



# Syndrome de Sjögren: enfin une nouvelle approche de traitement

Rev Med Suisse 2012; 8: 843-7

**V. Rossier**  
**P.-A. Bart**  
**F. Spertini**

Valériane Rossier, Etudiante  
en 6<sup>e</sup> année de médecine  
Dr Pierre-Alexandre Bart  
Pr François Spertini  
Service d'immunologie et allergie  
CHUV, 1011 Lausanne  
valeriane.rossier@unil.ch  
pierre-alexandre.bart@chuv.ch  
francois.spertini@chuv.ch

## Sjögren's syndrome: a new approach of treatment

Sjögren's syndrome treatment has essentially been based on symptomatic approach and has been of limited efficacy. Novel biological therapies targeting B cells, a key player in the pathophysiology of the syndrome, have recently been tested in controlled clinical trials and raise the hope of improving glandular and extraglandular manifestations of Sjögren's syndrome.

Jusqu'ici, les traitements proposés aux patients souffrant d'un syndrome de Sjögren étaient essentiellement symptomatiques, visant à atténuer le syndrome sec. Aujourd'hui, l'émergence des thérapies biologiques laisse enfin entrevoir la possibilité d'influencer le cours de cette maladie. Des molécules qui ciblent les lymphocytes B, comme le rituximab (MabThera), un anticorps anti-CD20, ou l'epratuzumab, un anticorps anti-CD22, ont déjà montré des résultats significatifs dans de petites études. On peut espérer que d'autres agents biologiques soient prochainement étudiés dans cette indication.

## INTRODUCTION

Le syndrome de Sjögren (SS) est une maladie auto-immune rencontrée relativement fréquemment. Elle touche en effet 0,2 à 3% de la population. Pendant de nombreuses années, le traitement du SS est resté essentiellement symptomatique, les médecins ne disposant pas de médicaments réellement capables d'influencer le cours de cette maladie. C'est dans ce contexte morose qu'ont émergé les thérapies biologiques, qui ouvrent de nouvelles perspectives de traitement. Dans cet article, nous allons tout d'abord résumer l'approche symptomatique du traitement du SS (notamment pour ce qui concerne le syndrome sec et les manifestations systémiques). Ensuite, nous présenterons différentes thérapies biologiques et les résultats des principales études publiées.

## GÉNÉRALITÉS

Le SS est caractérisé par une destruction progressive des glandes exocrines, qui entraîne un syndrome sec chez les patients qui en sont atteints. Il touche principalement les femmes blanches, avec un rapport homme/femme de 1:24, et se déclare en général chez des personnes de quarante à soixante ans, bien qu'il puisse survenir à tout âge.

Les principaux symptômes du SS sont la xérostomie et la xérophtalmie. La xérostomie entraîne diverses complications buccales et dentaires telles qu'une incidence augmentée de caries,<sup>1</sup> une difficulté à mâcher, une dysphagie et des difficultés d'élocution. De plus, deux tiers des patients présentent un élargissement des glandes parotides ou des autres glandes salivaires majeures. La xérophtalmie est associée à des inflammations oculaires (blépharite, kératite, etc.), une sensation de corps étranger dans l'œil, une fatigabilité oculaire et une photosensibilité. Les autres glandes exocrines peuvent aussi être atteintes, quoique moins fréquemment. Le syndrome sec peut toucher les organes génitaux (sécheresse vaginale chez la femme, avec pour conséquence des dyspareunies), l'appareil respiratoire (nez, gorge, trachée secs, causant une toux sèche), le système digestif (atrophie de la muqueuse œsophagienne, gastrite atrophique, pancréatite infraclinique).

Un tiers des personnes atteintes de SS présente aussi des manifestations systémiques. La plus invalidante, la fatigue sévère, est retrouvée chez 85% d'entre eux. Elle est l'une des principales causes de handicap dans la vie de ces patients.

**Tableau 1. Fréquence des manifestations cliniques dans le syndrome de Sjögren**

Manifestations cliniques	%
Arthralgies/artrites	60
Phénomène de Raynaud	37
Adénopathies	14
Atteinte pulmonaire	14
Vasculite	11
Atteinte rénale	9
Atteinte hépatique	6
Lymphome	6
Splénomégalie	3
Neuropathie périphérique	2

Les autres manifestations cliniques observées dans le SS sont répertoriées dans le [tableau 1](#).<sup>2</sup>

### QUELQUES RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES AUX PATIENTS<sup>3</sup>

#### Xérostomie

Afin de diminuer la sensation de xérostomie, les patients atteints de SS sont invités à boire suffisamment et à se rincer fréquemment la bouche au moyen de petites gorgées d'eau. De plus, ils devraient privilégier les aliments crémeux, peu épicés ou à fort contenu aqueux, et éviter les boissons contenant de la caféine ou de l'alcool.

Les patients atteints de SS ont une incidence augmentée de caries. Il leur est donc recommandé d'être particulièrement attentifs à l'hygiène bucco-dentaire. Ils doivent se brosser les dents après chaque repas, éviter les grignotages et les boissons sucrées, utiliser systématiquement du fil dentaire et des solutions de rinçage bucco-dentaire, et appliquer régulièrement du fluor. De plus, ces patients devraient se rendre chez le dentiste trois fois par an au moins, pour un détartrage et un contrôle de l'état de la dentition.

#### Xérophtalmie

Pour ne pas aggraver les symptômes de xérophtalmie, les patients atteints de SS devraient éviter les lieux présentant un taux d'humidité bas (climatisation ou chauffage central). Le cas échéant, l'utilisation d'un humidificateur sera proposée pour pallier une humidité relative trop basse. Les patients ne devraient également pas fréquenter les milieux ventés, poussiéreux ou irritants (par exemple: les lieux «fumeurs»).

#### Syndrome sec

Certains médicaments peuvent aggraver le syndrome sec. Les anticholinergiques, les diurétiques, les antihypertenseurs, les antihistaminiques, les antidépresseurs et les neuroleptiques ne devraient être employés qu'en cas d'absolue nécessité.

### PHARMACOTHÉRAPIE DU SYNDROME SEC<sup>4,5</sup>

Les deux principaux symptômes liés à la destruction des glandes exocrines sont la xérostomie et la xérophtalmie. Les traitements du syndrome sec visent à stimuler la sé-

crétion glandulaire ou à la remplacer ([tableau 2](#)).

Pour la xérostomie, des moyens simples permettent de stimuler la production salivaire: sucer des bonbons ou mâcher des chewing-gums sans sucre, ainsi que des pastilles contenant du maltose ou de l'acide malique. En outre, certains de ces chewing-gums contiennent du sorbitol et/ou du xylitol, substances connues pour leur effet anticarié significatif.

Deux traitements systémiques permettent également d'augmenter la sécrétion glandulaire résiduelle: la pilocarpine (Salagen) et la céviméline (Evovac). La pilocarpine est un agoniste muscarinique. Elle augmente la sécrétion aqueuse chez des patients présentant une fonction salivaire résiduelle.<sup>6,7</sup> Cette substance provoque néanmoins des effets secondaires parfois gênants comme des sudations et des crampes abdominales, qui peuvent limiter son usage. La céviméline est un dérivé de l'acétylcholine. Une étude a mis en évidence une amélioration de la sensation de sécheresse chez 65% des patients sous ce médicament.<sup>8</sup> Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont les nausées, les diarrhées, les sudations, la rhinite et les difficultés d'accommodation visuelle. La céviméline est contre-indiquée chez les patients souffrant d'asthme, de glaucome à angle fermé et d'iritite. Ce médicament n'est actuellement pas commercialisé en Suisse, mais il est possible de le commander aux Etats-Unis par l'intermédiaire de la pharmacie internationale.

L'eau peut diminuer fortement la xérostomie par des rinçages buccaux réguliers. Si le pouvoir lubrifiant de l'eau demeure insuffisant, les patients seront orientés vers des salives artificielles. Plusieurs formulations sont disponibles sur le marché (par exemple: Glandosan); cela vaut la peine d'en essayer quelques-unes pour identifier la plus adéquate. L'usage de salives artificielles est particulièrement approprié la nuit, du fait de leur plus longue durée de lubrification.

La pilocarpine et la céviméline sont aussi indiquées dans le traitement de la xérophtalmie. Ces deux substances per-

**Tableau 2. Récapitulatif du traitement du syndrome sec**

Xérostomie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimulation de la sécrétion résiduelle               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Moyens «locaux»: mâcher des bonbons ou des chewing-gums sans sucre, contenant du sorbitol/xylitol, du maltose ou de l'acide malique</li> <li>– Traitements systémiques: pilocarpine (Salagen), céviméline (Evovac)</li> </ul> </li> <li>• Substitution               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Eau</li> <li>– Si lubrification insuffisante avec l'eau, ou pour la nuit, salives artificielles</li> </ul> </li> </ul>
Xérophtalmie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimulation de la sécrétion résiduelle               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Traitements systémiques: pilocarpine (Salagen), céviméline (Evovac)</li> </ul> </li> <li>• Substitution               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Larmes artificielles, de préférence sans conservateurs</li> </ul> </li> <li>• Autres               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Acétylcystéine contre l'accumulation de mucus dans les yeux</li> <li>– Agents disséminants: répartition de la couche aqueuse sur la surface oculaire</li> <li>– Ciclosporine topique: diminution de l'inflammation et de la xérophtalmie</li> <li>– Diquafosol: diminue la xérophtalmie</li> </ul> </li> </ul>



mettent en effet d'améliorer les symptômes de sécheresse oculaire. La pilocarpine ne semble toutefois pas induire une augmentation objective de la production de larmes.<sup>9</sup>

Afin de remplacer les larmes, de nombreuses préparations sont disponibles; il faut opter de préférence pour des larmes artificielles exemptes de conservateurs. En cas d'ulcérations cornéennes, des patchs oculaires ou des pomades à l'acide borique sont recommandés. Chez les patients qui présentent une accumulation de mucus dans les yeux, des agents mucolytiques comme l'acétylcystéine peuvent être bénéfiques. Cependant, leur odeur d'œuf pourri limite la compliance. Les agents «disséminants» (polyvinyls d'alcool, polyéthylène glycol, dextran) aident à répartir uniformément la couche aqueuse sur la surface oculaire. Dans un futur proche, le diquafosol, qui stimule le passage de liquide à travers la conjonctive et augmente la sécrétion de mucine à la surface de l'œil, pourrait être disponible.

Différents immunosuppresseurs ont été étudiés dans le SS. Une étude contrôlée en double aveugle, portant sur l'efficacité de l'azathioprine (Imurek), a inclus 25 patients.<sup>10</sup> Elle n'a pas mis en évidence une quelconque amélioration histologique, sérologique ou clinique. Deux petites études contrôlées sur la ciclosporine par voie systémique (Sandimmun) ont noté une amélioration de la xérostomie subjective chez les patients, mais pas celle de la xérophtalmie, ni celle objective de la fonction salivaire ou lacrymale.<sup>11</sup> L'histologie des glandes salivaires mineures avait même empiré. Finalement, une étude sur l'utilisation de l'acide mycophénolique (Myfortic) a inclus onze patients, traités pendant six mois avec des doses journalières de ce médicament.<sup>12</sup> Les auteurs ont mis en évidence une amélioration subjective de la xérophtalmie. Les paramètres objectifs du syndrome sec sont restés stables. Chez deux patients avec un SS maladie récemment déclaré, la fonction glandulaire a augmenté de manière substantielle. Des améliorations des paramètres sérologiques ont également été constatées. Aucune autre publication n'est disponible sur l'acide mycophénolique. Pour finir, des études ont montré que la ciclosporine topique permettait une diminution de l'inflammation oculaire ainsi que de la xérostomie.<sup>13,14</sup>

## TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS SYSTÉMIQUES DU SYNDROME DE SJÖGREN<sup>4,5</sup>

### Thérapies biologiques

Les thérapies biologiques ciblent des éléments spécifiques du système immunitaire. Les traitements les plus prometteurs pour le SS sont dirigés principalement contre les lymphocytes B, mais des médicaments ciblant la costimulation des lymphocytes T sont également étudiés.

Le SS est caractérisé par une infiltration cellulaire des glandes exocrines, notamment par les lymphocytes T et B, ainsi que par une hyperréactivité des lymphocytes B. L'infiltration glandulaire par les lymphocytes provoque une destruction des glandes salivaires et lacrymales, et mène à une altération de leur fonction. L'hyperréactivité des lymphocytes B conduit quant à elle à de nombreuses manifestations systémiques du SS, telles que la cryoglobulinémie, l'hypergammaglobulinémie, l'hypocomplémentémie, l'arthrite, la vasculite, la neuropathie et la glomérulonéphrite

**Tableau 3. Traitements des manifestations systémiques du syndrome de Sjögren**

AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens; MALT: tissu lymphoïde associé aux muqueuses.

Manifestations cliniques	Traitements
Arthrite	Analgésiques simples, ou AINS, puis hydroxychloroquine (Plaquenil) ou méthotrexate (Méthotrexate)
Adénopathies	Hydroxychloroquine (Plaquenil)
Manifestations cutanées	Hydroxychloroquine (Plaquenil)
Phénomène de Raynaud	Protection contre le froid, nifédipine (Adalat)
Acidose tubulaire rénale	Substitution par bicarbonates
Vasculite et manifestations neurologiques	Glucocorticoïdes ± cyclophosphamide (Endoxan)
Lymphome de type MALT	Rituximab (MabThera), ou radiothérapie en cas d'atteinte glandulaire localisée

(tableau 3).<sup>15</sup> Les lymphocytes B sont également responsables de la production d'autoanticorps, en particulier les anticorps anti-SSA et anti-SSB, fréquemment retrouvés dans le sérum des patients atteints de SS. Ces différents phénomènes physiopathologiques mettent en évidence l'utilité potentielle des thérapies biologiques ciblant aussi bien les lymphocytes T que les lymphocytes B.

Parmi ces thérapies biologiques, le rituximab (MabThera), un anticorps monoclonal anti-CD20, induit une déplétion des cellules B périphériques. Plusieurs études, dont deux petites séries contrôlées, randomisées et en double aveugle, se sont intéressées à cette molécule. La première a été publiée par Dass et coll.<sup>16</sup> Elle inclut dix-sept patients, dont huit ont reçu une perfusion de 1000 mg de rituximab deux fois à deux semaines d'intervalle, au début de l'étude. Le niveau de fatigue des patients a été mesuré au moyen d'échelles et de questionnaires spécifiques. A six mois, les auteurs observent une diminution significative de la fatigue chez les patients qui ont reçu du rituximab.

Meijer et coll. ont également publié une étude sur l'efficacité du rituximab.<sup>17</sup> Elle inclut vingt patients, dont la moitié a reçu à deux reprises une perfusion de 1000 mg de ce médicament à deux semaines d'intervalle, en début d'étude. Les auteurs observent, chez les patients qui ont reçu du rituximab, une amélioration significative de la fonction salivaire et lacrymale. Ils notent également une diminution significative du taux de facteur rhumatoïde, du degré de fatigue, ainsi qu'une diminution subjective de la xérostomie et de la xérophtalmie. Certaines manifestations extraglandulaires ont diminué de manière significative dans le groupe rituximab (tendino-myalgies, vasculite), et d'autres ont montré une forte tendance à s'améliorer (phénomène de Raynaud, arthralgies).

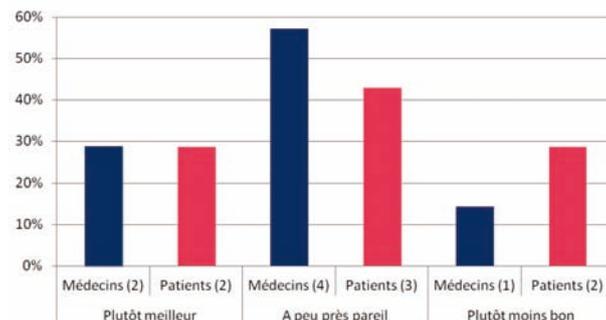
Les résultats de ces deux études sont encourageants, comme ceux de nombreuses études non contrôlées déjà publiées. Deux autres études contrôlées, randomisées et en double aveugle sont également en cours ou planifiées.<sup>18</sup> La première est une étude française nommée TEARS (Tolerance and efficacy of rituximab in primary Sjögren syndrome), qui devrait enrôler 120 patients. La seconde est une

étude anglaise, TRACTISS (Anti-B-cell therapy in patients with primary Sjögren syndrome), qui devrait en enrôler 100.

Dans le Service d'immunologie et allergie du CHUV, dix patients atteints de SS ont reçu du rituximab. Ces patients et les médecins qui les suivaient ont eu la possibilité de répondre à un questionnaire visant à évaluer l'efficacité du rituximab sur le SS. Sur les dix patients inclus dans notre étude, sept ont répondu au questionnaire. L'une des questions portait sur l'évolution de l'état de santé des patients après leur(s) cure(s) de rituximab (figure 1). Sur les sept patients, deux estimaient que leur état de santé était plutôt meilleur qu'avant le traitement, trois qu'il était à peu près pareil et deux qu'il était plutôt moins bon. Quant aux médecins,<sup>6</sup> ils jugeaient que la santé de deux des sept patients était plutôt meilleure, de quatre patients à peu près pareil et d'un patient plutôt moins bonne. Globalement, ces résultats ont été moins enthousiasmants que ceux des différentes études publiées au sujet de l'efficacité du rituximab dans le SS, considérant cependant les limites de notre petite étude. Une des explications pourrait résider dans le fait que les patients ont peut-être reçu le rituximab un peu tard dans le cours de leur maladie.

Une autre molécule, l'epratuzumab (anti-CD22), a également été proposée pour le traitement du SS. L'epratuzumab n'induit pas de déplétion des lymphocytes B, mais module leur activité. Une étude ouverte de phase I/II a évalué l'efficacité et la sécurité de l'epratuzumab chez seize patients.<sup>19</sup> Les paramètres pris en compte pour estimer l'efficacité de ce traitement étaient les fonctions salivaires et lacrymales, la fatigue, la vitesse de sédimentation et les IgG (immunoglobulines G). Une réponse clinique a été définie comme une amélioration de 20% d'au moins deux de ces paramètres. Le taux de réponses a été de 53, 47 et 63% à 10, 18 et 32 semaines, respectivement. Des améliorations significatives ont également été observées tant sur la fatigue et que sur l'évaluation globale effectuée par les patients et les médecins.

Le belimumab (Benlysta), un anticorps dirigé contre le BAFF (facteur activateur des cellules B), pourrait aussi jouer un rôle intéressant dans le traitement du SS. Aucune étude n'est encore publiée sur l'utilisation du belimumab dans cette maladie. Le BAFF est une molécule essentielle à la maturation et à la survie des lymphocytes B. Elle participe probablement à la résistance à l'apoptose et pourrait promouvoir la survie et le développement de lymphocytes B immatures dans les glandes salivaires enflammées. Ceci implique un risque de prolifération monoclonale et de transformation maligne en lymphome non hodgkinien ou en lymphome de type MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses). Le groupe de Marriette et coll. a démontré que le taux de BAFF est élevé dans le sérum des patients souffrant de SS, en particulier ceux avec une hypergammaglobulinémie, et qu'il existe une corrélation entre le taux de BAFF et celui des autoanticorps circulants.<sup>20</sup>



**Figure 1. Evolution de l'état de santé des patients par rapport à la période précédant la première cure de rituximab**

D'après l'évaluation des médecins et des patients.

Les traitements par anticorps dirigés contre le TNF- $\alpha$  (facteur de nécrose tumorale), comme l'infliximab (Remicade) ou l'étanercept (Enbrel) n'ont en revanche montré aucune efficacité clinique dans les études contrôlées, randomisées et en double aveugle.<sup>21-23</sup>

## CONCLUSION

Les nombreuses thérapies biologiques qui ont émergé ces dix dernières années élargissent nettement l'éventail thérapeutique du SS. Son traitement, jusqu'alors presque exclusivement symptomatique, entre dans une nouvelle ère qui laisse entrevoir aux médecins la possibilité d'influencer enfin le cours de cette maladie. Des médicaments – comme le rituximab ou l'epratuzumab – ont déjà montré des résultats significatifs dans de petites études. A l'avenir, on peut espérer que d'autres agents biologiques se révéleront plus efficaces encore pour traiter le SS.

De nouvelles études cliniques, contrôlées, randomisées et en double aveugle, sont encore nécessaires pour confirmer la pertinence du recours à ces thérapies biologiques dans le traitement du SS, d'autant plus que celles-ci sont souvent onéreuses et invasives (traitements s'administrant par perfusion). De plus, comme tout traitement immunosuppresseur, ces thérapies ne sont pas dénuées d'effets secondaires, notamment de risques infectieux. Cependant, des résultats préliminaires encourageants permettent d'espérer une amélioration des possibilités thérapeutiques offertes aux patients. ■

## Remerciements

Nous remercions le Dr C. Madrid de nous avoir autorisés à nous inspirer de ses recommandations sur le maintien de la santé buccale en cas de xérostomie pour écrire cet article.

## Bibliographie

1 Pedersen AM, Bardow A, Nauntofte B. Salivary changes and dental caries as potential oral markers of autoimmune salivary gland dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *BMC Clin Pathol* 2005;5:4.

2 Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Harrison's principles of internal medicine, 17th. Table 317-2. New York: McGraw-Hill, 2008:2108.

3 \*\* Madrid C. Xérostomie – 10 commandements

pour maintenir votre santé buccale en cas de bouche sèche. [www.polimed.ch/files/documents/pmu-smd-bouche-seche.pdf](http://www.polimed.ch/files/documents/pmu-smd-bouche-seche.pdf)

4 Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Harrison's



principles of internal medicine, 17th Ed. New York: McGraw-Hill, 2008:2075-83.

**5** \* Fox R, Creamer P. Treatment of Sjögren's syndrome. [www.uptodate.com/contents/treatment-of-sjogrens-syndrome?source=search\\_result&search=Primary+sjogren+syndrome+treatment&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-sjogrens-syndrome?source=search_result&search=Primary+sjogren+syndrome+treatment&selectedTitle=1~150)

**6** Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: A randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med* 1999;159:174-81.

**7** Nusair S, Rubinow A. The use of oral pilocarpine in xerostomia and Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:360-7.

**8** Petrone D, Condemi JJ, Fife R, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002;46:748-54.

**9** Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, et al. Oral for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome: A randomised 12 week controlled study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1204-7.

**10** Price EJ, Rigby SP, Clancy U, et al. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;

25:896-9.

**11** Drosos AA, Skopouli FN, Costopoulos JS, et al. Cyclosporin A (CyA) in primary Sjögren's syndrome: A double blind study. *Ann Rheum Dis* 1986;45:732-5.

**12** Willeke P, Schlüter B, Becker H, et al. Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjögren syndrome: A pilot trial. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R115.

**13** Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:631-9.

**14** Tatlipinar S, Akpek EK. Topical ciclosporin in the treatment of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1363-7.

**15** Alcântara C, Gomes MJ, Ferreira C. Rituximab therapy in primary Sjögren's syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:701-5.

**16** Dass S, Bowman SJ, Vital EM, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1541-4.

**17** Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:960-8.

**18** Saraux A. The point on the ongoing B-cell depleting

trials currently in progress over the world in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2010;9:609-14.

**19** Steinfeld SD, Tant L, Burmest GR, et al. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: An open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R129.

**20** Mariette X, Roux S, Zhang J, et al. The level of BLYS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:168-71.

**21** Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: Results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004;50:1270-6.

**22** Sankar V, Brennan MT, Kok MR, et al. Etanercept in Sjögren's syndrome: A twelve week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:2240-5.

**23** Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, Fox PC. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose human interferon alfa administered by the oromucosal route: Combined phase III results. *Arthritis Rheum* 2003;49:585-93.

\* à lire

\*\* à lire absolument