

Traitements futurs de la maladie de Sjögren

Future treatments for Sjögren's disease

Raphaèle Seror^{1*}, Gaetane Nocturne^{1*} et Xavier Mariette¹

1. Service de rhumatologie, Université Paris-Saclay, INSERM UMR1184 : Centre d'immunologie des infections virales et des maladies auto-immunes, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France.

* Contribution égale,

Auteur correspondant :

Pr G Nocturne, MD, PhD, Service de Rhumatologie, Hôpital Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France.

mail : gaetane.nocturne@aphp.fr

RÉSUMÉ : La maladie de Sjögren ou syndrome de Sjögren (SS) est une maladie auto-immune systémique caractérisée par une triade de symptômes clés affectant tous les patients (sécheresse, douleur et fatigue) et une atteinte systémique pouvant toucher un tiers des patients. La prise en charge des patients a longtemps souffert de l'absence de traitements efficaces. Cependant, les connaissances sur l'épidémiologie, les critères de classification, l'évaluation de l'activité systémique (ESSDAI) et les critères-patients (ESSPRI) ont progressé au cours de la dernière décennie. De même, les progrès réalisés dans la compréhension de la pathogenèse du SS ont permis d'évoluer vers une approche thérapeutique plus ciblée. Dans cette revue, nous résumerons les avancées qui ont été faites dans les critères d'évaluation des essais thérapeutiques actuels et futurs. Nous apporterons également un aperçu des médicaments prometteurs en cours d'évaluation dans le SS.

Mots clés : maladie de Sjögren, traitement, bDMARD, essais cliniques, critères d'évaluation.

ABSTRACT: Sjögren's disease is a systemic autoimmune disease characterized by a triad of symptoms affecting all patients (dryness, pain, and fatigue) and systemic involvement that can affect one-third of patients. The management of patients has long suffered from the lack of effective treatments. However, knowledge of the epidemiology, classification criteria, assessment of systemic activity (ESSDAI) and patient criteria (ESSPRI) has progressed over the last decade. Similarly, advances in the understanding of the pathogenesis of the disease have led to a more targeted therapeutic approach. In this review, we will summarize the advances that have been made in outcome assessment that will shape future trials. We will also provide an overview of promising drugs being evaluated in Sjögren's disease.

Keywords: Sjögren's disease, treatment, bDMARD, clinical trials, endpoints.

1. Introduction

La maladie de Sjögren est une maladie auto-immune systémique caractérisée par un infiltrat lymphocytaire des glandes salivaires et lacrymales entraînant une xérostomie et une xérophtalmie. La sécheresse est un symptôme clé du syndrome de Sjögren (SS), présent chez presque tous les patients, fréquemment associé à la fatigue et à la douleur. En outre, 30 à 50 % des patients présentent des complications systémiques au cours de la maladie. [1,2].

La prise en charge des patients souffre du manque de preuves d'efficacité des traitements. Ainsi, les décisions thérapeutiques sont la plupart du temps fondées sur l'expérience plutôt que sur des preuves, et les choix thérapeutiques reposent sur l'évaluation des symptômes et des manifestations systémiques (c'est-à-dire extraglandulaires). Le traitement symptomatique est généralement approprié, tandis que le traitement systémique est réservé aux manifestations systémiques. Grâce à la publication récente de recommandations de l'EULAR et du PNDS (Protocole National de Diagnostic et des Soins), un grand pas a été fait vers une prise en charge plus homogène et consensuelle du SS, particulièrement utile pour les professionnels de santé non spécialisés.[3].

Il est intéressant de noter que de grands progrès ont été réalisés dans la compréhension de la physiopathologie du SS.[4]. Il est désormais établi que l'immunité innée, et notamment les IFN de type I, II et probablement III, joue un rôle clé dans le déclenchement de la maladie. Les déclencheurs environnementaux pourraient favoriser l'initiation de l'activation de l'immunité chez les patients présentant des facteurs de susceptibilité dans les gènes notamment pour la voie des IFN. Ces premières étapes peuvent activer les cellules épithéliales des glandes salivaires qui agissent comme des acteurs immunitaires et sont notamment capables de produire la cytokine BAFF. Le BAFF et d'autres facteurs comme le dialogue entre lymphocytes B (LB) et LT favoriseront l'activation des LB. Les LB produisent à leur tour des auto-anticorps qui forment des complexes immuns qui vont participer à l'activation chronique du système immunitaire. Ces avancées réalisées au cours des 20 dernières années ont permis d'identifier de nouvelles pistes thérapeutiques prometteuses à l'heure des traitements ciblés avec le rêve de pouvoir, dans cette affection très hétérogène, proposer une prise en charge personnalisée en fonction du mécanisme physiopathologique prédominant chez chaque patient[5].

Dans cette revue, nous résumerons les avancées qui ont été faites dans les critères d'évaluation des essais thérapeutiques actuels et futurs. Nous apporterons également un aperçu des médicaments prometteurs en cours d'évaluation dans le SS.

2. Objectifs thérapeutiques et progrès dans l'évaluation de la réponse au cours du SS

Si la quasi-totalité des patients souffrent de sécheresse, de douleur et de fatigue, seule une partie d'entre eux présenteront à la fois des symptômes et des manifestations systémiques au cours de leur maladie. Par conséquent, les objectifs thérapeutiques actuels sont doubles : (1) soulager les patients de leurs symptômes et (2) traiter les patients présentant des manifestations systémiques potentiellement sévères. Les patients souffrant de complications systémiques présentent souvent des biomarqueurs d'activation B depuis le diagnostic, et sont ceux qui présentent le risque le plus élevé de lymphome. [6–10]. Aussi, tous les experts s'accordent à dire que l'un des objectifs de la prise en charge de ces patients serait de prévenir l'émergence de complications systémiques et de lymphome. Cependant, jusqu'à présent, cette question reste sans réponse.

Au cours des dernières décennies, les progrès réalisés dans la compréhension de la pathogenèse du SS, ainsi que le développement de thérapies ciblées ont permis d'espérer d'aboutir au développement de traitements efficaces des maladies auto-immunes (MAI) et notamment le SS. Pour le SS, les thérapies ciblant le LB ont été la voie la plus prometteuse de la dernière décennie.[11]. Néanmoins, les premières tentatives d'évaluation de ces thérapies dans le cadre d'essais cliniques à grande échelle n'ont pas permis de démontrer leur efficacité, malgré des résultats très prometteurs dans des études ouvertes.[12,13]. En effet, dans les premiers essais évaluant les csDMARDs et les bDMARDs dans le SS, les critères d'évaluation reposaient principalement sur l'évaluation des symptômes-patients, tels que la sécheresse, la fatigue et la douleur. Même si l'amélioration de ces manifestations est un objectif essentiel, il se peut qu'elles ne représentent pas les seules manifestations ciblées par les DMARDs et qu'il soit nécessaire de pouvoir juger de l'effet sur les manifestations systémiques. Ainsi, le développement de nouveaux outils d'évaluation a stimulé la recherche clinique et a aidé à mieux identifier les traitements efficaces. Les scores EULAR sont décrits dans la Tableau 1 : l'ESSDAI pour l'activité systémique [14] et l'ESSPRI, un critère patient ou PRO (Patient Reported Outcome) spécifique à la maladie [15] .

L'ESSDAI comprend 12 domaines qui couvrent toutes les manifestations systémiques possibles. L'ESSDAI est un outil fiable et sensible au changement [16,17]. L'ESSDAI s'est révélé cliniquement pertinent puisqu'il est en corrélation avec les biomarqueurs B[18,19] et prédit le pronostic de la maladie en termes de survenue de lymphome [7,20,21] et aussi de mortalité [22,23] . Les niveaux d'activité de la maladie et l'amélioration minimale cliniquement importante (MCII) ont été déterminés pour l'ESSDAI[15] (Tableau 1). Pour l'ESSDAI, comme pour l'ESSPRI, ces seuils d'activité et d'amélioration ont été déterminés au cours d'une étude spécifique[15]. Les seuils ont été déterminés par une méthode basées sur des "ancres" (anchor based), ayant pour gold standard respectivement l'évaluation du médecin (pour l'ESSDAI) et du patient (pour l'ESSPRI), du niveau d'activité ou de symptômes pour les seuils d'activité et

de l'amélioration de celle-ci pour la définition de l'amélioration (différences minimales cliniquement pertinentes). Désormais, l'EESDAI est utilisé dans de nombreuses études et il est devenu l'outil consensuel pour évaluer l'activité systémique de la maladie.

L'ESSPRI est le PRO spécifique du SS et comprend les principaux symptômes du patient : sécheresse, fatigue et douleurs musculo-squelettiques (Tableau 1). Il a été démontré que l'ESSPRI a une excellente fiabilité et validité de construction. [17] Par rapport aux scores existants (SSI et PROFAD), l'ESSPRI est plus facile d'utilisation [17]. Comme pour l'ESSDAI, des seuils ont été déterminés avec l'ESSPRI (Tableau 1). Comme il s'agit d'un score simple et validé, l'ESSPRI s'est imposé comme l'outil de consensus pour l'évaluation des symptômes des patients et est désormais largement utilisé en pratique clinique et dans les essais cliniques.

4. Les thérapies futures

a. Nouvelles stratégies pour cibler les LB

Le LB apparaît comme une cible thérapeutique prometteuse au cours du SS [11]. Les moyens d'inhiber les cellules B sont divers, y compris les anti-cytokines comme les anti-BAFF, ou les anti-IL6R, les anti-CD20, les anti-CD40 ou les anti-récepteurs BAFF qui ciblent directement les LB, l'inhibition de la co-stimulation ou le ciblage de petites molécules comme les kinases.

En ce qui concerne les anti-cytokines, le recours au belimumab a été évalué il y a quelques années au cours du SS dans une étude ouverte (BELISS)[24]. Le belimumab est un anticorps monoclonal ciblant BAFF approuvé dans le lupus. Le Belimumab a été évalué dans le SS dans une étude ouverte. Dans l'étude BELISS, 30 patients SS avec anti-SSA et soit des complications systémiques actuelles, soit une hypertrophie des glandes salivaires, soit une maladie précoce (<5 ans), soit des biomarqueurs B ont été inclus. Le critère principal a été défini par une amélioration de 2 parmi 5 éléments (douleur, fatigue, sécheresse, activité systémique évaluée par le médecin et biomarqueurs B) et a été évalué à la semaine 28. Soixante pour cent des patients ont satisfait à ce critère. Aucun essai randomisé n'a été réalisé, mais de nouvelles stratégies associant le belimumab et le rituximab sont en cours (voir ci-dessous).

D'autres anti-cytokines ont été évalués avec des espoirs, malheureusement déçus, avec l'anti-IL6R. On sait que l'IL-6 joue un rôle clé dans la différenciation terminale des cellules B, l'activation des LB et qu'elle favorise la production d'IgG. De plus, il a été démontré que l'IL-6 est augmentée dans le sérum, la salive et les larmes des patients atteints de SS[25,26,26]. L'étude ETAP, un essai contrôlé randomisé, a évalué la sécurité du tocilizumab, un anti-IL6R monoclonal (NCT01782235).[27]. Cent dix patients ont été inclus et randomisés 1:1 pour recevoir une perfusion mensuelle de placebo ou de tocilizumab 8 mg/kg. L'essai est négatif puisque le critère d'évaluation principal (amélioration du score ESSDAI ≥ 3 points) a été atteint de manière identique dans le groupe tocilizumab (52,7 %) et dans le groupe placebo (63,6 %).

Le rituximab n'a pas démontré son efficacité dans des essais contrôlés [28] et le belimumab n'a pas été évalué dans des essais contrôlés. Néanmoins, ces traitements ne sont pas totalement mis de côté dans le SS. De nouvelles stratégies évaluent actuellement l'utilité de combiner le rituximab et le belimumab. Cette stratégie est soutenue par plusieurs arguments. Tout d'abord, il a été démontré que les niveaux de BAFF augmentaient après la déplétion B induite par le rituximab [29–31]. De plus, les non-répondeurs de l'étude TEARS, l'étude française évaluant l'intérêt du rituximab dans le SS, présentaient des taux de BAFF plus élevés au départ. [32]. Encore une fois, ce résultat souligne l'utilité potentielle de l'association rituximab et belimumab. Deux essais ouverts évaluant cette association chez des patients atteints de lupus néphrétique (NCT02260934 et NCT02284984) ont donné des résultats controversés. Tout récemment, un essai contrôlé contre placebo a évalué chez 52 patients lupiques réfractaires l'effet de l'ajout du belimumab ou d'un placebo après traitement par rituximab. Le critère principal (baisse des anti-DNA) a été atteint par le bras belimumab. Il a également été retrouvé une diminution du nombre de poussées sévères dans le bras belimumab [33]. La tolérance était correcte dans ces 2 essais. Dans le SS, une étude randomisée en double aveugle a été menée (NCT02631538) et les premiers résultats ont été communiqués à l'EULAR 2021[34]. Cette étude a inclus 86 patients randomisés dans 4 bras de traitement : un bras placebo; un bras combinaison belimumab/rituximab avec belimumab 200 mg s.c. par semaine jusqu'à la semaine 24 suivis d'un traitement hebdomadaire par placebo s.c. hebdomadaire jusqu'à la semaine 52 et Rituximab 1 000 mg i.v. aux semaines 8 et 10, un bras belimumab en monothérapie (belimumab 200 mg s.c. hebdomadaire jusqu'à la semaine 52) et un bras rituximab en monothérapie 1 000 mg i.v., aux semaines 8 et 10. Le critère principal était la tolérance et aucun signal n'a été détecté. De manière intéressante, il a été observé une déplétion presque complète des LB dans les biopsies des glandes salivaires à 24 semaines chez les patients recevant le traitement combiné, passant d'une médiane de 88 cellules/mm² au départ à 0 cellule/mm². Ce phénomène n'a été observé dans aucun des trois autres groupes (rituximab monothérapie, belimumab monothérapie, placebo). À noter également une tendance à l'amélioration du score ESSDAI au fil du temps pour les patients de tous les groupes de traitement actif

par rapport au placebo, mais en particulier pour ceux recevant le traitement combiné, qui présentaient une diminution moyenne de 3,99 points de plus par rapport au départ que les patients sous placebo soit une amélioration dépassant le seuil de significativité clinique défini pour l'ESSDAI [15].

Une autre façon de combiner l'effet anti-BAFF et la déplétion B consiste à utiliser un anticorps anti-récepteur BAFF. Une étude de phase II évaluant un récepteur anti-BAFF a été menée (NCT02149420). Cet anticorps monoclonal anti-récepteur BAFF est l'ianalumab (VAY736)[35]. Dans cet essai, 190 patients atteints de SS ont été randomisés 1:1:1:1 pour recevoir des doses mensuelles de VAY736 (5, 50, 300 mg) ou un placebo. L'objectif principal était le changement par rapport à baseline de l'ESSDAI sur 24 semaines et il a été atteint avec la dose la plus élevée par rapport au placebo. Une tendance à l'amélioration du flux salivaire avec l'ianalumab 300mg par rapport au placebo a été rapportée à la semaine 24. Aucune différence n'a été observée pour les critères d'évaluation secondaires tels que ESSPRI et le FACIT-F. Les événements indésirables se sont limités à des réactions légères à modérées à la perfusion. Toujours axé sur la voie BAFF, l'essai de phase II évaluant un anticorps anti-TACI, inhibant ainsi BAFF et APRIL, est en cours de recrutement (NCT04078386).

Un autre essai positif a été récemment publié dans le SS. Cet essai évalue un anticorps monoclonal anti-CD40 : l'iscalimab (CFZ533) [36]. L'interaction CD40-CD40 ligand est importante pour la maturation des LB, la production d'anticorps et la formation des centres germinatifs. Chez les patients atteints de SS, il a été démontré que l'expression du CD40L par les cellules T CD4+ était plus élevée que chez les contrôles.[37]. L'étude de phase II évaluant l'iscalimab (CFZ533) (NCT02291029) comprenait deux cohortes: la première comprenait 12 patients recevant un placebo ou de l'iscalimab à raison de 3 mg/kg par voie sous-cutanée aux semaines 0, 2, 4 et 8 et la seconde cohorte évaluait l'iscalimab à raison de 10mg/kg par voie intraveineuse aux semaines 0, 2, 4 et 8[36]. Le critère principal était la tolérance et la variation de l'ESSDAI après 12 semaines. Aucun problème de tolérance n'a été détecté. L'iscalimab à la dose la plus élevée a entraîné une réduction significative de l'ESSDAI par rapport au placebo, avec une diminution moyenne de 5,21 dans le bras iscalimab par rapport au placebo. De plus, le SAR441344, un anticorps anti CD40-ligand, est actuellement évalué dans le SS dans un essai de phase 2 (NCT04572841).

Enfin, 2 inhibiteurs de kinases ont été évalués dans les pSS : un inhibiteur de BTK et un inhibiteur de PI3K. La tyrosine kinase de Bruton (BTK) participe à la signalisation intra cellulaire des LB et notamment sous stimulation du BCR. Les inhibiteurs de la BTK ont été développés avec succès dans les hémopathies B. De plus, la BTK est impliquée dans l'auto-immunité comme le montre le phénotype des souris surexprimant BTK qui développent une maladie de type lupus avec une atteinte rénale et pulmonaire et des glandes salivaires comme observé dans le SS. De plus, ces souris sont caractérisées par une augmentation des formations de centres germinatifs, une augmentation des plasmocytes et la présence

d'anticorps antinucléaires [38]. Plus récemment, il a été démontré que l'inhibition de BTK et PI3K réduisait la sur-activation des LB induite par des cellules épithéliales issues de patients atteints de SS [39]. Les inhibiteurs de BTK sont actuellement évalués dans le SS dans un essai de phase II randomisé en double aveugle (NCT04035668). Là encore, le critère principal est la variation de l'ESSDAI à la semaine 24. Le recrutement est en cours.

La famille des phosphoinositide 3-kinases (PI3K) est impliquée dans l'immunité et se compose de trois classes. Les PI3K alpha, beta et delta appartiennent à la classe IA. Contrairement aux PI3K alpha et bêta qui sont exprimées de manière ubiquitaire, l'expression de la PI3K est restreinte aux leucocytes, notamment aux LB. De nouveau, comme décrit avec BTK, les inhibiteurs de PI3K delta ont d'abord été évalués dans les hémopathies B. Dans le SS, le seletalisib, un inhibiteur de la PI3K, a été évalué dans une étude de preuve de concept de 12 semaines (NCT02610543). La modification de l'indice ESSDAI à la semaine 12 était le critère principal. L'étude a été marquée par des difficultés de recrutement et seuls 27/58 patients ont été randomisés et 20 ont terminé l'étude. Une tendance à une diminution de l'ESSDAI et de l'ESSPRI dans le groupe seletalisib par rapport au placebo a été observée, mais elle n'a pas atteint le seuil de significativité [40].

b. Cibler les centres germinatifs

Les structures de type centre germinatif ectopique (CG) sont présentes dans tous les sites d'inflammation chronique, comme le tissu synovial dans la PR et les glandes salivaires dans le SS.[41]. Ces structures partagent des similitudes avec les centres germinatifs nodaux, notamment la morphologie avec zone claire/ zone sombre et les fonctions puisqu'elles sont le lieu de l'hypermutation somatique, de l'édition du BCR et du changement de classe des immunoglobulines [42]. Dans les SS, il a été démontré que ces structures favorisent la production d'auto-Ac (anti-SSA).[43]. En outre, elles sont associées au risque de lymphome[44]. Des progrès ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes favorisant la formation et la persistance des structures de type CG et ont permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques[45]. Néanmoins, comme présenté ci-dessous, ces nouvelles thérapies ciblées n'ont pas démontré leur efficacité dans le SS.

Lymphotoxine

Il a été démontré que la lymphotoxine favorise le recrutement des LB et LT et la formation de HEV (high endothelial venules) au sein de ces structures. Le baminercept, une protéine de fusion de lymphotoxine- β -récepteur IgG1, a été évalué chez des patients atteints de SS dans un essai clinique

randomisé de phase II incluant 52 patients atteints de SS (NCT01552681) [46]. Malgré une diminution significative des niveaux de CXCL13 dans le groupe baminercept par rapport au placebo, le critère d'évaluation principal - amélioration du flux salivaire stimulé à 24 semaines - n'a pas été atteint. En outre, aucune amélioration significative de l'ESSDAI n'a été observée.

LT folliculaires (Tfh)

Les Tfh sont les principaux acteurs de la persistance des structures de type CG. Ils apportent une aide aux LB et favorisent notamment la génération d'anticorps de haute affinité. [47]. Le blocage de la signature des Tfh via l'inhibition de l'axe ICOS/ICOS-ligand ou de la signalisation IL-21 s'est avéré prometteur. L'expression membranaire d'ICOS (co-stimulateur inductible des cellules T) par les Tfh détermine leur maintien et contrôle leur localisation dans le follicule B. Un anticorps anti-ICOS est utilisé pour inhiber la signalisation de l'IL-21. Un ligand anti-ICOS (MEDI5872) a été évalué dans le SS dans un essai de phase II (NCT02334306). Là encore, malgré la démonstration de l'efficacité sur plusieurs paramètres biologiques (taux de facteur rhumatoïde (FR), d'IgA, d'IgG et d'IgM), le résultat principal (changement de l'ESSDAI sur 12 semaines) n'a pas été atteint [48].

c. Co-stimulation des LT

L'abatacept (CTLA4-Fc) module le signal de co-stimulation CD80/86:CD28 nécessaire à l'activation complète des LT. Il a été évalué dans le SS dans deux études ouvertes. Dans la première, 11 patients atteints de SS ont été inclus. Le traitement a été associé à une réduction de l'inflammation glandulaire et à une augmentation de la production de salive[49]. Dans l'étude ASAP qui incluait 15 patients atteints du SS, les scores ESSDAI, ESSPRI et les taux de FR et d'IgG ont diminué de manière significative mais les fonctions salivaires et glandulaires n'ont pas été modifiées[50]. Enfin, un essai contrôlé randomisé de phase III, l'étude ASAPIII, a été mené [51]. Malgré son efficacité biologique, l'abatacept n'a pas atteint le critère principal, à savoir l'amélioration de l'ESSDAI sur 6 mois.

d. Interférons de type I

La signature IFN est des caractéristiques immunologiques du SS. Il a été démontré que deux tiers des patients atteints de SS présentent une signature IFN élevée qui est associée à une hypergammaglobulinémie, une positivité des auto-anticorps (AAN et anti-SSA) et un focus score (FS).[52]. Ainsi, cibler l'IFN est une stratégie prometteuse et trois options sont actuellement évaluées dans

le SS. Premièrement, un anticorps monoclonal qui cible les cellules dendritiques plasmacytoïdes, les producteurs professionnels d'IFN-alpha, est évalué dans un essai de phase I [impliquant des patients atteints de lupus et de SS (BIIB059)]. Deuxièmement, les anti-JAK qui inhibent l'IFN de type I et de type II sont évalués dans le SS (tofacitinib, NCT04496960). Enfin, l'ustekinumab, un anti- p40 qui inhibe l'IL12 et l'IL23 et donc la voie de l'IFN gamma, est évalué dans un essai de phase I (NCT04093531).

e. Nouvelle utilisation des DMARDs

Récemment, les résultats d'un essai randomisé contrôlé contre placebo, évaluant l'association de léflunomide et d'hydroxychloroquine chez 29 patients ont été publiés[53]. Cette association s'est avérée efficace sur le critère principal basé sur le score ESSDAI à 24 semaines, avec une différence moyenne entre les groupes de -4,35 points (IC 95 % -7-45 à -1-25, p=0-0078). Ces résultats encourageants nécessitent d'être reproduits sur un plus grand nombre de patients, mais montrent clairement que l'évolution récente de la conception des essais cliniques peut conduire à des résultats positifs. Le projet européen NECESSITY va évaluer dans son essai clinique l'intérêt de ces associations de DMARDs. Trois bras de traitement sont prévus : traitement standard + triple placebo, traitement standard + association léflunomide et d'hydroxychloroquine et traitement standard + association mycophenolate mofétil et d'hydroxychloroquine. Deux cohortes de patients seront incluses : la 1ere sera constituée de patients avec maladie active (ESSDAI \geq 5) et la seconde des patients avec une maladie peu systémique (ESSDAI < 5) mais des symptômes marqués (ESSPRI \geq 5).

5. Progrès dans la conception des essais

Les échecs des premiers essais évaluant l'efficacité des thérapies ciblées sur les LB, ainsi que la disponibilité de nouveaux critères ont conduit à de profondes modifications dans la manière de concevoir les essais cliniques dans le SS. Les raisons des échecs initiaux peuvent être variées, y compris le choix de la cible thérapeutique, les critères d'inclusion (en particulier l'inclusion de patients atteints de maladies inactives), l'hétérogénéité des présentations ou les critères de réponse[54].

Le développement des scores ESSDAI et ESSPRI en 2010 a considérablement changé la façon d'évaluer les patients atteints et la façon de mener des recherches sur cette maladie. Ainsi, ces nouveaux outils ont permis de mieux définir les critères d'inclusion et les critères principaux des essais actuellement menés dans le SS. L'ESSDAI est désormais l'un des critères d'inclusion de presque tous les essais en

cours. Avec le choix de recruter des patients présentant une activité modérée (ESSDAI \geq 5). L'ESSDAI est également utilisé comme critère d'évaluation principal (tableau 2). Il a été démontré que le choix des critères de sélection permettait d'identifier les patients les plus susceptibles de répondre au traitement : patients présentant une maladie d'apparition récente, une activité modérée à élevée (ESSDAI \geq 5), avec des biomarqueurs B, et une fonction glandulaire résiduelle. Cependant, plus on ajoute de critères, plus le recrutement est difficile... [55,56]. De plus, il faut garder à l'esprit que dans un essai randomisé contre placebo, les patients présentant la forme la plus active de la maladie ne peuvent pas être inclus, puisqu'ils ne pourraient pas être exposés au placebo. Enfin, avec ces modifications de conception, pour la première fois, certains essais contrôlés randomisés ont réussi à démontrer l'efficacité du traitement... mais pas tous (tableau 2). Cependant, avec l'expérience acquise grâce à ces nouveaux essais, on a observé que d'autres résultats que l'ESSDAI pouvaient s'améliorer avec le traitement, comme l'ESSPRI, le flux salivaire et les marqueurs biologiques. Il est également important de garder à l'esprit la nécessité d'inclure dans les essais non seulement les patients avec atteintes systémiques mais aussi ceux avec symptômes aux vues de l'impact sur la qualité de vie de ces symptômes.

Ainsi, des travaux sont toujours en cours pour améliorer le traitement des patients atteints de SS, et la conception des essais cliniques continue d'évoluer. Les objectifs de recherche se concentrent désormais sur le développement d'un indice de réponse spécifique à la maladie, et sur la manière d'étendre le recrutement aux patients sans complications systémiques actives, qui représentent la majorité des patients atteints de SS (Tableau 3). Grâce à un programme international IMI-2 de l'Union européenne, appelé NECESSITY, des travaux sont en cours pour développer un nouveau critère : le STAR (SS Tool for Assessing Response). Un travail préliminaire important a été réalisé avec le développement du score CRESS (Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome) par le groupe de Hendrika Bootsma.[57]. Le STAR sera développé sur la base d'une approche fondée sur les données, mais aussi sur l'opinion des experts et des patients. En outre, il sera basé sur la ré analyse de tous les essais antérieurs (c'est-à-dire différents modèles, médicaments et mécanismes d'action). Cet outil vise à évaluer toutes les manifestations de la maladie, en utilisant une combinaison de paramètres disponibles : glandulaires, systémiques, PROs et paramètres biologiques. Deuxièmement, l'extension de la recherche aux patients sans complications systémiques est également en cours, les essais les plus récents impliquant deux cohortes de patients : ceux présentant une activité modérée à sévère (ESSDAI \geq 5) et ceux présentant une faible activité, afin de fournir des données d'efficacité dans les deux populations.

En résumé, les progrès réalisés dans la compréhension de la pathogénie des SS ont permis de développer de nouvelles thérapies ciblées. Les LB et la voie des IFNs sont aujourd'hui les perspectives les

plus prometteuses (Figure 1). Outre l'identification de cibles intéressantes, des travaux sont encore en cours pour améliorer la conception des essais cliniques et affiner les critères de réponse. Enfin, plusieurs essais randomisés sont en cours pour évaluer l'efficacité et la tolérance des médicaments ciblant ces nouvelles voies. On peut s'attendre à ce que la combinaison de nouvelles thérapies ciblées avec de nouveaux designs d'études et un meilleur phénotype des patients contribue à améliorer très significativement le traitement des patients atteints de SS dans les prochaines années.

Déclaration d'intérêts :

RS a reçu des honoraires de Pfizer, BMS et UCB.

GN a reçu des honoraires de Novartis, Lilly et UCB.

XM a reçu des honoraires de BMS, Galapagos, Gilead, GSK, Novartis, Pfizer, Servier, UCB et XM a reçu une subvention de recherche de Ose.

Remerciements

Cet article a bénéficié du soutien de l'IMI2 NECESSITY n° 806975

RÉFÉRENCES

- [1] Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:210–9. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318181e6af>.
- [2] Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:931–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1702514>.
- [3] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis* 2019. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216114>.
- [4] Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:544–56. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.110>.
- [5] James K, Al-Ali S, Tarn J, Cockell SJ, Gillespie CS, Hindmarsh V, et al. A Transcriptional Signature of Fatigue Derived from Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *PloS One* 2015;10:e0143970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143970>.
- [6] Gottenberg J-E, Busson M, Cohen-Solal J, Lavie F, Abbed K, Kimberly RP, et al. Correlation of serum B lymphocyte stimulator and beta2 microglobulin with autoantibody secretion and systemic involvement in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1050–5. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.030643>.
- [7] Nocturne G, Virone A, Ng W-F, Le Guern V, Hachulla E, Cornec D, et al. Rheumatoid factor and disease activity are independent predictors of lymphoma in primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2015. <https://doi.org/10.1002/art.39518>.
- [8] Nocturne G, Pontarini E, Bombardieri M, Mariette X. Lymphomas complicating primary Sjögren's syndrome: from autoimmunity to lymphoma. *Rheumatol Oxf Engl* 2019. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez052>.
- [9] Papageorgiou A, Ziogas DC, Mavragani CP, Zintzaras E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM, et al. Predicting the outcome of Sjogren's syndrome-associated non-hodgkin's lymphoma patients. *PloS One* 2015;10:e0116189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116189>.
- [10] Nocturne G, Mariette X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2015;168:317–27. <https://doi.org/10.1111/bjh.13192>.
- [11] Nocturne G, Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:133–45. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.1>.
- [12] Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot J-M, Perdriger A, Puéchal X, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160:233–42. <https://doi.org/10.7326/M13-1085>.
- [13] Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, Ng W-F, et al. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2017;69:1440–50. <https://doi.org/10.1002/art.40093>.
- [14] Seror R, Gottenberg JE, Devauchelle-Pensec V, Dubost JJ, Le Guern V, Hayem G, et al. European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Disease Activity Index and European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Patient-Reported Index: a complete picture of primary Sjögren's syndrome patients. *Arthritis Care Res* 2013;65:1358–64. <https://doi.org/10.1002/acr.21991>.

- [15] Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman SJ, Theander E, Brun JG, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2016;75:382–9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206008>.
- [16] Seror R, Mariette X, Bowman S, Baron G, Gottenberg JE, Bootsma H, et al. Accurate detection of changes in disease activity in primary Sjögren's syndrome by the European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Disease Activity Index. *Arthritis Care Res* 2010;62:551–8. <https://doi.org/10.1002/acr.20173>.
- [17] 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). *Ann Rheum Dis* 2015;74:859–66. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204615>.
- [18] Gottenberg J-E, Cinquetti G, Larroche C, Combe B, Hachulla E, Meyer O, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome: results in 78 patients of the Autoimmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1026–31. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202293>.
- [19] Pertovaara M, Korpela M. Serum β 2 microglobulin correlates with the new ESSDAI in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2236–7. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.153098>.
- [20] Quartuccio L, Salvin S, Fabris M, Maset M, Pontarini E, Isola M, et al. BLYS upregulation in Sjögren's syndrome associated with lymphoproliferative disorders, higher ESSDAI score and B-cell clonal expansion in the salivary glands. *Rheumatol Oxf Engl* 2013;52:276–81. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes180>.
- [21] Tobón GJ, Saraux A, Gottenberg J-E, Quartuccio L, Fabris M, Seror R, et al. Role of Fms-like tyrosine kinase 3 ligand as a potential biologic marker of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2013;65:3218–27. <https://doi.org/10.1002/art.38129>.
- [22] Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suárez-Cuervo C, Casanovas A, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis* 2016;75:348–55. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206418>.
- [23] 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* 2018;36 Suppl 112:121–9.
- [24] Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:526–31. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203991>.
- [25] Halse A, Tengnér P, Wahren-Herlenius M, Haga H, Jonsson R. Increased frequency of cells secreting interleukin-6 and interleukin-10 in peripheral blood of patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 1999;49:533–8. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3083.1999.00533.x>.
- [26] Tishler M, Yaron I, Geyer O, Shirazi I, Naftaliev E, Yaron M. Elevated tear interleukin-6 levels in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:2327–9. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(98\)91236-2](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(98)91236-2).
- [27] University Hospital, Strasbourg, France. A Randomized, Double-blind, Parallel, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Tocilizumab for the Treatment of Primary Sjögren's Syndrome. clinicaltrials.gov; 2019.
- [28] Seror R, Nocturne G, Mariette X. Current and future therapies for primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17:475–86. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00634-x>.
- [29] Seror R, Sordet C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of

- primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66:351–7. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.057919>.
- [30] 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. *Scand J Immunol* 2008;67:185–92. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2007.02049.x>.
- [31] Pollard RPE, Abdulahad WH, Vissink A, Hamza N, Burgerhof JGM, Meijer JM, et al. Serum levels of BAFF, but not APRIL, are increased after rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: data from a placebo-controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2013;72:146–8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202071>.
- [32] Cornec D, Costa S, Devauchelle-Pensec V, Jousse-Joulin S, Marcorelles P, Berthelot J-M, et al. Blood and salivary-gland BAFF-driven B-cell hyperactivity is associated to rituximab inefficacy in primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2016;67:102–10. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.11.002>.
- [33] Shipa M, Embleton-Thirsk A, Parvaz M, Santos LR, Muller P, Chowdhury K, et al. Effectiveness of Belimumab After Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* 2021;174:1647–57. <https://doi.org/10.7326/M21-2078>.
- [34] Mariette X, Baldini C, Barone F, Bootsma H, Clark K, Vita SD, et al. Op0135 Safety and Efficacy of Subcutaneous Belimumab and Intravenous Rituximab Combination in Patients with Primary Sjögren's Syndrome: A Phase 2, Randomised, Placebo-Controlled 68-Week Study. *Ann Rheum Dis* 2021;80:78–9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-eular.2170>.
- [35] Bowman SJ, Fox R, Dörner T, Mariette X, Papas A, Grader-Beck T, et al. Safety and efficacy of subcutaneous ianalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. *The Lancet* 2021;0. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02251-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02251-0).
- [36] Fisher BA, Szanto A, Ng W-F, Bombardieri M, Posch MG, Papas AS, et al. Assessment of the anti-CD40 antibody iscalimab in patients with primary Sjögren's syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e142–52. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30135-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30135-3).
- [37] Belkhir R, Gestermann N, Koutero M, Seror R, Tost J, Mariette X, et al. Upregulation of membrane-bound CD40L on CD4+ T cells in women with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2014;79:37–42. <https://doi.org/10.1111/sji.12121>.
- [38] Kil LP, de Bruijn MJW, van Nimwegen M, Corneth OBJ, van Hamburg JP, Dingjan GM, et al. Btk levels set the threshold for B-cell activation and negative selection of autoreactive B cells in mice. *Blood* 2012;119:3744–56. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-397919>.
- [39] Rivière E, Pascaud J, Tchitchek N, Boudaoud S, Paoletti A, Ly B, et al. Salivary gland epithelial cells from patients with Sjögren's syndrome induce B-lymphocyte survival and activation. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1468–77. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216588>.
- [40] Juarez M, Diaz N, Johnston GI, Nayar S, Payne A, Helmer E, et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study of oral seletalisib in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Oxf Engl* 2020. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa410>.
- [41] Amft N, Curnow SJ, Scheel-Toellner D, Devadas A, Oates J, Crocker J, et al. Ectopic expression of the B cell-attracting chemokine BCA-1 (CXCL13) on endothelial cells and within lymphoid follicles contributes to the establishment of germinal center-like structures in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44:2633–41. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200111\)44:11<2633::aid-art443>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200111)44:11<2633::aid-art443>3.0.co;2-9).
- [42] Salomonsson S, Jonsson MV, Skarstein K, Brokstad KA, Hjelmström P, Wahren-Herlenius M, et al. Cellular basis of ectopic germinal center formation and autoantibody production in the target

- organ of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2003;48:3187–201. <https://doi.org/10.1002/art.11311>.
- [43] Halse AK, Marthinussen MC, Wahren-Herlenius M, Jonsson R. Isotype distribution of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies in plasma and saliva of patients with Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2000;29:13–9. <https://doi.org/10.1080/030097400750001752>.
- [44] Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1363–8. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.144782>.
- [45] Pitzalis C, Jones GW, Bombardieri M, Jones SA. Ectopic lymphoid-like structures in infection, cancer and autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2014;14:447–62. <https://doi.org/10.1038/nri3700>.
- [46] St Clair EW, Baer AN, Wei C, Noaiseh G, Parke A, Coca A, et al. Clinical Efficacy and Safety of Baminercept, a Lymphotoxin β Receptor Fusion Protein, in Primary Sjögren's Syndrome: Results From a Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2018;70:1470–80. <https://doi.org/10.1002/art.40513>.
- [47] Crotty S. Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annu Rev Immunol* 2011;29:621–63. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101400>.
- [48] A Phase 2a Study of MEDI5872 (AMG557), a Fully Human Anti-ICOS Ligand Monoclonal Antibody in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *ACR Meet Abstr* n.d. <https://acrabstracts.org/abstract/a-phase-2a-study-of-medi5872-amg557-a-fully-human-anti-icos-ligand-monoclonal-antibody-in-patients-with-primary-sjogrens-syndrome/> (accessed November 26, 2020).
- [49] Adler S, Körner M, Förger F, Huscher D, Caversaccio M-D, Villiger PM. Evaluation of histologic, serologic, and clinical changes in response to abatacept treatment of primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Care Res* 2013;65:1862–8. <https://doi.org/10.1002/acr.22052>.
- [50] Meiners PM, Vissink A, Kroese FGM, Spijkervet FKL, Smitt-Kamminga NS, Abdulahad WH, et al. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Ann Rheum Dis* 2014;73:1393–6. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204653>.
- [51] Baer AN, Gottenberg J-E, St Clair EW, Sumida T, Takeuchi T, Seror R, et al. Efficacy and safety of abatacept in active primary Sjögren's syndrome: results of a phase III, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2020. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218599>.
- [52] Hall JC, Baer AN, Shah AA, Criswell LA, Shiboski CH, Rosen A, et al. Molecular Subsetting of Interferon Pathways in Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2015;67:2437–46. <https://doi.org/10.1002/art.39204>.
- [53] Heijden EHM van der, Blokland SLM, Hillen MR, Lopes APP, Vliet-Moret FM van, Rosenberg AJWP, et al. Leflunomide–hydroxychloroquine combination therapy in patients with primary Sjögren's syndrome (RepurpSS-I): a placebo-controlled, double-blinded, randomised clinical trial. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e260–9. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30057-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30057-6).
- [54] Manfrè V, Cafaro G, Riccucci I, Zabotti A, Perricone C, Bootsma H, et al. One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38 Suppl 126:10–22.
- [55] Oni C, Mitchell S, James K, Ng W-F, Griffiths B, Hindmarsh V, et al. Eligibility for clinical trials in primary Sjögren's syndrome: lessons from the UK Primary Sjögren's Syndrome Registry. *Rheumatol Oxf Engl* 2017;56:2255. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex331>.
- [56] Devauchelle-Pensec V, Gottenberg J-E, Jousse-Joulin S, Berthelot J-M, Perdriger A, Hachulla E, et al. Which and How Many Patients Should Be Included in Randomised Controlled Trials to Demonstrate

the Efficacy of Biologics in Primary Sjögren's Syndrome? PloS One 2015;10:e0133907.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133907>.

- [57] Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome (CRESS). ACR Meet Abstr n.d.
<https://acrabstracts.org/abstract/composite-of-relevant-endpoints-for-sjogrens-syndrome-cress/>
(accessed February 28, 2021).

TABLEAUX

Tableau 1 : Scores EULAR : ESSDAI et ESSPRI

Score ESSDAI	
Objectif	Mesure de l'activité de la maladie systémique
Contenu	12 domaines (c'est-à-dire les systèmes d'organes) : <ul style="list-style-type: none">- glandulaire- constitutionnel- lymphadénopathie- articulaire- cutanée- respiratoire- rénale- musculaire- PNS- SNC- hématologique- biologique
Scoring	<p>Le poids de chaque domaine reflète son importance relative sur l'activité de la maladie.</p> <p>Chaque domaine comprend 3 à 4 niveaux : de 0=non à 3=haute activité.</p> <p>Score de chaque domaine = (niveau d'activité) x (poids du domaine).</p> <p>Score final = somme des scores de tous les domaines</p> <p>Plage théorique : 0 à 123</p>
Interprétation du score	<p>N'évaluer que les manifestations actives, pas les caractéristiques des dommages</p> <p>Les niveaux d'activité de la maladie ont été déterminés comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none">- aucune activité (ESSDAI=0)- faible activité (ESSDAI < 5)- modéré (ESSDAI : 5 à 13)- Activité élevée (ESSDAI ≥14) <p>Une amélioration minimale cliniquement importante (MCII) a été définie :</p> <ul style="list-style-type: none">- Amélioration de ≥ 3 points

Score ESSPRI	
Objectif	Évaluer les résultats rapportés par les patients dans le SS.
Contenu	3 domaines évalués par des échelles numériques de 0 à 10 : <ul style="list-style-type: none">- Sécheresse- Fatigue- douleur musculosquelettique
Scoring	<p>Score total = moyenne des 3 domaines</p> <p>Plage : 0 à 10.</p>
Interprétation du score	<p>État acceptable des symptômes par le patient (PASS) :</p> <ul style="list-style-type: none">- ESSPRI < 5. <p>Une amélioration minimale cliniquement importante (MCII) a été définie :</p>

- Amélioration de l'ESSPRI ≥ 1 point ou ≥ 15 %.

Tableau 2 : Études contrôlées randomisées utilisant une conception récente dans le domaine du SS

⁹⁵ Étude	Médicament	Sponsor	Nombre de sujets	Critères d'inclusion	Point final primaire	Résultats
NCT05113004	LEF +/- HCQ +/- MMF	APHP	300	2 cohortes : - ESSDAI ≥ 5 et ESSPRI 0-10 - ESSDAI < 5 et ESSPRI ≥ 5	Répondeurs STAR à la semaine 24	En cours d'inclusion
NCT02291029	Iscalimab (CFZ 533), un anticorps monoclonal anti-CD40.	Novartis	30	ESSDAI ≥ 6	Changement dans de l' ESSDAI à S12	Amélioration significative de l'ESSDAI
NCT02334306	AMG 557/MEDI5872, anticorps monoclonal anti-ICOS-L	MedImmune/ Amgen	42	ESSDAI ≥ 6 Anti-SSA/SSB et IgG>16 g/L ou RF +	Changement dans de l' ESSDAI à S12	Pas de différence significative entre le groupe anti-ICOSL et le groupe placebo.
NCT01782235 ETAP	Tocilizumab Phase 3	Université de Strasbourg	110	ESSDAI ≥ 5 Anti-SSA/SSB	Amélioration ESSDAI ≥ 3	Pas d'amélioration de l'ESSDAI ou des critères d'évaluation secondaires.
NCT02149420	VAY 736, anticorps monoclonal anti-BAFF-R	Novartis	30	ESSDAI ≥ 6 ANA ($\geq 1:160$) Anti-SSA/SSB Débit sal.>0	Changement dans de l' ESSDAI à S12	Amélioration significative de l'ESSDAI
NCT02067910 ASAPIII	Abatacept Phase 3	Université de Groningen et Bristol Myers Squibb	88	ESSDAI ≥ 5 Durée de la maladie ≤ 7 Biopsie positive de la parotide	Changement dans de l' ESSDAI à S24	Pas d'amélioration de l'ESSDAI ou des critères secondaires (sauf biologiques)
NCT02915159	Abatacept Phase 3	Bristol Myers Squibb	187	ESSDAI ≥ 5 Anti-SSA	Changement dans de l' ESSDAI à S24	Pas d'amélioration de l'ESSDAI ou des critères secondaires (sauf biologiques)
NCT02610543	UCB5857 Inhibiteur de la Pi3kinase	UCB	58	ESSDAI ≥ 5 Anti-SSA/SSB Débit sal.>0	Changement dans de l' ESSDAI à S12	Arrêt précoce pour des problèmes d'inscription (20 patients analysés) : Tendance à l'amélioration de l'ESSDAI et de l'ESSPRI
NCT02631538	co-administration belimumab/ rituximab	GlaxoSmithKline	60/10	ESSDAI ≥ 5 Anti-SSA/SSB Débit sal.>0	Nombre de participants présentant des EIG à la S104	Complété Résultats non disponibles
EUCTR2014-003140-12-NL	Leflunomide + Hydroxychloroquine	Université d'Utrecht	21/8	ESSDAI ≥ 5 Anti-SSA/SSB Positif MSGB	Changement dans de l' ESSDAI à S24	Amélioration significative de l'ESSDAI et de l'ESSPRI
NCT04035668	LOU064, inhibiteur de la tyrosine	Novartis	252 (dose	ESSDAI ≥ 5 ESSPRI ≥ 5	Changement dans de l' ESSDAI	Recrutement

	kinase de Bruton (BTK)		variable ; 5 bras)	Anti-SSA/SSB Débit sal.>0	à S24	
NCT03905525 TWINSS	Iscalimab (CFZ 533), un anticorps monoclonal anti-CD40.	Novartis	260 2 cohortes	Anti-SSA/SSB Débit sal.>0 Et : Cohorte 1 : ESSDAI et ESSPRI ≥ 5 Cohorte : ESSDAI <5 et ESSPRI ≥ 5	Cohorte 1 : Changement dans ESSDAI S24 Cohorte 2 : Changement dans ESSPRI S24	Recrutement

ESSDAI : indice d'activité de la maladie du syndrome de Sjögren EULAR ; ESSPRI : indice rapporté par le patient du syndrome de Sjögren EULAR ;

Tableau 3 : Un ensemble de mesures de base pour les essais de SS : Domaines et outil de mesure à inclure dans un index de répondeurs

Domaine	Outil de mesure
Activité systémique de la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • ClinESSDAI ou ESSDAI
Symptômes rapportés par les patients	<ul style="list-style-type: none"> • ESSPRI • Ou EVA individuel <ul style="list-style-type: none"> - douleur, fatigue, sécheresse (orale, oculaire)
Fonction des glandes lacrymales	<ul style="list-style-type: none"> • OSS • Le test de Schirmer
Fonction des glandes salivaires	<ul style="list-style-type: none"> • Débit salivaire total (non stimulé ou stimulé) • Echographie de la glande salivaire
Domaine biologique	<ul style="list-style-type: none"> • Facteur rhumatoïde / complément • IgG ou gammaglobuline

ESSDAI : indice d'activité de la maladie du syndrome de Sjögren EULAR ; ESSPRI : indice rapporté par le patient du syndrome de Sjögren EULAR ; OSS : score de coloration oculaire.

FIGURE 1 : Nouvelles cibles thérapeutiques dans le SS

Grâce aux progrès dans la compréhension de la physiopathologie du SS, de nouvelles cibles thérapeutiques sont actuellement évaluées chez les patients atteints de SS. Les LB pourraient être ciblées par de nouveaux anti-CD20. La voie de signalisation BAFF est également ciblée par les anti-BAFFR et les anti-TACI. De plus, les anti-CD40 peuvent bloquer la dialogue LB/LT. Enfin, le ciblage direct de Btk qui est une molécule clé dans la signalisation du BCR, est évalué. En outre, la signature IFNs apparaît comme une cible thérapeutique pertinente. Elle pourrait être bloquée par des anti-pDC tels que l'anti-BDCA2, par des inhibiteurs de JAK qui pourraient bloquer la signalisation de l'IFN de type I et de type II et par l'ustekinumab qui inhibe la voie de l'IL12 et l'induction Th1.

pDC : cellules dendritiques plasmacytoïdes ; mDC : cellules dendritiques matures ; B : cellules B, T : cellules T ; BCR : récepteur des cellules B ; IFN : interféron.

