

---

# L'hétérogénéité dans la maladie de Sjögren... comment l'intégrer à notre pratique?

**Gaetane Nocturne**

Hôpital Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Idmit, INSERM U1184

Université Paris Saclay

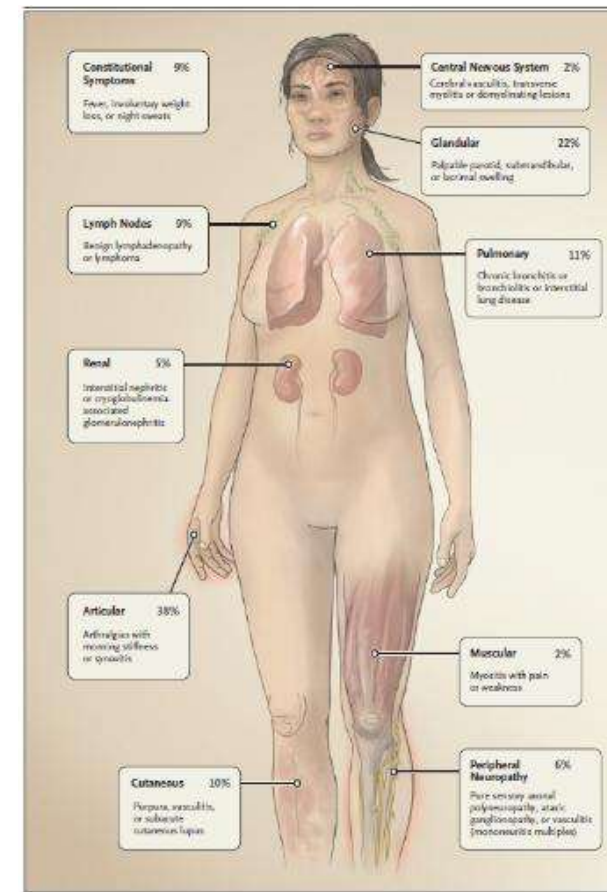
## Conflits d'intérêt

---

Honoraires orateur, invitation congrès	Novartis, Amgen, Galapagos, Abbvie, Boehringer Ingelheim, UCB
Financement de la recherche	<ul style="list-style-type: none"><li>• FOREUM</li><li>• SFR</li><li>• DIM ITAC</li><li>• HEALTHI</li><li>• DREAMER – SFR</li><li>• FRM</li><li>• IMI2 NECESSITY</li><li>• Fondation Amgen</li><li>• Fondation Arthritis</li></ul>

# Généralités

- **Epidémiologie**
  - Prévalence 0.01
  - Sexe ratio : 9 femmes / 1 homme
- **Primitive ou associée**
  - Associée à ...
    - PR
    - Lupus
    - Myosites inflammatoires
    - Sclérodermie
- **Maladie systémique avec épithélite auto-immune**
  - Infiltration lymphocytaire des glandes exocrines
    - Xérostomie, xérophtalmie, douleurs, fatigue
  - Associée à des atteintes viscérales chez 30% des patients



# Critères de classification utiles pour le diagnostic

Inclusion Criteria	Item	Score
<ul style="list-style-type: none"> <li>At least one symptom of ocular or oral dryness (based on AECG questions)</li> <li>or suspicion of SS from ESSDAI questionnaire (at least one domain with positive item)</li> </ul>	FS $\geq$ 1	3
	SSA +	3
	OSS $\geq$ 5	1
	Sch $\leq$ 5 mm/5min	1
	UWS $\leq$ 0.1 ml/min	1
	<i>Total</i>	9.0

## SjD Classification Criteria

### SjD Case defined by a score $\geq$ 4

Based on 98% consensus among clinician experts

Note:

- Exclusion criteria similar to AECG and ACR criteria except past lymphoma and cured HCV infection
- Patients taking anticholinergic drugs should be evaluated for OSS, Schirmer, and UWS flow after a sufficient interval off these medications

## Un même diagnostic, trois présentations

- Patiente de 61 ans
- Kératite sèche sévère
- Fatigue importante
- Douleurs musculosquelettiques
- Schirmer 1 mm, Flux salivaire : 0.1 ml/mn
- BGSA grade III, anti-SSA négatifs

- Patient de 50 ans
- Purpura, arthralgies, polyADP
- Fatigue marquée
- Syndrome sec
- Schirmer 5 mm, Flux salivaire : 0.05 ml/mn
- BGSA grade IV, anti-SSA +, anti-SSB+, FR+, hypergammaglobulinémie à 28 g/l

- Patiente de 32 ans
- Arthralgies inflammatoires
- Poussée parotidomégalie
- Syndrome sec modéré
- Schirmer 5 mm, Flux salivaire : 0.2 ml/mn
- BGSA grade IV, anti-SSA +, anti-SSB+, gammaglobulines 26 g/l

## Un même diagnostic, trois présentations

- Patiente de 61 ans
- Kératite sèche sévère
- Fatigue importante
- Douleurs musculosquelettiques
- Schirmer 1 mm, Flux salivaire : 0.1 ml/mn
- BGSA grade III, anti-SSA négatifs

- Patient de 50 ans
- Purpura, arthralgies, polyADP
- Fatigue marquée
- Syndrome sec
- Schirmer 5 mm, Flux salivaire : 0.05 ml/mn
- BGSA grade IV, anti-SSA +, anti-SSB+, FR+, hypergammaglobulinémie à 28 g/l

- Patiente de 32 ans
- Arthralgies inflammatoires
- Poussée parotidomégalie
- Syndrome sec modéré
- Schirmer 5 mm, Flux salivaire : 0.2 ml/mn
- BGSA grade IV, anti-SSA +, anti-SSB+, gammaglobulines 26 g/l

## **Comment décrire nos patients?**

---

- Maladie active
- Atteinte symptomatique
- Atteinte systémique
- Maladie sévère

# Comment décrire nos patients?

- Maladie active
  - Atteintes d'organes
  - ESSDAI
- Atteinte symptomatique
  - Sècheresse / douleurs/ fatigue
  - ESSPRI
- Atteinte systémique
  - Domaines de l'ESSDAI
- Maladie sévère
  - Séquelles
  - Pronostic sévère (poumon, lymphome)

Domaines	Poids	Pas d'activité 0	Activité faible 1	Activité Modérée 2	Activité élevée 3
Signes généraux	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lymphadénopathie	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glandulaire	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Articulaire	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cutané	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pulmonaire	5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rénal	5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Musculaire	6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Système Nerveux Périphérique	5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Système Nerveux Central	5	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hématologique	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biologique	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

## Comment décrire nos patients?

---

- Maladie active
- Atteinte symptomatique
- Atteinte systémique
- Maladie sévère
- Atteinte articulaire
- Atteinte musculaire
- Atteinte glandulaire

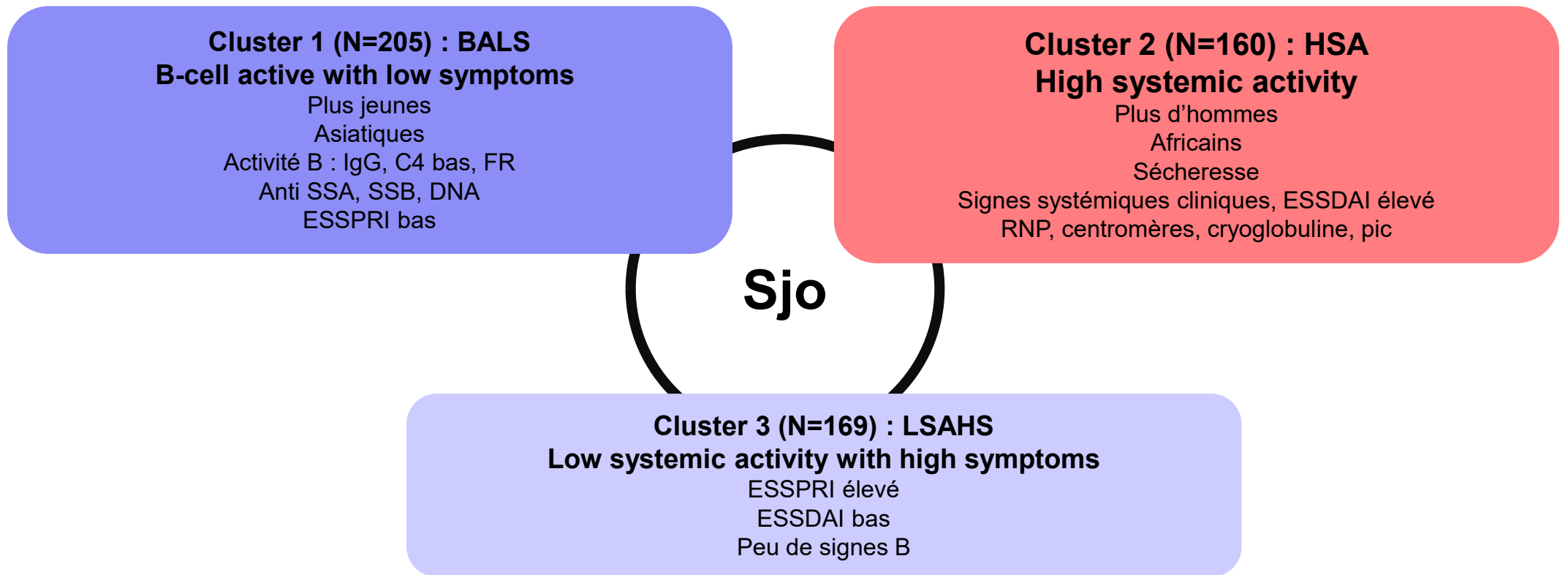
## Comment caractériser la maladie?

---

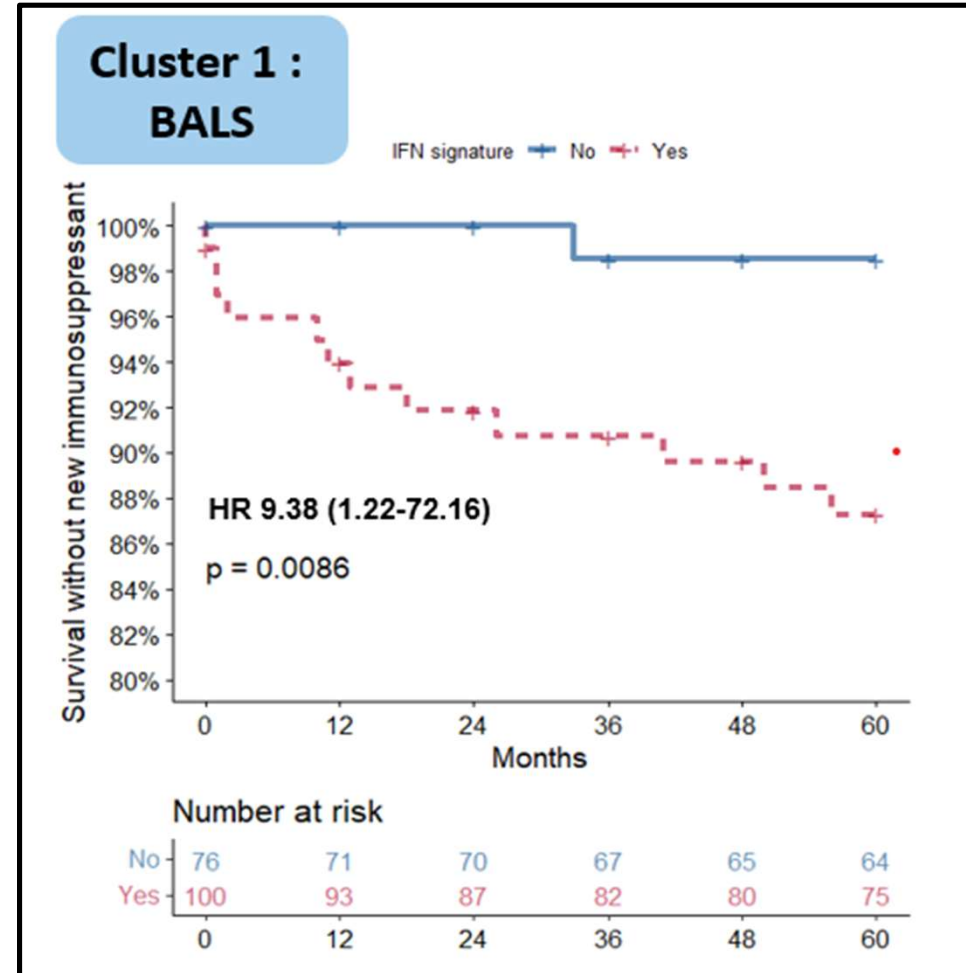
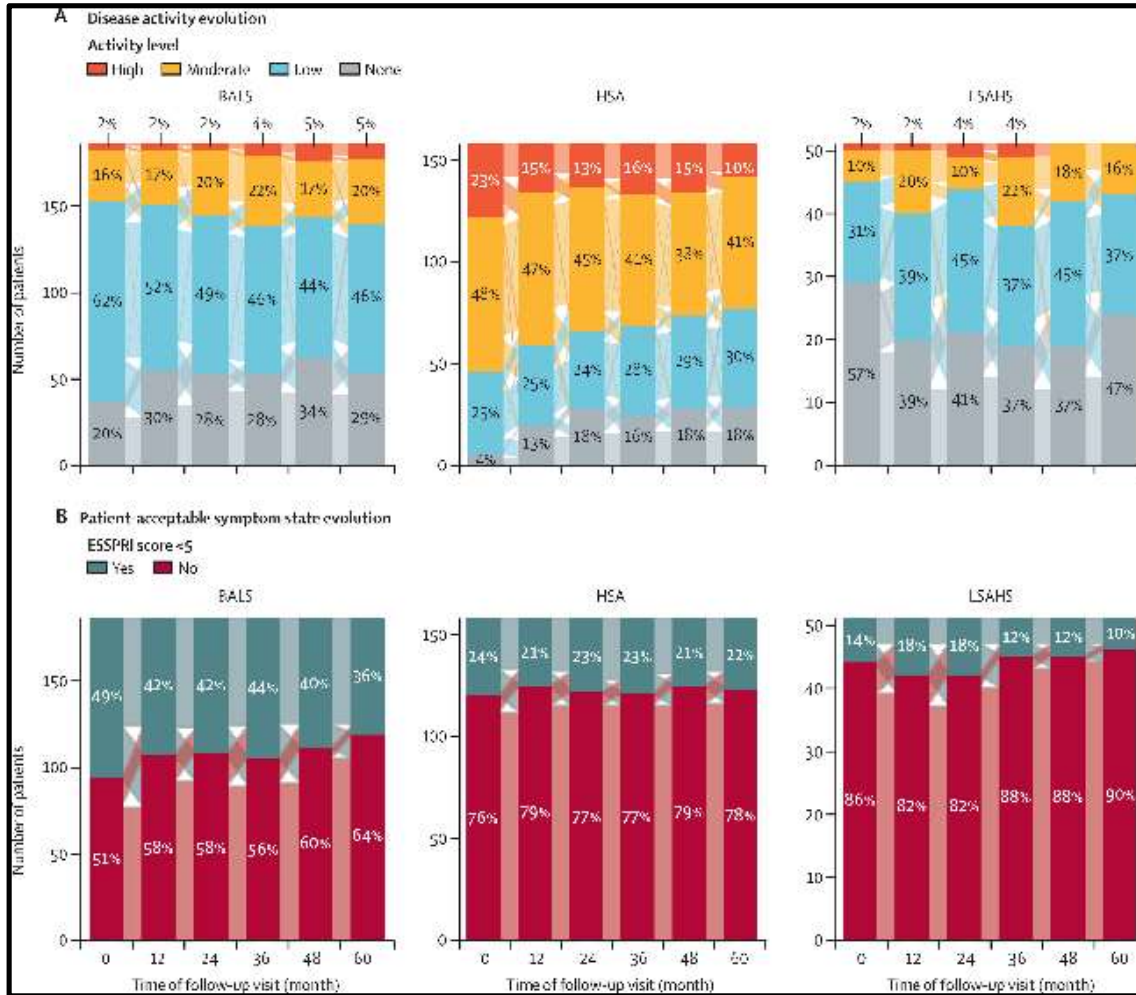
- Maladie active
- Atteinte symptomatique
- Atteinte systémique
- Maladie sévère
- Atteinte articulaire
  - Arthralgies inflammatoires
  - Fibromyalgie like
- Atteinte musculaire
  - CPK / IRM/ EMG/ biopsie
  - myalgies
- Atteinte glandulaire
  - Hypertrophie glandulaire
  - hyposialie

# Une maladie hétérogène

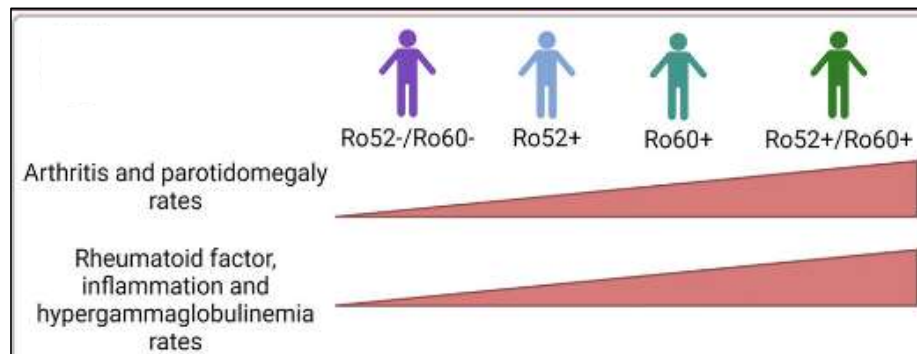
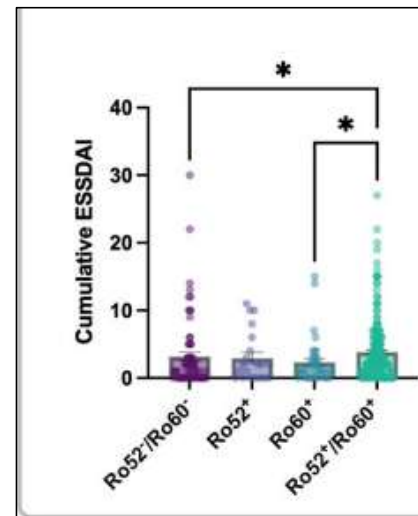
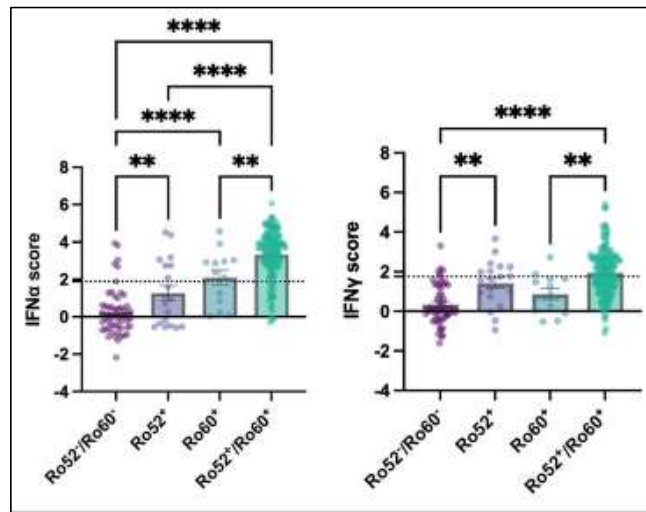
## 1. Présentation clinique



# Une maladie hétérogène. 2. Risque évolutif

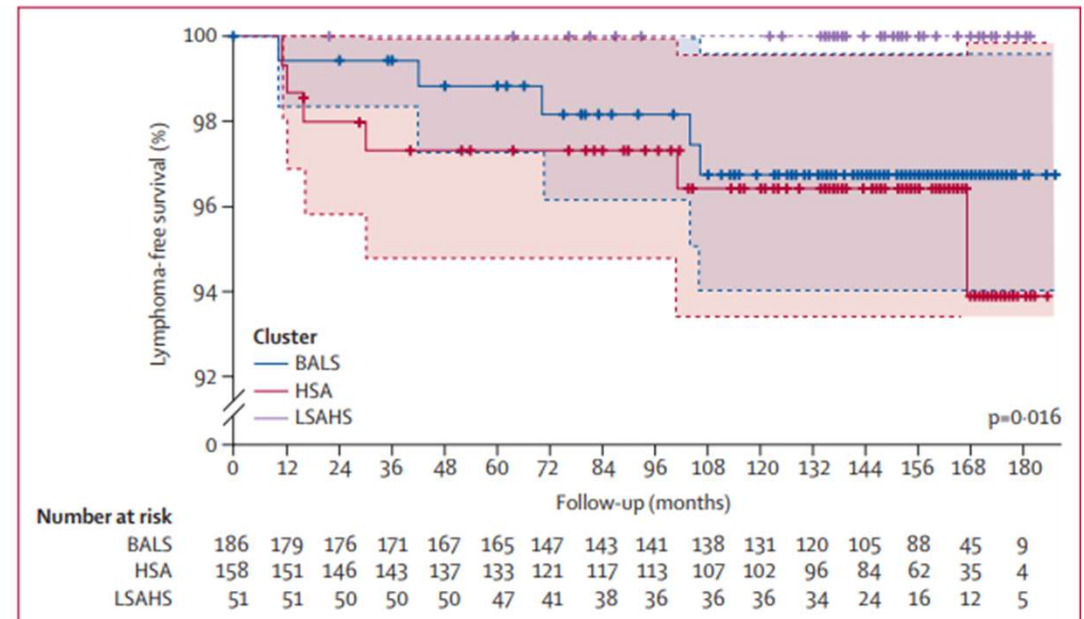


# Une maladie hétérogène. 2. Risque évolutif



# Une maladie hétérogène. 2. Risque évolutif

	Paris-Saday cohort				p value
	Total cohort (n=534)	BALS (n=205)	HSA (n=160)	LSAHS (n=169)	
Age at diagnosis, years*	54 (43-64)	48 (35-61)	53 (43-63)	57 (50-65)	<0.0001†
Sex*					<0.0001‡
Female	502 (94%)	205 (100%)	128 (80%)	169 (100%)	
Male	32 (6%)	0	32 (20%)	0	
Race*					<0.0001‡
Black	33 (6%)	0	33 (21%)	0	
Asian	34 (6%)	30 (15%)	4 (3%)	0	
White	467 (87%)	175 (85%)	123 (77%)	169 (100%)	
Ever smoker	104 (19%)	36 (18%)	32 (20%)	36 (21%)	0.60‡
Patient-reported outcomes					
Pain (VAS or VNS)*§	51 (20-77)	37 (10-60)	52 (20-78)	67 (48-80)	<0.0001†
Fatigue (VAS or VNS)*§	62 (40-80)	49 (20-70)	61 (38-81)	76 (60-87)	<0.0001†
Overall dryness (VAS or VNS)*§	61 (40-77)	51 (31-72)	66 (46-80)	65 (47-80)	<0.0001†
ESSPRI score§	6 (4-7)	5 (3-6)	6 (4-7)	7 (5-8)	<0.0001†
Systemic manifestations according to ESSDAI domains					
Constitutional*	6 (1%)	0	6 (4%)	0	0.0007¶
Lymphadenopathy*	29 (5%)	2 (1%)	27 (17%)	0	<0.0001‡
History of lymphoma before inclusion	24 (4%)	3 (1%)	19 (12%)	2 (1%)	<0.0001‡
Glandular*	152 (28%)	78 (38%)	47 (29%)	27 (16%)	<0.0001‡
Articular*	176 (33%)	58 (28%)	58 (36%)	60 (36%)	0.20‡
Cutaneous*	14 (3%)	0	14 (9%)	0	<0.0001¶
Pulmonary*	21 (4%)	0	21 (13%)	0	<0.0001‡
Renal*	3 (1%)	0	3 (2%)	0	0.027¶
Muscular	2 (<1%)	0	1 (1%)	1 (1%)	0.52¶
Peripheral nervous system*	20 (4%)	0	20 (13%)	0	<0.0001‡
Central nervous system	1 (<1%)	0	1 (1%)	0	0.30¶
Haematological*	78 (15%)	29 (14%)	34 (21%)	15 (9%)	0.0063‡
Biological*	266 (50%)	124 (60%)	95 (59%)	47 (28%)	<0.0001‡
ESSDAI score	2 (1-5)	2 (1-4)	6 (3-10)	2 (0-3)	<0.0001†

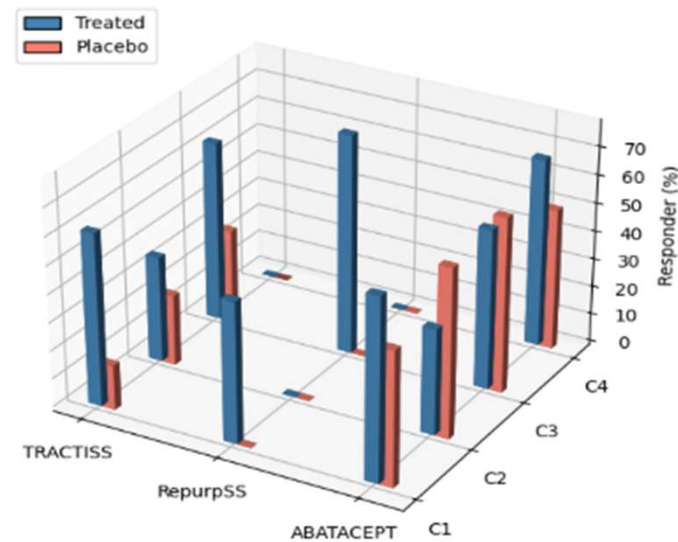
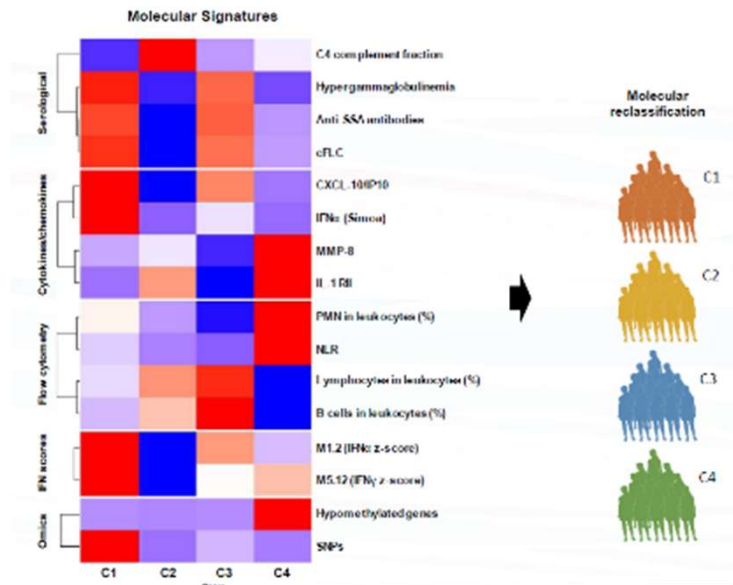


# Une maladie hétérogène. 3. Réponse aux traitements

- 4 clusters in SjD
  - C1 strongest IFN type I and type II signature
  - C2 +/- healthy
  - C3 intermediate IFN signature + B-cell activation
  - C4 IFN type II

A. STAR score response gathering all 3 trials, assessing rituximab, abatacept or the association of hydroxychloroquine and leflunomide versus placebo

	Treated n=109	Placebo n=101	p-value
Cluster 1, n (%)	24/39 (61.5)	14/43 (32.6)	<b>0.016</b>
Cluster 2, n (%)	6/16 (37.5)	4/9 (44.4)	1.0
Cluster 3, n (%)	31/50 (62.0)	22/45 (48.9)	0.281
Cluster 4, n (%)	2/4 (50.0)	1/4 (25.0)	-



Soret et al. Nat Com 2021  
Chevet et al. ARD 2025

# Identifier le profil patient en pratique

## Quels sont les patients à risque d'atteintes systémiques ?

- Ce qui prend moins d'1 mn
  - Sexe
  - Age
  - Ethnie
- Ce qui prend 10 mn
  - Check list des atteintes d organe à l instant t
- Ce qui prend 24-48h: la biologie
  - Statuts auto-Ac (1 fois)
  - Cryo / FR (1 fois)
  - EPP / IgG
  - NFS
  - C3, C4
  - Rein, CPK

Domaines	Poids	Pas d'activité 0	Activité faible 1	Activité Modérée 2	Activité élevée 3
Signes généraux	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lymphadénopathie	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glandulaire	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Articulaire	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cutané	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pulmonaire	5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rénal	5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Musculaire	6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Système Nerveux Périphérique	5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Système Nerveux Central	5	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hématologique	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biologique	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

## **Et en pratique: quelles conséquences?**

---

- Modalités de suivi
  - Fréquence des consultations
  - Bilan paraclinique
- Modalités de traitement

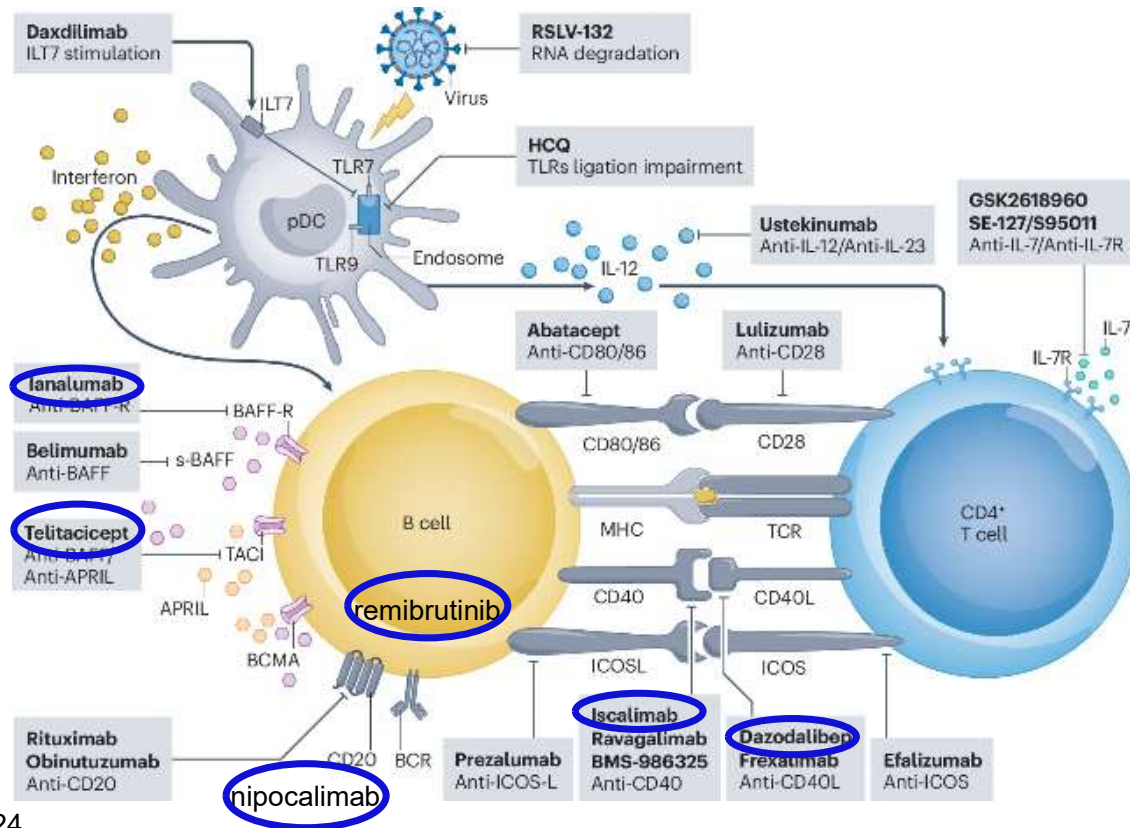
## Savoir ne pas prescrire

---

- Résister à l'envie irrépressible de proposer
  - Corticothérapie
  - Hydroxychloroquine
- Chez un.e patient.e avec une forme purement symptomatique c'est-à-dire sécheresse/ douleurs fibromyalgie-like / fatigue
- S'aider du PNDS / FAI2R/ Asso : traitements symptomatiques, mesures non médicamenteuses

# Et demain ...?

- Depuis 2020: 6 essais de phase 2 positives



# Et demain ...?

---

- Et en aout 2025: Press release

## **Novartis announces both ianalumab Phase III clinical trials met primary endpoint in patients with Sjögren's disease**

Aug 11, 2025

**Ad hoc announcement pursuant to Art. 53 LR**

- *NEPTUNUS-1 and NEPTUNUS-2 are the first ever global phase III trials to demonstrate statistically significant reduction in disease activity for Sjögren's disease<sup>1</sup>*
- *ianalumab has the potential to become the first and only targeted treatment approved for patients with Sjögren's disease*
- *ianalumab was well tolerated and demonstrated a favorable safety profile in Sjögren's disease<sup>1,2</sup>*
- *Novartis plans to present its data at an upcoming medical congress and submit to health authorities globally*

# Et demain ...?

---

- Et en aout 2025: Press release

## **Novartis announces both ivalumab Phase III clinical trials met primary endpoint in patients with Sjögren's disease**

Aug 11, 2025

**Ad hoc announcement pursuant to Art. 53 LR**

- *NEPTUNUS-1 and NEPTUNUS-2 are the first ever global phase III trials to demonstrate statistically significant reduction in disease activity for Sjögren's disease<sup>1</sup>*
- *ivalumab has the potential to become the first and only targeted treatment approved for patients with Sjögren's disease*
- *ivalumab was well tolerated and demonstrated a favorable safety profile in Sjögren's disease<sup>1,2</sup>*
- *Novartis plans to present its data at an upcoming medical congress and submit to health authorities globally*

- ACR 2025: Deux communications pour des phases 3 positives
  - ivalumab
  - Telitacicept

## Quels patients ?

	Ianalumab	Telitacicept
Critères d'inclusion	Anti-SSA+ et ESSDAI $\geq 5$	Anti-SSA+ et ESSDAI $\geq 5$
Nombre de patients	780	381
Critère principal	Changement ESSDAI à S24	Changement ESSDAI à S24

# NEPTUNUS 1 & 2 : Principaux critères d'inclusion

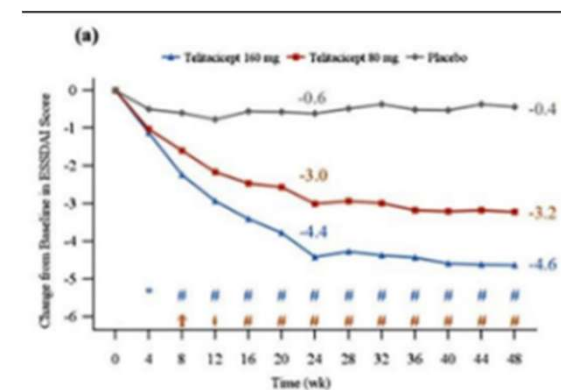
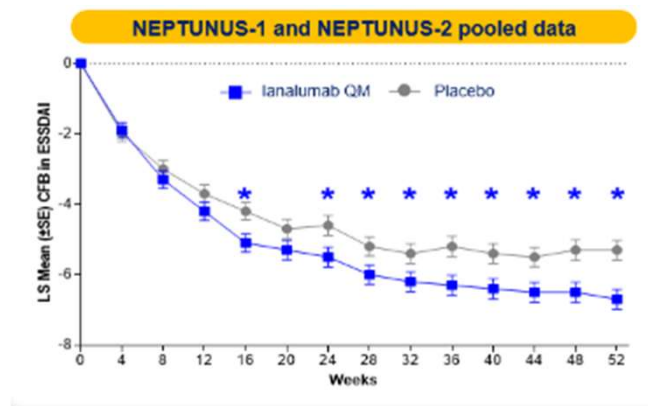
- Classification de la maladie de Sjögren selon les **critères ACR/EULAR 2016**
- **Durée depuis le diagnostic de la maladie de Sjögren  $\leq 7,5$  ans lors du screening**
- **Anticorps anti-Ro/SSA positifs lors du screening**
  - Les patients présentant un résultat **anti-Ro/SSA négatif** étaient éligibles avec une biopsie des glandes salivaires positive confirmée de manière centralisée et étaient limités à  **$\leq 10$  %** de la population étudiée.
- Score ESSDAI  $\geq 5$  dans les **8 domaines suivants** : constitutionnel, lymphadénopathie, glandulaire, articulaire, cutané, rénal, hématologique et biologique.
- **Débit salivaire total stimulé  $\geq 0,05$  ml/min** lors du screening
- **Les patients prenant de l'hydroxychloroquine ( $\leq 400$  mg/jour), du méthotrexate ( $\leq 25$  mg/semaine) ou de l'azathioprine ( $\leq 150$  mg/jour) seuls ou en association ont été autorisés à poursuivre leur traitement et devaient avoir reçu une dose stable pendant au moins 30 jours avant la randomisation.**
- **Les patients sous corticothérapie systémique devaient recevoir une dose stable  $\leq 10$  mg/jour** de prednisolone ou équivalent pendant au moins 30 jours avant la randomisation.

ACR, American College of Rheumatology; anti-Ro/SSA, anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A autoantibodies; ESSDAI, EULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity Index; EULAR, European League Against Rheumatism; SjD, Sjogren's disease.

ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT05350072. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05350072>. Accessed October 2025; 2. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT05349214. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05349214>. Accessed October 2025. Grader-Beck T, et al. Presented at American College of Rheumatology Convergence, Chicago, Illinois, October 24-29, 2025. Abstract #LB24

# Quels patients ?

	Ianalumab	Telitacépt
Critères d'inclusion	Anti-SSA+ et ESSDAI $\geq 5$	Anti-SSA+ et ESSDAI $\geq 5$
Nombre de patients	780	381
Critère principal	Changement ESSDAI à S24	Changement ESSDAI à S24
Résultat principal	T160 vs Placebo: -6.5 vs -5.3 p = 0.0031	T160 vs Placebo: -4.4 vs -0.6 p <0.0001



## Quels patients ?

---

- Patients modérés à sévères
  - Critères ACR/EULAR
  - Atteinte systémique
    - Incluant atteinte glandulaire (= poussée de parotidite)
  - Profil auto-anticorps

## Un même diagnostic, trois présentations

- Patiente de 61 ans
- Kératite sèche sévère
- Fatigue importante
- Douleurs musculosquelettiques
- Schirmer 1 mm, Flux salivaire : 0.1 ml/mn
- BGSA grade III, anti-SSA négatifs

- Patient de 50 ans
- Purpura, arthralgies, polyADP
- Fatigue marquée
- Syndrome sec
- Schirmer 5 mm, Flux salivaire : 0.05 ml/mn
- BGSA grade IV, anti-SSA +, anti-SSB+, FR+, hypergammaglobulinémie à 28 g/l

- Patiente de 32 ans
- Arthralgies inflammatoires
- Poussée parotidomégalie
- Syndrome sec modéré
- Schirmer 5 mm, Flux salivaire : 0.2 ml/mn
- BGSA grade IV, anti-SSA +, anti-SSB+, gammaglobulines 26 g/l

## En résumé

- Hétérogénéité mieux comprise au cours de la SjD
- Savoir identifier les profils à risque d'atteinte systémiques
- Savoir ne pas sur-traiter les patients avec profil symptomatique
- Recherche en cours pour
  - Identification de nouveaux biomarqueurs
  - Meilleure définition du risque de progression
- Place des nouveaux traitements

### THE LANCET Rheumatology

