

Syndrome de Sjögren primitif : quelles actualités ?

Primary Sjögren's Syndrome: What News ?

Lamiae Jawhari, Wafaa Rachidi, Kawtar Nassar, Saadia Janani, Ouafa Mkinsi

Service de Rhumatologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca - Maroc.

DOI: 10.24398/A.312.2019

Rev Mar Rhum 2019; 47: 26-31

Résumé

Le syndrome de Sjögren primitif (SSp) est une maladie auto-immune systémique caractérisée par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines ainsi que la production d'autoanticorps contre des antigènes nucléaires solubles. L'intégration des données récentes portant sur l'étude du génome et surtout de l'épigénome, ouvre de nouvelles perspectives pour mieux comprendre la physiopathologie complexe de cette maladie. La définition du SSp a longtemps souffert de l'absence de critères diagnostiques précis et reconnus. Des critères diagnostiques bien établis ont été proposés en 2016. En outre, l'arrivée des nouveaux index d'activité ont permis de mieux évaluer la gravité systémique de la maladie et la sévérité des symptômes ressentis par le patient. Certaines cytokines impliquées dans la physiopathologie du SSp tels que BAFF, TNF- α , IL-1 and IL-6 sont impliqués dans sa physiopathologie et peuvent constituer des cibles thérapeutiques. Une autre possibilité est d'éliminer les lymphocytes B en ciblant la molécule CD20.

Mots clés : Syndrome de Sjögren primitif.

Abstract

Primary Sjögren's Syndrome (SSp) is a systemic autoimmune disease characterized by lymphocyte infiltration of the exocrine glands and the production of autoantibodies against soluble nuclear antigens. The integration of recent data on the study of the genome and especially the epigenome, opens new perspectives to better understand the complex pathophysiology of this disease. The definition of SSp has long suffered from the lack of precise and recognized diagnostic criteria. Well-established diagnostic criteria were proposed in 2016. In addition, the arrival of the new activity indexes made it possible to better assess the systemic severity of the disease and the severity of the symptoms experienced by the patient. Some cytokines involved in the pathophysiology of SSp such as BAFF, TNF- α , IL-1 and IL-6 are involved in its pathophysiology and may constitute therapeutic targets. Another possibility is to eliminate B cells by targeting the CD20 molecule.

Key words : Primary Sjögren's Syndrome.

Le syndrome de Sjögren primitif (SSp) est une maladie systémique auto-immune qui se caractérise par une infiltration lymphocytaire des glandes exocrines. Pour un tiers des patients, se surajoutent des atteintes viscérales diverses, extra-glandulaires. Sa prévalence est comprise entre 0,01% et 0,72 % [1]. Il touche préférentiellement les femmes (9:1) [2] dont l'âge moyen se situe autour de 50 ans. Cet article détaille les différentes actualités

physiopathologiques, diagnostiques et thérapeutiques du SSp dans le but d'améliorer sa prise en charge.

PHYSIOPATHOLOGIE

Outre le fait que le SSp se caractérise par une épithélie auto-immune, l'activation de l'épithélium entraîne une infiltration lymphocytaire majoritairement constituée de lymphocytes T activés, de cellules dendritiques, et des

Syndrome de Sjögren primitif : quelles actualités ?

lymphocytes B [3,4]. L'hyperactivation lymphocytaire B entraîne une production locale d'auto-anticorps. Les lymphocytes B sont majoritairement représentés dans les infiltrats [5]. Le rôle des lymphocytes B est démontré par les taux sériques élevés de BAFF [6]. D'autres cytokines ont été également impliquées dont l'interleukin-1 (IL-1), le tumour necrosis factor- α (TNF α), IL-6, IL-10, interféron- α (IFN- α), IFN- γ et l'IL-18 et des chemokines tels que CXCL13 and CCL21 qui peuvent constituer des cibles thérapeutiques [7]. Une variété d'éléments génétiques et environnementaux contribue à provoquer cette affection :

Facteurs environnementaux

De nombreux virus tels que le virus d'Epstein Barr (EBV) et le virus de l'herpès humain 6 (HHV6) ont été incriminés dans l'activation de l'épithélium. Plusieurs arguments indirects plaident en ce sens tels que la mise en évidence d'une plus forte prévalence d'immunoglobulines de type G spécifiques de l'EBV et d'HHV6 [8]. Une réactivité croisée est également décrite pour ces deux virus avec la protéine SSB/La du fait d'épitopes communs.

Facteurs génétiques et épigénétiques

La présence des auto-Ac anti-SSA/SSB est associée avec un phénotype particulier, HLA-DR2 et DR3 [9]. Les observations récentes indiquent que les modifications de l'épigénome sont déterminantes et que ce processus est amplifié chez des individus génétiquement prédisposés. Ces phénomènes épigénétiques dont la déméthylation de l'ADN et la dérégulation de l'expression des micro-ARNs sont réversibles et il est important de noter qu'ils concernent principalement les LB et les cellules épithéliales. L'utilisation de médicaments agissant sur la correction des modifications de l'épigénome devrait donc permettre de restaurer le fonctionnement normal des glandes exocrines lacrymales et salivaires des patients [10].

DIAGNOSTIC

Il existe de nouveaux critères de diagnostic de classification [11]. Le SSp est retenu si score 4 chez les patients ayant une sécheresse oculaire et/ou buccale subjective ou un ESSDAI (EULAR Sjogren Syndrome Disease Activity index) ≥ 1 .

Nouveaux critères de classification ACR 2016 du syndrome de sjogren [11]

- Sialdénite lymphocytaire avec focus socre ≥ 1 foci/4 mm² sur la biopsie des glandes salivaires accessoires (3points)
- Anticorps anti-SSA/Ro positif (3points)

- Ocular Staining Score ≥ 5 (ou VAN Bijsterveld score ≥ 4) pour au moins un oeil (1 point)
- Test de Shirmer ≤ 5 mm/min pour au moins un oeil (1 point)
- Flux salivaire sans stimulation $\leq 0,1$ ml/min (1 point)

Les Critères d'exclusion sont :

- Antécédent d'irradiation cervicale
- Infection active par le VHC
- Infection par le VIH
- Sarcôïdose
- Amylose
- Réaction du greffon contre l'hôte
- Maladie associée aux IgG4

Deux visages du syndrome de Sjögren

Le syndrome sec, la fatigue, et les douleurs diffuses constituent les principaux symptômes du SSp. Cependant, deux tiers des patients développent des manifestations systémiques, extraglandulaires, qui peuvent être au premier plan de la maladie, et de façon non exceptionnelle révélatrices. En moyenne, 30 % des malades ne se plaignent que d'un syndrome sec alors que 70 % ont une forme dite systémique avec une ou plusieurs manifestations viscérales [12–13]. 15 % des patients ont une forme systémique grave [14]. L'arrivée des nouveaux index d'activité du SSp (EULAR Sjogren Syndrome Disease Activity index « ESSDAI ») [15] et de sévérité des symptômes ressentis par le patient (EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index « ESSPRI ») [16] ont permis de montrer qu'il n'y avait aucune corrélation entre la gravité systémique de la maladie et la sévérité de ces symptômes ressentis par le patient [17]. La survenue d'un lymphome non Hodgkinien au cours d'un SGS reste une complication relativement rare (1,6 à 7,5%), mais sévère [17]. Cette complication survient de façon préférentielle chez des patients dont la maladie est active, avec des facteurs prédictifs dont la présence d'une polyadénopathie, d'une splénomégalie, d'une neutropénie, d'une cryoglobulinémie mixte, d'une hypocomplémentémie et/ou d'une lymphopénie CD4.

Manifestations extra-glandulaires

Manifestations rhumatologiques

L'atteinte articulaire se manifeste souvent sous la forme d'arthromyalgies, typiquement symétriques, touchant surtout les mains et les genoux, souvent intermittentes. La présence de synovite au cours du syndrome de SSp est rare. Une étude récente faite par Mirouse et al [18]

a inclu 57 patients ayant un syndrome de Sjögren avec synovite. Le diagnostic de synovite était clinique pour 65,3 % des patients ; 44,7 % des patients ont eu une confirmation de leurs synovites par échographie ou IRM. Au cours d'un suivi médian de 3 ans, aucun patient n'a développé d'érosion ou de destruction articulaire. L'atteinte enthésitique, comme celle observée au cours des spondylarthrites, est un sujet de débat actuel. Chammakhi et al [19] ont retrouvé une corrélation positive entre le score enthésitique clinique et ESSPRI. Toutefois, l'échographie des enthèses faite chez une série de 16 patients n'a pas montré de signes inflammatoires faisant discuter le diagnostic de fibromyalgie associé au Sjögren [19].

Manifestations pulmonaires

La prévalence de l'atteinte pulmonaire varie entre 9 % et 90 % des patients en fonction des études. Cependant, une atteinte respiratoire cliniquement significative touchait 9 % de la série de 343 patients de la Mayo Clinic [20] ou 10 % des patients dans la série plus récente de Davidson et coll [21]. Une forte prévalence des kystes pulmonaires chez les patients atteints de SSp a été récemment mise en évidence dans une étude faite par Lechtman et al, avec une forte association de la maladie kystique pulmonaire avec les anticorps anti-SSB/La. Les auteurs ont suggéré que c'est une manifestation spécifique au Sjögren [22].

Autres manifestations

Dans une étude récente faite par S.Taharbouchet al incluant 77 patients atteints de SSp, les autres manifestations systémiques notées, étaient les myalgies dans 19,5 % des cas, un purpura vasculaire dans 5,2 %, l'atteinte digestive dans 18,2 %, une atteinte rénale dans 10,4 %, et l'atteinte neurologique (centrale : 1,3 %, périphérique 6,5 %) [23].

Auto-anticorps

Le SSp est caractérisé par un pléthore d'auto-anticorps(Ac), qui accompagnent le déclin des structures exocrines.

- Les auto-anticorps classiques du SSp :

- Anti-SSA et anti-SSB : le SGS primaire est caractérisé par la présence d'anticorps anti-SSA ainsi que anti-SSB, tandis que des anticorps anti-SSA isolés apparaissent également dans le LES. Moutsopoulos a identifié un site de liaison à l'ARN ciblé par les auto-Ac du SGS [24] à l'intérieur de la partie SSB de 48 kD.
- Anti-nuclear antibodies (ANA): Positives chez 59-

85% des cas [25], il a été démontrée que les patients ayant un SSp à AAN postifs sont le plus souvent de sexe féminin avec un risque plus important de développer des manifestations hématologiques.

- Facteur rhumatoïde : Retrouvé chez 36-74% des patients [26]. Des études récentes ont corrélé la séropositivité au FR à la survenue plus fréquente des manifestations articulaires, rénales et neurologiques.

- Les auto-anticorps identifiés chez les modèles animales et confirmés chez les patients ayant un SSp sont : la présence des Ac anti-appareil de Golgi liés aux giantines chez des patients non encore symptomatique suggère leur rôle dans l'apparition des symptômes [27], de sorte que le profilage de ces anticorps permettrait d'identifier les individus à risque de développer un SSp. D'autres auto-anticorps récents décrits initialement chez des modèles animaux ont été confirmés chez les patients suivis pour un SSp : Anti-salivary gland protein 1 (anti-SP1), anti-carbonic anhydrase 6 (anti-CA6), et antiparotid secretory protein [28,29]. Dans une cohorte de 29 patients, les anticorps anti-SP1 et anti-CA6 ont été retrouvés chez 76% des cas. Chez ces patients, seulement 31% avaient les anticorps anti-SSA et anti-SSB positifs. [30]

- Les auto-anticorps associés à d'autres maladies auto-immunes : les Ac antithyroïdiens peuvent annoncer une thyroïdite. Les anticorps antimitocondries aux PDH sont détectés chez 20 % des patients souffrant de SSp, et dont 10 %, souffriront de cirrhose biliaire primitive. Les patients ayant des Ac anti-centromère peuvent souffrir de doigts boudinés et de télangiectasies.

Les auto-Ac anti-anhydrase carbonique contribuent à la pathogénie de l'acidose tubulaire rénale, tandis que les anticorps anti-CCP définissent une minorité de patients SSp avec synovite.

TRAITEMENT ET ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

Traitement symptomatique du syndrome sec

Les seuls médicaments ayant fait la preuve d'une efficacité sur la production de salive, et dans une moindre mesure sur la production de larmes, sont les médicaments agonistes des récepteurs muscariniques : Le chlorhydrate de pilocarpine et la céviméline. Pour le chlorhydrate de pilocarpine, 60% des patients observent une amélioration du syndrome sec buccal, 40 % une amélioration du syndrome sec oculaire [31].

Syndrome de Sjögren primitif : quelles actualités ?

Dans une étude récente, Beylerian a étudié l'efficacité et la sécurité de l'utilisation à long-terme du collyre de sérum autologue dans une large cohorte menée sur 83 yeux atteints de syndromes secs réfractaires aux traitements « conventionnels ». Une efficacité clinique a été notée chez la majorité des patients. Aucune complication infectieuse n'a été rapportée. [32]

Traitements symptomatiques des douleurs

Les antalgiques simples doivent être utilisés en privilégiant le paracétamol qui n'a pas d'effet asséchant. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont quelquefois efficaces. La corticothérapie à petites doses de prednisone ou équivalent peut avoir une efficacité.

Traitements de fond

L'hydroxychloroquine est souvent utilisée car elle a montré une efficacité dans deux études ouvertes comprenant respectivement dix et 50 patients [32]. En pratique quotidienne, il peut être donné en cas de polyarthrite ou de polyarthralgies invalidantes. Toutefois, l'étude récente JOQUER faite sur 120 patients n'a pas montré son efficacité sur la fatigue, la douleur et la sécheresse. Le méthotrexate 10 à 15 mg par semaine a été proposé dans une étude ouverte sur 17 patients avec quelques résultats encourageants [32]. Cependant, une étude contrôlée est nécessaire. En pratique, le méthotrexate pourrait être proposé devant une polyarthrite invalidante et après échec de l'hydroxychloroquine.

Les biothérapies

La première cytokine cible est le TNF-alpha. Cependant, l'infliximab, n'a pas montré une efficacité dans une étude faite par Mariette et al faite sur 103 patients [33]. Une deuxième voie thérapeutique est la modulation de l'activation des lymphocytes T. En effet, l'étude récente Asap a suggéré une efficacité et une bonne tolérance de l'Abatacept chez 19 patients suivis pour un SSp avec une réduction significative des scores d'activité chez ces patients [34].

La troisième option est de cibler le lymphocyte B. Une première étude randomisée versus placebo, évaluant l'efficacité du rituximab chez vingt patients souffrant de SSp, contre dix patients sous placebo, a montré une amélioration significative du flux salivaire à 12 semaines mais pas à 48 semaines, et une tendance à l'amélioration, dans le groupe traité, des manifestations musculo-squelettiques [35]. Néanmoins, l'étude TEARS n'a pas atteint son objectif primaire qui visait à une amélioration

d'au moins 30mm sur deux des quatre échelles EVA ciblées (douleur, fatigue, sécheresse, évaluation globale) à 6 mois dans le groupe traité par rituximab versus le groupe placebo. [36]

Le CD22 exprimé par les lymphocytes B peut également constituer une cible thérapeutique, notamment par l'épratuzumab, un anticorps humanisé anti-CD22, prometteur comme traitement du SSp [37]. L'IL-6, produite par les cellules épithéliales et l'activation des cellules Th17, et donc des lymphocytes B, pourrait être une bonne cible [38].

En ce qui concerne les inhibiteurs du BAFF, le problème est l'extrême hétérogénéité de cette cytokine. Le Belimumab a fait l'objet de l'essai BELISS qui a objectivé une amélioration des scores d'activité (ESSDAI et ESSPRI) chez 30 patients [39].

Le système CD40-CD40 ligand est impliqué dans l'auto-immunité, en particulier dans le SSp. Un Ac monoclonal anti CD40 appelé CFZ533 a été développé, avec une réponse thérapeutique positive à 12 semaines pour la première fois dans un essai thérapeutique du SSp, une réduction de l'ESSDAI de 5,6 dans le groupe traité. La tolérance a été bonne sans épisode infectieux ou surtout thrombotique. La réponse s'est maintenue lors des 12 semaines suivantes [40].

CONCLUSION

Il est évident que les lymphocytes B, en tenant un rôle de premier plan dans le maintien de la réponse immunitaire, ne se limitent pas à la production d'anticorps. Cela a permis une meilleure compréhension des voies impliquées dans les maladies auto-immunes non spécifiques d'organes et à faire émerger de nouvelles perspectives pour le traitement du SGS primitif.

CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Martel C, et al. Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Rev Med Interne 2014; 35 ;8,524-530
2. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Kostov B, et al. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. Autoimmun Rev 2015;14:670-9.
3. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in

- Sjogren's syndrome. *J Autoimmun* 2010;34:400–7.
4. Kapsogeorgou EK, Christodoulou MI, et al. Minor salivary gland inflammatory lesions in Sjogren syndrome: do they evolve? *J Rheumatol* 2013;40:1566–71.
 5. Le Pottier L, Devauchelle V, Fautrel A, et al. Ectopic germinal centers are rare in Sjogren's syndrome salivary glands and do not exclude autoreactive B cells. *J Immunol* 2009;182:3540–7.
 6. Pers JO, Daridon C, Devauchelle V, et al. BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1050:34–9.
 7. M., Lozano, F., Ramos-Casals, M. & Brito-Zerón, P., Cytokines as therapeutic targets in primary Sjögren syndrome, *Pharmacol Ther.* 2018 Apr;184:81–97
 8. Kivity S, Arango MT, Ehrenfeld M, Tehori O, Shoenfeld Y, Anaya JM, et al. Infection and autoimmunity in Sjogren's syndrome: a clinical study and comprehensive review. *J Autoimmun* 2014;51:17–22.
 9. Kovacs A, Szekeres E, Berek L, et al. Relationship between the occurrence of anti-SSA, anti-SSB autoantibodies and HLA class II alleles from the aspect of in vitro inhibitory effect of glucocorticosteroid on the antibody-dependent cellular cytotoxicity in patients with primary Sjogren's syndrome. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2000;47:421–31.
 10. Bordron A, et al. Épigénome et syndrome de Gougerot-Sjögren. *Rev Med Interne* (2017) ;39:346–351
 11. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: a consensus and data driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 9e16
 12. Ramos-Casals M, Solans R, et al. Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:210–9.
 13. Seror R, Gottenberg JE, 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.
 14. Baldini C, Pepe P et al. Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology* 2014;53:839–44.
 15. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI): development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1103–9.
 16. Seror R, Ravaud P, Mariette X et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:968–72.
 17. Seror R, Gottenberg JE, 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.
 18. A. Mirouse^{1,*}, R. Seror², X. Mariette², et al. Caractéristiques, évolution et traitement des atteintes articulaires avec synovites au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif : expérience rétrospective multicentrique française. *revmed.* 2016.04.234
 19. M. Chammakhi^{1,*}, K. Ben Abdelghani², A. Faza³, S. Kassab², S. Chekili², A. Laatar². L'enthèse, source de douleur au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primaire. *revmed.* 2017.10.170
 20. Strimlan CV, Rosenow EC, 3rd, Divertie MB, Harrison EG, Jr : Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Chest* 1976 ; 70 : 354-61.
 21. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID : Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2000 ; 59 : 709-12.
 22. Lechtman S, Debray M-P, Crestani B, et al. Maladie kystique pulmonaire dans le syndrome de Gougerot-Sjögren: étude observationnelle, *Revue du rhumatisme* (2017),
 23. S. Taharbouchi F, Kessalet al. Les manifestations extra-glandulaires du Gougerot-Sjögren : une étude descriptive. *La Revue de Médecine Interne* Volume 36, Supplement 2, 2015, A155-A156
 24. Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome: a 40-year scientific journey. *J Autoimmun* 2014;51:1–9.
 25. Nardi, N., et al., Circulating auto-antibodies against nuclear and non-nuclear antigens in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance in 335 patients. *Clin Rheumatol*, 2006. 25(3): p. 341–6.
 26. Martel, C., et al., Active immunological profile is associated with systemic Sjogren's syndrome. *J Clin Immunol*, 2011. 31(5): p. 840–7.
 27. Jonsson R, Theander E, Sjostrom B, et al. Autoantibodies

Syndrome de Sjögren primitif : quelles actualités ?

- present before symptom onset in primary Sjogren syndrome. *JAMA* 2013;310:1854-5
28. Long Shen, Lakshmanan Suresh , Autoantibodies, detection methods and panels for diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clinical Immunology* 182 (2017) 24-29
 29. Shen, L., et al., Evaluation of salivary gland protein 1 antibodies in patients with primary and secondary Sjogren's syndrome. *Clin Immunol*, 2014. 155(1): p. 42-46.
 30. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, Leveque FG, Salisbury III PL, Tran-Johnson TK. 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. *Arch Int Med* 1999; 159: 174-81.
 31. Beylerian M, et al. Collyres de sérum autologue : traitement à long-terme dans le syndrome sec oculaire. *J Fr Ophtalmol* (2018), 41 ; 3 ; 246-254
 32. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X, Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review [archive], *JAMA*, 2010;304:452-460
 33. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled trial of remicade in primary Sjogren's syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheumatol* 2004; 50:1270-6.
 34. Meiners PM, et al. Oral Presentation EULAR 2013 #OP 112
 35. Meijer JM, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjogren's syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62:960-8.
 36. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S et al. Tolerance and efficacy of rituximab in primary Sjogren syndrome (TEARS): results of a randomized controlled trial.. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2012,71(Suppl 3) :75-75
 37. Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, et al. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjogren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther* 2006;8: R129.
 38. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to metho-trexate. *Arthritis Rheumatol* 2006;54:2817-29.
 39. Mariette X, Quartuccio L, et al. Results of the Beliss Study, the First Open Phase 2 Study of Belimumab in Primary Sjogren's Syndrome. *Ann Rheum Dis*.74(3),526-531,2015
 40. Fisher B, Zeher M, Ng WF, Bombardieri M, et al. The Novel Anti-CD40 Monoclonal Antibody CFZ533 Shows Beneficial Effects in Patients with Primary Sjögren's Syndrome: A Phase IIa Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol*.2017; 69.