités ou non traités par immunosuppresseurs.
 C) Comparaison des patients traités ou non traités par macrolides.
 D) Comparaison des patients traités ou non traités par corticostéroïdes inhalés.

En abscisse les régimes de traitement (Oui/Non) et en ordonnées la variation annuelle du VEMS en % de la valeur théorique.

3- Suivi scannographique.

Un scanner de suivi était disponible pour onze patients. On observait une majoration dans un cas des micronodules, une régression dans trois cas et une stabilité dans deux cas.

Les dilatations des bronches se sont majorées dans deux cas, sont restées stables dans deux cas et ont régressé dans deux autres.

L'aspect de perfusion en mosaïque s'est accentué dans deux cas et est resté stable dans un autre cas.

L'évolution en fonction des différents traitements n'a pu être réalisé du fait d'un nombre de sujet insuffisant, de l'absence de scanner de suivi et/ou d'un intervalle entre les scanners trop longs. De plus le caractère parfois multiple des lésions élémentaires complique l'évaluation du suivi.

4- Suivi thérapeutique.

Le suivi thérapeutique a permis de mettre en évidence une poursuite de l'ensemble des traitements. Le traitement inhalé, les traitements sécrétagogues, les macrolides et la corticothérapie systémique n'ont jamais été sevrés au cours du suivi. Il n'a pas été notifié d'effets secondaires en lien avec ses traitements. Le schéma d'introduction de ces différents traitements était variable pour chaque patient.

Les traitements immunosuppresseurs suivaient une rotation dans la plupart des cas avec un traitement immunosuppresseur intra veineux en première intention (dans trois cas du cyclophosphamide et dans trois autres cas du rituximab). En cas

de reprise d'un traitement immunosuppresseur par voie intra veineuse le rituximab était systématiquement utilisé.

Le traitement d'induction était relayé dans quatre cas par un traitement immunosuppresseur oral (un par méthotrexate, un par mycophénolate mofetil et deux par azathioprine).

***Troisième partie : Discussion,
conclusion générale et perspectives.***

DISCUSSION

Dans cette série rétrospective, nous avons identifié 25 patients présentant une atteinte des petites voies aériennes dans le cadre d'un syndrome de Gougerot Sjögren primitif. Nos résultats montrent que dans la plupart des cas, l'atteinte est peu sévère fonctionnellement et peu évolutive.

Notre étude a inclus un nombre relativement faible de patients. Il faut noter cependant que le syndrome de Gougerot Sjögren est une maladie rare avec une prévalence (7) en France estimée à 10,2 cas pour 100.000 adultes. Ceci représenterait une cohorte d'environ 4.900 patients; or l'atteinte respiratoire, quel que soit le type, représente 15 à 20% des cas soit seulement 735 à 980 patients. L'épidémiologie des patients avec une atteinte des petites voies aériennes est totalement inconnue ce qui rend difficile une estimation du nombre de ces cas, mais elle doit être de fait encore plus faible.

Ensuite, ce faible effectif pourrait être dû au fait que le dépistage et le diagnostic sont pris en défaut par des manifestations cliniques peu invalidantes et très peu spécifiques comme en témoigne par exemple le délai entre le diagnostic du syndrome de Gougerot Sjögren et le diagnostic d'atteinte respiratoire (55). Néanmoins ce groupe de patients provient d'un centre de pneumologie ayant l'expertise de cette maladie et sensibilisé à la recherche des atteintes bronchiolaires.

Les données démographiques de nos patients concordent avec les données épidémiologiques générales concernant l'atteinte respiratoire au cours du syndrome de Gougerot Sjögren primitif. Il s'agissait majoritairement de femmes (92%), en cohérence avec le ratio femme/homme habituellement observé (de 9/1 à 20/1)

(6,56,57), relativement âgées (l'âge moyen au moment du diagnostic était de 60 ans) (56–59).

Près de 75% des patients n'avaient jamais fumé, alors même que le tabac semble avoir un effet protecteur sur le syndrome de Gougerot Sjögren à la différence de maladies comme la polyarthrite rhumatoïde (60). Cela pourrait être lié au caractère immunomodulateur du tabac créant une tolérance immunitaire (61,62), et non à sa capacité à créer un environnement inflammatoire et à déréguler la réponse immunitaire innée (61). L'effet du tabac reste cependant à préciser dans le cadre du syndrome de Gougerot Sjögren.

Comme attendu, la sécheresse oculaire et buccale était une caractéristique très courante (57), à l'inverse des symptômes extra-glandulaires et respiratoires: atteinte articulaire (36%), digestive (28%) et sécheresse cutanée (20%) (63).

Une anémie légère était la principale anomalie hématologique. La CRP était légèrement élevée dans notre cohorte, bien qu'elle ne soit pas un marqueur biologique de l'activité, ni même de la gravité du syndrome de Gougerot Sjögren primitif (64).

Dans notre cohorte, nous avons trouvé un pourcentage plus élevé d'anticorps caractéristiques du syndrome de Gougerot Sjögren (anti-SSA) en comparaison avec les données connues (65), tandis que d'autres anticorps tels que les anti-muscles lisses, le facteur rhumatoïde et les anti-cellules pariétales gastriques étaient plus rarement positifs (65). Nous pensons que cela pourrait être une signature spécifique dans le cadre d'une atteinte des petites voies respiratoires. En effet, les anticorps anti-SSA ont été associés à un dysfonctionnement épithélial et à des manifestations extra-glandulaires (65,66).

Lorsqu'ils étaient réalisés, le dosage du complément et la recherche de cryoglobuline étaient normaux. Une cryoglobulinémie positive se retrouve généralement dans 20% des cas de syndrome de Sjögren primaire, associés à une hypocomplémentémie. Ces anomalies refléteraient la production d'auto-anticorps au cours du syndrome de Gougerot Sjögren primitif (67), et sont prédictifs d'un mauvais pronostic (68). Flores-Chaves et al. ont présenté très récemment une cohorte de patients atteints d'un syndrome de Gougerot Sjögren sévère, associée à des caractéristiques biologiques récurrentes: anémie, lymphopénie, hypocomplémentémie et une cryoglobulinémie positive (36). Nous pensons que l'absence de ces deux derniers facteurs pourrait expliquer le bon pronostic et le déclin modéré de la fonction respiratoire en cas de bronchiolite. Ceci est cohérent avec With et al. (37).

La gammopathie polyclonale correspondant au degré de production d'immunoglobulines est une caractéristique classique du syndrome de Gougerot Sjögren primitif (69). Une hypergammaglobulinémie était présente chez 46% de nos patients avec une légère augmentation du dosage à 15,3 g/L (N: 8,5 - 11,6 g/L). L'immunofixation n'avait que rarement été réalisée, elle montrait seulement une gammopathie monoclonale. Nous pensons que le pourcentage élevé d'anticorps détectés et l'hypergammaglobulinémie légère pourraient représenter une activité précoce et spécifique de ces anticorps impliqués dans la dysfonction glandulaire et épithéliale. Il n'y a pas assez de données pour évoquer un lien entre bronchiolite et lymphome du tissu lymphoïde associé aux bronches (type BALT).

L'analyse anatomopathologique a révélé des résultats attendus tels qu'une majorité de focus score ≥ 1 / mm² sur les biopsies des glandes salivaires accessoires (10).

Chacun de nos patients a satisfait aux critères 2012 et 2016 du diagnostic de syndrome de Gougerot Sjögren primitif. Ces résultats étaient attendus puisque remplir les critères 2016 faisaient partie de nos critères d'inclusion. Dans les deux cas, la biopsie des glandes salivaires accessoires représentait le critère le plus souvent positif parmi tous les autres critères. Il s'agit d'une procédure sûre, reproductible et renouvelable (70–72) qui doit absolument être effectuée pour chaque patient ne présentant pas de critère d'exclusion (10). Dans cette cohorte rétrospective, nous n'avons pas de données disponibles sur l'échographie des glandes salivaires, une technique récente et prometteuse dans l'exploration non invasive des glandes salivaires pour le diagnostic du syndrome de Gougerot Sjögren (73,74). Le bilan d'auto immunité est un autre test incontournable, même s'il existe un syndrome de Gougerot Sjögren primitif séronégatif (65,75). Les critères 2016 clarifient une source de confusion potentielle qu'est le risque de chevauchement entre la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome de Gougerot Sjögren en supprimant le facteur rhumatoïde associé aux facteurs antinucléaires positifs des critères diagnostiques. Ces critères de classification sont ainsi plus spécifiques du syndrome de Gougerot Sjögren dans sa forme primitive (10) mais en pratique cela reste discutable en pratique clinique selon certains experts. En effet, les critères de classification sont en général spécifiques avec une valeur prédictive négative élevée alors que les critères diagnostiques sont plus sensibles avec une valeur prédictive positive élevée (11). Les critères 2016 ont cependant montré une excellente corrélation avec des critères purement diagnostiques confortant leur place dans la prise en charge (76).

Enfin, les critères de 2016 améliorent la rentabilité de l'évaluation du syndrome sec de façon non invasive en regroupant différentes évaluations à la fois pour les symptômes salivaires ou oculaires (10).

En ce qui concerne les symptômes respiratoires révélant une atteinte des petites voies aériennes, les principaux étaient la dyspnée, la toux, les expectorations chroniques. Les infections pulmonaires récidivantes étaient relativement rares, mais dans une moindre mesure de ce qui était attendu (77). Des crépitants ont été décelés chez 28% des patients mais les wheezings ou les squeaks autres signes de bronchiolite n'ont en revanche jamais été relevés dans les dossiers.

L'intervalle de temps entre le diagnostic du syndrome de Gougerot Sjögren primitif et la mise en évidence d'une atteinte des petites voies aériennes atteignait presque deux ans, ce qui confirme que le diagnostic de bronchiolite est difficile à réaliser et généralement tardif (37). Le diagnostic concomitant des deux affections était réalisé chez les patients ayant une présentation sévère.

L'analyse microbiologique des expectorations a révélé deux prélèvements positifs seulement: un à *Pseudomonas aeruginosa* et l'autre à *Staphylocoque aureus* chez des patients avec une dilatation des bronches, ce qui représente 13% des patients ayant une dilatation des bronches. Ces patients n'étaient pas plus sévères sur le plan fonctionnel respiratoire.

Le lavage broncho alvéolaire est un examen peu utile dans le diagnostic positif d'une anomalie des petites voies aériennes secondaire au syndrome de Gougerot Sjögren primitif. Il permet en revanche d'évaluer et de rechercher

l'existence d'une pathologie associée en lien direct ou non avec le syndrome de Gougerot Sjögren tel que la pneumopathie interstitielle lymphoïde (dont il est le premier pourvoyeur), une pneumopathie interstitielle non spécifique (dont c'est la forme la plus fréquente des pathologies interstitielles) et les lymphomes du BALT (9). Nous avons retrouvé une discrète alvéolite chez des patients non-fumeurs avec une augmentation des lymphocytes qui reste cependant modérée (235.000 cellules/ml avec 25% de lymphocytes en valeur médiane). Deux patients présentaient un taux de lymphocytes élevé (> 40%); l'hypothèse était une pneumopathie interstitielle lymphoïde associée. Nous pensons que cet examen reste important sur le plan diagnostique afin d'exclure une autre cause. En revanche, pour le diagnostic positif cet examen présente peu d'intérêt (48).

Les épreuves fonctionnelles respiratoires révélaient un trouble ventilatoire obstructif chez huit patients seulement. Ce chiffre relativement faible était attendu en comparaison avec les résultats scannographiques, car l'extension des lésions au scanner était en majorité inférieure à 25% du parenchyme total or au moins 75% de l'obstruction est nécessaire pour qu'un trouble ventilatoire obstructif apparaisse (44). Il existait très rarement des atteintes restrictives. Comme attendu, nous avons observé une baisse isolée du DEMM 25-75 chez près de 50% des patients. Cette diminution était retrouvée chez dix des quinze patients (66%) ayant une EFR sans trouble ventilatoire significatif. Même s'il existe plusieurs limites à l'interprétation du DEMM 25-75 dans la population adulte, il pourrait s'agir d'une anomalie précoce et plus sensible dans le dépistage et la diagnostic d'une bronchiolite (24). Il n'y avait pas de distension thoracique selon la CPT mais bien une distension intra thoracique

au regard du rapport VR/CPT qui était augmenté à 48%. Le rapport VR/CPT semble être un paramètre important pour détecter les troubles bronchiolaires (48).

Le scanner thoracique haute résolution et en coupes fines est un examen essentiel dans le diagnostic des pathologies des petites voies aériennes, les manifestations cliniques étant non spécifiques et les caractéristiques fonctionnelles respiratoires trop limitées (48). Le scanner est nécessaire pour définir précisément les lésions élémentaires et la gravité de la maladie (3,78). Il pourrait être prédictif de la mortalité (79). L'analyse des scanners reste difficile car le type prédominant de l'atteinte des petites voies aériennes est rarement isolé, il existe en majorité un recouvrement ou une association des lésions élémentaires. Les dilatations des bronches peuvent par exemple être primitives par atteinte et remodelage bronchiolaire ou apparaître en aval des sténoses dans le cadre d'une bronchiole constrictive. Des micromodules peuvent aussi être présents. Dans notre étude nous n'avons retrouvé qu'un seul patient avec des lésions de dilatations des bronches isolées.

La bronchiolite secondaire au syndrome de Gougerot Sjögren primitif a déjà été étudiée chez des patients présentant une maladie peu sévère, y compris parfois associée à des pneumopathies interstitielles (80,81). Les bronchectasies et l'aspect en verre dépoli sont habituellement les lésions les plus fréquentes (5-46% des cas), tandis que l'épaississement des parois bronchiolaires et l'aspect d'arbre en bourgeon sont moins présents (20% des cas) (40,41,82). Dans une population spécifique présentant une bronchiolite constrictive secondaire au syndrome de Gougerot Sjögren primitif, l'aspect en mosaïque était toujours présent, alors que l'aspect d'arbre en bourgeon l'était rarement (9% des cas) (37). Dans notre cohorte de

bronchiolites, sans distinction entre les types de bronchiolites (constrictives ou folliculaires), chez des patients légers à sévères, nous avons trouvé plus d'aspect en mosaïque et de dilatation des bronches que dans les cohortes décrites précédemment. Cet aspect de perfusion en mosaïque était sensibilisé par l'utilisation des reconstructions en MinIP. Ces reconstructions n'ont été étudiées que pour prédire l'apparition d'une bronchiolite oblitérante au cours d'une transplantation pulmonaire, elles étaient alors prises en défaut (83). Le phénotype de dilatation des bronches le plus récurrent dans notre étude est le type cylindrique. Cela a déjà été décrit dans une population de patients atteints de syndrome de Gougerot Sjögren mais plus âgée et présentant moins d'auto-anticorps (84).

Des biopsies transbronchiques ont été réalisées chez trois patients et ont toutes révélé des lésions bronchiolaires avec une bronchiolite chronique non spécifique. Nous pensons que cela est dû à un diagnostic retardé. Elles révèlent également une lésion interstitielle lymphocytaire et un aspect de bronchiolectasie. Le patient présentant une lésion interstitielle lymphocytaire n'a montré aucune modification significative lors du suivi par épreuves fonctionnelles respiratoires alors qu'il était traité par corticoïdes seuls (pas de données pour le suivi scannographique). Un autre patient présentant une lésion fibrosante s'est en revanche amélioré sous traitement par rituximab (CVF + 1L et VEMS + 600mL) mais là aussi sans données disponibles pour le suivi scannographique. Une biopsie chirurgicale du poumon a révélé une lésion bronchiolaire associée à une fibrose pulmonaire.

Bien que ces résultats soient cohérents avec les données récentes, nous pensons que ces prélèvements invasifs doivent être limités aux cas complexes mais aussi

guidés par d'éventuelles pathologies associées en premier lieu desquelles sont les pneumopathies interstitielles ou les néoplasies (2,34,37,77,80,85).

Le suivi du patient était relativement long (en moyenne 5.9ans) pour une affection rare. Celui-ci a permis de modéliser l'évolution du VEMS révélant un déclin lent que l'on peut classer en deux sous-groupes en fonction de leur valeur initiale (valeurs normales-hautes et abaissées). Nous pensons que le second groupe, plus grave, correspond au groupe de bronchiolites sévères déjà décrites par Borie et al (59)) et dont certains patients sont présents dans cette cohorte. Leur suivi n'a pas mis en évidence de diminution du VEMS. Cette relative stabilité pourrait être due à une pression thérapeutique plus importante (traitements immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide ou le rituximab). Tous, sauf un, présentaient un aspect de bronchiolite constrictive au scanner thoracique ce qui confirmerait la suspicion d'une atteinte plus sévère et moins réversible de ces formes de bronchiolites (37,43,59).

Le suivi scannographique chez onze patients a révélé que les lésions élémentaires ayant tendance à s'améliorer étaient les lésions micronodulaires et l'épaississement des parois bronchiques. Les autres lésions et/ou l'aspect en mosaïque n'ont pas montré de modification. Cette différence pourrait être expliquée par la physiopathologie de ces lésions : une irréversibilité du remodelage bronchiolaire dans les dilatations des bronches ou bien dans les fibroses péribronchiolaire de la bronchiolite constrictive au contraire des micromodules et de l'épaississement pariétal bronchique qui témoignent d'une inflammation sans remodelage.

L'analyse du suivi scannographique des patients reste extrêmement complexe. Nous pensons que cela doit rester du domaine de l'expert en pathologie thoracique et faire l'objet d'une discussion multidisciplinaire.

L'efficacité d'une classe thérapeutique spécifique n'a jamais été étudiée de façon prospective. Ici notre étude, comme une majorité des études rétrospectives, ne permet pas de déterminer de façon fiable le traitement le plus efficace. En effet, il n'existe pas de groupe contrôle avec un traitement référence ou de randomisation des traitements. De plus, il existe un biais de sélection lié à la sévérité de certains patients, les plus graves étant les plus lourdement traités. Par ailleurs, les facteurs de confusion (par exemple exposition à d'autres traitements, durée d'exposition aux traitements, environnement, etc.) ne sont pas ajustables du fait de la taille de notre échantillon. Les effectifs des sous-groupes de chaque traitement étaient insuffisants pour tirer des conclusions.

L'utilisation de traitements tels que les bronchodilatateurs et les mesures associées dans les troubles obstructifs sont appliquées par transfert de pratique et de recommandations d'autres pathologies telles que la broncho-pneumopathie chronique obstructive pour le traitement inhalé, la prévention des infections et la réhabilitation respiratoire (86), ou bien de la panbronchiolite diffuse en ce qui concerne les macrolides (87,88). Les macrolides auraient des propriétés à la fois immunomodulatrices et anti microbiennes qui laisseraient à penser qu'ils seraient efficace sur les bronchiolites (89).

Il existe des données suggérant que la bronchiolite constrictive (sans condition sous-jacente connue) ne répondrait pas à la corticothérapie (3). Chez les

patients sévères uniquement, le traitement par rituximab a été proposé sur la base d'une étude rétrospective (59). Dans notre cohorte, y compris pour les patients sévères, le suivi a révélé une amélioration spectaculaire chez un patient (à la fois pour les épreuves fonctionnelles respiratoires et sur le plan scannographique) sous cyclophosphamide puis rituximab avec des lésions de bronchiolite constrictive, folliculaire et de dilatation des bronches. Mais un même traitement chez un autre patient présentant les mêmes caractéristiques (extension des lésions plus faible) n'a pas permis d'obtenir d'amélioration. D'autres patients ont amélioré leurs épreuves fonctionnelles respiratoires sans modification des caractéristiques du scanner, à l'exception des lésions micronodulaires. Les dilatations des bronches et l'aspect en mosaïque n'ont jamais montré de modification.

En conclusion, la population avec une atteinte des petites voies aériennes dans le cadre du syndrome de Gougerot Sjögren primitif est similaire à la population générale de cette même maladie en termes de caractéristiques démographiques, mais présente plus souvent des symptômes localisés au thorax. Ils sont plus souvent légers à modérés avec une première visite tardive. L'évolution naturelle est plus souvent bénigne sans exacerbation aiguë.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires et le scanner thoracique haute résolution sont essentiels au diagnostic et au suivi de ces atteintes. Leur qualité et leur accessibilité se sont améliorées, ce qui en fait des examens incontournables dès que le diagnostic est évoqué.

La collaboration entre le pneumologue, le médecin interniste et le rhumatologue doit être améliorée pour permettre un meilleur dépistage, en particulier pour les atteintes nécessitant un traitement intensif.

Enfin, nos connaissances en matière de traitement sont insuffisantes. Pour montrer une vraie causalité en termes d'efficacité il faudrait réaliser un essai contrôlé randomisé prospectif. La principale limite à la réalisation de ce projet reste la rareté de cette affection.

REFERENCES

1. Miller WS. *The Lung*. Springfield, IL : Charles C. Thomas Ltd ; 1947 : 39 - 42 .
2. Devakonda A, Raoof S, Sung A, Travis WD, Naidich D. Bronchiolar Disorders. *Chest*. avr 2010;137(4):938-51.
3. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar Disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 déc 2003;168(11):1277-92.
4. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos H, Alexander E, Carsons S, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. juin 2002;61(6):554-8.
5. Burgel P-R, Bergeron A, Blic J de, Bonniaud P, Bourdin A, Chanez P, et al. Small airways diseases, excluding asthma and COPD: an overview. *European Respiratory Review*. 1 juin 2013;22(128):131-47.
6. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. nov 2015;74(11):1983-9.
7. Maldini Carla, Seror Raphaële, Fain Olivier, Dhote Robin, Amoura Zahir, Bandt Michel, et al. Epidemiology of Primary Sjögren's Syndrome in a French Multiracial/Multiethnic Area. *Arthritis Care & Research*. 27 août 2013;66(3):454-63.
8. Moliner A. Creating a European Union framework for actions in the field of rare diseases. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 10 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824460>
9. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *European Respiratory Review*. 1 juin 2016;25(140):110-23.
10. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 ACR-EULAR Classification Criteria for primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol*. janv 2017;69(1):35-45.
11. Vitali C, Del Papa N. Classification and diagnostic criteria in Sjögren's syndrome: a long-standing and still open controversy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. déc 2017;76(12):1953-4.
12. Maślińska M, Przygodzka M, Kwiatkowska B, Sikorska-Siudek K. Sjögren's syndrome: still not fully understood disease. *Rheumatol Int*. 2015;35:233-41.
13. Martel C, Jauberteau MO, Vidal E, Fauchais AL. [Pathophysiology of primary Sjögren's syndrome]. *Rev Med Interne*. août 2014;35(8):524-30.

14. Chaigne B, Lasfargues G, Marie I, Hüttenberger B, Lavigne C, Marchand-Adam S, et al. Primary Sjögren's syndrome and occupational risk factors: A case-control study. *J Autoimmun.* juin 2015;60:80-5.
15. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nat Genet.* nov 2013;45(11):1284-92.
16. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nature Reviews Rheumatology.* sept 2013;9(9):544-56.
17. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, Ferrante A, Raimondo S, Giardina A, et al. Potential involvement of IL-22 and IL-22-producing cells in the inflamed salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* févr 2012;71(2):295-301.
18. Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, Pillemer S, Wahl SM. Systemic and Local Interleukin-17 and Linked Cytokines Associated with Sjögren's Syndrome Immunopathogenesis. *Am J Pathol.* sept 2009;175(3):1167-77.
19. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, Sellam J, Gottenberg J-E, Mariette X. B-cell Activating Factor of the Tumour Necrosis Factor Family Expression in Blood Monocytes and T Cells from Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Scandinavian Journal of Immunology.* 67(2):185-92.
20. Binard A, Pottier LL, Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Youinou P, Pers J-O. Is the blood B-cell subset profile diagnostic for Sjögren syndrome? *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 sept 2009;68(9):1447-52.
21. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Tobón GJ, Pers J-O, Jousse-Joulin S, Saraux A. B cells in Sjögren's syndrome: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *J Autoimmun.* sept 2012;39(3):161-7.
22. Peck AB, Nguyen CQ. What can Sjögren's syndrome-like disease in mice contribute to human Sjögren's syndrome? *Clin Immunol.* sept 2017;182:14-23.
23. Szczerba BM, Kaplonek P, Wolska N, Podsiadlowska A, Rybakowska PD, Dey P, et al. Interaction between innate immunity and Ro52-induced antibody causes Sjögren's syndrome-like disorder in mice. *Ann Rheum Dis.* mars 2016;75(3):617-22.
24. Papiris S, Maniati M, Constantopoulos S, Roussos C, Moutsopoulos H, Skopouli F. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome is mainly related to the small airway disease. *Ann Rheum Dis.* janv 1999;58(1):61-4.
25. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open.* 20 févr 2015;1(1):e000022-e000022.
26. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford).* 1 déc 2015;54(12):2230-8.
27. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial Lung Disease in Primary Sjögren Syndrome. *Chest.* 1 nov 2006;130(5):1489-95.

28. Hansen LA, Prakash UBS, Colby TV. Pulmonary Lymphoma in Sjögren's Syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*. 1 août 1989;64(8):920-31.
29. Launay D, Hachulla E, Hatron P-Y, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. sept 2007;86(5):299-315.
30. Chung W-S, Lin C-L, Sung F-C, Hsu W-H, Chen Y-F, Kao C-H. Increased Risks of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Sjogren Syndrome: A Nationwide Cohort Study. *The Journal of Rheumatology*. 1 mai 2014;41(5):909-15.
31. Tavoni A, Vitali C, Cirigliano G, Frigelli S, Stampacchia G, Bombardieri S. Shrinking lung in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 1 oct 1999;42(10):2249-50.
32. Mathieu A, Cauli A, Pala R, Satta L, Nurchis P, Loi GL, et al. Tracheo-bronchial Mucociliary Clearance in Patients with Primary and Secondary Sjögren's Syndrome. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. janv 1995;24(5):300-4.
33. Kreider M, Highland K. Pulmonary Involvement in Sjögren Syndrome. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 25 mars 2014;35(02):255-64.
34. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary Manifestations of Primary Sjögren's Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mars 2005;171(6):632-8.
35. Palm O, Garen T, Berge Enger T, Jensen JL, Lund M-B, Aalokken TM, et al. Clinical pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality--a retrospective study based on registry data. *Rheumatology*. 1 janv 2013;52(1):173-9.
36. Flores-Chávez A, Kostov B, Solans R, Fraile G, Maure B, Feijoo-Massó C, et al. Severe, life-threatening phenotype of primary Sjögren's syndrome: clinical characterisation and outcomes in 1580 patients (GEAS-SS Registry). *Clin Exp Rheumatol*. juin 2018;36 Suppl 112(3):121-9.
37. Wight EC, Baqir M, Ryu JH. Constrictive Bronchiolitis in Patients With Primary Sjögren Syndrome: *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. mars 2018;1.
38. O'Donnell AE. Bronchiectasis. *CHEST*. 1 oct 2008;134(4):815-23.
39. Amin K, LúDvíKsdóTtir D, Janson C, Nettelbladt O, GudbjörNsson B, ValtysdóTtir S, et al. Inflammation and structural changes in the airways of patients with primary Sjögren's syndrome. *Respiratory Medicine*. nov 2001;95(11):904-10.
40. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjögren syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging*. oct 2001;16(4):282-9.
41. Lohrmann C, Uhl M, Warnatz K, Ghanem N, Kotter E, Schaefer O, et al. High-resolution CT imaging of the lung for patients with primary Sjogren's syndrome. *Eur J Radiol*. nov 2004;52(2):137-43.
42. Franquet T, Díaz C, Domingo P, Giménez A, Geli C. Air trapping in primary Sjögren syndrome: correlation of expiratory CT with pulmonary function tests. *J Comput Assist Tomogr*. avr 1999;23(2):169-73.

43. Devouassoux G, Cottin V, Lioté H, Marchand E, Frachon I, Schuller A, et al. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *European Respiratory Journal*. 1 mai 2009;33(5):1053-61.
44. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 21 août 2004;364(9435):709-21.
45. Kelly C, Gardiner P, Pal B, Griffiths I. Lung function in primary Sjögren's syndrome: a cross sectional and longitudinal study. *Thorax*. 1 mars 1991;46(3):180-3.
46. Fernández Pérez ER, Krishnamoorthy M, Brown KK, Huie TJ, Fischer A, Solomon JJ, et al. FEV1 over time in patients with connective tissue disease-related bronchiolitis. *Respir Med*. juin 2013;107(6):883-9.
47. Wells RE. Mechanics of respiration in bronchial asthma. *Am J Med* 1959;26:384- 393.
48. Nakanishi M, Fukuoka J, Tanaka T, Demura Y, Umeda Y, Ameshima S, et al. Small airway disease associated with Sjögren's syndrome: Clinico-pathological correlations. *Respiratory Medicine*. 1 déc 2011;105(12):1931-8.
49. La Corte R, Potena A, Bajocchi G, Fabbri L, Trotta F. Increased bronchial responsiveness in primary Sjögren's syndrome. A sign of tracheobronchial involvement. *Clin Exp Rheumatol*. avr 1991;9(2):125-30.
50. Potena A, Corte RL, Fabbri LM, Papi A, Trotta F, Ciaccia A. Increased bronchial responsiveness in primary and secondary Sjogren's syndrome. *European Respiratory Journal*. 1 mai 1990;3(5):548-53.
51. Kawassaki AM, Pereira DAS, Uliana Kay F, Laurindo IMM, Carvalho CRR, Kairalla RA. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis: evaluation by radiography and spirometry *. *J Bras Pneumol*. 2015;41(4):331-42.
52. Hansell DM, Rubens MB, Padley SP, Wells AU. Obliterative bronchiolitis: individual CT signs of small airways disease and functional correlation. *Radiology*. juin 1997;203(3):721-6.
53. Taouli B, Brauner MW, Mourey I, Lemouchi D, Grenier PA. Thin-section chest CT findings of primary Sjögren's syndrome: correlation with pulmonary function. *Eur Radiol*. juin 2002;12(6):1504-11.
54. King MS, Eisenberg R, Newman JH, Tolle JJ, Harrell FE, Nian H, et al. Constrictive Bronchiolitis in Soldiers Returning from Iraq and Afghanistan. *New England Journal of Medicine*. 21 juill 2011;365(3):222-30.
55. Kampolis CF, Fragkioudaki S, Mavragani CP, Zormpala A, Samakovli A, Moutsopoulos HM. Prevalence and spectrum of symptomatic pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. juin 2018;36 Suppl 112(3):94-101.
56. Demarchi J, Papisidero S, Medina MA, Klajn D, Chaparro del Moral R, Rillo O, et al. Primary Sjögren's syndrome: Extraglandular manifestations and hydroxychloroquine therapy. *Clinical Rheumatology*. nov 2017;36(11):2455-60.
57. Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Incidence and Mortality of Physician-Diagnosed Primary Sjögren's Syndrome: Time Trends Over a 40-year Period in a Population-based Cohort in the United States. *Mayo Clin Proc*. mai 2017;92(5):734-43.

58. Gao H, Zhang X-W, He J, Zhang J, An Y, Sun Y, et al. Prevalence, risk factors, and prognosis of interstitial lung disease in a large cohort of Chinese primary Sjögren syndrome patients: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. juin 2018;97(24):e11003.
59. Borie R, Schneider S, Debray M-P, Adle-Biassette H, Danel C, Bergeron A, et al. Severe chronic bronchiolitis as the presenting feature of primary Sjögren's syndrome. *Respir Med*. janv 2011;105(1):130-6.
60. Lee YH, Bae S-C, Song GG. Gene-environmental interaction between smoking and shared epitope on the development of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. juin 2014;17(5):528-35.
61. Stone DU, Fife D, Brown M, Earley KE, Radfar L, Kaufman CE, et al. Effect of Tobacco Smoking on The Clinical, Histopathological, and Serological Manifestations of Sjögren's Syndrome. *PLoS One* [Internet]. 6 févr 2017 [cité 31 juill 2018];12(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5293551/>
62. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, Quartuccio L, Priori R, Carubbi F, et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *Journal of Internal Medicine*. 1 août 2015;278(2):185-92.
63. Both T, Dalm VASH, van Hagen PM, van Daele PLA. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci*. 23 févr 2017;14(3):191-200.
64. Seror R, Theander E, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dörner T, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Annals of the Rheumatic Diseases*. mai 2015;74(5):859-66.
65. Fauchais AL, Martel C, Gondran G, Lambert M, Launay D, Jauberteau MO, et al. Immunological profile in primary Sjögren syndrome. *Autoimmunity Reviews*. juill 2010;9(9):595-9.
66. Hernández-Molina G, Leal-Alegre G, Michel-Peregrina M. The meaning of anti-Ro and anti-La antibodies in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmunity Reviews*. janv 2011;10(3):123-5.
67. Zadura AF, Theander E, Blom AM, Trouw LA. Complement Inhibitor C4b-Binding Protein in Primary Sjögren's Syndrome and its Association With Other Disease Markers. *Scandinavian Journal of Immunology*. avr 2009;69(4):374-80.
68. Solans-Laqué R, López-Hernandez A, Angel Bosch-Gil J, Palacios A, Campillo M, Vilardell-Tarres M. Risk, Predictors, and Clinical Characteristics of Lymphoma Development in Primary Sjögren's Syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. déc 2011;41(3):415-23.
69. Strand V, Talal N. Advances in the diagnosis and concept of Sjögren's syndrome (autoimmune exocrinopathy). *Bull Rheum Dis* 1979;30(9):1046-1052.
70. Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Marcorelles P, Pers J-O, et al. Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: A systematic review. *Autoimmunity Reviews*. janv 2013;12(3):416-20.

71. Caporali R, Bonacci E, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Morbini P, Montecucco C. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: Retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. *Arthritis & Rheumatism*. 15 mai 2008;59(5):714-20.
72. Fischer A, Jeffrey J, Swigris, du Bois RM, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, et al. Minor Salivary Gland Biopsy To Detect Primary Sjögren Syndrome in Patients With Interstitial Lung Disease. *Chest*. oct 2009;136(4):1072-8.
73. Baldini C, Luciano N, Tarantini G, Pascale R, Sernissi F, Mosca M, et al. Salivary gland ultrasonography: a highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015 [cité 2 sept 2018];17(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4461980/>
74. Astorri E, Sutcliffe N, Richards PS, Suchak K, Pitzalis C, Bombardieri M, et al. Ultrasound of the salivary glands is a strong predictor of labial gland biopsy histopathology in patients with sicca symptoms. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. juill 2016;45(6):450-4.
75. Santiago ML, Seisedos MR, Garcia Salinas RN, Catalán Pellet A, Villalón L, Secco A. Usefulness of antibodies and minor salivary gland biopsy in the study of sicca syndrome in daily clinical practice. *Reumatol Clin*. juin 2015;11(3):156-60.
76. Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Takahashi H, Hirota T, Noma H, et al. Comparison of performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome with other sets of criteria in Japanese patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 déc 2017;76(12):1980-5.
77. Newball HH, Brahim SA. Chronic obstructive airway disease in patients with Sjögren's syndrome. *Am Rev Respir Dis*. févr 1977;115(2):295-304.
78. Barker AF, Bergeron A, Rom WN, Hertz MI. Obliterative Bronchiolitis. *New England Journal of Medicine*. 8 mai 2014;370(19):1820-8.
79. Chen M-H, Chou H-P, Lai C-C, Chen Y-D, Chen M-H, Lin H-Y, et al. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome: Correlation between high-resolution computed tomography score and mortality. *Journal of the Chinese Medical Association*. 1 févr 2014;77(2):75-82.
80. Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Respiratory Manifestations in Primary Sjögren's Syndrome: A Clinical, Functional, and Histologic Study. *CHEST*. 1 août 1985;88(2):226-9.
81. Wells AU, Du RB. Bronchiolitis in association with connective tissue disorders. *Clin Chest Med*. déc 1993;14(4):655-66.
82. Egashira R, Kondo T, Hirai T, Kamochi N, Yakushiji M, Yamasaki F, et al. CT Findings of Thoracic Manifestations of Primary Sjögren Syndrome: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 1 nov 2013;33(7):1933-49.
83. Berstad AE, Aaløkken TM, Kolbenstvedt A, Bjørtuft Ø. Performance of long-term CT monitoring in diagnosing bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *European Journal of Radiology*. 1 avr 2006;58(1):124-31.
84. Soto-Cardenas M-J, Perez-De-Lis M, Bove A, Navarro C, Brito-Zeron P, Diaz-Lagares C, et al. Bronchiectasis in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance. *Clin Exp Rheumatol*. oct 2010;28(5):647-53.

85. Gardiner P, Ward C, Allison A, Ashcroft T, Simpson W, Walters H, et al. Pleuropulmonary abnormalities in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* mai 1993;20(5):831-7.
86. Society ER. "Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary." Claus F. Vogelmeier, Gerard J. Criner, Fernando J. Martinez, Antonio Anzueto, Peter J. Barnes, Jean Bourbeau, Bartolome R. Celli, Rongchang Chen, Marc Decramer, Leonardo M. Fabbri, Peter Frith, David M.G. Halpin, M. Victorina López Varela, Masaharu Nishimura, Nicolas Roche, Roberto Rodriguez-Roisin, Don D. Sin, Dave Singh, Robert Stockley, Jørgen Vestbo, Jadwiga A. Wedzicha and Alvar Agusti. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700214. *European Respiratory Journal.* 1 juin 2017;49(6):1750214.
87. Sugiyama Y. Diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med.* déc 1993;14(4):765-72.
88. Kudoh S. Erythromycin treatment in diffuse panbronchiolitis. *Curr Opin Pulm Med.* mars 1998;4(2):116-21.
89. Spagnolo P, Fabbri LM, Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *European Respiratory Journal.* 1 juill 2013;42(1):239-51.

RESUME

Introduction : Une atteinte des petites voies aériennes serait particulièrement fréquente au cours du syndrome de Gougerot Sjögren (SGS) primitif. Les objectifs de cette étude étaient de décrire la présentation clinioradiologique et le profil évolutif de patients atteints d'un SGS primitif et présentant une atteinte bronchiolaire prédominante.

Méthodes : Nous avons identifié tous les patients consécutifs vus dans notre centre qui présentaient : 1) un SGS primitif, défini selon les critères de 2016, et 2) une atteinte des petites voies aériennes définie par le scanner et/ou l'histologie. Nous avons exclu les patients qui présentaient une autre connectivite, une autre cause de maladie bronchiolaire, ou une atteinte interstitielle prédominante sur l'imagerie.

Résultats : Parmi 172 patients atteints de SGS dans la base de données, nous avons identifié 25 patients, dont 23 femmes (92%) avec une prédominance de non-fumeurs (75%), d'âge moyen 62 ans (32-85ans). Tous présentaient des symptômes respiratoires chroniques. Le délai entre le diagnostic de SGS et le diagnostic de l'atteinte respiratoire était de 48 mois (0-150 mois). L'atteinte respiratoire était révélatrice chez 5 patients. Les EFR montraient un trouble ventilatoire obstructif chez 8 patients (VEMS 55%, 35 - 105%), et un trouble ventilatoire restrictif chez 2 patients, parmi les 15 patients avec une EFR sans trouble ventilatoire, il existait une diminution isolée du DEM 25-75 chez 10 d'entre eux. Le scanner montrait un aspect de perfusion en mosaïque avec trappage aérique (86%), des bronchectasies (67%) et des micronodules centrolobulaires avec aspect d'arbre en bourgeon (33%), des kystes (30%) et des anomalies interstitielles (30%). L'examen microbiologique détectait une colonisation bactérienne chez 2 patients (*S. aureus*, *P. aeruginosa*). Le suivi moyen était de 5,9 années (1 à 12 ans). Six patients (24%) ont reçu des macrolides, 10 (40%) une corticothérapie inhalée, 12 (48%) une corticothérapie par voie systémique et 7 (28%) un traitement immunosuppresseur. Au cours du suivi, le VEMS (n = 21) était stable chez 13 patients (62%), améliorées chez 4 patients (19%) et dégradées chez 4 patients (19%). Un patient a évolué vers une insuffisance respiratoire chronique. Aucun patient n'est décédé ou n'a nécessité de transplantation pulmonaire. Un scanner de suivi (n=11) montrait une régression partielle des micronodules, et une stabilité des autres lésions.

Conclusion : Cette série rétrospective suggère que l'atteinte bronchiolaire au cours du SGS est généralement peu sévère fonctionnellement et peu évolutive.

TITRE EN ANGLAIS

Small airways disorders in primary Sjögren's syndrome patients: a retrospective cohort study.

THESE: MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2018

MOTS CLES: bronchiolites, dilatations des bronches, syndrome de Gougerot Sjögren

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex