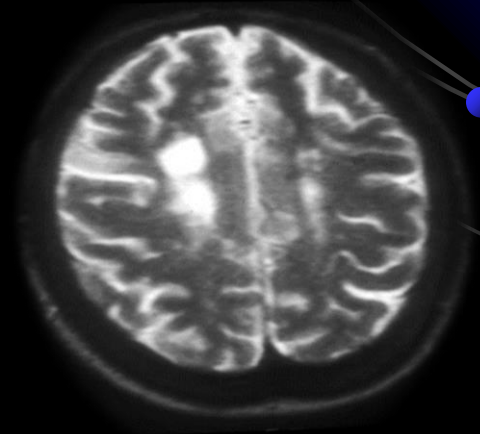




Le syndrome de Sjögren : une épithélite auto-immune

Comment l'expliquer ? Comment le diagnostiquer ? Comment le traiter ?



Jean Sibilia

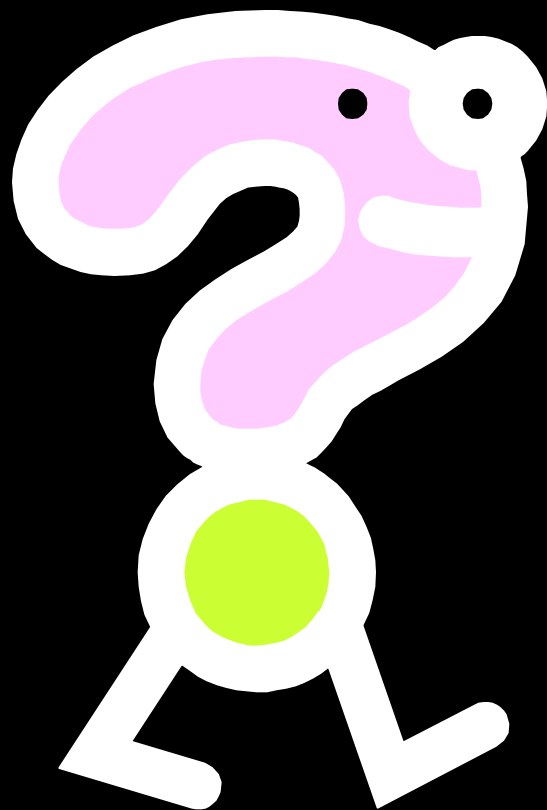
Rhumatologie, CHU de Strasbourg

Centre national de référence "Maladies auto-immunes systémiques"

LITAR, Tunis 3 mai 2013



Comment l'expliquer ?

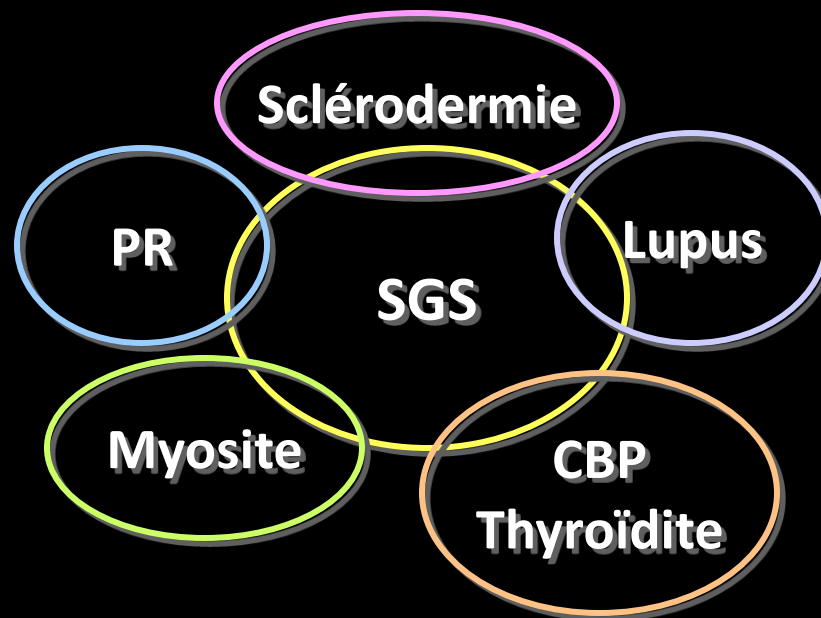




Pathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren

- 1) Une épithélite auto-immune
- 2) Une affection systémique
 - affection auto-immune clinico-biologique
 - syndrome lymphoprolifératif

⚠ Syndromes de chevauchement





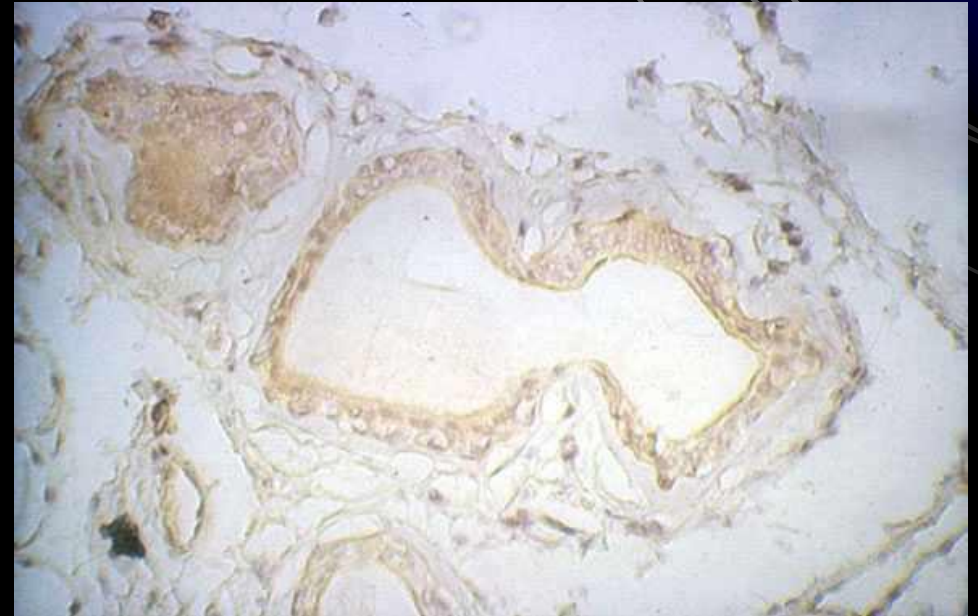
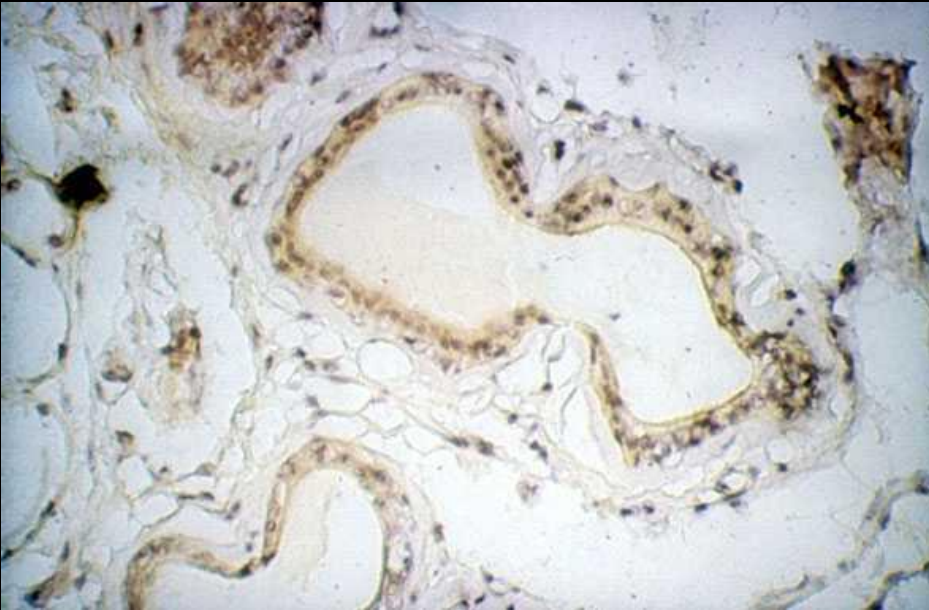
Pathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren

Les phénomènes importants

- 1) L'épithélite inaugurale
- 2) L'apoptose des acinus
- 3) La survie des lymphocytes TCD4 et l'agressivité des lymphocytes TCD8 glandulaire
- 4) L'activation des LB par des auto-antigènes "glandulaires"
- 5) La dérégulation des voies cholinergiques glandulaires
- 6) L'activation "systémique" du système immunitaire



Rôle d'une infection virale



Virus étudiés : EBV, HCV, rétrovirus, entérovirus
→ Fréquence du portage oropharyngé des virus



Pathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren

Une épithélite "primitive" ou secondaire

Infection par CMV murin

{
C57 BL/6
C57 BL/6 Lpr/Lp
C 57 BL/6 Lpr/Lpr - TNFR 0/0

- J28 : sialadénite sévère pour les 3 espèces (apoptose +)
- J75 : disparition du CMV
- J100 : uniquement sialadénite avec anti-Ro/La chez C57 BL/6L Lpr/Lpr (défaut d'apoptose par déficit en Fas)

Infection virale + anomalie génétique (Fas-)

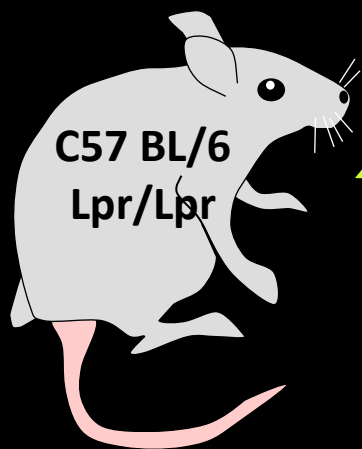
⇒ SGS malgré la disparition du virus

Rôle inducteur du virus par mimétisme moléculaire ?



Pathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren

Une épithélite "primitive" ou secondaire



CMV murin



Transgène Fas L



↳ Réduction de la sialadénite

➡ Apoptose des LT



Pathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren

Une agression épithéliale virale ?

↖ EBV

↖ HHV6 - HHV7 - HHV8 ?

↖ CMV ?

↖ Rétrovirus défectif ou endogène ?

→ Présence d'ADN ou de séquences nucléotiques virales dans les cellules épithéliales



Cas particuliers :

VHC

VIH

HLTV-1

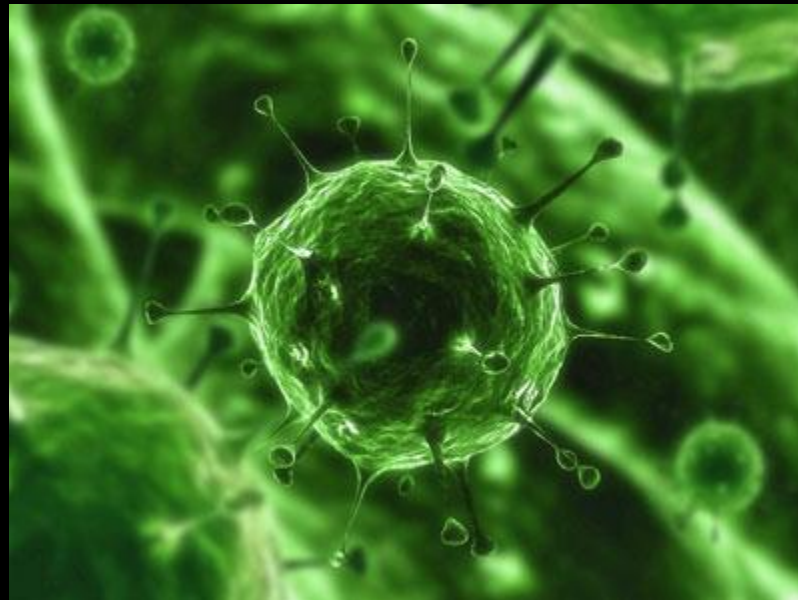


Virus sialotropes



Virus et Sjögren

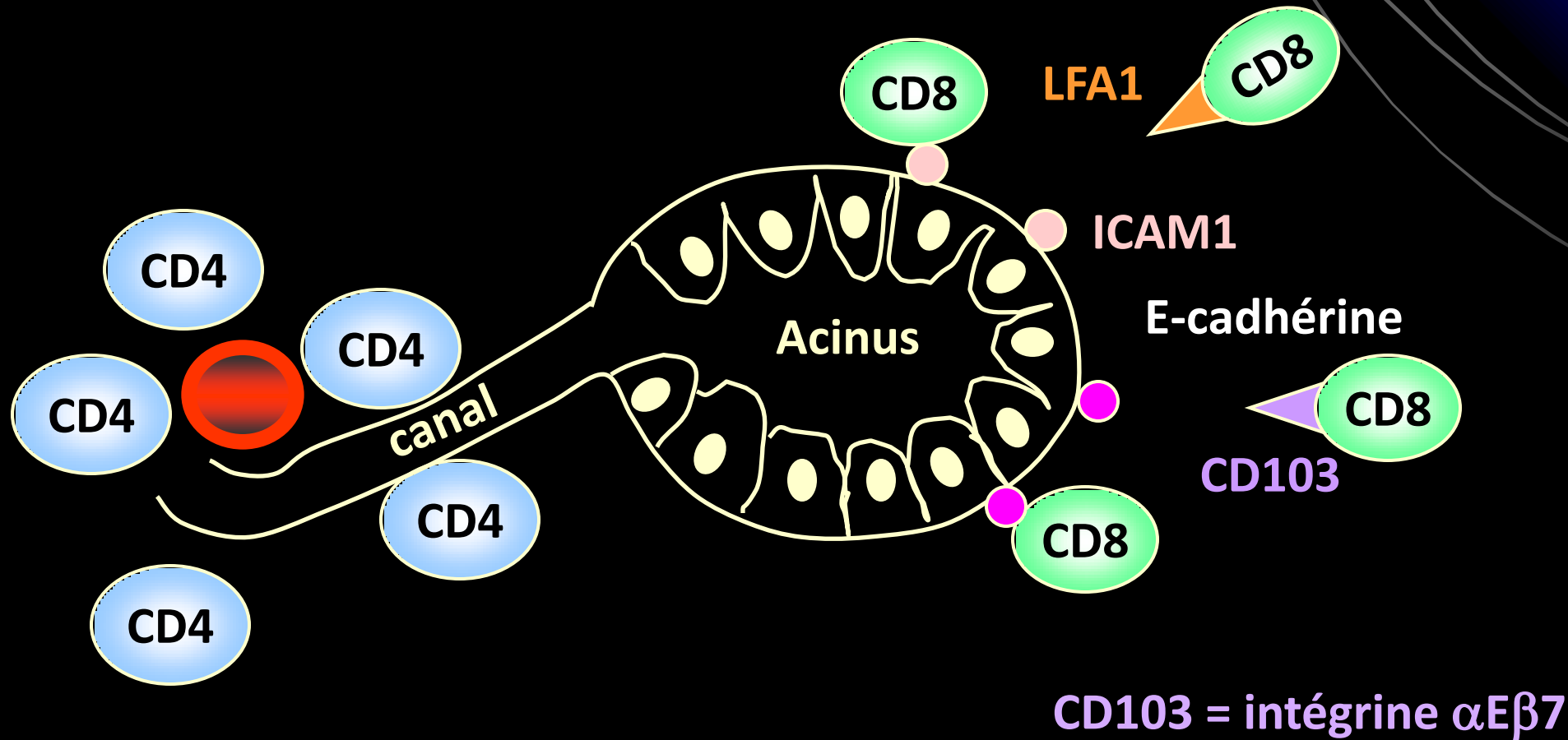
- **Activation des interférons et sécrétion d'IL-21 (cytokines anti-virales) au cours du syndrome de Sjögren**
→ **Aucune démonstration de l'implication directe d'une infection virale**





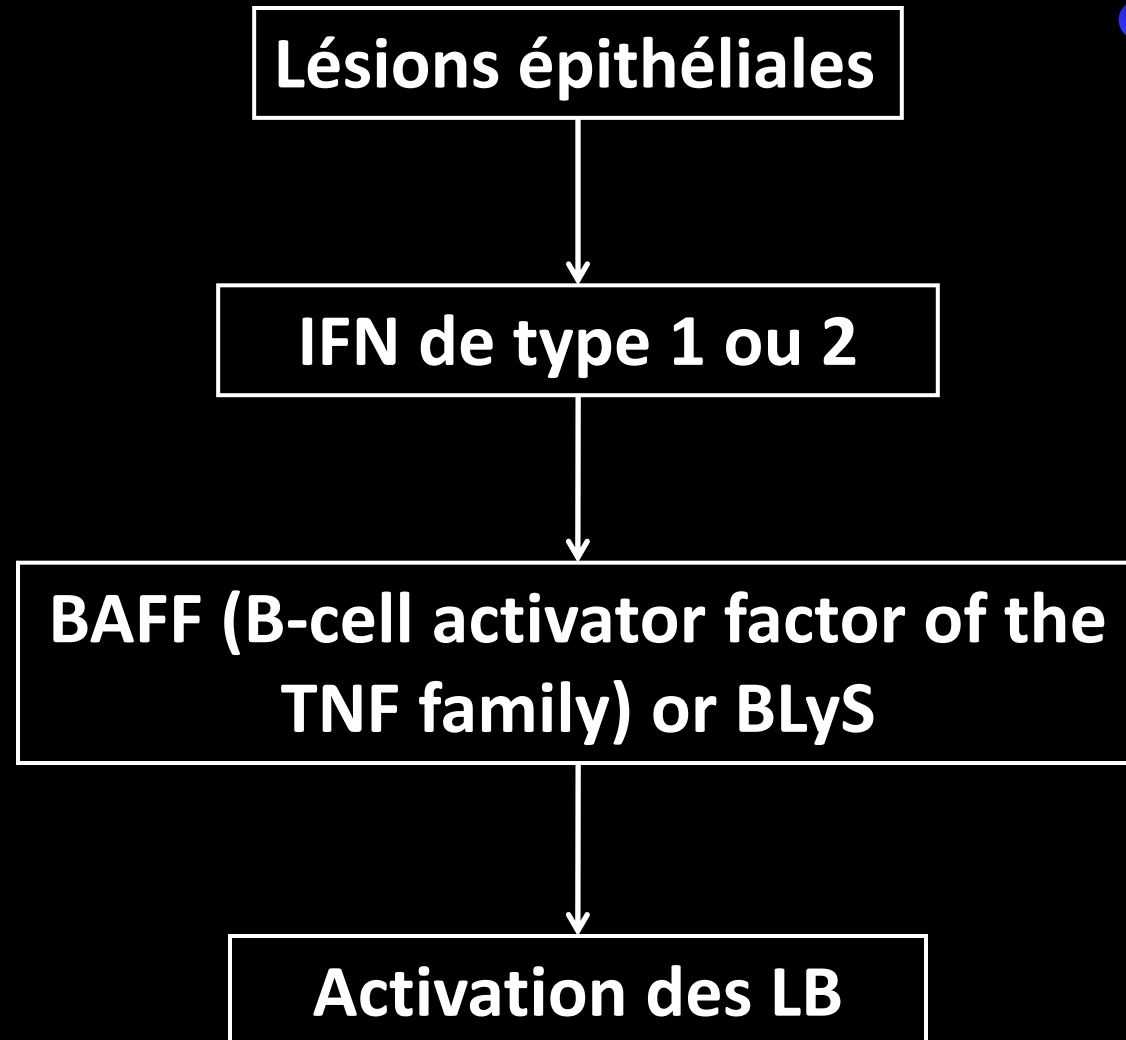
Pathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren

Les lymphocytes glandulaires



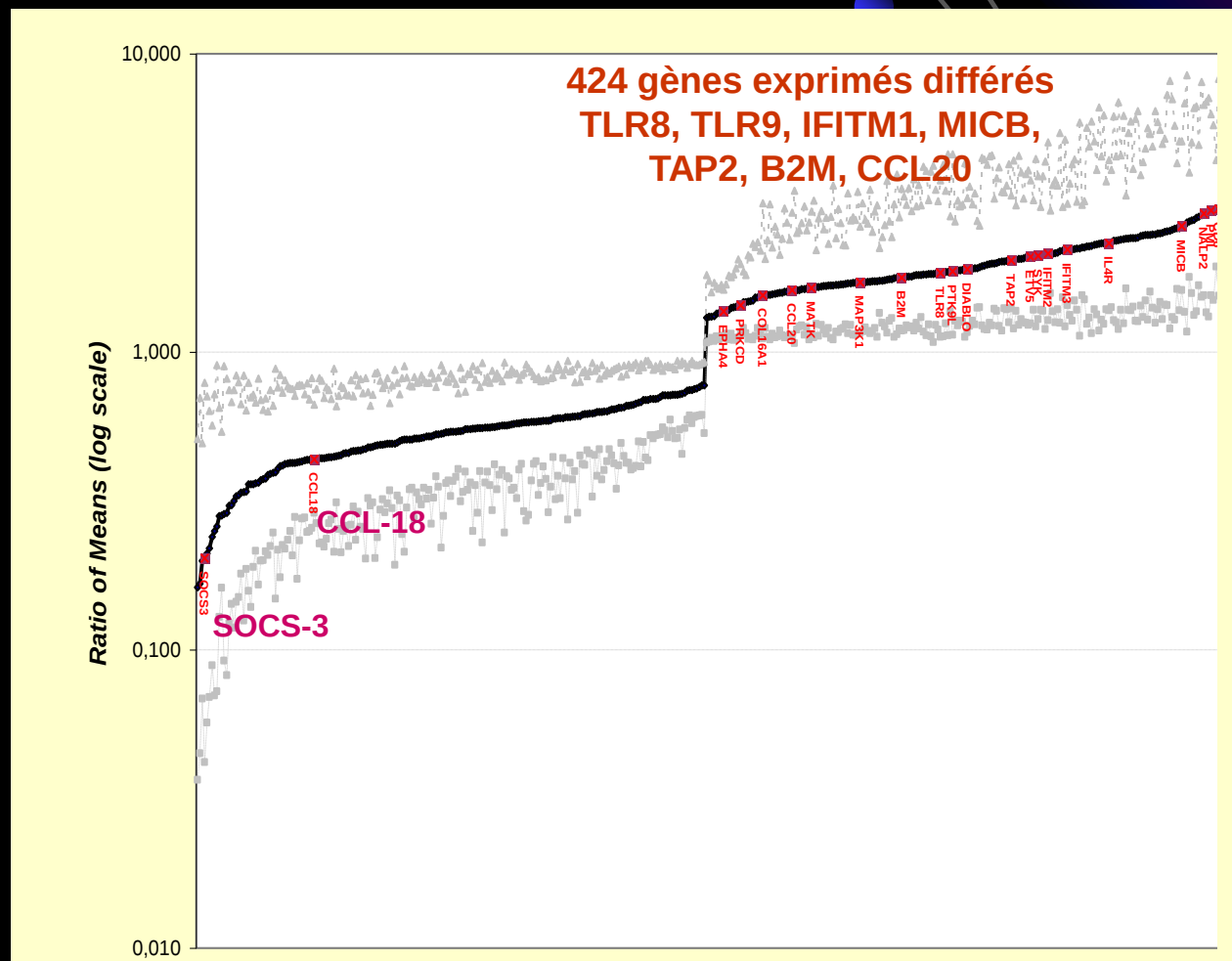
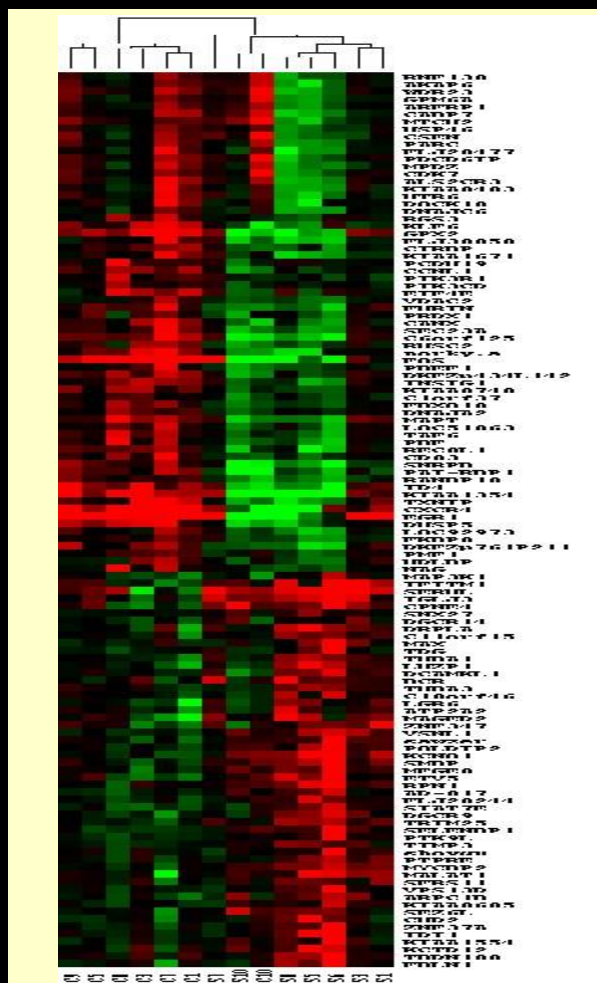


L'axe pathogénique du syndrome de Sjögren





Une signature IFN dans le Sjögren

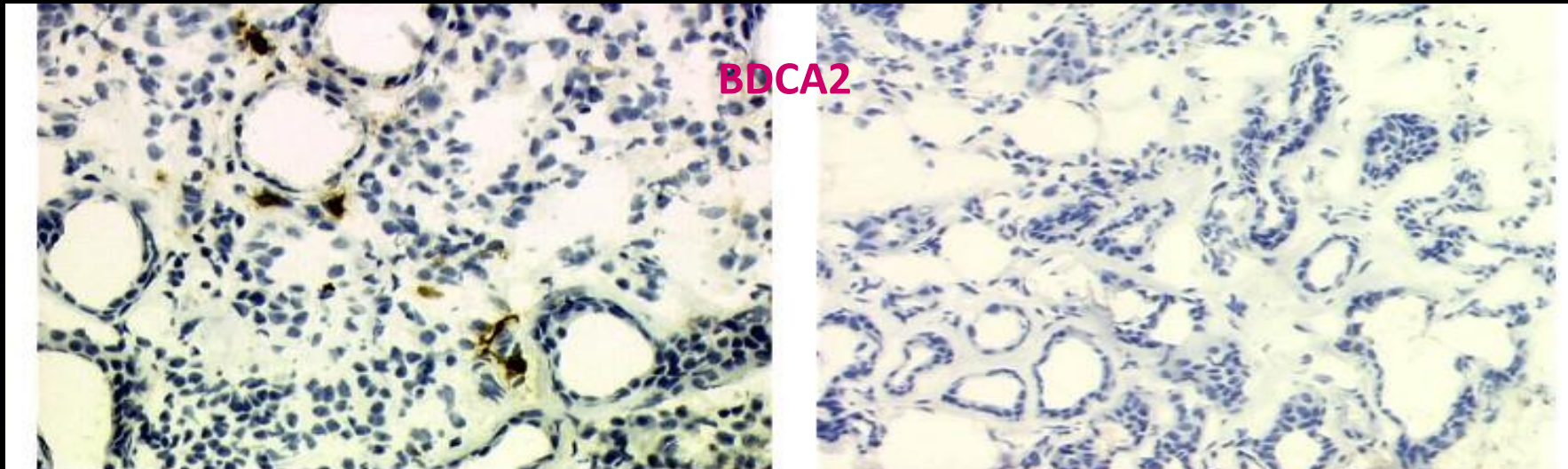
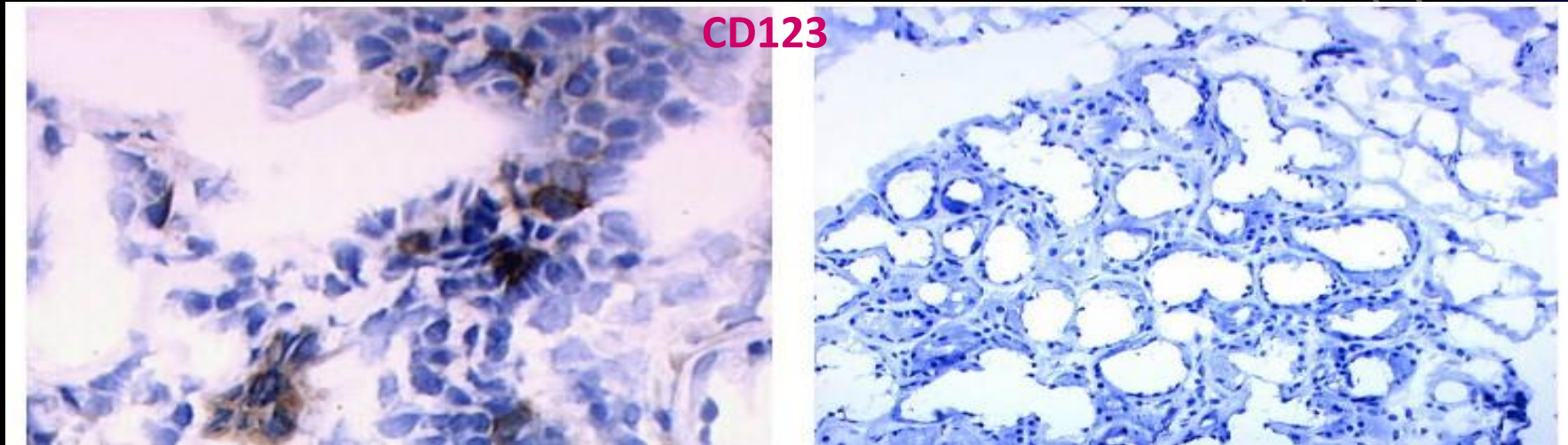




Présence de cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) dans les glandes salivaires

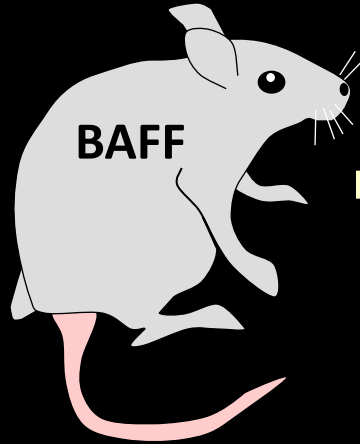
Sjogren

Controls●

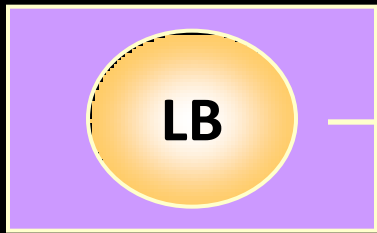




BAFF : marqueur d'activation lymphocytaire B du SGS ?



Apparition d'une sialadénite
avec une destruction des glandes
sous-maxillaires



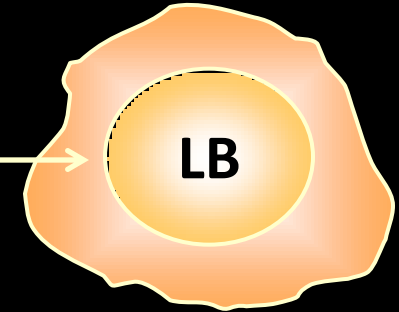
Zone marginale



LB autoréactifs

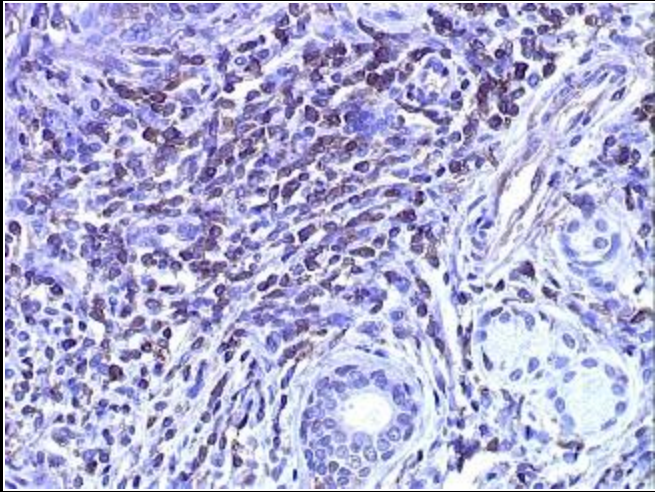


Rupture de tolérance

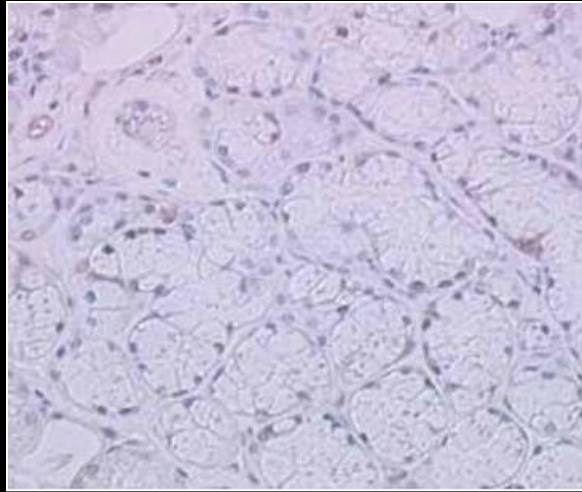


Glandes salivaires

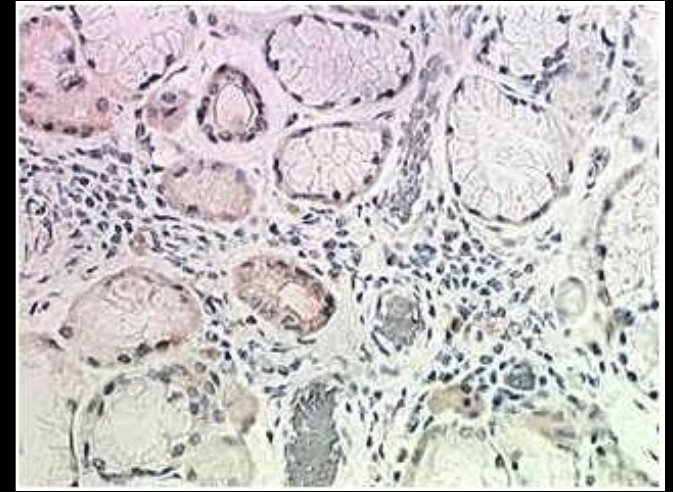
Détection de BAFF dans les glandes salivaires



Sjögren

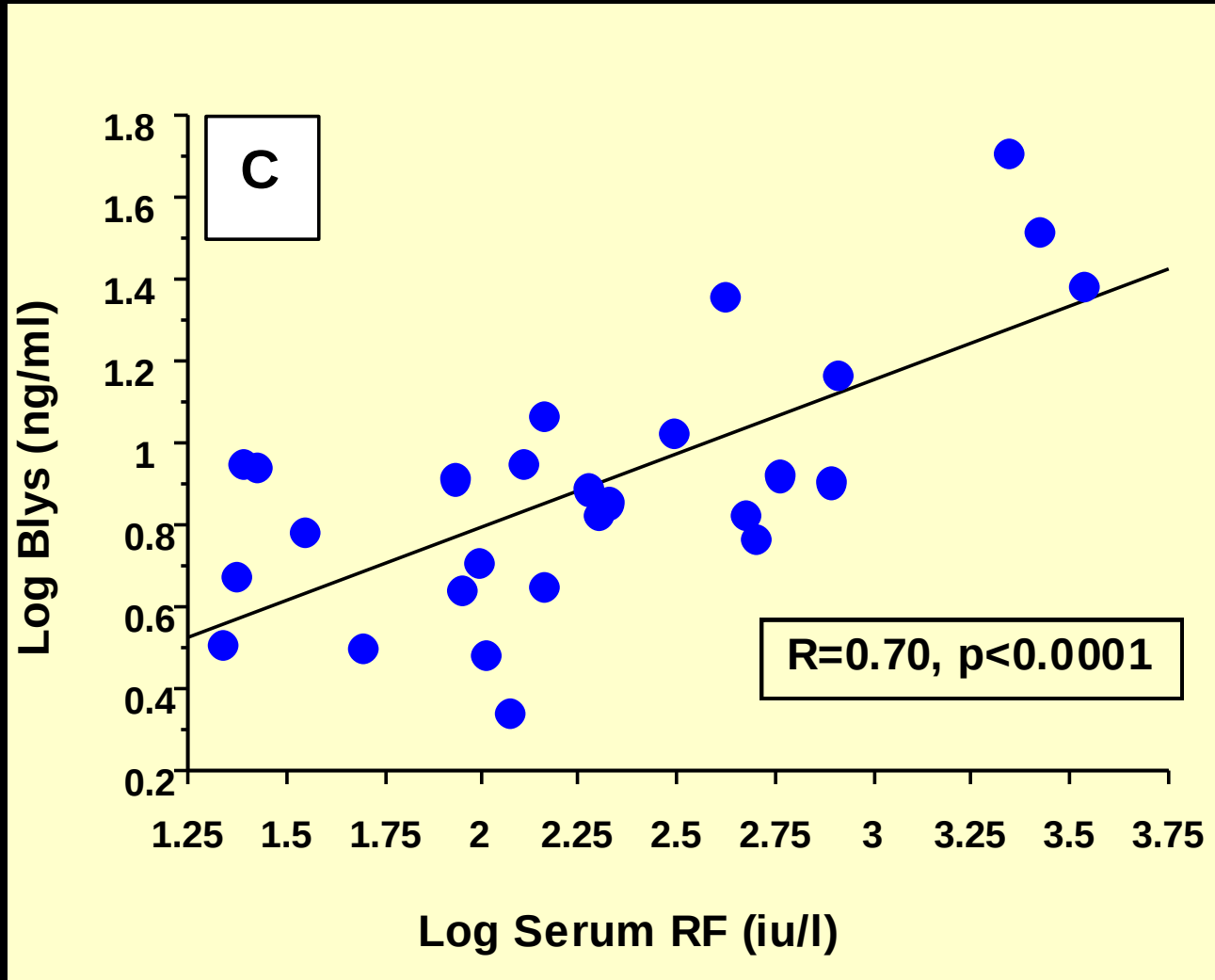


Normal

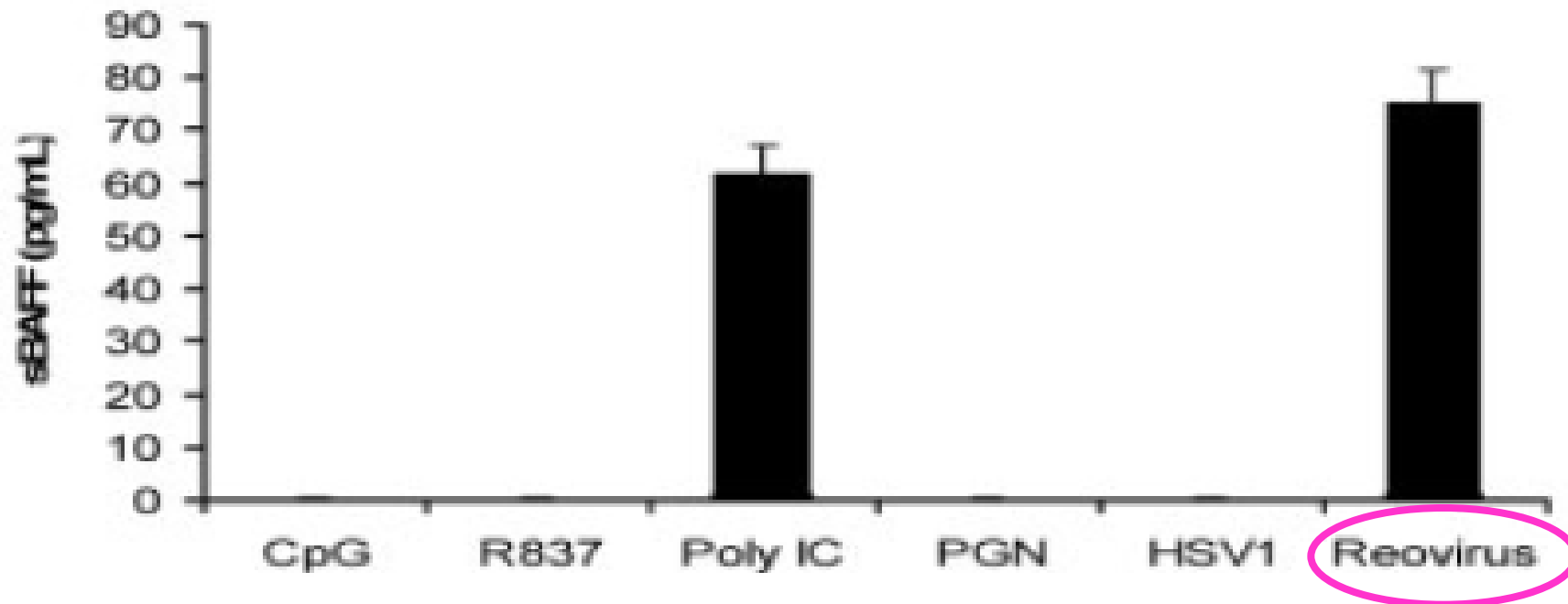


Sarcoïdose

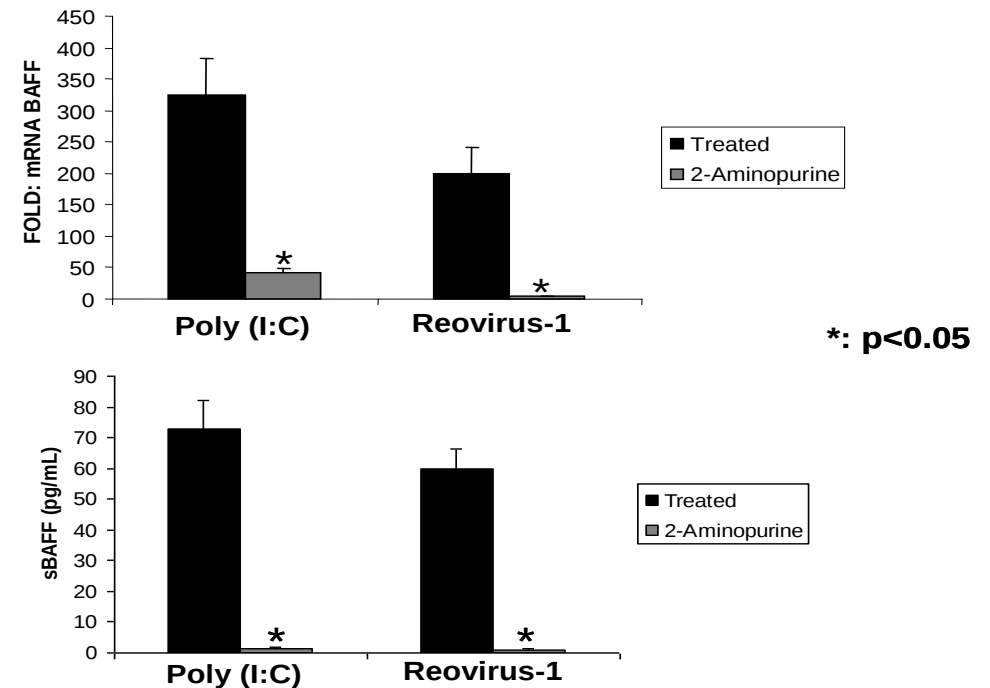
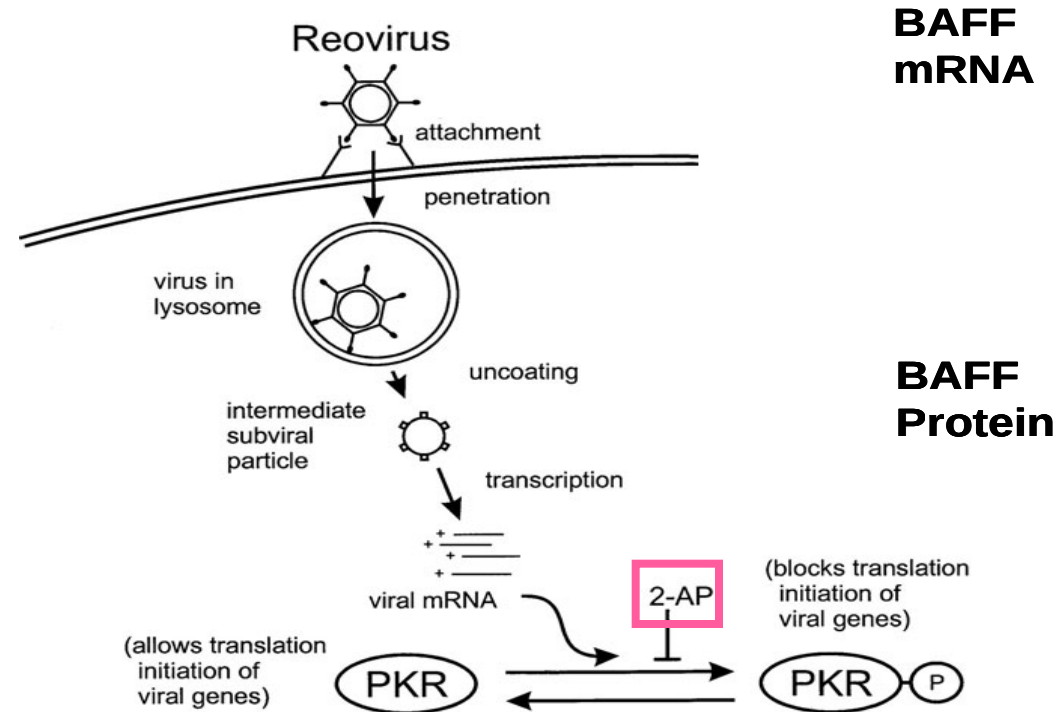
Le taux de BAFF est élevé, corrélé avec le taux d'auto-anticorps



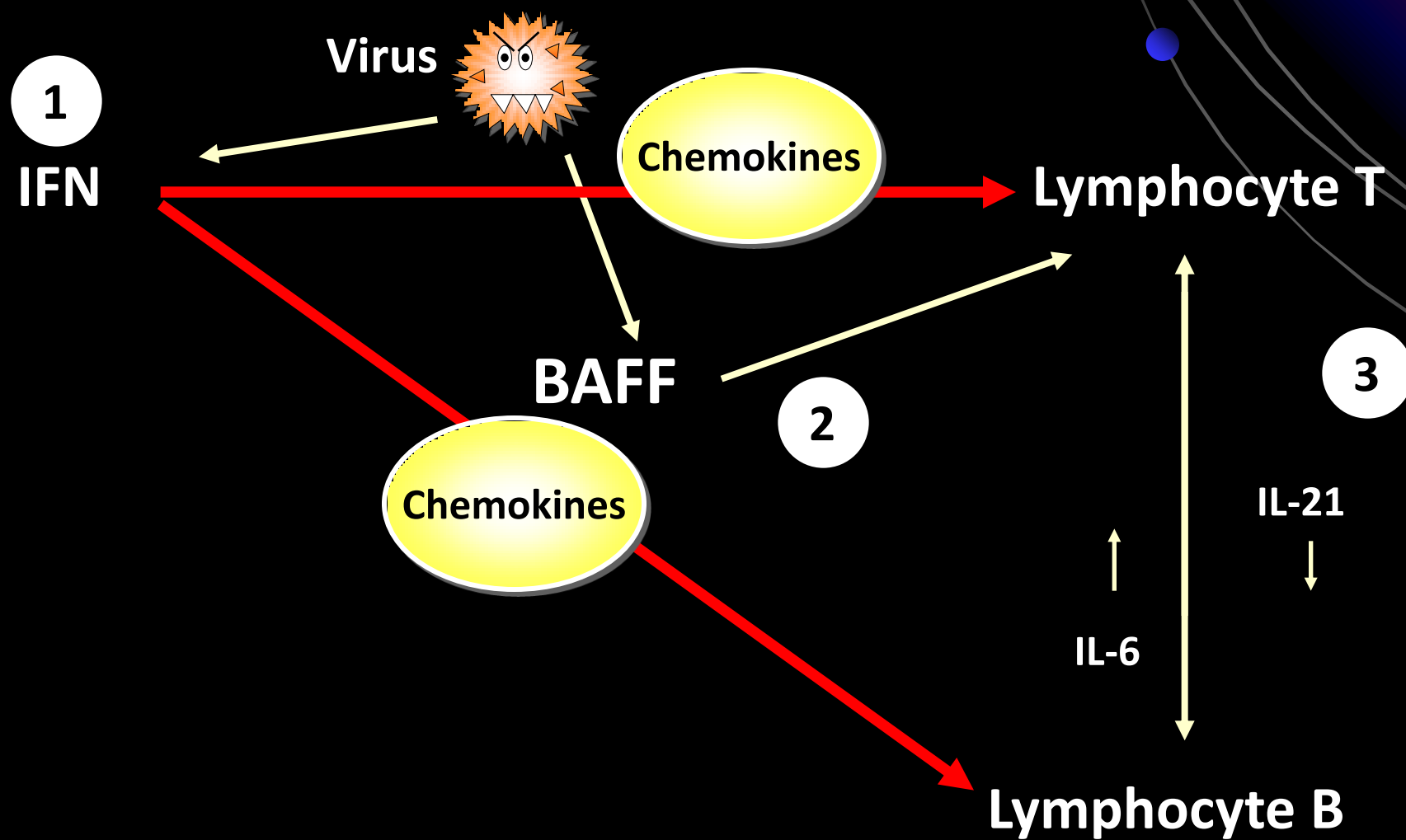
Sécrétion viro-induite de BAFF par les cellules épithéliales



L'induction de BAFF après infection virale est dépendante d'un récepteur cytoplasmique, PKR



Virus et axe IFN-lymphocytes

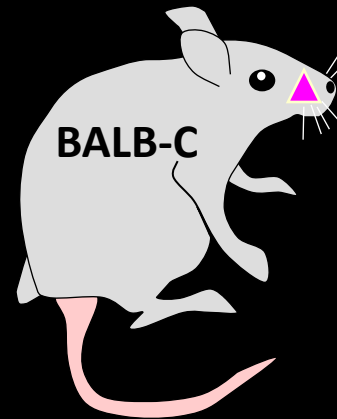
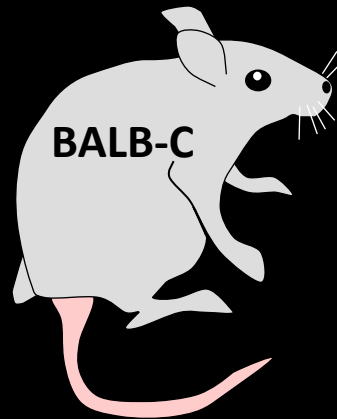




Pathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren

- Les lymphocytes T salivaires peuvent transmettre la maladie
- Protocole expérimental :

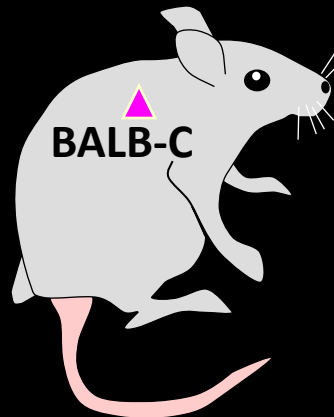
Peptide de Ro60
ou peptide
contrôle
par voie IP



Infiltration
lymphoïde
salivaire



Purification des
lymphocytes
infiltrant les glandes
salivaires
Injection par voie IP



IP : intrapéritonéale

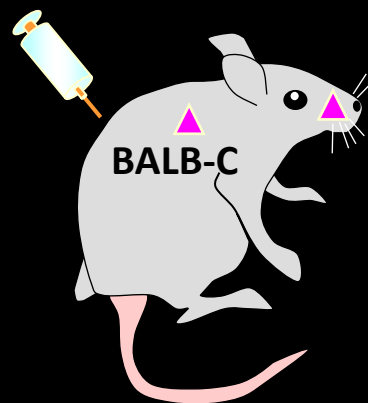


Pathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren

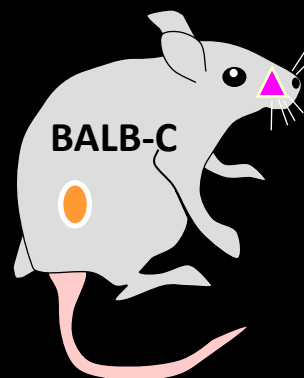
- Les lymphocytes T salivaires peuvent transmettre la maladie

Résultats :

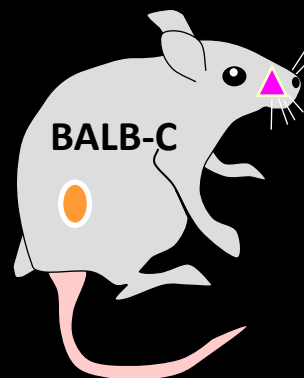
Injection IP des λ
salivaires de souris
immunisées



Avec Ro 60



Avec peptide
contrôle

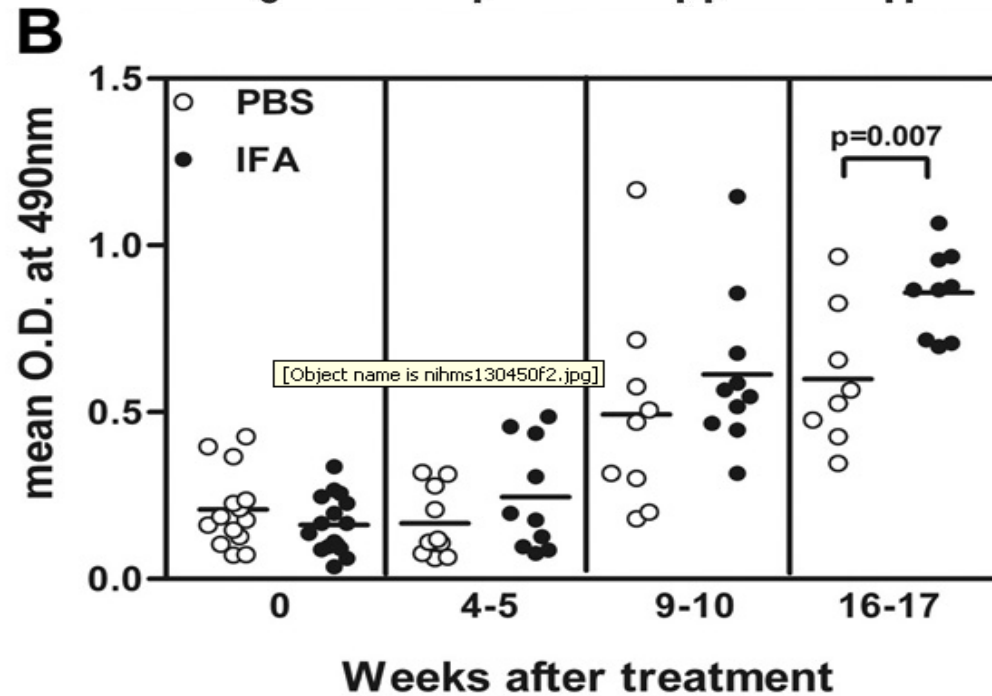
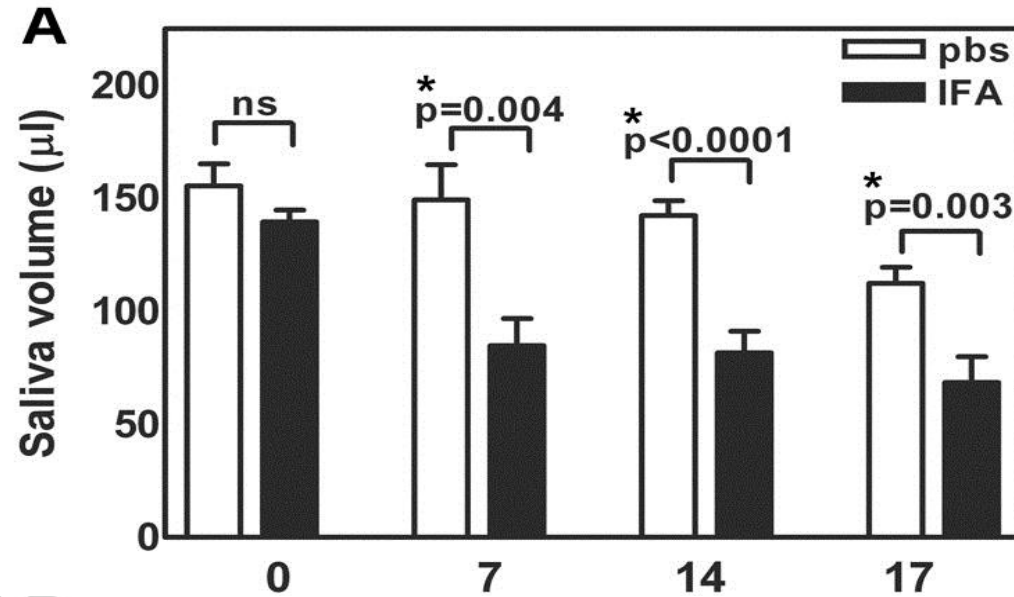


- ↘ flux salivaire de 40 %
- Glande : 40 % de λ venant du donneur
- Rate : 3,1 % de λ venant du donneur

- Flux salivaire normal
- Glande : 21 % de λ venant du donneur
- Rate : 2,4 % de λ venant du donneur

➔ Conclusion : transfert préférentiel des λ anti-Ro60 vers les glandes salivaires

La sécheresse précède... l'infiltrat et les anticorps !

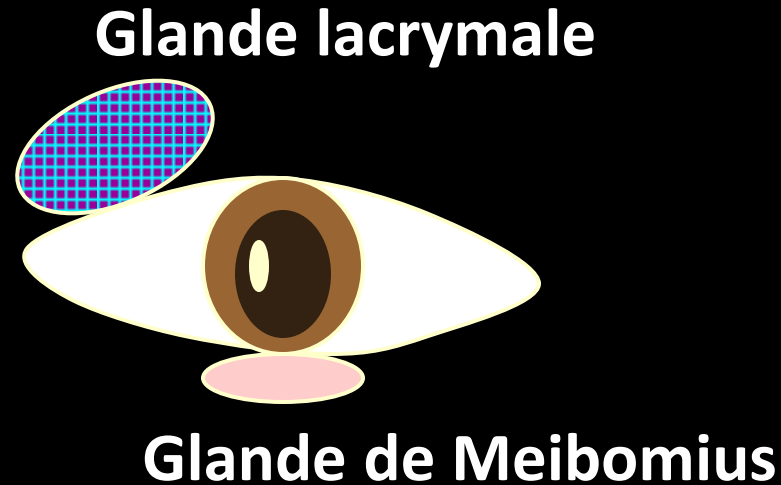


Anti-SSA



Pathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren

Innervation et sécrétion lacrymale



Parasympathique : ACH-VIP

Sympathique : neuropeptide γ -noradrénaline

Sensitive (V) : subst P - CGRP



Pathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren

Une dérégulation de l'innervation glandulaire

Arguments :

- (1) Hyposécrétion sévère malgré seulement une destruction $\leq 50\%$ des acinus
- (2) Régulation cholinergique glandulaire importante
- (3) Neuropathie autonome au cours du SGS : donnée controversée

Konttinen et al. J Rheumatol 1992; 19 : 30-7.

Mandl et al. Scand J Rheumatol 1997; 24 : 401-6.

Barendregt Ann Rheum Dis 1999; 58 : 746-50.

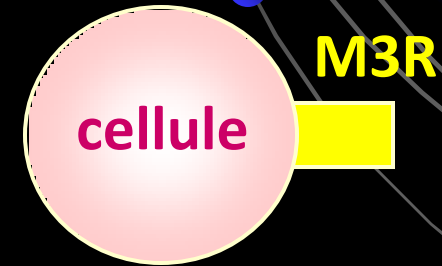
Andoh et al. Am Rev Resp Dis 1993; 148 : 1358-62.

Andonopoulos et al. J Rheumatol 1998; 25 : 2385-8.



Pathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren

- Pupille d'Adie
- Hypotension orthostatique
- Anhidrose
- Constipation
- Dysurie avec cystite interstitielle
- Neuropathie dysautonomique



- * Muscle lisse (vessie, intestin, vaisseaux...)
- * Glandes exocrines
- * Iris

Bachmeyer et al. Am J Ophtalmol 1997; 123 : 691-2.

Andonopoulos et al. J Rheumatol 1998; 25 : 2385-8.

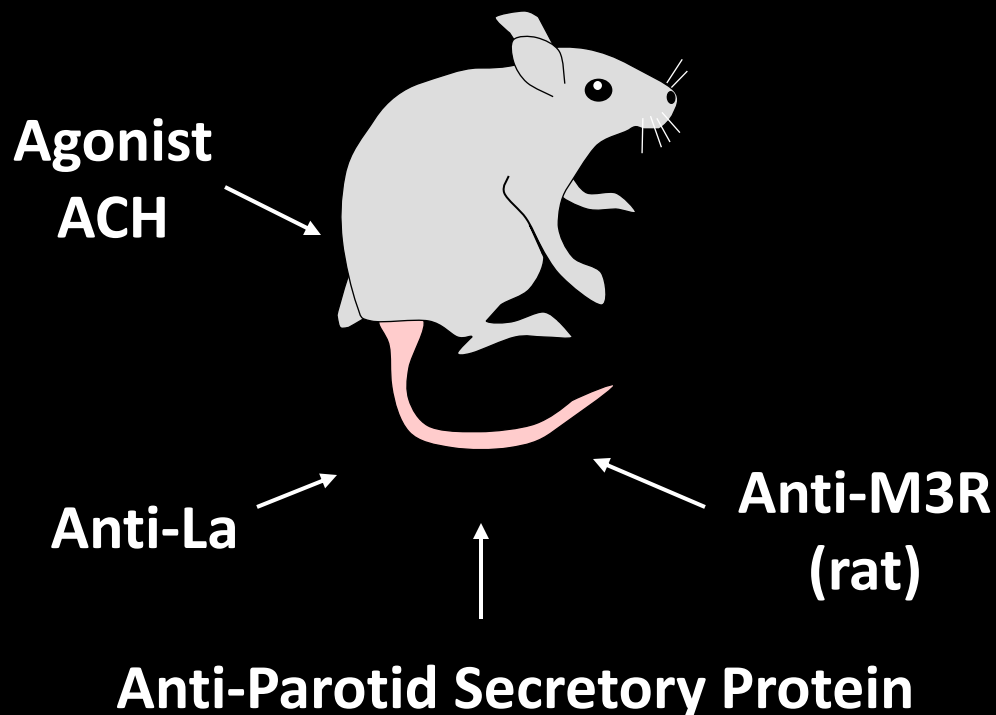
Katz et al. Muscle nerve 1999; 22 : 404-7.

Wright et al. J Auton Nerv Syst 1999; 75 : 70-6.



Pathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren

- Effet pathogène anti-récepteurs cholinergiques



(1) $\searrow$ flux salivaire (72h)

(2) glande sous-maxillaire "in vitro"

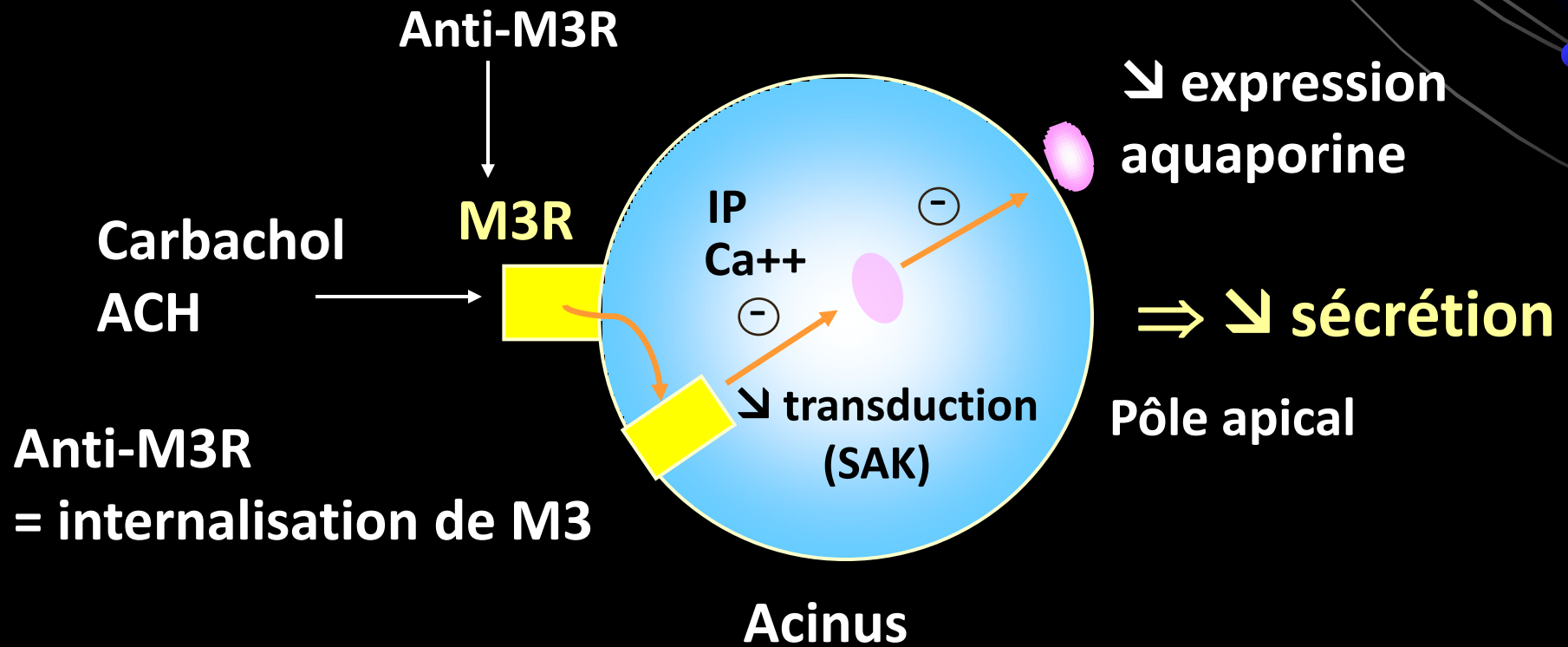
= $\searrow$ aquaporine (WB)

Pas d'action des anti-La et anti-PSP



Pathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren

- Les anti-récepteurs cholinergiques



SAK : stress-activated kinase



Pathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren

- Les anti-récepteurs cholinergiques (anti-M3R)

Quels mécanismes ?

- Effet anti-cholinergique ?

Waterman et al. Arthritis Rheum 2000; 43 : 1647-57.

Goldblatt et al. Gastroenterology 2002; 123 : 1144-50.

Li et al. Lab Invest 2004; 84 : 1430-8.

- Effet pro-apoptotique des acinus ?

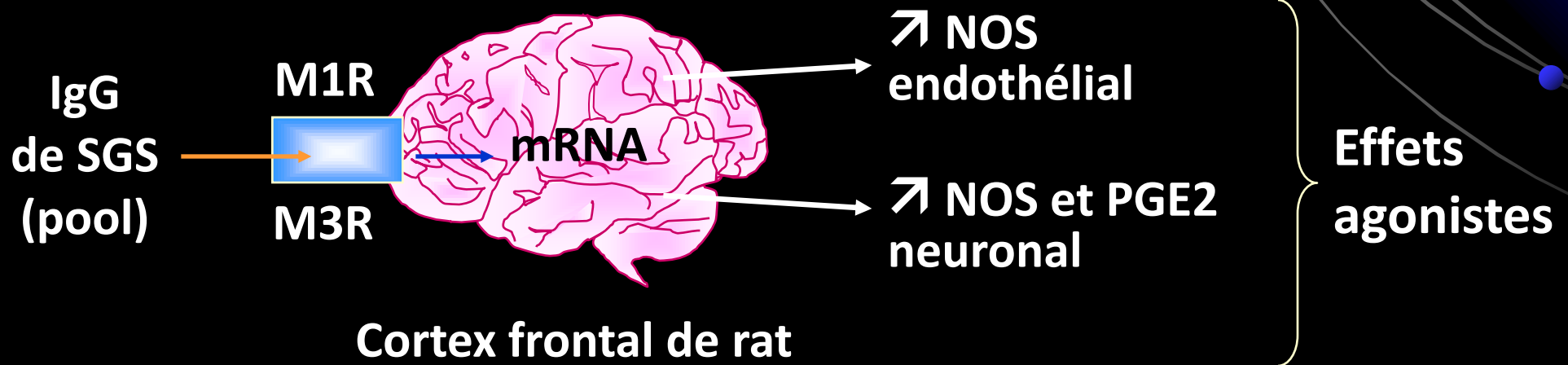
Bacman et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39 : 151-6.

Un paradoxe : une sécheresse anti-cholinergique et des effets procholinergiques (vessie, bronche, intestin ...) !!



Pathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren

- Les anti-récepteurs cholinergiques (anti-M3R)



Reina et al. Clin Immunol 2004; 113 : 193-202.

Orman et al. Intern ImmunoPharmacol 2007; 7 : 1535-43.

Conséquence neurologique centrales ?



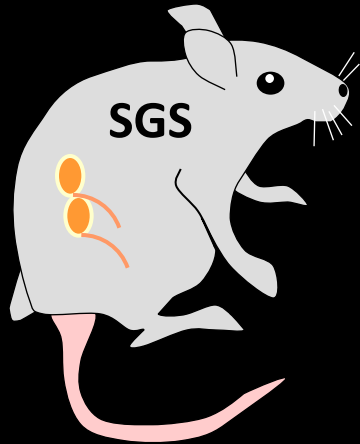
Des auto-Ac anti-cholinergique dans la narcolepsie

Smith et al. Lancet 2004; 364 : 2050-3.



Pathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren

Rôle des hormones



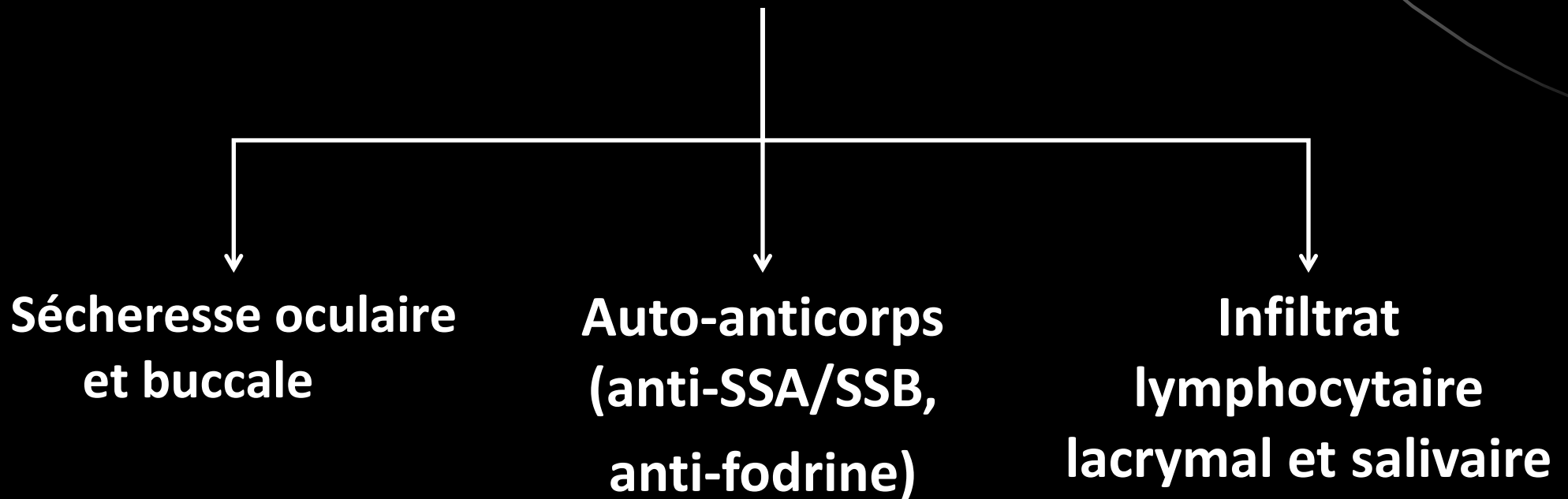
Ovariectomie

Infiltrat lymphoïde glandulaire puis
↙ apoptose des lymphocytes
↙ nécrose des acinus



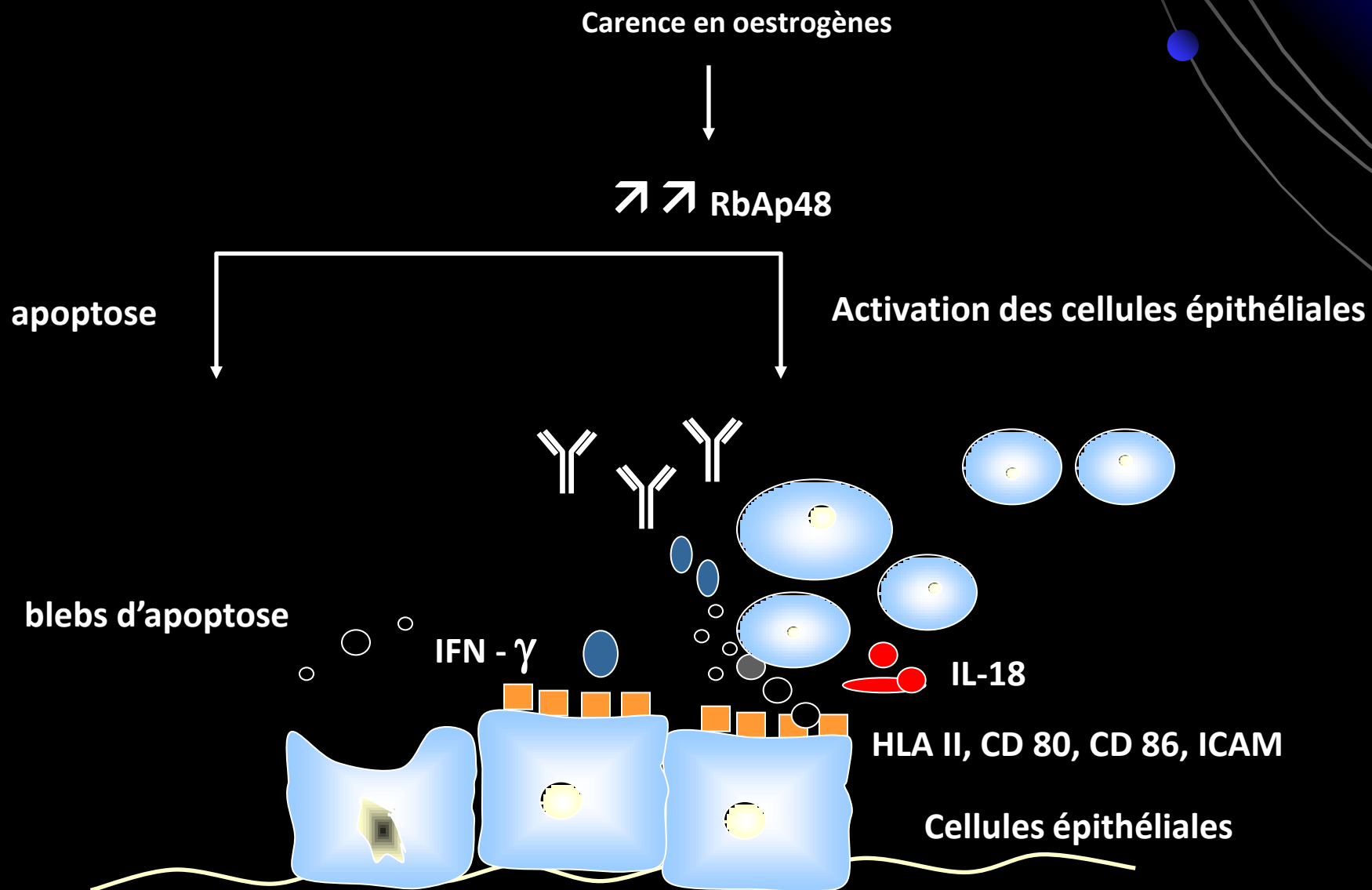
Pathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren

**Les souris transgéniques pour RbAp48 :
un nouveau modèle animal de syndrome de Sjögren**





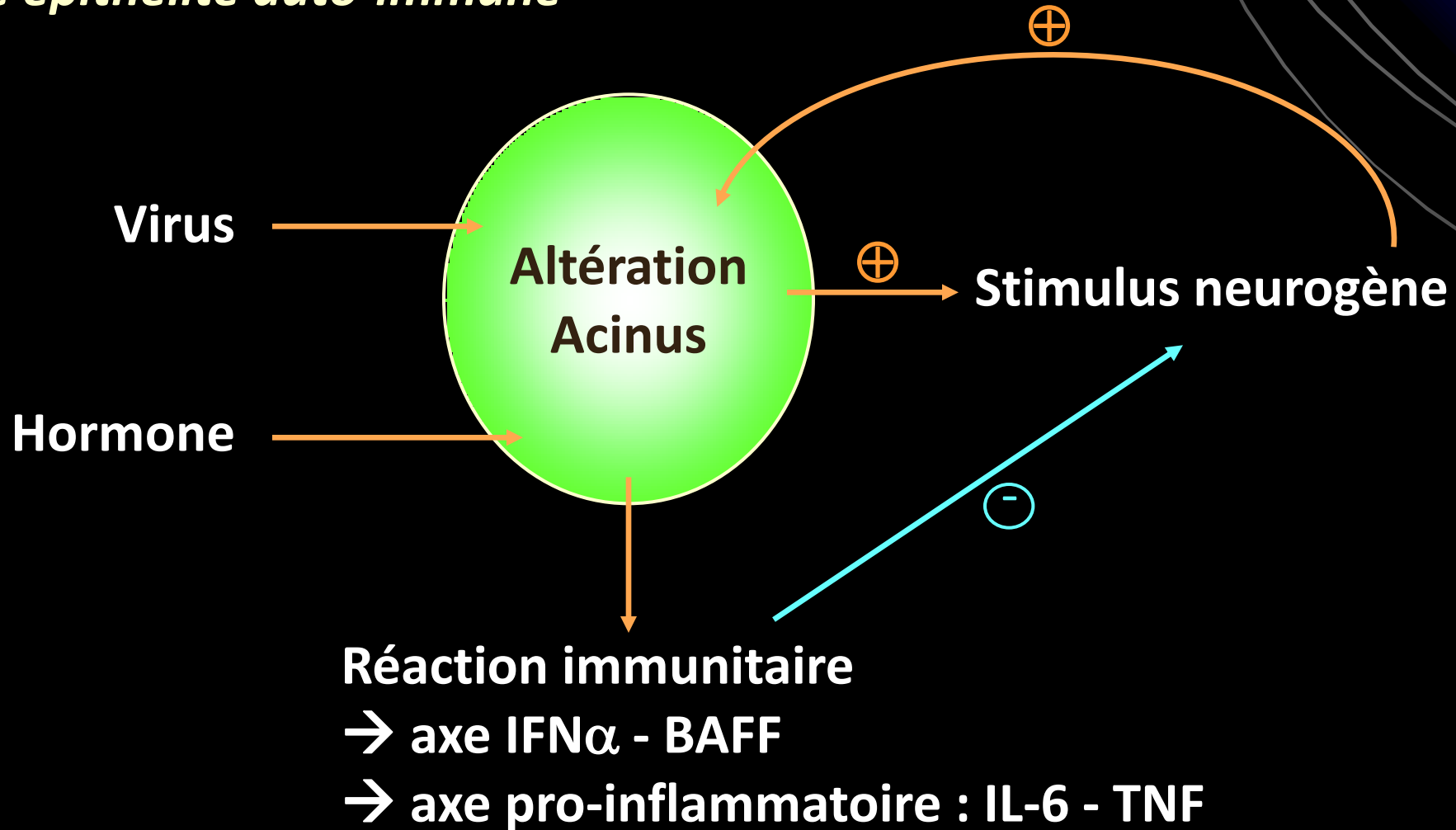
Pathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren





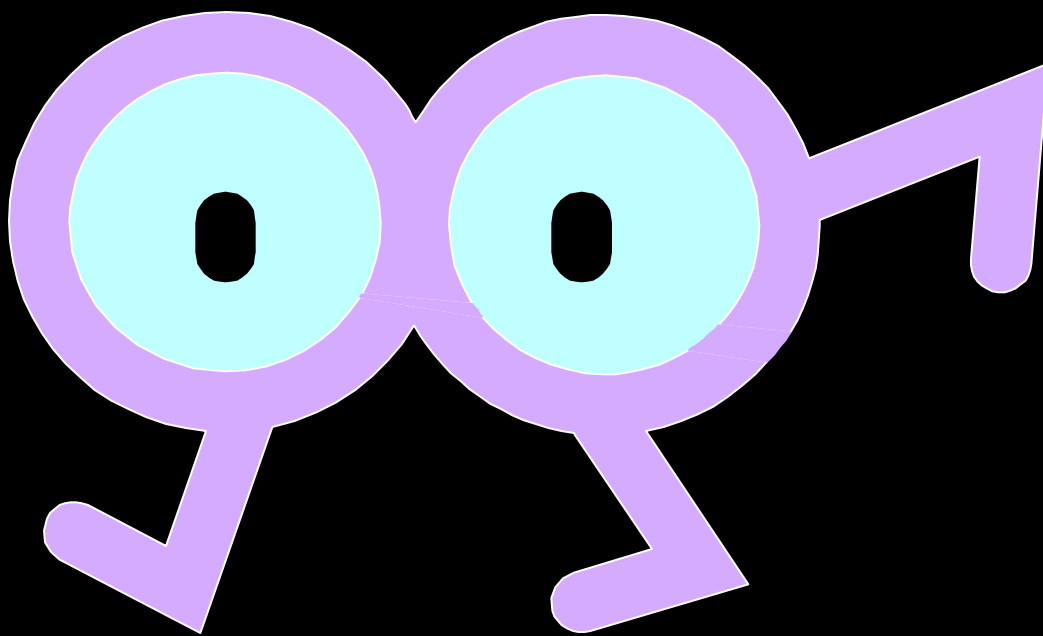
Pathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren

Une épithélite auto-immune





Comment le diagnostiquer ?





Le syndrome de Gougerot-Sjögren

- Xérostomie, xérophtalmie, arthralgies, fatigue
- Une maladie fréquente : prévalence : 0.2 % ?
- Sexe ratio : 9 femmes / 1 homme
- Primitif ou associé à :
 - PR
 - Lupus
 - Myosites
 - Sclérodermie



Les critères consensuels Américano-Européens : 4 critères dont 5 ou 6

- **Symptômes secs buccaux**
- **Symptômes secs oculaires**
- **Schirmer < 5mm à 5 mn**
- **Flux salivaire < 0.10 ml / mn**
- **Biopsie de glandes salivaires accessoires : grade 3 ou 4 de Chisholm**
- **Auto-Ac dans le sang: anti-SS-A ou SS-B**



Syndrome de Gougerot-Sjögren : quoi de neuf ?

Des critères "consensuels" américano-européens

- Présence d'une infiltration lymphoïde salivaire ($\geq$ grade 3)

ou

- Présence d'anti-Ro ou d'anti-La



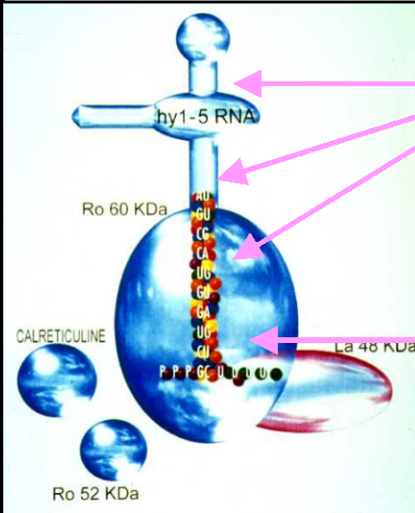
Les anomalies sérologiques du syndrome de Gougerot-Sjögren

Ils ont pour cible

Anticorps anti-Ro/SS-A

Ils sont mis en évidence par

Ro natif



Ac anti-Ro natif

**Immunodiffusion/CIE, (I-précipitation)
(Extrait nucléaire soluble)
ELISA, immunodot
(Ribonucléoprotéine Ro native purifiée)**

Ac anti-Ro60

**ELISA, immunodot
(Protéine Ro60 purifiée ou recombinée)**

Ro dénaturé

Ac anti-Ro dénaturé

Immunoblot (WB)

**Protéine ~~Ro~~52
ou TRIM 21**

Ac anti-Ro52

**ELISA, immunodot
(Protéine Ro52 recombinante)**



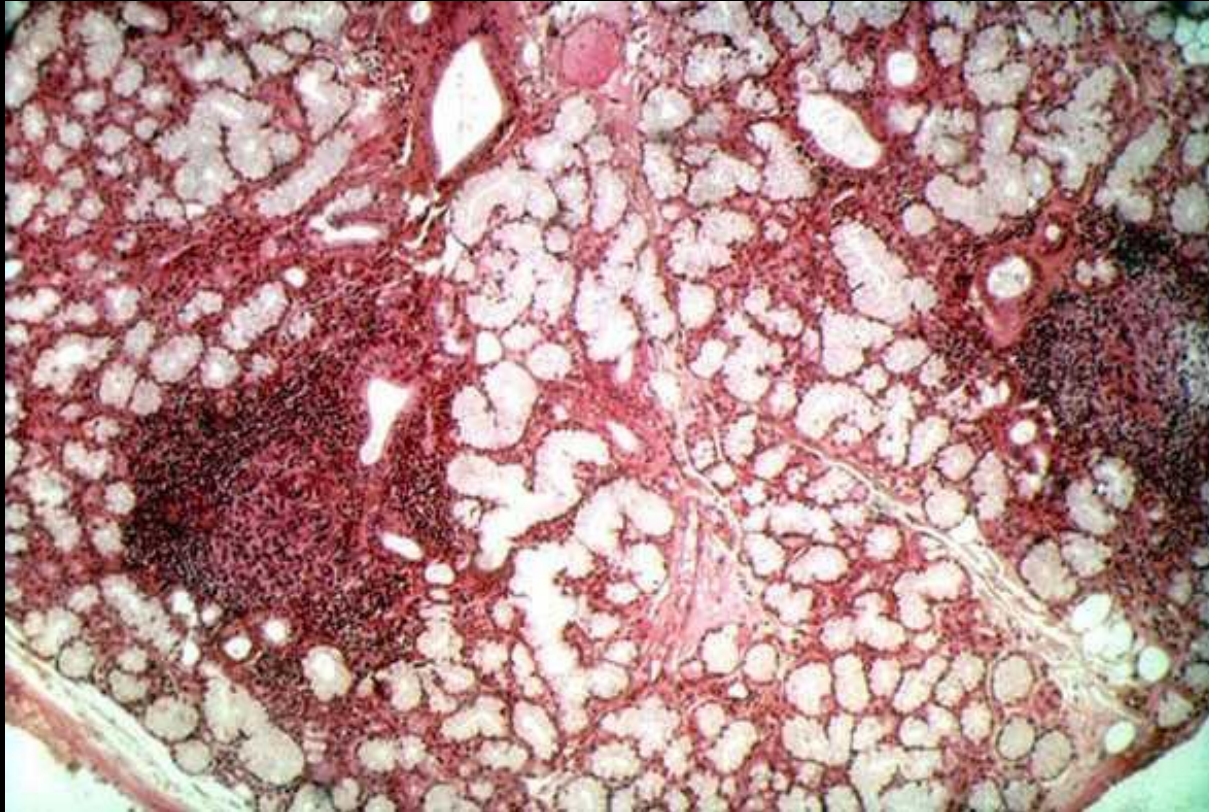
Les anomalies sérologiques du syndrome de Gougerot-Sjögren

- Les anti-Ro/SS-A et anti-La/SS-B

	Valeur diagnostique	
	Anti-Ro	Anti-La
SGS	30-80%	20-70%
Lupus systémique	25-70%	10-40%
Lupus cutané subaigu	30-95%	20-50%
Lupus cutané chronique	10-20%	< 1%
Polyarthrite rhumatoïde	1-15%	< 1%
Polymyosites	10-45%*	< 5%
Autres affections (sclérodermie ...)	1-2%	< 1%

* surtout des anti-Ro 52 KD

L'histologie salivaire



Le score de Chisholm et Mason (III et IV) :

- III : 1 amas de 50 lymphomes dans 4 mm²**
- IV $\geq$ 1 cm**

Le focus score $\geq$ 1 amas de 50 lymphomes dans 4 mm²



Les critères consensuels Américano-Européens

Critères d'exclusion :

- Infection par HCV ou HIV
- ATCD de radiothérapie cervicale
- Lymphome pré-existant
- Sarcoïdose
- Réaction du greffon contre l'hôte
- Utilisation de drogues anti-cholinergiques (depuis un délai de plus de 4 fois la demi-vie)

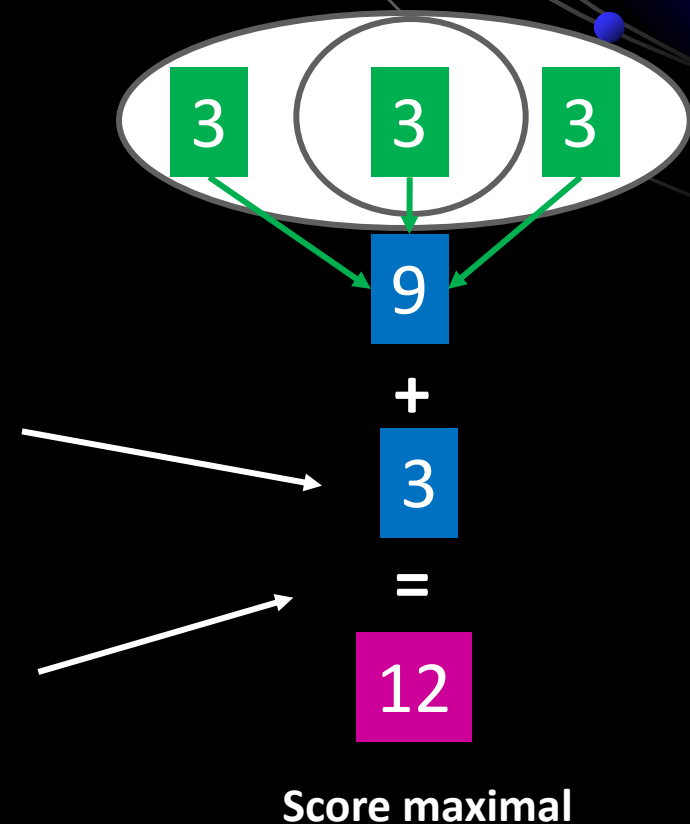


Les nouveaux critères ACR/EULAR

- Les nouveaux critères ACR/EULAR pour le syndrome de Sjögren associent les éléments suivants
 - Présence d'anti-SSA/Ro et/ou anti-SSB/La (ou positivité du FR et ANA $\geq 1/320$)
 - Biopsie des glandes salivaires montrant un infiltrat salivaire avec un focus score ≥ 1 focus/4 mm²
 - Une kératoconjunctivite sèche avec un score > 3

Conjonctive : vert de Lissamine		Cornée : fluorescéine	
Grade	Points	Grade	Points
0	0-9	0	0
1	10-32	1	1-5
2	33-100	2	6-30
3	> 100	3	> 30

Plages de coloration confluentes = + 1 point
Coloration de la papille = + 1 point
Un filament ou plus = + 1 point





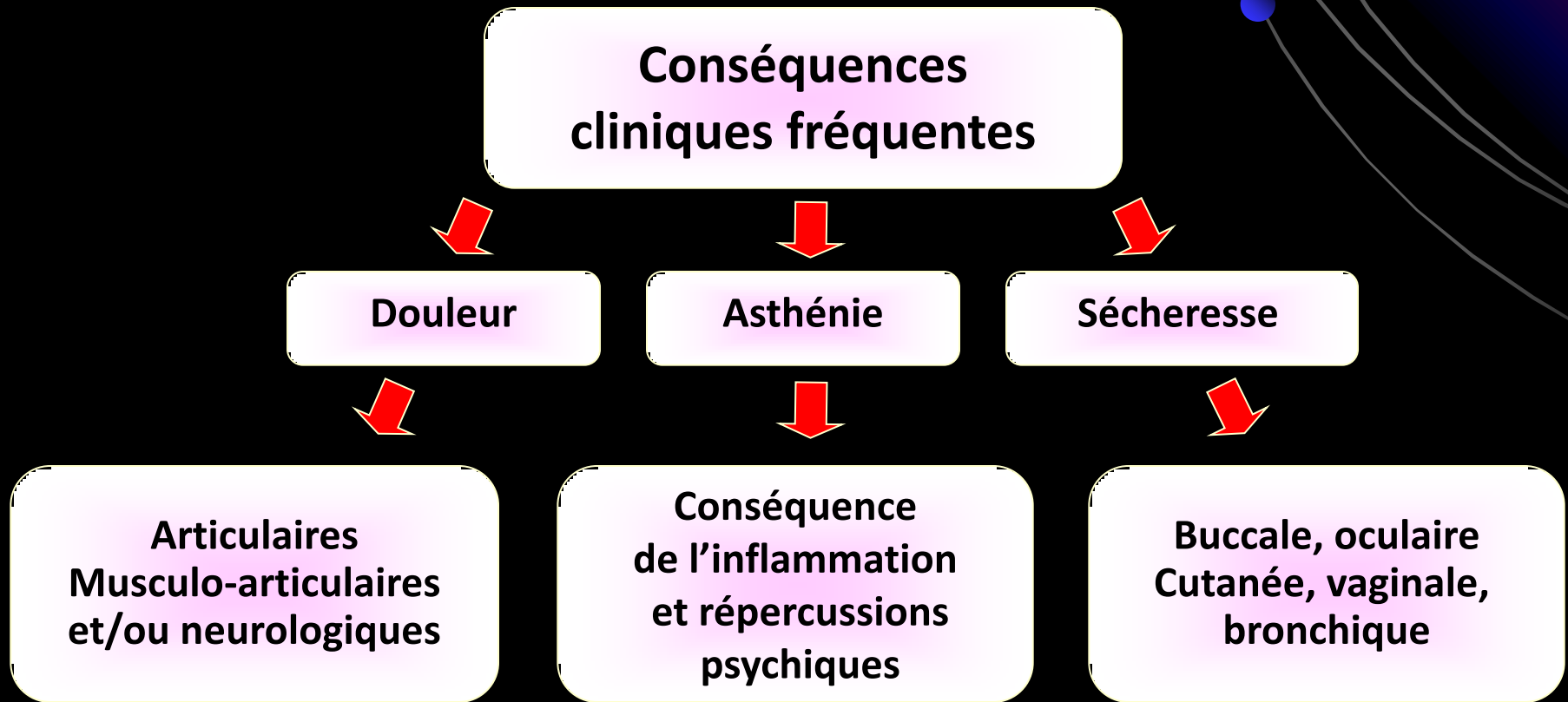
Des critères d'activité et de séquelles

- **SjSDAM : Sjögren's syndrome disease activity measurement et SSDAI : sicca syndrome disease activity index**
- **SjSDDI : Sjögren's syndrome damage disease index et SSDDI : sicca syndrome disease damage index**

Vitali et al. Arthritis Rheum 2007; 56 : 2223-31.



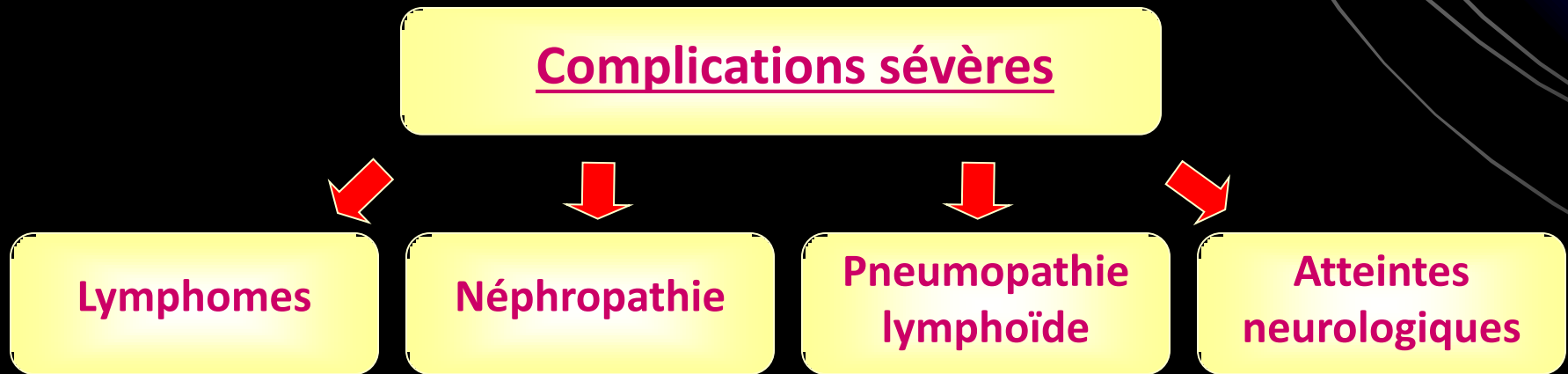
Retentissement du Syndrome de Sjögren Primitif (SSP)



→ Des conséquences socio-économiques importantes



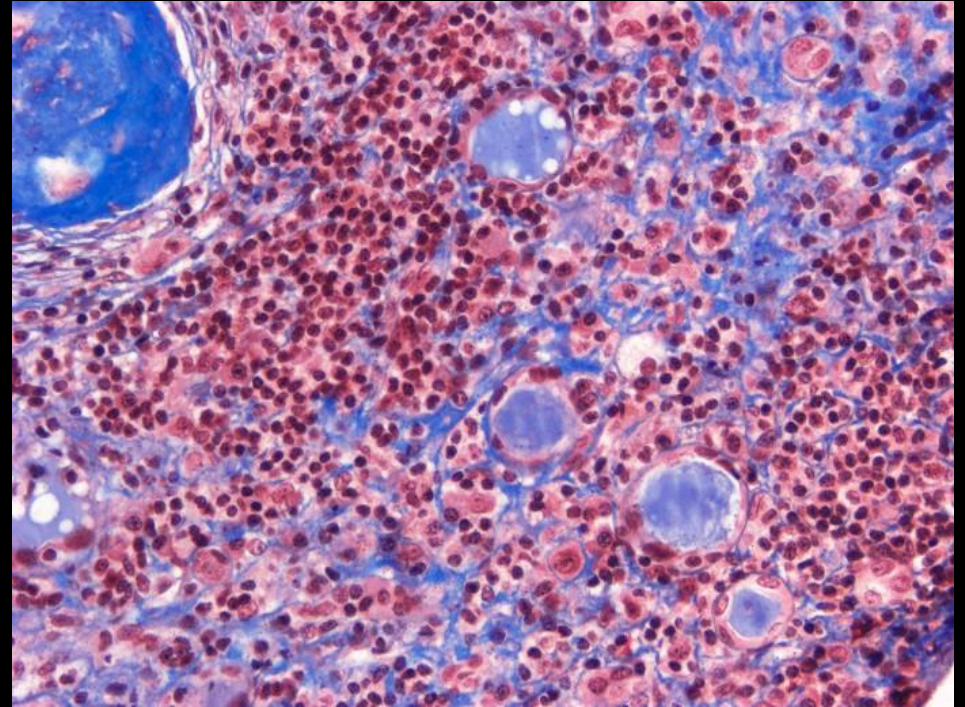
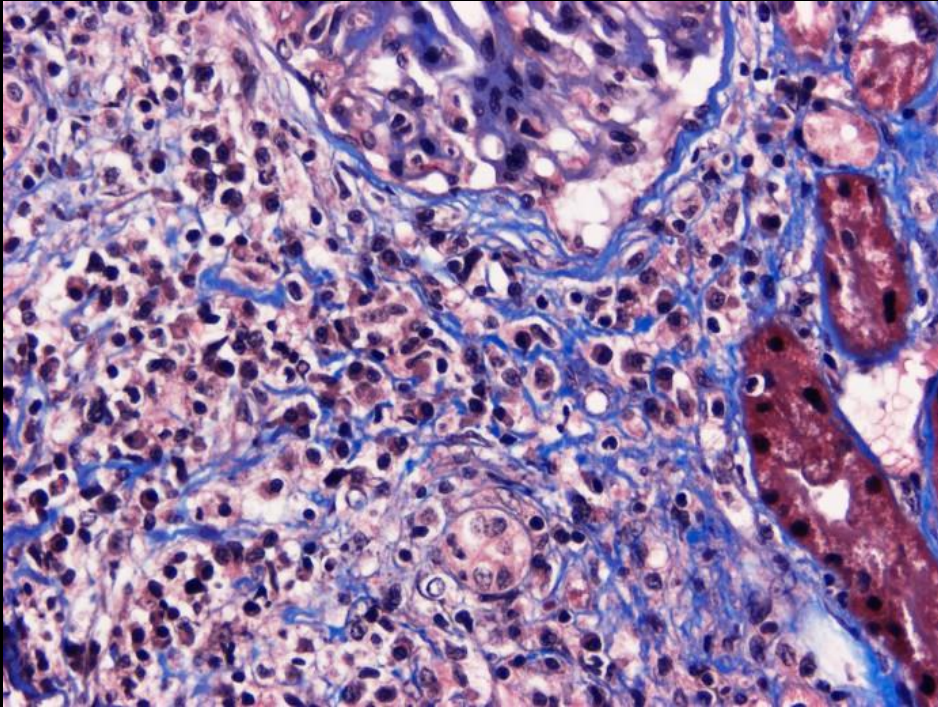
Les complications les plus sévères



- ➡ Ces complications restent peu fréquentes
- ➡ En leur absence, l'espérance de vie est peu ou pas diminuée



Atteinte pulmonaire interstitielle du syndrome de Gougerot-Sjögren



**Atteinte rénale tubulo-interstitielle du syndrome de Gougerot-Sjögren :
infiltration lymphocytaire**

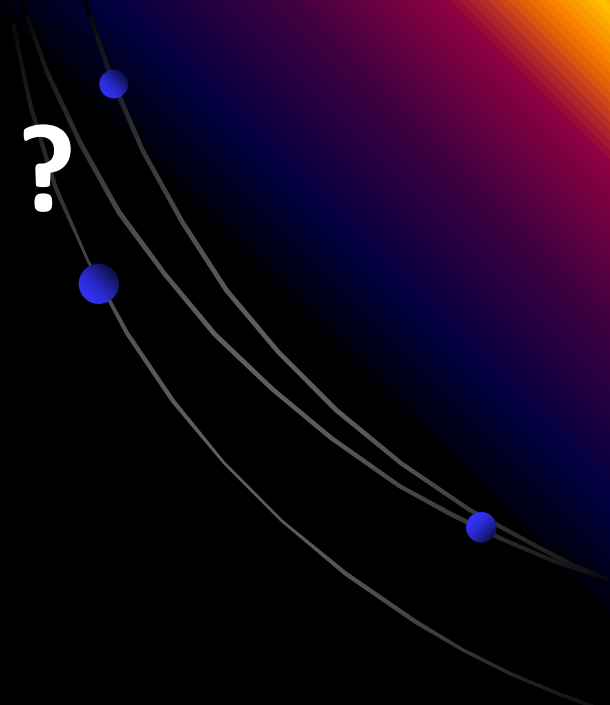
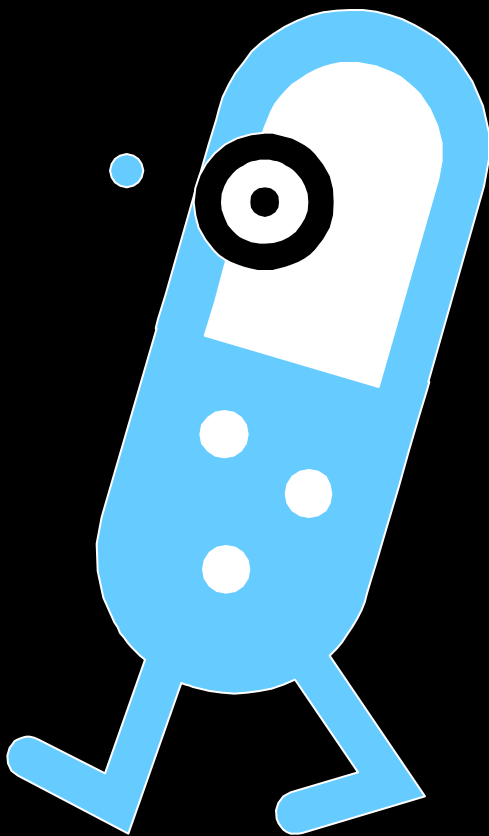


Les lymphomes

- Risque ↗ (x 15 à 45) mais reste faible : 5 % des malades avec SS avéré
- Lymphomes souvent muqueux (MALT) :
 - Glandes salivaires
 - Estomac
 - Poumon
- Facteurs prédictifs :
 - Présence d'anti-Ro/La
 - Lymphopénie CD4
 - Apparition d'une hypogammaglobulinémie
 - Cryoglobulinémie mixte
 - Baisse de C4



Comment le traiter ?





Les traitements locaux

Œil

- Collyres SANS conservateur
- ⚠ Larmes à volonté
Ex : Unilarm°, Larmabak°
- Gels 2 à 3 fois / jour
 - Ex : Celluvisc°, Lacryvisc°
 - Nouveau : Visméd° ou Hylocomod°
 - ⚠ Pas de preuve de l'efficacité des fluidifiants (brombexine (Bisolvon°) et anetholtrithione (Sulfarlem°))
 - ⚠ Collyre de ciclosporine (0.05%) : pas d'AMM à ce jour
- Bouchon méatique en silicone : efficacité inconstante



Les traitements locaux

Bouche

- Salive artificielle (Artisial° [R], Xialine°) : effet très transitoire
- ⚠ IFN α (1500 2x/j) per os
2 études randomisées sans efficacité majeure

Muqueuses

- Savon surgras et crème hydratante (Dexeryl° 250 [R])
- Gels vaginaux (Replens° [NR])
- Lavage isotopique nasal (Physiomer° [NR])



Syndrome de Gougerot-Sjögren : quoi de neuf ?

Les agonistes des récepteurs muscariniques sont efficaces sur la sécheresse

- Chlorhydrate de pilocarpine en préparation magistrale (NR)
- Chlorhydrate de pilocarpine (Salagen®) (NR)

AMM France Juillet 2003 ?

150 euros/mois (non remboursé ... pour l'instant)



La céviméline

- **Avantages**
 - Plus spécifique des récepteurs M3 → moins d'effets II
 - Demi-vie plus longue → 3 prises / jour
- **AMM aux USA : Evoxac° 30 mg 3 fois / j**

Petrone et al. Arthritis Rheum 2002; 46 : 748-54.

Ono et al. Am J Ophthalmol 2004; 136 : 6-17.



Méta-analyse des études contrôlées pilocarpine et céviméline

Étude	Publication	Molécule	N	IC ₉₅
1	2002	Cevimeline	197	3,31 (1,62-6,76)
2	2002	Cevimeline	75	5,94 (1,69-20,86)
3	N/P	Cevimeline	212	0,93 (0,47-1,81)
4	1999	Pilocarpine	373	3,51 (2,09-5,90)
5	1998	Pilocarpine	256	3,98 (2,34-6,76)

NNT = 4 malades à traiter pendant 3 mois pour une amélioration du syndrome sec buccal (critère principal des études)



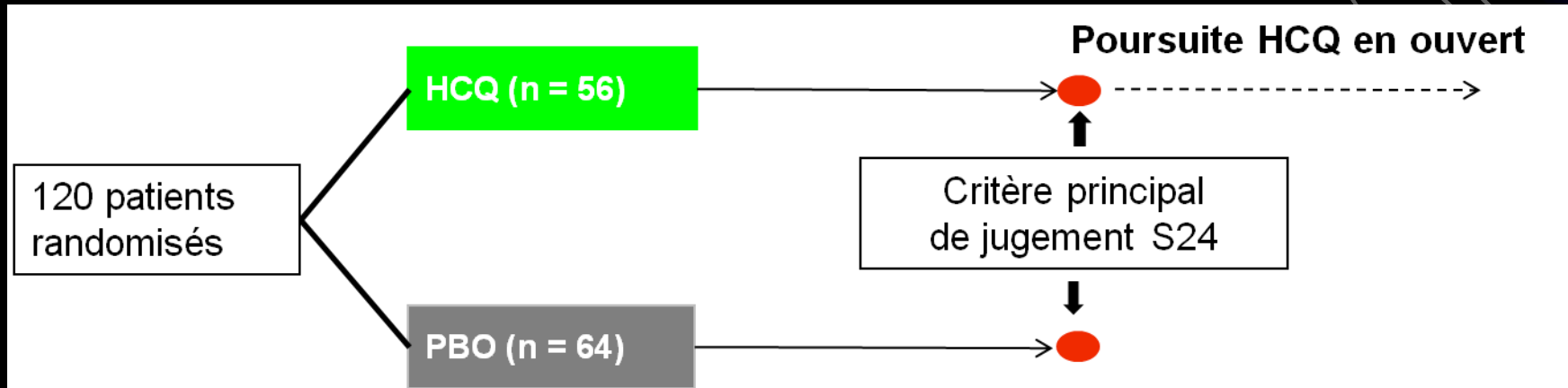
Les traitements de fond

- **AUCUN n'a fait la preuve de son efficacité même le Plaquénil°**
 - 2 études ouvertes avec une efficacité modérée (sécheresse, arthralgie, myalgie)
Fox et al. Lupus 1996; 5 (suppl 1) : S31-6.
 - 1 étude randomisée (n=19 – 400 mg/j)
- **Aucune efficacité clinique**
- **Baisse des gammaglobulines et de la VS**
Kruize et al. Ann Rheum Dis 1993; 52 : 360-4.
- **En pratique :**
 - Effet sur le purpura vasculaire
 - Effet sur les arthrites ?
 - Pas d'effet sur la sécheresse



Échec de l'hydroxychloroquine : étude JOQUER

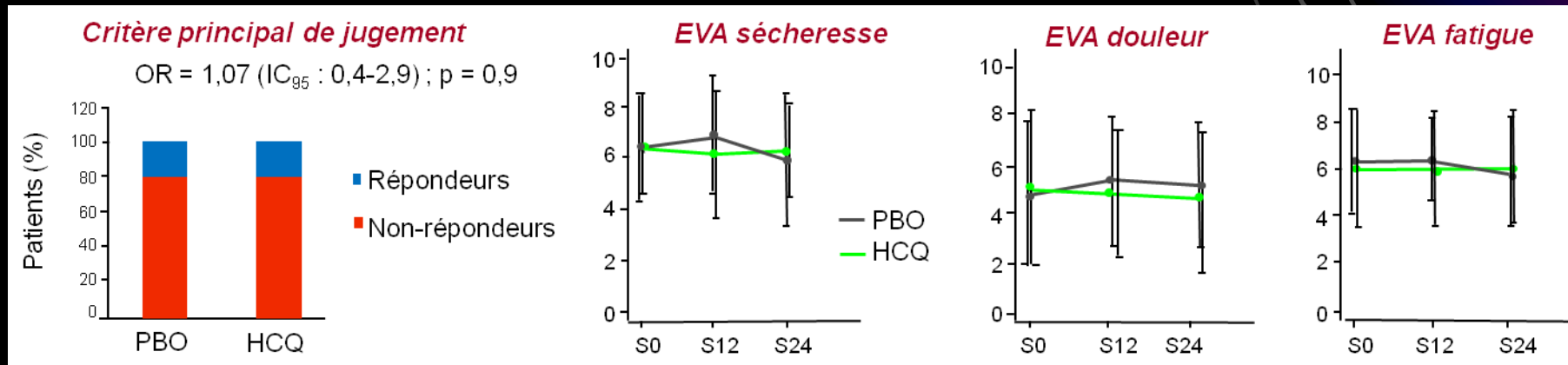
- Objectif : étude randomisée, contrôlée versus PBO visant à évaluer l'efficacité de l'HCQ dans le syndrome de Sjögren



- Population
 - Critères d'inclusion : patients répondant aux critères américano-européens
 - Critères d'exclusion : traitement antérieur par HCQ et manifestations systémiques sévères
 - Critère d'évaluation principal : > 30 % d'amélioration à la semaine 24 sur 2 des 3 EVA (sécheresse, douleur, fatigue)
 - Critères secondaires : ESSDAI/ESSPRI, Schirmer, flux salivaire



Échec de l'hydroxychloroquine : étude JOQUER

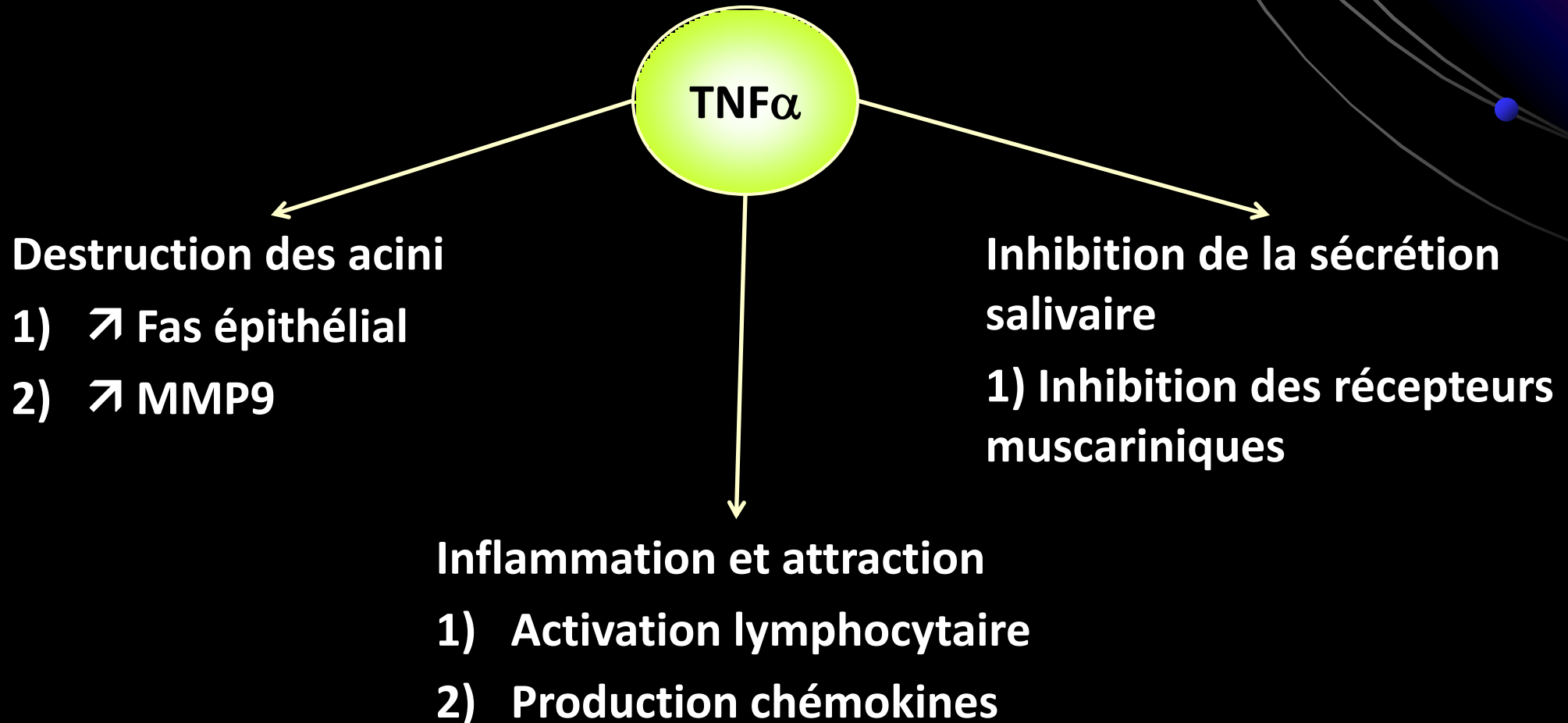


- Pas d'efficacité sur le flux salivaire ou le test de Schirmer
- Pas d'efficacité dans le sous-groupe de patients avec atteintes systémiques ou avec auto-Ac (anti-SSA/SSB)
- L'observance du traitement n'est pas mise en cause dans cet échec car des dosages d'HCQ étaient réalisés (tous les patients avaient un taux détectable)
- ➡ Pas d'efficacité de l'HCQ sur le critère principal de jugement
- ➡ Absence d'efficacité sur les manifestations systémiques ou sur les paramètres de sécheresse



Les anti-TNF : rationnel dans le Sjögren

Rôle pathogène du TNF





TRIPSS* study

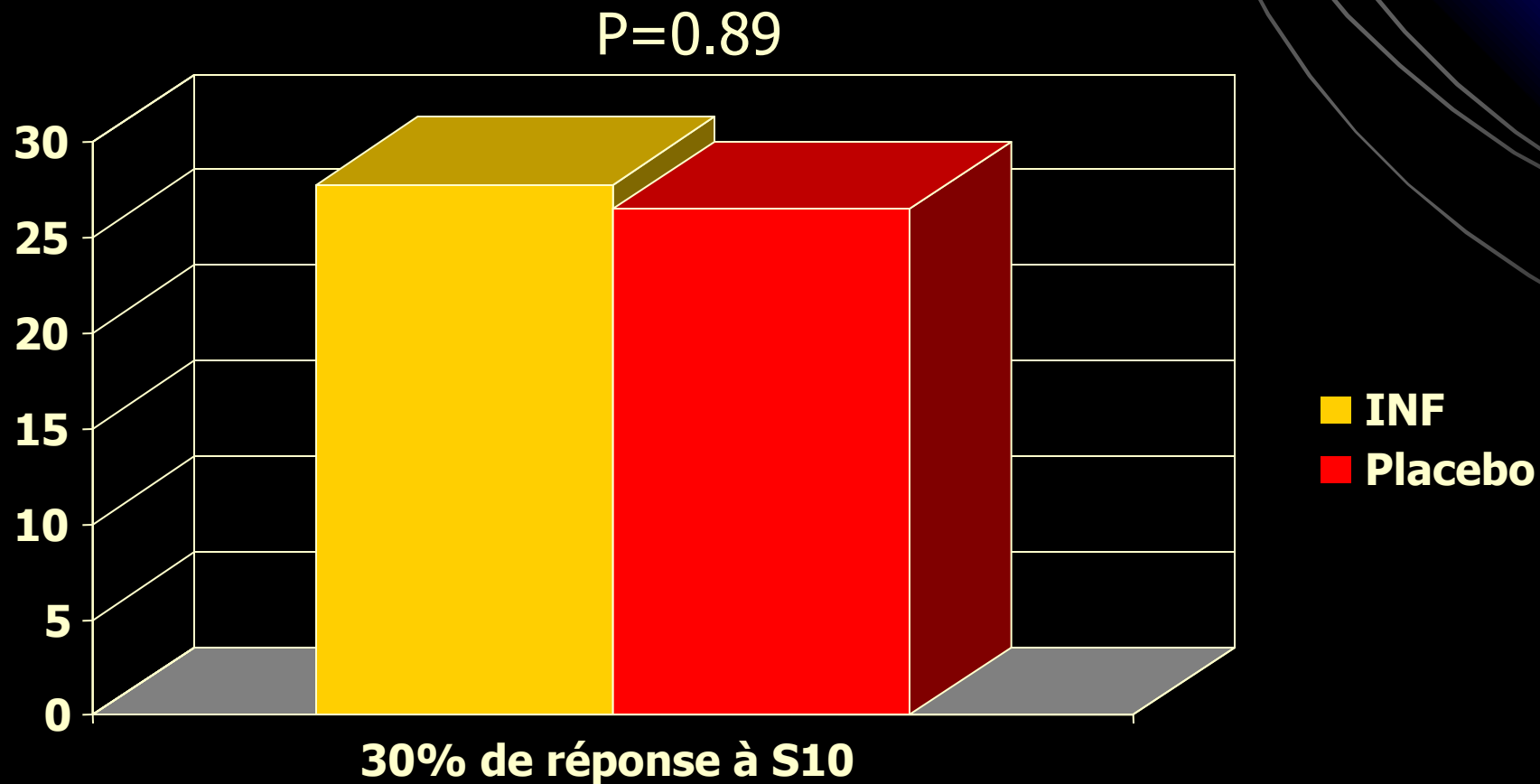
*Trial of Remicade In Primary Sjögren's Syndrome

Mise en place du premier essai clinique pilote,
contrôlé versus placebo visant à évaluer
l'efficacité de l'infliximab dans le SSP





Evaluation du critère principal à la semaine 10





Effet du Rituximab dans le syndrome de Sjögren : une étude ouverte

- 9 patients
- Indications
 - 3 patients traités pour un lymphome
 - 3 patients traités pour une vascularite
 - 3 patients traités pour une parotidomégalie et des arthralgies
- Efficacité sur les signes systémiques mais pas sur la sécheresse
Quelques observations avec une efficacité sur des
kératoconjunctivites
Zapata et al. Cornee 2007; 26 : 886-9.
- Risque de maladie sérique (2/9) ?



Efficacité du Rituximab dans le syndrome de Sjögren

Study	Dutch ¹	French ² (Brittany)	French ³
Patients	15 patients 6 lymphomes 9 formes précoces (<4 ans)	16 patients avec une gène fonctionnelle	16 patients 5 lymphomes 11 signes systémiques
Efficacité	Lymphomes : 3/7 Sécheresse : effet dans les formes récentes	Sécheresse : effet subjectif dans les formes précoces	Lymphomes : 4/5 Signes systemiques : 9/11 Sécheresse subjective : 5/16 Sécheresse objective : 2/16

1. Pijpe et al. *Arthritis Rheum* 2005; 52 : 2740-50.

2. Devauchelle-Pensec et al. *Arthritis Care Res* 2007; 57 : 310-7.

3. Seror et al. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 : 351-7.

Looney et al. *Arthritis Rheum* 2007; 56 : 1371-7.



Rituximab et syndrome de Sjögren

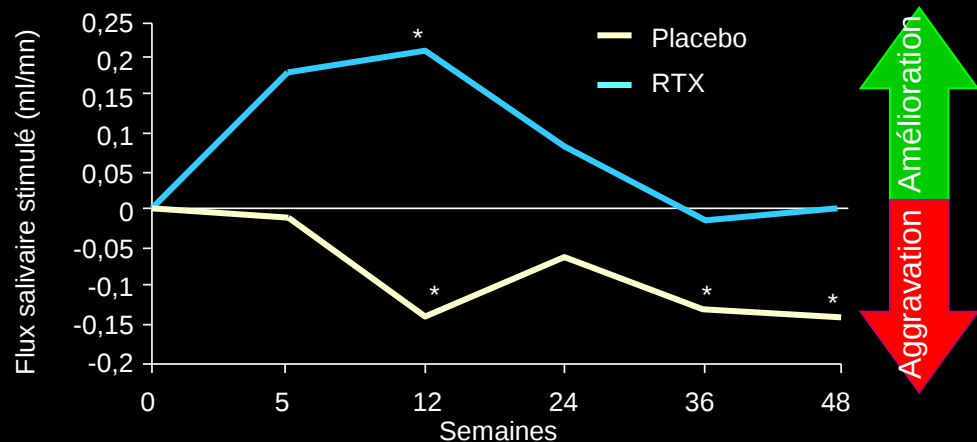
Étude randomisée contre placebo du RTX dans le syndrome de Sjögren

- Critères d'inclusion
 - 30 syndromes de Sjögren selon critères européens-américains
 - * Âge moyen : 43 ans
 - * Durée d'évolution moyenne : 67 mois
 - Flux salivaire stimulé $> 0,15$ ml/mn
 - Anti-SSB ou anti-SSA et facteur rhumatoïde positif
 - Biopsie des glandes salivaires grade III ou IV
- 2 perfusions de 1 000 mg de RTX/placebo à J0 et J15 et méthylprednisolone 100 mg à chaque injection + prednisolone p.o. sur 5 j dégressif
- Critère de jugement principal : flux salivaire stimulé

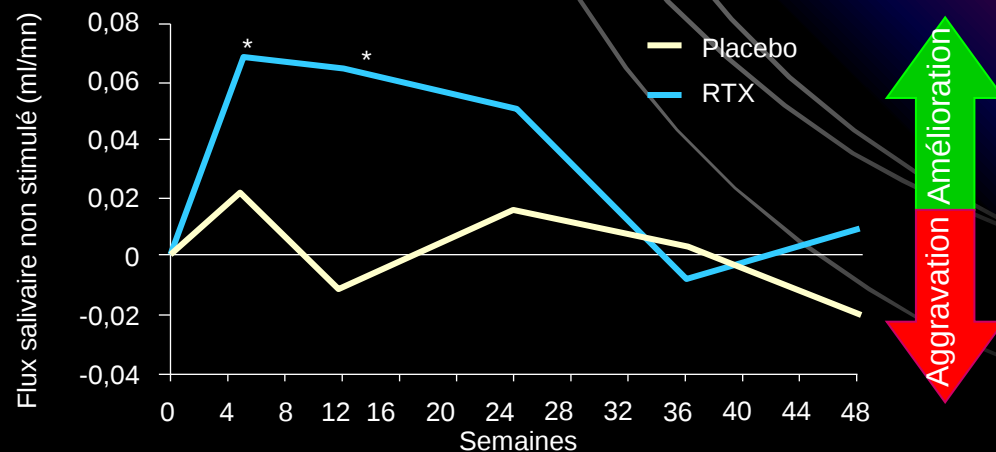


Rituximab et syndrome de Sjögren

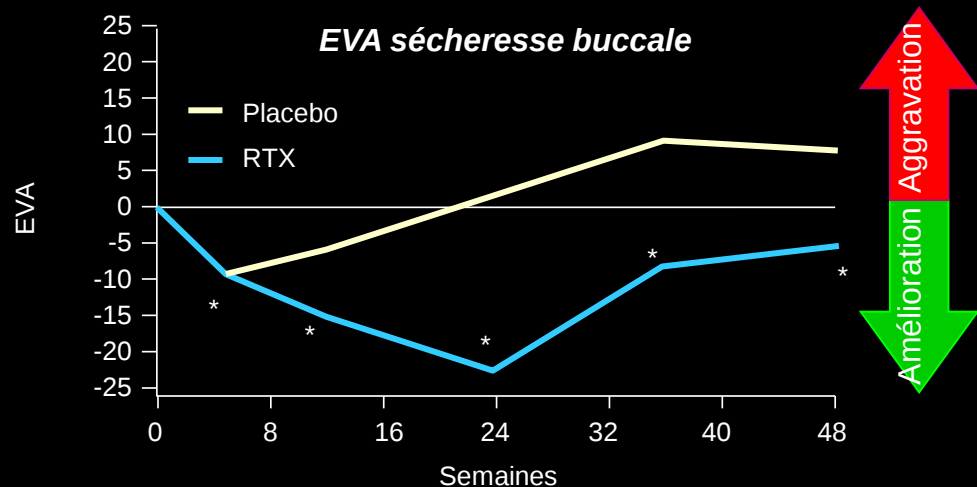
Flux salivaire stimulé



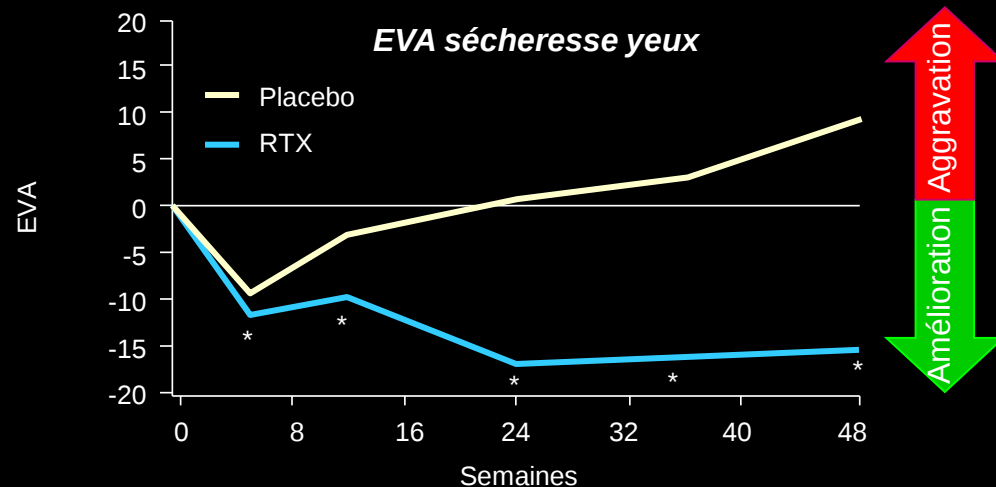
Flux salivaire non stimulé



EVA sécheresse buccale



EVA sécheresse yeux



* p < 0,05 par rapport à l'inclusion



Rituximab dans le syndrome de Sjögren

Etude randomisée contre placebo dans le syndrome de Sjögren

- RTX 1 g J1 et J14 vs placebo
- Traitement par méthylprednisolone 100 mg + prednisolone 60 mg/j J2-J7 puis 30 mg/j J8-J14
- Critère principal de jugement : ↘ de 20 % de l'EVA fatigue à 6 mois

	RTX	Placebo
Nombre de patients (n)	8	9
Âge à l'inclusion (années)	51 (22-64)	54 (41-64)
Durée de la maladie (années)	7,25 (1-18)	8,25 (2-19)
EVA fatigue (mm)	76 (61-95)	69 (53-99)
Anti-SSA (%)	100	100
Anti-SSB (%)	78	67
IgG (U/ml)	18,61	20,98

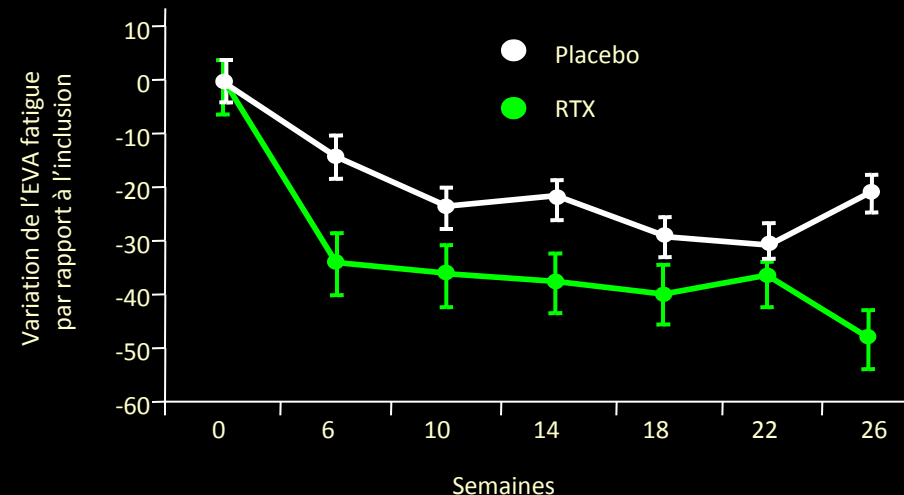
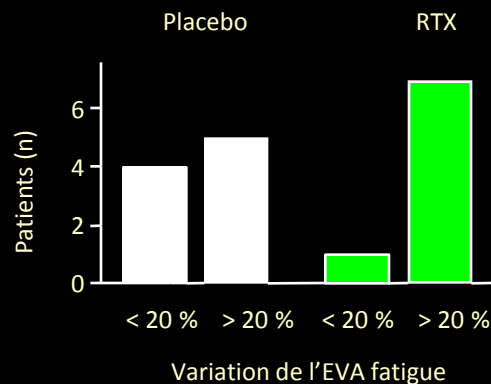


Rituximab dans le syndrome de Sjögren

Etude randomisée contre placebo dans le syndrome de Sjögren

• Résultats

- Pas de différence significative entre les 2 groupes sur le critère principal
- Réduction significative de l'EVA fatigue par rapport à l'inclusion dans le groupe RTX ($p = 0,001$)



➔ Conclusion

- Étude négative sur le critère principal mais réduction significative de l'EVA fatigue par rapport à l'inclusion
- Pertinence du critère de jugement principal ?

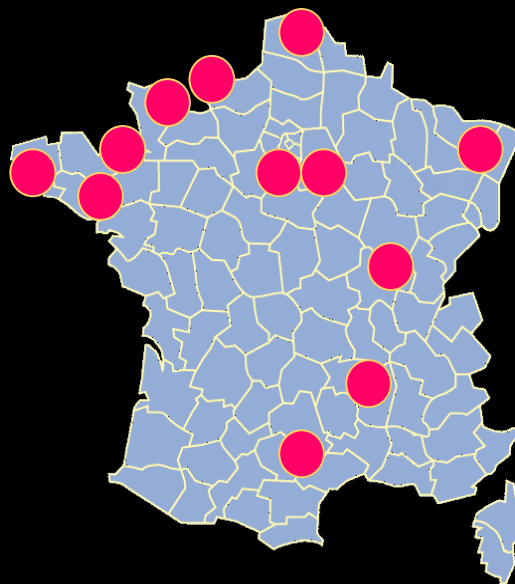


TEARS

(Tolérance et Efficacité du Rituximab dans le Sjogren)

- Efficacité probable du Rituximab
 - dans les formes récentes.
 - et en cas d'atteintes viscérales.
- Aujourd'hui une étude randomisée en double aveugle contre placebo est indispensable avant de le prescrire en routine.

Centres TEARS



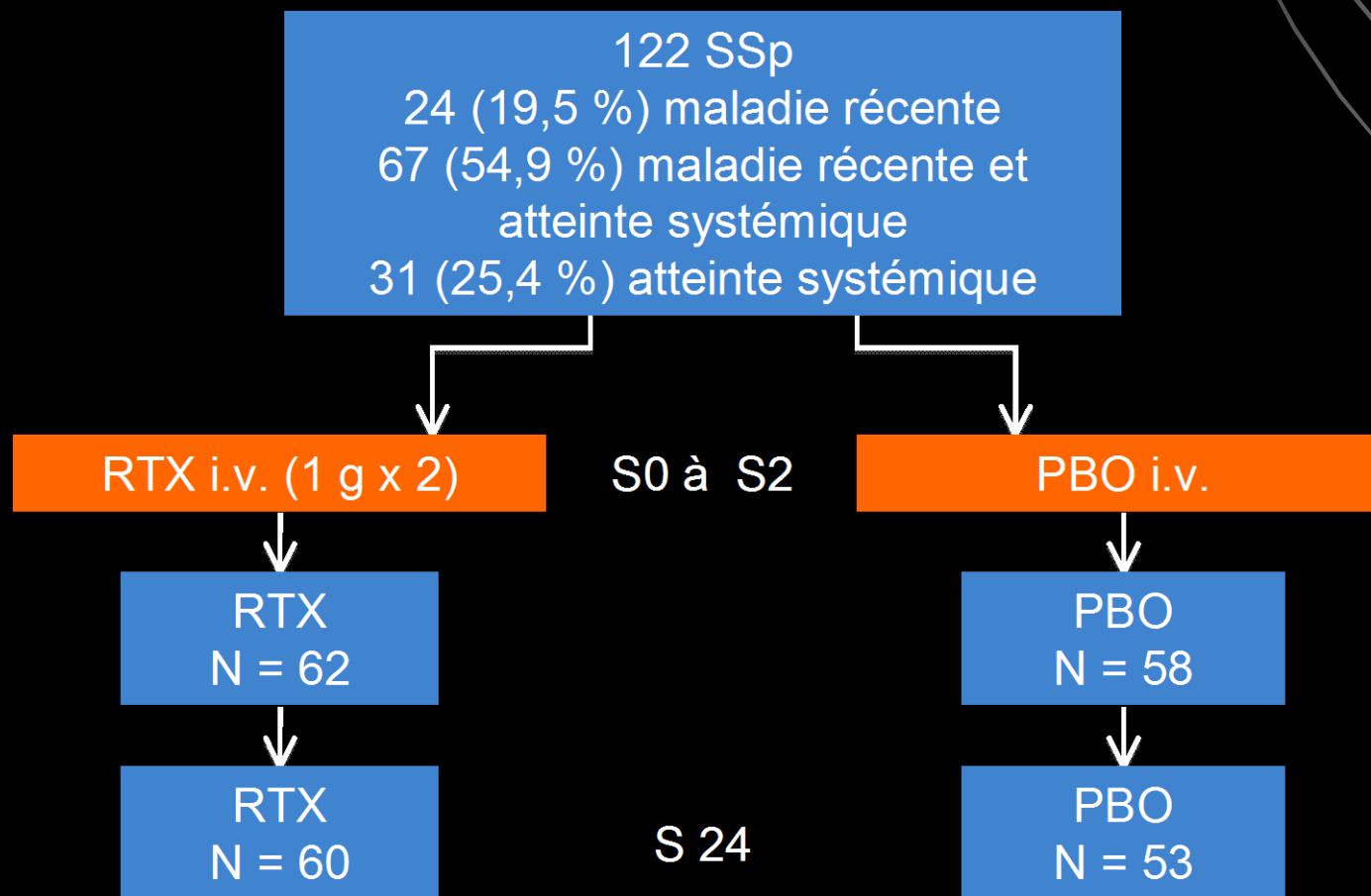


Rituximab et syndrome de Sjögren : Etude TEARS

- Etude multi-centrique randomisée en double aveugle contre placebo
- Critères d'inclusion : patients répondant aux critères AECG et :
 - Maladie récente :
 - * Evoluant depuis moins de 10 ans
 - * Avec signe d'activité biologique (anti SSA, SSB, cryoglobuline, hypergammaglobulinémie, β 2microglobuline augmentée ou hypocomplémentémie)
 - et/ou atteinte systémique
- Critères de jugement :
 - Critère principal : Amélioration d'au moins 30 mm de 2 EVA patient parmi EVA sécheresse, douleur, fatigue, activité de la maladie
 - Critères secondaires :
 - * EVA considérées séparément
 - * Nombre d'articulations douloureuses/ gonflées
 - * Flux salivaire, test de Schirmer, Focus score, et atteinte biologique et systémique
 - Durée de l'étude : 24 semaines



Efficacité du RTX - Etude TEARS





Efficacité du RTX - Etude TEARS

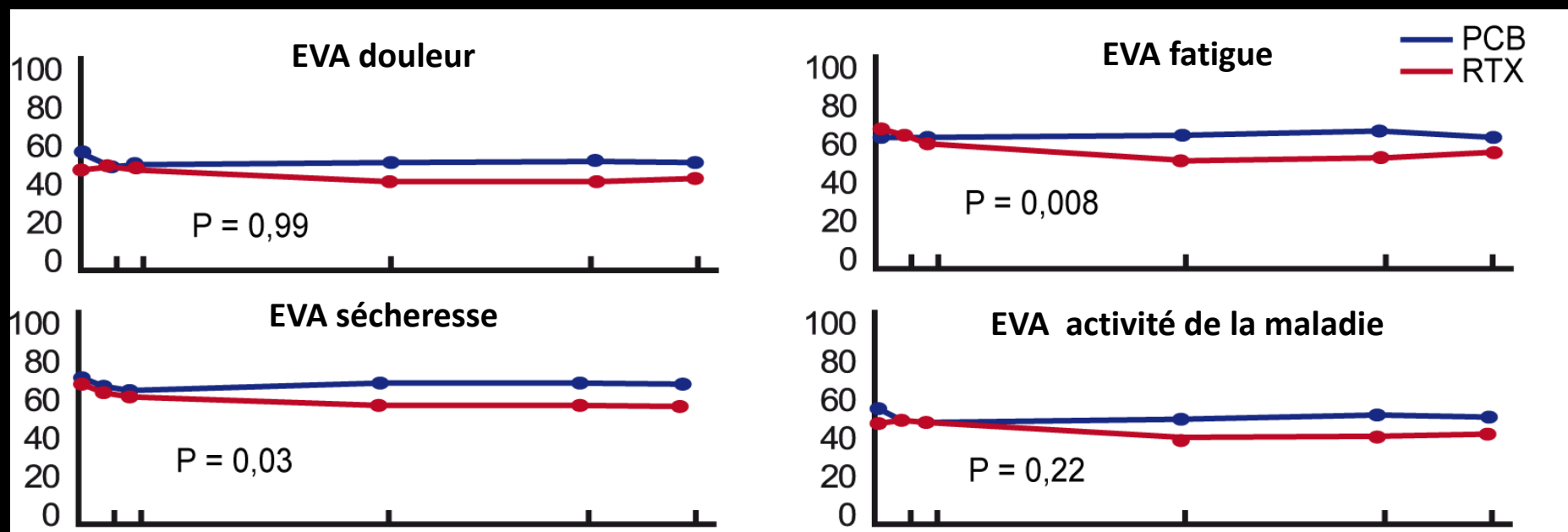
• Résultats

- Critère principal

- * 11/53 (20,7%) du groupe placebo
- * 13/60n (21,7%) du groupe Rituximab

} Pas de différence significative

- Critères secondaires



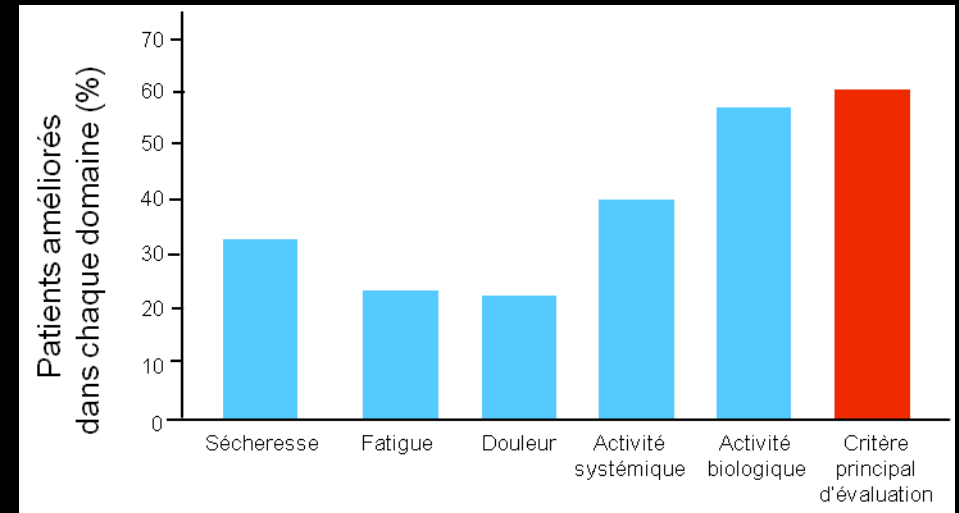


Bélimumab : étude BELISS

- **Objectif : étude ouverte de phase II visant à évaluer l'efficacité du bélimumab dans le syndrome de Sjögren**
- **Critères d'inclusion**
 - **Patients répondant aux critères américano-européens (n = 30)**
 - **ET positivité pour anti-SSA/SSB**
 - **ET, à l'inclusion, au moins un des ces critères**
 - * **atteinte systémique ou parotidomégalie**
 - * **Sjögren récent (< 5 ans du début des symptômes) avec EVA > 50/100 mm sur les 3 EVA (sécheresse, fatigue et douleur)**
 - * **marqueur d'activation B**

Bélimumab : étude BELISS

Variable	
Femmes, n (%)	30 (100)
Âge, ans $\pm$ DS	49,5 $\pm$ 16,5
Durée d'évolution, ans $\pm$ DS	5,7 $\pm$ 5,6
Anti-SSA, n (%)	29 (97)
Atteinte systémique, n (%)	15 (50)
Marqueur d'activation B (≥ 1)	20 (67)



- **Caractéristiques des patients**

- **Le critère principal de jugement est rempli pour 63 % des patients (19/30), dont 73 % avec un début récent de la maladie et 47 % avec atteinte systémique**
- **L'ESSDAI a diminué de 8,8 + 7,4 à 5,6 + 5,5 ($p < 0,0001$)**
- **L'ESSPRI a diminué de 6,4 + 1,1 à 5,56 ($p = 0,01$)**
- **La parotidomégalie est améliorée dans 73,9 % des cas (10/13)**
- **Le profil de tolérance est correct, mais on note une méningite à pneumocoque sévère d'évolution favorable**

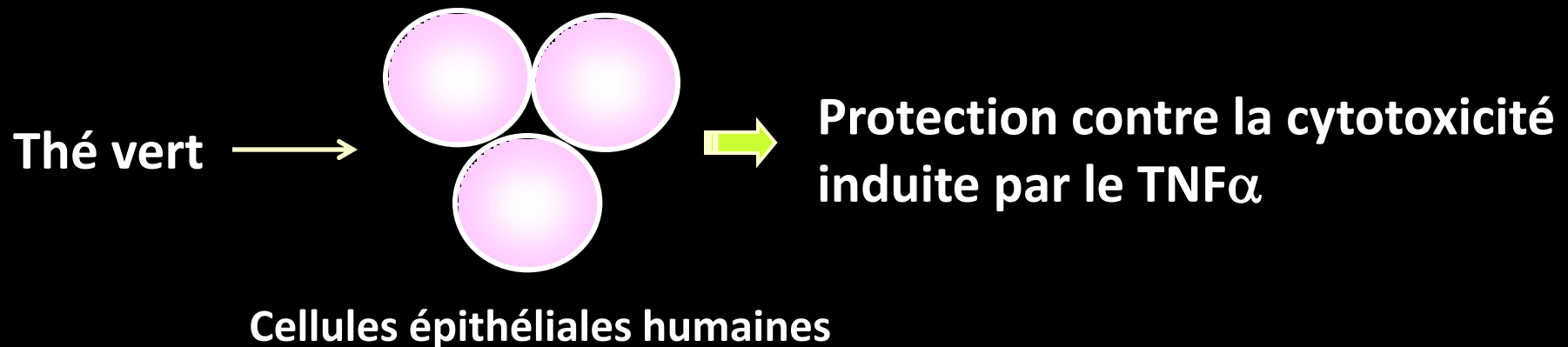
➤ **Des résultats encourageants pour cette étude de phase II évaluant le bélimumab**



L'effet du thé vert dans un modèle de Sjögren (souris NOD)



- 1) $\searrow$ infiltrat lymphocytaire glandulaire
- 2) $\searrow$ taux Ig et $\searrow$ auto-Ac





Le syndrome de Gougerot-Sjögren

- Une épithélite ou une neuro-épithélite auto-immune
 - Des critères diagnostiques utiles
 - Des critères d'activité
 - Des pistes thérapeutiques mais quelques déceptions
- ... Il faut une excellente prise en charge "symptomatique"