

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Maladie (ou syndrome) de Sjögren



2022

Ce PNDS a été rédigé sous l'égide de :

Centre de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares du Nord et du Nord-Ouest CeRAiNO

Centre de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares d'Ile-de-France

Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares FAI²R

Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « Syndrome de Sjögren »

Ce PNDS a été rédigé sous la coordination du Pr Valérie DEVAUCHELLE et du Pr Xavier MARIETTE.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de la filière FAI²R.

Valérie DEVAUCHELLE¹, Xavier MARIETTE², Anas-Alexis BENYOUSSEF³, Sylvie BOISRAMÉ⁴, Béatrice COCHENER³, Divi CORNEC¹, Gaëtane NOCTURNE², Jacques Eric GOTTENBERG⁵, Eric HACHULLA⁶, Pierre LABALETTE⁷, Véronique LE GUERN⁸, Ruth M'BWANG SEPPOH⁹, Jacques MOREL¹⁰, Marie ORLIAGUET⁴, Alain SARAUX¹, Raphaële SEROR², Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU⁸ et collaborateurs*

1. Rhumatologie, Brest
2. Rhumatologie, Paris-Saclay
3. Ophtalmologie, Brest
4. Odontologie, Médecine Bucco Dentaire et Chirurgie Orale, Brest
5. Rhumatologie, Strasbourg
6. Médecine Interne, Lille
7. Ophtalmologie, Lille
8. Médecine Interne, Paris
9. Gynécologie, Landerneau
10. Rhumatologie, Montpellier

*Collaborateurs,

Rakiba BELKHIR, Rhumatologie, Paris-Saclay ; Jean Marie BERTHELOT, Rhumatologie, Nantes ; Anas-Alexis BENYOUSSEF, Ophtalmologie, Brest ; Coralie BOUILLLOT, AFGS ; Laurent CHICHE, Médecine Interne, Marseille ; Bruno CRESTANI, Pneumologie, Paris ; Claire DAIEN, Rhumatologie, Montpellier ; Philippe DIEUDE, Rhumatologie, Paris ; Jean-Jacques DUBOST, Rhumatologie, Clermont-Ferrand ; Catherine FAOU, Association AFGS ; Hélène FRANCOIS, Néphrologie, Paris ; Marjolaine GOSSET, Odontologie, Paris ; Pierre Yves HATRON, Médecine Interne, Lille ; Sandrine JOUSSE JOULIN, Rhumatologie, Brest ; Marc LABETOULLE, Ophtalmologie, Paris-Saclay ; Céline LABEYRIE, Neurologie, Paris-Saclay ; Claire LARROCHE, Médecine Interne, Paris ; Jean-Yves LE RESTE, Médecine générale, Lanmeur ; Laurent MISERY,

Dermatologie, Brest ; Françoise PELLET, Association AFGS ; Aleth PERDRIGER, Rhumatologie, Rennes ; Christophe RICHEZ, Rhumatologie, Bordeaux ; Anne-Marie ROGUEDAS-CONTIOS, dermatologie, Brest ; David SAADOUN, Médecine Interne, Paris

Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de syndrome de Sjögren. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de SSj. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Méthode de travail

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Une réunion de mise en place en visioconférence avec les coordinateurs a permis de déterminer le plan du PNDS, la liste des rédacteurs pour chacune des parties/spécificités du PNDS ainsi que la liste des relecteurs.

Durant la phase de rédaction, chaque rédacteur a réalisé une analyse de la littérature en langue anglaise et française avant de rédiger la partie du PNDS correspondante.

A l'issue de la rédaction, toutes les parties du PNDS ont été assemblées puis homogénéisées par le coordinateur.

Durant la phase de relecture, chacun des rédacteurs et relecteurs a commenté la première version du PNDS.

A l'issue de la relecture, les coordinateurs ont pris en compte tous les commentaires pour produire la deuxième version du PNDS.

Une journée de finalisation s'est enfin tenue (en visioconférence), où tous les rédacteurs et relecteurs étaient conviés, afin de refaire une revue complète et collégiale du texte pour en produire une version finalisée à publier.

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui / Non)	Recueil de l'avis des professionnels (Oui / Non ; Lesquels)	Recueil de l'avis des patients (Oui / Non)	Populations et techniques (ou produits étudiés)	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Shiboski, 2017, (1), international	Consensus sur des critères de classification du SSj	Non	Oui : 55 experts internationaux	Non	NA	Nouveaux critères de classification
Baudouin, 2014, (9), international	Algorithme diagnostique de la xérophtalmie	Non	Oui, 10 experts internationaux	Non	NA	L'algorithme du score ODISSEY pour les xérophtalmies sévères est simple et pratique d'utilisation
Lee, 2021, (52), USA	Consensus sur l'évaluation et la prise en charge de l'atteinte pulmonaire du SSj	Oui	Oui, groupe d'experts	Non	NA	52 recommandations avec grade pour la prise en charge de l'atteinte pulmonaire du SSj
Ramos-Casals, 2020, (75), International	Recommandations EULAR pour la prise en charge du SSj	Oui	Oui, 77 experts internationaux	Non	NA	Recommandations gradées
Zucca, 2019, (97), International	Recommandations ESMO pour la prise en charge des lymphomes de la zone marginale	Non	Oui, experts internationaux	Non	NA	Recommandations gradées

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Almeida, 2017, (3), Brésil	Durée de survie des implants dentaires au cours du SSj	Oui	Oui	NA	Durée de survie des implants	Durée de vie élevée des implants au cours du SSj Amélioration de la qualité de vie des patients
Bjoldal, 2019, (12), Norvège	Mise au point sur l'œil au cours du SSj	Oui	Oui	NA	NA	Mise au point à destination des ophtalmologistes sur la physiopathologie, le diagnostic, la prise en charge et le suivi de l'atteinte oculaire du SSj
Bourkiza, 2011, (13), GB	Revue des complications des occlusions lacrymales	Non	Non	NA	NA	Description des différentes complications observées avec ces dispositifs
Brito-Zerón, 2019, (17), International	Revue de la littérature sur les traitements topiques et systémiques du SSj	Oui	Oui	Oui	NA	L'utilisation de la plupart des traitements topiques du syndrome sec repose sur des conclusions solides. Il y a peu d'informations sur l'efficacité et la sécurité d'emploi des traitements systémiques du SSj.
Collongues, 2019, (22), France	Mise au point sur la neuromyéélite optique	Non	Non	NA	NA	Rôle majeur de l'immunité adaptative, et d'AQP4 ou MOG. Nombreuses biothérapies en cours d'évaluation.

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Costedoat-Chalumeau, 2019, (24), France	Intérêt du dépistage systématique du BAV congénital chez les femmes enceintes avec Ac anti-SSA	Non	Non	NA	NA	Il ne semble pas y avoir de bénéfice évident à cette surveillance systématique en pratique de routine.
Fox, 2006, (35), USA	Mise au point sur les atteintes dermatologiques du SSj	Non	Non	NA	NA	Descriptions des atteintes cutanéomuqueuses et de leur prise en charge au cours du SSj
Fraunfelder, 2012, (36), USA	Mise au point sur les traitements entraînant une xérophtalmie	Non	Non	NA	NA	Liste des traitements et de leur mécanisme d'action dans la survenue d'une xérophtalmie
Furness, 2013, (38), GB	Revue de la littérature des traitements non pharmacologiques de la xérostomie	Oui	Oui	Oui	Stimulation salivaire	Peu d'argument en faveur d'une efficacité de l'acupuncture ou de l'électrostimulation.
McCoy, 2017, (58), USA	Mise au point sur la prise en charge de l'atteinte neurologique du SSj	Non	Non	NA	NA	Fréquence de l'atteinte du SNP et SNC au cours du SSj. Le traitement repose sur les immunosuppresseurs ou immunomodulateurs.
Nocturne, 2019, (65), France-Italie	Mise au point sur les lymphomes compliquant le SSj	Non	Non	NA	NA	Les lymphomes associés au SSj impliquent une stimulation locale des cellules B. L'activation B et l'activité du SSj sont des facteurs

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						prédictifs de lymphome au cours du SSj.
Paravar, 2018, (66), USA	Mise au point sur les atteintes dermatologiques du SSj	Non	Non	NA	NA	Description des atteintes cutanéomuqueuses au cours du SSj
Patel, 2014, (67), USA	Mise au point sur l'épidémiologie du SSj	Non	Non	NA	NA	Le SSj est l'une des plus fréquentes des maladies auto-immunes systémiques rares.
Picone, 2006, (69), France	Revue de la littérature sur la grossesse au cours du SSj	Non	Non	NA	NA	Il ne semble pas y avoir d'influence de la grossesse sur l'évolution du SSj. Cependant, il convient d'être vigilant dans les deux cas, quant au risque de lupus néonatal, et en particulier, de bloc auriculo-ventriculaire congénital qui est associé à une morbidité et une mortalité non négligeable, justifiant une prise en charge multidisciplinaire de ces patientes dans une structure de niveau 3 lorsqu'il survient.
Ramos-Casals, 2010, (76), International	Revue de la littérature sur les traitements du SSj	Oui	Oui	NA	Atteinte de la significativité statistique	Bénéfice de la pilocarpine et la cimeviline pour le syndrome sec, de la ciclosporine en collyre pour la xérophtalmie.
Roguedas, 2006, (79), France	Mise au point sur les atteintes	Non	Non	NA	NA	Description des atteintes cutanéomuqueuses au cours du SSj

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	dermatologiques du SSj					
Saraux, 2016, (82), France	Mise au point sur les traitements du SSj	Non	Non	NA	NA	Mise au point sur les traitements du SSj
Strietzel, 2019, (88), Allemagne	Revue de la littérature sur les implants dentaires au cours des maladies auto-immunes	Oui	Oui	NA	Durée de survie de l'implant	Pas de différence de survie des implants par rapport à la population générale.
Trebst, 2013, (90), Allemagne	Mise au point sur la NMO	Non	Non	NA	NA	Update sur le diagnostic et la prise en charge de la NMO
Vacchi, 2019, (91), Italie	Options thérapeutiques pour les pneumopathies interstitielles au cours des connectivites	Non	Non	NA	NA	Nécessité d'une approche multidisciplinaire. Les traitements conventionnels ou par DMARDS sont basés sur des opinions d'experts ou des études peu qualitatives. RCT disponibles surtout dans la SSc. L'essai INBUILD suggère un rôle des anti-fibrotiques.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Anquetil, 2019, (5), France	Caractérisation clinique et biologique des patients avec SSj diagnostiqué avant 35 ans	Etude de cohorte	55 patients	NA	Caractéristiques cliniques et biologiques	Les patients SSj diagnostiqués avant 35 ans présentent un phénotype spécifique comprenant des facteurs de risque péjoratifs. Leur ESSDAI s'aggrave avec le temps.
Baer, 2020, (7), International	Efficacité et sécurité d'emploi de l'abatacept au cours du SSj	Etude de phase III, randomisée, en aveugle, contre placebo	187 patients	Abatacept ou placebo	ESSDAI et ESSPRI	Pas d'amélioration clinique significative sous Abatacept
Barsalou, 2018, (8), France	Effets de l'exposition in utero à l'hydroxycchloroquine sur le développement d'un lupus néonatal	Etude cas-contrôle multicentrique	122 cas de lupus néonataux et 434 contrôles	NA	Exposition in utero à l'HCQ	L'exposition in utero à l'HCQ semble diminuer le risque de lupus néonatal
Behr, 2021, (10), International	Efficacité et sécurité d'emploi du sildénafil + pirfenidone au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique avancée	Etude de phase IIb, multicentrique internationale, randomisée contre placebo	247 patients	Sildénafil ou placebo, + pirfenidone	Progression de la FPI et événements indésirables	Pas de bénéfice à l'association du sildénafil à la pirfenidone au cours de la FPI

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Biancardi, 2015, (11), Italie	Microscope confocal à balayage laser pour caractériser l'innervation cornéenne au cours du SSj	Etude prospective	30 patients SSj et 12 contrôles	Etude en microscopie confocale à balayage laser	Etude de l'innervation cornéenne	Différence significative de l'innervation cornéenne au cours du SSj
Bowman, 2017, (14), GB	Efficacité du rituximab sur la fatigue et la sécheresse au cours du SSj	Etude multicentrique internationale, randomisée, en double aveugle, contre placebo	133 patients	Rituximab ou placebo	Réduction de 30 % de la fatigue et/ou de la sécheresse, évaluées par EVA	Non efficacité du rituximab dans cette indication
Bowman, 2022, (15), GB	Efficacité et sécurité d'emploi du ianalumab au cours du SSj	Etude de phase IIb, randomisée, en double aveugle, contre placebo	190 patients	Ianalumab ou placebo	ESSDAI et événements indésirables	Le ianalumab est bien toléré et a montré une amélioration du score ESSDAI
Brito-Zerón, 2020, (16), International	Caractérisation des cas de BAV congénitaux avec un diagnostic maternel de SSj	Etude rétrospective	49 enfants nés de 44 mères	NA	Caractéristiques cliniques du BAV et du diagnostic de SSj	Un BAV congénital est un signe pouvant révéler un SSj, parfois plusieurs années plus tard. Une surveillance doit être réalisée chez les patientes porteuses d'anti SSA ou d'un SSj.
Chalmers, 2010, (19), USA	Validation d'un questionnaire de sévérité de la xérophtalmie et	Etude prospective	260 sujets	NA	NA	Un score > 6 est en faveur de xérophtalmie et un score > 12 en faveur d'un SSj

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	d'orientation diagnostique					
Chevalier, 2020, (21), France	Série de 3 patients SSj avec vascularite cryoglobulinémique traités par Rituximab puis belimumab	Case reports	3 patients	RTX puis Belimumab	ESSDAI	Amélioration des 3 patients avec cette combinaison de traitements, bien tolérés
Combier, 2020, (23), France	Immunisation contre le RTX au cours des maladies auto-immunes systémiques	Etude rétrospective	199 patients (124 PR et 75 autres MAI)	NA	Dosage des Ac anti-RTX	L'immunisation contre le RTX semble plus fréquente au cours des MAI. L'ofatumumab semble une alternative dans cette situation.
Dass, 2008, (25), 2008	Efficacité du RTX sur la fatigue du SSj	Etude randomisée, en double aveugle, contre placebo	17 patients	RTX placebo ou	EVA fatigue	Amélioration significative de la fatigue avec le RTX
De Castro, 2018, (26), Portugal	Cas d'une patiente avec ulcération génitale révélant un SSj	Case report	1 patiente	NA	NA	Les ulcérations génitales peuvent révéler un SSj
De Vita, 2012, (27), Italie	Efficacité du RTX sur les cryoglobulinémies sévères	Etude prospective, randomisée	59 patients	RTX ou immunosuppresseur conventionnel	Survie à 1 an	Le RTX semble efficace pour améliorer la survie des patients avec cryoglobulinémie sévère

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Demaria, 2019, (28), France	Efficacité de la combinaison R-Benda sur les lymphomes MALT associés au SSj	Etude rétrospective	13 patients	R-Benda	Caractéristiques cliniques et biologiques	La combinaison R-Benda semble efficace pour améliorer la survie des patients avec lymphomes MALT associés au SSj
Desbois, 2020, (29), France	Efficacité du rituximab sur les rechutes de vascularite	Etude prospective monocentrique	185 patients admis entre 2005 et 2015	Etude observationnelle	Rechute de la vascularite	Les rechutes de CryoVas après rituximab sont rares mais grevées d'une mortalité importante. Elles surviennent dans les 2 semaines post-RTX, plus souvent chez des patients avec atteinte rénale et lymphoprolifération B. L'aggravation de la glomérulonéphrite est causée par une prolifération endocapillaire secondaire à des dépôts de complexes immuns et à une obstruction glomérulaire dus au RTX et à la cryoglobulinémie.
Devauchelle-Pensec, 2014, (30), France	Efficacité et sécurité d'emploi du RTX au cours du SSj	Etude randomisée, contre placebo	120 patients	RTX ou placebo	EVA (fatigue, douleur et sécheresse)	Le RTX ne semble pas améliorer la fatigue, les douleurs et la sécheresse au cours du SSj
Dorner, 2019, (31), Suisse-Allemagne	Efficacité et sécurité d'emploi du ianalumab au cours du SSj	Etude de phase 2, randomisée, en double aveugle, contre placebo	24 patients	Ianulumab (3 ou 10 mg/kg) ou placebo	ESSDAI	Le ianulumab semble efficace et bien toléré au cours du SSj

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Felten, 2020, (33), France	Efficacité des anti-Il6R au cours du SSj	Etude multicentrique, randomisée, contre placebo	110 patients	Tocilizumab ou placebo	Réponse à S24	Pas d'amélioration à S24 sous tocilizumab comparé au placebo.
Fisher, 2020, (34), International	Efficacité et sécurité d'emploi de l'iscalimab au cours du SSj	Etude multicentrique, randomisée, contre placebo	82 patients	Iscalimab (SC ou IV) ou placebo (SC ou IV)	ESSDAI et événements indésirables	L'iscalimab IV semble efficace au cours du SSj
Fukuda, 2013, (37), Japon	Répétabilité de la mesure de la hauteur du ménisque lacrymal par OCT	Etude prospective, observationnelle	26 sujets sains	NA	Hauteur du ménisque lacrymal par OCT	Bonne répétabilité de la mesure, non invasive
Gottenberg, 2013, (39), France	Efficacité et sécurité d'emploi du RTX au cours du SSj	Etude de registre	78 patients	NA	ESSDAI et PGA	Bonnes efficacité et tolérance du RTX au cours du SSj avec atteintes systémiques
Gottenberg, 2014, (40), France	Efficacité de l'hydroxychloroquine sur la fatigue, les douleurs et la sécheresse du SSj	Etude multicentrique, randomisée, contre placebo, en double aveugle	120 patients	HCQ ou placebo	30 % de réduction des EVA	Pas d'amélioration significative sous HCQ
Haga, 2005, (41), Danemark	Devenir des grossesses au cours du SSj	Etude cas-contrôles	58 patients et 157 contrôles	NA	Issue de la grossesse	Pas de différence entre les patients SSj et les contrôles

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Haldorsen, 2008, (42), Norvège	Evolution naturelle de la fonction exocrine au cours du SSj	Etude de cohorte rétrospective	141 patients	NA	Shirmer et débit salivaire	Globale stabilité au cours du temps
Hile, 2017, (43), USA	Purpura traité par HCQ	Case report	1 patient	HCQ	NA	Amélioration du purpura vasculaire d'une patiente avec SSj sous HCQ
Isik, 2017, (44), Turquie	Evaluation de la vie sexuelle et la qualité de vie des femmes SSj	Etude observationnelle	46 patients et 47 contrôles	NA	SF-36 et FSFI	Les femmes SSj ont une moins bonne qualité de vie et de leur vie sexuelle
Izmirly, 2020, (45), USA-France	Efficacité de l'hydroxychloroquine sur la prévention de la récurrence du BAV congénital	Etude multicentrique, en ouvert	54 grossesses	HCQ	Survenue d'un événement obstétrical	L'HCQ semble diminuer la récurrence du BAV congénital
Jaeggi, 2004, (46), Canada	Effet du traitement transplacentaire du BAV congénital	Etude rétrospective	27 grossesses	Dexaméthasone + bêta-stimulation	Morbidité	Réduction de la morbidité avec cette combinaison de traitement
Jarius, 2011, (47), International	Evaluation de la spécificité et de la fréquence des Ac anti-AQP4 chez les patients avec symptômes neurologiques et MAI systémiques	Etude prospective	109 patients	NA	Recherche des Ac anti-AQP4	Les Ac anti-AQP4 semblent impliqués dans les atteintes neurologiques du spectre de la NMO au cours des MAI systémiques

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Jasiek, 2017, (48), France	Description de l'atteinte rénale du SSj	Etude multicentrique , rétrospective	95 patients	NA	Caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques (biopsie rénale)	L'atteinte rénale du SSj est principalement une néphrite tubulo-interstitielle. Une insuffisance rénale isolée est rare mais peut être sévère.
Kappos, 2011, (49), International	Efficacité de l'ocrelizumab au cours de la SEP	Etude multicentrique , randomisée, contre placebo, en double aveugle	218 patients	Ocrelizumab ou interferon beta	Nombre d'hypersignaux en IRM	L'effet de l'ocrelizumab sur les hypersignaux via une déplétion B.
Kastrup, 2005, (50), Allamagne	Efficacité du cyclophosphamide sur l'ataxie et la neuropathie des nerfs crâniens au cours du SSj	Case report	1 patient	NA	NA	Amélioration clinique neurologique sous cyclophosphamide
Leonardi, 2016, (53), International	Efficacité et sécurité d'emploi de la ciclosporine 0,1 % en traitement local de la xérophtalmie sévère	Etude de phase 3, randomisée, en double aveugle puis phase ouverte	246 patients	Ciclosporine 0,1 % ou placebo	Echelle d'Oxford	La ciclosporine 0,1 % semble efficace et bien tolérée pour améliorer les lésions et l'inflammation cornéennes
Liew, 2012, (54), USA	Prévalence et facteurs prédictifs de SSj au cours de la xérophtalmie	Etude multicentrique prospective	327 patients	Recherche de SSj	NA	11,6 % des patients de cette série ont reçu un diagnostic de SSj : importance du dépistage

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						systematique du SSj devant une xérophtalmie
Maldini, 2014, (55), France	Epidémiologie du SSj dans une population multiethnique	Etude descriptive	133 patients au sein du bassin parisien	NA	NA	Prévalence estimée entre 1 et 9 / 10000 adultes. Une origine ethnique non européenne est associée à une augmentation du risque de SSj et à un profil particulier de SSj.
Marchesoni, 1995, (56), Italie	Etude gynécologique chez des femmes SSj	Etude prospective	36 patientes SSj et 43 contrôles	Questionnaires et examen gynécologique	Questionnaires et examen gynécologique	Peu de différences mises en évidence entre les 2 populations de patientes.
Mariette, 2015, (57), France-Italie	Efficacité et sécurité d'emploi du bélimumab au cours du SSj	Etude prospective	30 patients	Belimumab	Amélioration EVA/PGA/bio marqueurs B	Résultats encourageants justifiant de futurs essais randomisés
Meijer, 2010, (59), Pays Bas	Efficacité du RTX au cours du SSj	Etude randomisée contre placebo	30 patients	RTX ou placebo	Mesure du débit salivaire	Amélioration du débit salivaire sous RTX
Mirouse, 2019, (61), France	Etude de l'atteinte articulaire au cours du SSj	Etude rétrospective	57 patients	NA	Caractéristiques et devenir	Des synovites peuvent être observées au cours du SSj, d'aspect proche de la PR. Le meilleur traitement reste à définir.
Nichols, 2004, (62), USA	Etude de la répétabilité des mesures de xérophtalmie	Etude prospective	75 patients	NA	Mesures de la xérophtalmie : différents	La plupart des méthodes donnent des résultats peu reproductibles

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
					tests, à 2 reprises	
Nobile-Orazio, 2012, (63), Italie	Efficacité et sécurité d'emploi de 6 mois d'IgIV vs bolus de méthylprednisolone au cours de la PIDC	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle contre placebo	45 patients	IgIV ou corticothérapie, mensuelles, pendant 6 mois	Nombre de patients arrêtant le traitement pour inefficacité ou intolérance	Le traitement par IgIV était moins souvent interrompu pour inefficacité ou intolérance que les bolus mensuels de corticothérapie.
Pereira, 2016, (68), France-Portugal	Etude de la présentation clinique et de la prise en charge des neuropathies sensitives du SSj	Etude rétrospective	13 patients	NA	Caractéristiques cliniques et prise en charge	Les neuropathies sensitives du SSj sont souvent chroniques, insidieuses et invalidantes. Les résultats de l'association corticothérapie et MMF sont encourageants, contrairement aux résultats des IgIV.
Priori, 2015, (72), Italie	Etude de la qualité de la vie sexuelle des femmes au cours du SSj	Etude prospective	24 patientes et 24 contrôles	NA	Score FSFI	Altération de la qualité de la vie sexuelle des femmes au cours du SSj avec en particulier une forte prévalence de dyspareunie.
Pucker, 2016, (74), USA	Méta analyse des traitements par larmes artificielles	Méta analyse	3497 patients (43 études RCT)	Larmes artificielles, placebo ou absence de traitement comparatif	Mesure xérophtalmie	Les larmes artificielles sont un traitement efficace et bien toléré de la xérophtalmie.

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Rist, 2011, (77), France	Efficacité des IgIV dans la neuropathie périphérique du SSj	Etude rétrospective	19 patients	IgIV	Modified Rankin score et PGA	Bénéfice des IgIV dans les neuropathies sensitivo-motrices ou sensitives non ataxiques du SSJ mais ce bénéfice est moins clair dans les neuropathies ataxiques
Roberts, 2007, (78), USA	Comparaison de la ciclosporine topique et/ou de l'occlusion lacrymale dans le traitement de la xérophtalmie	Etude prospective	30 patients	Ciclosporine topique ou occlusion lacrymale ou Ciclosporine topique+occlusion lacrymale	Shirmer	Efficacité des 3 bras
Roguedas, 2010, (80), France	Etude de la fréquence de la xérose au cours du SSj et comparaison histologique	Etude prospective	22 patients et 22 contrôles	Biopsie cutanée et BGSA	Xérose et comparaison histologie	Xérose plus fréquente au cours du SSj et mise en évidence d'une infiltration B dans les biopsies cutanées des patients SSj.
Ruzicka, 1992, (81), Allemagne	Traitement du lupus cutané avec acitrétine et HCQ	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle contre placebo	58 patients	Acitrétine ou HCQ	Amélioration clinique cutanée	L'acitrétine et l'HCQ améliorent les lésions cutanées du lupus.
Schaumberg, 2007, (83), USA	Validation d'un questionnaire pour la xérophtalmie	Etude prospective	52 patients	Questionnaire SANDE et consultation de surface	Clinique	Questionnaire répétable et corrélé à la consultation de surface

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Schiffman, 2000, (84), USA	Validation d'un questionnaire pour la xérophtalmie	Etude prospective	109 patients et 30 contrôles	Questionnaire OSDI et consultation de surface	Clinique	Questionnaire répétable et corrélé à la clinique
Schornack, 2014, (85), USA	Efficacité des lentilles sclérales dans les pathologies de surface	Etude rétrospective	212 patients (346 yeux)	Lentilles sclérales	Evaluation clinique	Effet protecteur et amélioration de la vision avec les lentilles sclérales.
Sène, 2009, (86), France	Description clinique de patients HCV CryoVac ayant présenté une réaction sévère au rituximab et analyse in vitro des mécanismes immunologiques	Etude rétrospective monocentrique	6 patients	Etude observationnelle	Caractéristiques cliniques et biologiques + analyse in vitro	Chez les patients HCV CryoVac, le rituximab peut former un complexe avec les IgMκ du FR entraînant une cryoprécipitation responsable de réactions systémiques sévères. Le rituximab doit donc être administré avec un schéma en 4 injections quotidiennes chez les patients avec un taux élevé de cryoglobuline.
Skopouli, 1994, (87), Grèce	Description gynécologique et obstétrique au cours du SSj	Etude rétrospective	51 patientes et 57 contrôles	NA	Questionnaires et interrogatoire	La fertilité, la parité et la vie sexuelle des patientes SSj ne semblent pas différentes des contrôles mais la dyspareunie est bien plus fréquente.
van Nimwegen, 2020, (93), Pays Bas	Efficacité et sécurité d'emploi de l'abatacept au cours du SSj	Etude randomisée, en double aveugle contre placebo	80 patients	Abatacept	ESSDAI et événements indésirables	Pas d'amélioration sous Abatacept

PNDS

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Vitale, 2004, (94), USA	Comparaison des questionnaires OSDI et NEI-VFQ au cours du SSj	Etude prospective	42 patients	OSDI, NEI-VFQ	Examen de surface	Les 2 questionnaires ont des performances comparables.
Whitcher, 2010, (95), International	Validation d'un nouveau système de gradation de la kératitoconjunctivite par xérophtalmie	Etude prospective, multicentrique, observationnelle, de cohorte	1208 patients	NA	Critères cliniques, ophtalmologiques et biologiques	Validation du nouveau système

Bibliographie

1. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts - PubMed [WWW Document], n.d. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27785888/> (accessed 1.12.22).
2. Abelson, M.B., Ousler, G.W., Nally, L.A., Welch, D., Krenzer, K., 2002. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 506, 1121–1125. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0717-8_157
3. Almeida, D., Vianna, K., Arriaga, P., Moraschini, V., 2017. Dental implants in Sjögren's syndrome patients: A systematic review. *PLoS One* 12, e0189507. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189507>
4. Alunno, A., Bartoloni, E., Valentini, V., La Paglia, G.M.C., Valentini, E., Leone, M.C., Marcucci, E., Cafaro, G., Bonifacio, A.F., Luccioli, F., Gerli, R., 2018. Discrepancy between subjective symptoms, objective measures and disease activity indexes: the lesson of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 36 Suppl 112, 210–214.
5. Anquetil, C., Hachulla, E., Machuron, F., Mariette, X., Le Guern, V., Vittecoq, O., Dernis, E., Larroche, C., Dubost, J.-J., Perdriger, A., Devauchelle-Pensec, V., Fauchais, A.-L., Morel, J., Dieudé, P., Rist, S., Sene, D., Gottenberg, J.-E., Hatron, P.-Y., 2019. Is early-onset primary Sjögren's syndrome a worse prognosis form of the disease? *Rheumatology* (Oxford) 58, 1163–1167. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key392>
6. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs - PubMed [WWW Document], n.d. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236742/> (accessed 1.12.22).
7. Baer, A.N., Gottenberg, J.-E., St Clair, E.W., Sumida, T., Takeuchi, T., Seror, R., Foulks, G., Nys, M., Mukherjee, S., Wong, R., Ray, N., Bootsma, H., 2020. Efficacy and safety of abatacept in active primary Sjögren's syndrome: results of a phase III, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* annrheumdis-2020-218599. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218599>
8. Barsalou, J., Costedoat-Chalumeau, N., Berhanu, A., Fors-Nieves, C., Shah, U., Brown, P., Laskin, C.A., Morel, N., Levesque, K., Buyon, J.P., Silverman, E.D., Izmirly, P.M., 2018. Effect of in utero hydroxychloroquine exposure on the development of cutaneous neonatal lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 77, 1742–1749. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213718>
9. Baudouin, C., Aragona, P., Van Setten, G., Rolando, M., Irkeç, M., Benítez del Castillo, J., Geerling, G., Labetoulle, M., Bonini, S., ODISSEY European Consensus Group members,

2014. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol* 98, 1168–1176. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304619>
10. Behr, J., Nathan, S.D., Wuyts, W.A., Mogulkoc Bishop, N., Bouros, D.E., Antoniou, K., Guiot, J., Kramer, M.R., Kirchgaessler, K.-U., Bengus, M., Gilberg, F., Perjesi, A., Harari, S., Wells, A.U., 2021. Efficacy and safety of sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and risk of pulmonary hypertension: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 9, 85–95. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30356-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30356-8)
11. Bianciardi, G., Latronico, M.E., Traversi, C., 2015. Entropy of corneal nerve fibers distribution observed by laser scanning confocal microscopy: A noninvasive quantitative method to characterize the corneal innervation in Sjogren's syndrome patients. *Microsc Res Tech* 78, 1069–1074. <https://doi.org/10.1002/jemt.22586>
12. Bjordal, O., Norheim, K.B., Rødahl, E., Jonsson, R., Omdal, R., 2020. Primary Sjögren's syndrome and the eye. *Surv Ophthalmol* 65, 119–132. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.10.004>
13. Bourkiza, R., Lee, V., 2012. A review of the complications of lacrimal occlusion with punctal and canalicular plugs. *Orbit* 31, 86–93. <https://doi.org/10.3109/01676830.2011.648802>
14. Bowman, S.J., Everett, C.C., O'Dwyer, J.L., Emery, P., Pitzalis, C., Ng, W.-F., Pease, C.T., Price, E.J., Sutcliffe, N., Gendi, N.S.T., Hall, F.C., Ruddock, S.P., Fernandez, C., Reynolds, C., Hulme, C.T., Davies, K.A., Edwards, C.J., Lanyon, P.C., Moots, R.J., Roussou, E., Giles, I.P., Sharples, L.D., Bombardieri, M., 2017. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol* 69, 1440–1450. <https://doi.org/10.1002/art.40093>
15. Bowman, S.J., Fox, R., Dörner, T., Mariette, X., Papas, A., Grader-Beck, T., Fisher, B.A., Barcelos, F., De Vita, S., Schulze-Koops, H., Moots, R.J., Junge, G., Woznicki, J.N., Sopala, M.A., Luo, W.-L., Hueber, W., 2022. Safety and efficacy of subcutaneous ianalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. *Lancet* 399, 161–171. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02251-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02251-0)
16. Brito-Zerón, P., Pasoto, S.G., Robles-Marhuenda, A., Mandl, T., Vissink, A., Armagan, B., Praprotnik, S., Nocturne, G., Sebastian, A., Fernandes Moça Trevisani, V., Retamozo, S., Acar-Denizli, N., Wiland, P., Sisó-Almirall, A., Bootsma, H., Mariette, X., Ramos-Casals, M., Kostov, B., Sjögren Big Data Consortium, 2020. Autoimmune congenital heart block and primary Sjögren's syndrome: characterisation and outcomes of 49 cases. *Clin Exp Rheumatol* 38 Suppl 126, 95–102.
17. Brito-Zerón, P., Retamozo, S., Kostov, B., Baldini, C., Bootsma, H., De Vita, S., Dörner, T., Gottenberg, J.-E., Kruize, A.A., Mandl, T., Ng, W.-F., Seror, R., Tzioufas, A.G., Vitali,

- C., Bowman, S., Mariette, X., Ramos-Casals, M., 2019. Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. RMD Open 5, e001064. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001064>
18. Bron, A.J., Evans, V.E., Smith, J.A., 2003. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. Cornea 22, 640–650. <https://doi.org/10.1097/00003226-200310000-00008>
19. Chalmers, R.L., Begley, C.G., Caffery, B., 2010. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. Cont Lens Anterior Eye 33, 55–60. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2009.12.010>
20. Chen, Y.-T., Li, S., Nikulina, K., Porco, T., Gallup, M., McNamara, N., 2009. Immune profile of squamous metaplasia development in autoimmune regulator-deficient dry eye. Mol Vis 15, 563–576.
21. Chevalier, K., Belkhir, R., Seror, R., Mariette, X., Nocturne, G., 2020. Efficacy of a sequential treatment by anti-CD 20 monoclonal antibody and belimumab in type II cryoglobulinaemia associated with primary Sjögren syndrome refractory to rituximab alone. Ann Rheum Dis 79, 1257–1259. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217481>
22. Collongues, N., Ayme-Dietrich, E., Monassier, L., de Seze, J., 2019. Pharmacotherapy for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Current Management and Future Options. Drugs 79, 125–142. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1039-7>
23. Combiér, A., Nocturne, G., Henry, J., Belkhir, R., Pavy, S., Le Tiec, C., Descamps, E., Seror, R., Mariette, X., 2020. Immunization to rituximab is more frequent in systemic autoimmune diseases than in rheumatoid arthritis: ofatumumab as alternative therapy. Rheumatology (Oxford) 59, 1347–1354. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez430>
24. Costedoat-Chalumeau, N., Morel, N., Fischer-Betz, R., Levesque, K., Maltret, A., Khamashta, M., Brucato, A., 2019. Routine repeated echocardiographic monitoring of fetuses exposed to maternal anti-SSA antibodies: time to question the dogma. The Lancet Rheumatology 1, e187–e193. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30069-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30069-4)
25. Dass, S., Bowman, S.J., Vital, E.M., Ikeda, K., Pease, C.T., Hamburger, J., Richards, A., Rauz, S., Emery, P., 2008. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. Ann Rheum Dis 67, 1541–1544. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.083865>
26. de Castro Coelho, F., Amaral, M., Correia, L., Nunes Campos, M.J., Paula, T., Borges, A., Borrego, J., 2018. Lipschütz Genital Ulceration as Initial Manifestation of Primary

- Sjögren's Syndrome. Case Rep Obstet Gynecol 2018, 3507484. <https://doi.org/10.1155/2018/3507484>
27. De Vita, S., Quartuccio, L., Isola, M., Mazzaro, C., Scaini, P., Lenzi, M., Campanini, M., Naclerio, C., Tavoni, A., Pietrogrande, M., Ferri, C., Mascia, M.T., Masolini, P., Zabotti, A., Maset, M., Roccatello, D., Zignego, A.L., Pioltelli, P., Gabrielli, A., Filippini, D., Perrella, O., Migliaresi, S., Galli, M., Bombardieri, S., Monti, G., 2012. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 64, 843–853. <https://doi.org/10.1002/art.34331>
 28. Demaria, L., Henry, J., Seror, R., Frenzel, L., Hermine, O., Mariette, X., Nocturne, G., 2019. Rituximab-Bendamustine (R-Benda) in MALT lymphoma complicating primary Sjögren syndrome (pSS). *Br J Haematol* 184, 472–475. <https://doi.org/10.1111/bjh.15120>
 29. Desbois, A.C., Biard, L., Sène, D., Brocheriou, I., Rouvier, P., Lioger, B., Musset, L., Candon, S., Zenone, T., Resche-Rigon, M., Piette, J.-C., Benameur, N., Cacoub, P., Saadoun, D., 2020. Rituximab-associated Vasculitis Flare: Incidence, Predictors, and Outcome. *J Rheumatol* 47, 896–902. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190076>
 30. Devauchelle-Pensec, V., Mariette, X., Jousse-Joulin, S., Berthelot, J.-M., Perdriger, A., Puéchal, X., Le Guern, V., Sibilia, J., Gottenberg, J.-E., Chiche, L., Hachulla, E., Hatron, P.Y., Goeb, V., Hayem, G., Morel, J., Zarnitsky, C., Dubost, J.J., Pers, J.O., Nowak, E., Saraux, A., 2014. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 160, 233–242. <https://doi.org/10.7326/M13-1085>
 31. Dörner, T., Posch, M.G., Li, Y., Petricoul, O., Cabanski, M., Milojevic, J.M., Kamphausen, E., Valentin, M.-A., Simonett, C., Mooney, L., Hüser, A., Gram, H., Wagner, F.D., Oliver, S.J., 2019. Treatment of primary Sjögren's syndrome with ivalumab (VAY736) targeting B cells by BAFF receptor blockade coupled with enhanced, antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Ann Rheum Dis* 78, 641–647. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214720>
 32. Feenstra, R.P., Tseng, S.C., 1992. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology* 99, 605–617. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(92\)31947-5](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(92)31947-5)
 33. Felten, R., Devauchelle-Pensec, V., Seror, R., Duffau, P., Saadoun, D., Hachulla, E., Pierre Yves, H., Salliot, C., Perdriger, A., Morel, J., Mékinian, A., Vittecoq, O., Berthelot, J.-M., Dernis, E., Le Guern, V., Dieudé, P., Larroche, C., Richez, C., Martin, T., Zarnitsky, C., Blaison, G., Kieffer, P., Maurier, F., Dellal, A., Rist, S., Andres, E., Contis, A., Chatelus, E., Sordet, C., Sibilia, J., Arnold, C., Tawk, M.Y., Aberkane, O., Holterbach, L., Cacoub, P., Saraux, A., Mariette, X., Meyer, N., Gottenberg, J.-E., 2020. Interleukin 6 receptor inhibition in primary Sjögren syndrome: a multicentre double-blind randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* annrheumdis-2020-218467. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218467>

34. Fisher, B.A., Szanto, A., Ng, W.-F., Bombardieri, M., Posch, M.G., Papas, A.S., Farag, A.M., Daikeler, T., Bannert, B., Kyburz, D., Kivitz, A.J., Carsons, S.E., Isenberg, D.A., Barone, F., Bowman, S.J., Espi  , P., Floch, D., Dupuy, C., Ren, X., Faerber, P.M., Wright, A.M., Hockey, H.-U., Rotte, M., Milojevic, J., Avrameas, A., Valentin, M.-A., Rush, J.S., Gergely, P., 2020. Assessment of the anti-CD40 antibody iscalimab in patients with primary Sjögren's syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *The Lancet Rheumatology* 2, e142–e152. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30135-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30135-3)
35. Fox, R.I., Liu, A.Y., 2006. Sjögren's syndrome in dermatology. *Clin Dermatol* 24, 393–413. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.07.005>
36. Fraunfelder, F.T., Sciubba, J.J., Mathers, W.D., 2012. The role of medications in causing dry eye. *J Ophthalmol* 2012, 285851. <https://doi.org/10.1155/2012/285851>
37. Fukuda, R., Usui, T., Miyai, T., Yamagami, S., Amano, S., 2013. Tear meniscus evaluation by anterior segment swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 155, 620–624. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.11.009>
38. Furness, S., Bryan, G., McMillan, R., Birchenough, S., Worthington, H.V., 2013. Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev* CD009603. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009603.pub3>
39. Gottenberg, J.-E., Cinquetti, G., Larroche, C., Combe, B., Hachulla, E., Meyer, O., Pertuiset, E., Kaplanski, G., Chiche, L., Berthelot, J.-M., Gombert, B., Goupille, P., Marcelli, C., Feuillet, S., Leone, J., Sibilia, J., Zarnitsky, C., Carli, P., Rist, S., Gaudin, P., Salliot, C., Piperno, M., Deplas, A., Breban, M., Lequerre, T., Richette, P., Ghiringhelli, C., Hamidou, M., Ravaud, P., Mariette, X., Club Rhumatismes et Inflammations and the French Society of Rheumatology, 2013. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis* 72, 1026–1031. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202293>
40. Gottenberg, J.-E., Ravaud, P., Puéchal, X., Le Guern, V., Sibilia, J., Goeb, V., Larroche, C., Dubost, J.-J., Rist, S., Saraux, A., Devauchelle-Pensec, V., Morel, J., Hayem, G., Hatron, P., Perdriger, A., Sene, D., Zarnitsky, C., Batouche, D., Furlan, V., Benessiano, J., Perrodeau, E., Seror, R., Mariette, X., 2014. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA* 312, 249–258. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.7682>
41. Haga, H.-J., Gjesdal, C.G., Koksvik, H.S., Skomsvoll, J.F., Irgens, L.M., Ostensen, M., 2005. Pregnancy outcome in patients with primary Sjögren's syndrome. a case-control study. *J Rheumatol* 32, 1734–1736.

42. Haldorsen, K., Moen, K., Jacobsen, H., Jonsson, R., Brun, J.G., 2008. Exocrine function in primary Sjögren syndrome: natural course and prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 67, 949–954. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.074203>
43. Hile, G.A., Lowe, L., Kahlenberg, J.M., 2017. Cutaneous purpura of Sjögren syndrome successfully treated with hydroxychloroquine. *JAAD Case Rep* 3, 326–328. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2017.04.011>
44. Isik, H., Isik, M., Aynioglu, O., Karcaaltincaba, D., Sahbaz, A., Beyazcicek, T., Harma, M.I., Demircan, N., 2017. Are the women with Sjögren's Syndrome satisfied with their sexual activity? *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 57, 210–216. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.01.002>
45. Izmirly, P., Kim, M., Friedman, D.M., Costedoat-Chalumeau, N., Clancy, R., Copel, J.A., Phoon, C.K.L., Cuneo, B.F., Cohen, R.E., Robins, K., Masson, M., Wainwright, B.J., Zahr, N., Saxena, A., Buyon, J.P., 2020. Hydroxychloroquine to Prevent Recurrent Congenital Heart Block in Fetuses of Anti-SSA/Ro-Positive Mothers. *J Am Coll Cardiol* 76, 292–302. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.045>
46. Jaeggi, E.T., Fouron, J.-C., Silverman, E.D., Ryan, G., Smallhorn, J., Hornberger, L.K., 2004. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 110, 1542–1548. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000142046.58632.3A>
47. Jarius, S., Jacobi, C., de Seze, J., Zephir, H., Paul, F., Franciotta, D., Rommer, P., Mader, S., Kleiter, I., Reindl, M., Akman-Demir, G., Seifert-Held, T., Kristoferitsch, W., Melms, A., Wandinger, K.-P., Wildemann, B., 2011. Frequency and syndrome specificity of antibodies to aquaporin-4 in neurological patients with rheumatic disorders. *Mult Scler* 17, 1067–1073. <https://doi.org/10.1177/1352458511403958>
48. Jasiek, M., Karras, A., Le Guern, V., Krastinova, E., Mesbah, R., Faguer, S., Jourde-Chiche, N., Fauchais, A.-L., Chiche, L., Dernis, E., Moulis, G., Fraison, J.-B., Lazaro, E., Jullien, P., Hachulla, E., Le Quellec, A., Rémy, P., Hummel, A., Costedoat-Chalumeau, N., Ronco, P., Vanhille, P., Meas-Yedid, V., Cordonnier, C., Ferlicot, S., Daniel, L., Seror, R., Mariette, X., Thervet, E., François, H., Terrier, B., 2017. A multicentre study of 95 biopsy-proven cases of renal disease in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 56, 362–370. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew376>
49. Kappos, L., Li, D., Calabresi, P.A., O'Connor, P., Bar-Or, A., Barkhof, F., Yin, M., Leppert, D., Glanzman, R., Tinbergen, J., Hauser, S.L., 2011. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 378, 1779–1787. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61649-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61649-8)
50. Kastrup, O., Maschke, M., Diener, H.C., 2005. Pulse-cyclophosphamide in the treatment of ataxic sensory and cranial nerve neuropathy associated with Sjogren's syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 107, 440–441. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.10.001>

51. Lambiase, A., Rama, P., Bonini, S., Caprioglio, G., Aloe, L., 1998. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. *N Engl J Med* 338, 1174–1180. <https://doi.org/10.1056/NEJM199804233381702>
52. Lee, A.S., Scofield, R.H., Hammitt, K.M., Gupta, N., Thomas, D.E., Moua, T., Ussavarungsi, K., St Clair, E.W., Meehan, R., Dunleavy, K., Makara, M., Carsons, S.E., Carteron, N.L., Consensus Expert Panel (CEP) Members, 2021. Consensus Guidelines for Evaluation and Management of Pulmonary Disease in Sjögren's. *Chest* 159, 683–698. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.011>
53. Leonardi, A., Van Setten, G., Amrane, M., Ismail, D., Garrigue, J.-S., Figueiredo, F.C., Baudouin, C., 2016. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 26, 287–296. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000779>
54. Liew, M.S.H., Zhang, M., Kim, E., Akpek, E.K., 2012. Prevalence and predictors of Sjögren's syndrome in a prospective cohort of patients with aqueous-deficient dry eye. *Br J Ophthalmol* 96, 1498–1503. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-301767>
55. Maldini, C., Seror, R., Fain, O., Dhote, R., Amoura, Z., De Bandt, M., Delassus, J.-L., Falgarone, G., Guillevin, L., Le Guern, V., Lhote, F., Meyer, O., Ramanoelina, J., Sacré, K., Uzunhan, Y., Leroux, J.-L., Mariette, X., Mahr, A., 2014. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66, 454–463. <https://doi.org/10.1002/acr.22115>
56. Marchesoni, D., Mozzanega, B., De Sandre, P., Romagnolo, C., Gambari, P.F., Maggino, T., 1995. Gynaecological aspects of primary Sjögren's syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 63, 49–53. [https://doi.org/10.1016/0301-2115\(95\)02224-u](https://doi.org/10.1016/0301-2115(95)02224-u)
57. Mariette, X., Seror, R., Quartuccio, L., Baron, G., Salvin, S., Fabris, M., Desmoulins, F., Nocturne, G., Ravaud, P., De Vita, S., 2015. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis* 74, 526–531. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203991>
58. McCoy, S.S., Baer, A.N., 2017. Neurological Complications of Sjögren's Syndrome: Diagnosis and Management. *Curr Treatm Opt Rheumatol* 3, 275–288. <https://doi.org/10.1007/s40674-017-0076-9>
59. Meijer, J.M., Meiners, P.M., Vissink, A., Spijkervet, F.K.L., Abdulahad, W., Kamminga, N., Brouwer, E., Kallenberg, C.G.M., Bootsma, H., 2010. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 62, 960–968. <https://doi.org/10.1002/art.27314>

60. Meng, I.D., Kurose, M., 2013. The role of corneal afferent neurons in regulating tears under normal and dry eye conditions. *Exp Eye Res* 117, 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.08.011>
61. Mirouse, A., Seror, R., Vicaut, E., Mariette, X., Dougados, M., Fauchais, A.-L., Deroux, A., Dellal, A., Costedoat-Chalumeau, N., Denis, G., Sellam, J., Arlet, J.-B., Lavigne, C., Urbanski, G., Fischer-Dumont, D., Diallo, A., Fain, O., Mékinian, A., Club Rhumatismes Inflammation and SNFMI, 2019. Arthritis in primary Sjögren's syndrome: Characteristics, outcome and treatment from French multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev* 18, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.06.015>
62. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity - PubMed [WWW Document], n.d. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18195142/> (accessed 1.12.22).
63. Nichols, K.K., Mitchell, G.L., Zadnik, K., 2004. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 23, 272–285. <https://doi.org/10.1097/00003226-200404000-00010>
64. Nobile-Orazio, E., Cocito, D., Jann, S., Uncini, A., Beghi, E., Messina, P., Antonini, G., Fazio, R., Gallia, F., Schenone, A., Francia, A., Pareyson, D., Santoro, L., Tamburin, S., Macchia, R., Cavaletti, G., Giannini, F., Sabatelli, M., IMC Trial Group, 2012. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 11, 493–502. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70093-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70093-5)
65. Nocturne, G., Pontarini, E., Bombardieri, M., Mariette, X., 2019. Lymphomas complicating primary Sjögren's syndrome: from autoimmunity to lymphoma. *Rheumatology (Oxford)* kez052. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez052>
66. Paravar, T., 2018. Less common rheumatologic disorders: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clin Dermatol* 36, 525–532. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.04.009>
67. Patel, R., Shahane, A., 2014. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol* 6, 247–255. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S47399>
68. Pereira, P.R., Viala, K., Maisonobe, T., Haroche, J., Mathian, A., Hié, M., Amoura, Z., Cohen Aubart, F., 2016. Sjögren Sensory Neuronopathy (Sjögren Ganglionopathy): Long-Term Outcome and Treatment Response in a Series of 13 Cases. *Medicine (Baltimore)* 95, e3632. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003632>
69. Picone, O., Alby, C., Frydman, R., Mariette, X., 2006. [Sjögren syndrome in Obstetric and Gynecology: literature review]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 35, 169–175. [https://doi.org/10.1016/s0368-2315\(06\)76391-8](https://doi.org/10.1016/s0368-2315(06)76391-8)
70. Pisella et al. - 2015 - Surface oculaire rapport 2015 [présenté à la] Soc.pdf, n.d.

71. Pisella, P.-J., Baudouin, C., Hoang-Xuan, T., 2015. Surface oculaire: rapport 2015 [présenté à la] Société française d'ophtalmologie. Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux.
72. Priori, R., Minniti, A., Derme, M., Antonazzo, B., Brancatisano, F., Ghirini, S., Valesini, G., Framarino-dei-Malatesta, M., 2015. Quality of Sexual Life in Women with Primary Sjögren Syndrome. *J Rheumatol* 42, 1427–1431. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141475>
73. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease - PubMed [WWW Document], n.d. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11527941/> (accessed 1.12.22).
74. Pucker, A.D., Ng, S.M., Nichols, J.J., 2016. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD009729. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009729.pub2>
75. Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Bombardieri, S., Bootsma, H., De Vita, S., Dörner, T., Fisher, B.A., Gottenberg, J.-E., Hernandez-Molina, G., Kocher, A., Kostov, B., Kruize, A.A., Mandl, T., Ng, W.-F., Retamozo, S., Seror, R., Shoenfeld, Y., Sisó-Almirall, A., Tzioufas, A.G., Vitali, C., Bowman, S., Mariette, X., EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group, 2020. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis* 79, 3–18. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216114>
76. Ramos-Casals, M., Tzioufas, A.G., Stone, J.H., Sisó, A., Bosch, X., 2010. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA* 304, 452–460. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1014>
77. Rist, S., Sellam, J., Hachulla, E., Sordet, C., Puéchal, X., Hatron, P., Benhamou, C., Sibilia, J., Mariette, X., Club Rhumatismes et Inflammation, 2011. Experience of intravenous immunoglobulin therapy in neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome: a national multicentric retrospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63, 1339–1344. <https://doi.org/10.1002/acr.20495>
78. Roberts, C.W., Carniglia, P.E., Brazzo, B.G., 2007. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea* 26, 805–809. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318074e460>
79. Roguedas, A.-M., Pers, J.-O., Lemasson, G., Devauchelle, V., Tobón, G.J., Saraux, A., Misery, L., Youinou, P., 2010. Memory B-cell aggregates in skin biopsy are diagnostic for primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 35, 241–247. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.06.014>
80. Roguedas, A.-M., Youinou, P., Lemasson, G., Pennec, Y.-L., Misery, L., 2006. Primary Gougerot-Sjögren syndrome: a dermatological approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20, 243–247. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01441.x>

81. Ruzicka, T., Sommerburg, C., Goerz, G., Kind, P., Mensing, H., 1992. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol* 127, 513–518. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb14851.x>
82. Saraux, A., Pers, J.-O., Devauchelle-Pensec, V., 2016. Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 12, 456–471. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.100>
83. Schaumberg, D.A., Gulati, A., Mathers, W.D., Clinch, T., Lemp, M.A., Nelson, J.D., Foulks, G.N., Dana, R., 2007. Development and validation of a short global dry eye symptom index. *Ocul Surf* 5, 50–57. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70053-8](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70053-8)
84. Schiffman, R.M., Christianson, M.D., Jacobsen, G., Hirsch, J.D., Reis, B.L., 2000. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 118, 615–621. <https://doi.org/10.1001/archopht.118.5.615>
85. Schornack, M.M., Pyle, J., Patel, S.V., 2014. Scleral lenses in the management of ocular surface disease. *Ophthalmology* 121, 1398–1405. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2014.01.028>
86. Sène, D., Ghillani-Dalbin, P., Amoura, Z., Musset, L., Cacoub, P., 2009. Rituximab may form a complex with IgMkappa mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. *Arthritis Rheum* 60, 3848–3855. <https://doi.org/10.1002/art.25000>
87. Skopouli, F.N., Papanikolaou, S., Malamou-Mitsi, V., Papanikolaou, N., Moutsopoulos, H.M., 1994. Obstetric and gynaecological profile in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 53, 569–573. <https://doi.org/10.1136/ard.53.9.569>
88. Strietzel, F.-P., Schmidt-Westhausen, A.-M., Neumann, K., Reichart, P.-A., Jackowski, J., 2019. Implants in patients with oral manifestations of autoimmune or muco-cutaneous diseases - A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 24, e217–e230. <https://doi.org/10.4317/medoral.22786>
89. TFOS DEWS II Epidemiology Report - PubMed [WWW Document], n.d. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28736337/> (accessed 1.12.22).
90. Trebst, C., Jarius, S., Berthele, A., Paul, F., Schippling, S., Wildemann, B., Borisow, N., Kleiter, I., Aktas, O., Kümpfel, T., Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS), 2014. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 261, 1–16. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7169-7>
91. Vacchi, C., Sebastiani, M., Cassone, G., Cerri, S., Della Casa, G., Salvarani, C., Manfredi, A., 2020. Therapeutic Options for the Treatment of Interstitial Lung Disease Related to

- Connective Tissue Diseases. A Narrative Review. *J Clin Med* 9, E407. <https://doi.org/10.3390/jcm9020407>
92. van Bijsterveld, O.P., 1969. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 82, 10–14. <https://doi.org/10.1001/archopht.1969.00990020012003>
93. van Nimwegen, J.F., Mossel, E., van Zuiden, G.S., Wijnsma, R.F., Delli, K., Stel, A.J., van der Vegt, B., Haacke, E.A., Olie, L., Los, L.I., Verstappen, G.M., Pringle, S.A., Spijkervet, F.K.L., Kroese, F.G.M., Vissink, A., Arends, S., Bootsma, H., 2020. Abatacept treatment for patients with early active primary Sjögren's syndrome: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (ASAP-III study). *The Lancet Rheumatology* 2, e153–e163. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30160-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30160-2)
94. Vitale, S., Goodman, L.A., Reed, G.F., Smith, J.A., 2004. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjögren's syndrome-related dry eye. *Health Qual Life Outcomes* 2, 44. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-44>
95. Witcher, J.P., Shiboski, C.H., Shiboski, S.C., Heidenreich, A.M., Kitagawa, K., Zhang, S., Hamann, S., Larkin, G., McNamara, N.A., Greenspan, J.S., Daniels, T.E., Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups, 2010. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol* 149, 405–415. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.09.013>
96. Zhang, Y., Potvin, R., Gong, L., 2013. A study of the short-term effect of artificial tears on contrast sensitivity in patients with Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54, 7977–7982. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-11798>
97. Zucca, E., Arcaini, L., Buske, C., Johnson, P.W., Ponzoni, M., Raderer, M., Ricardi, U., Salar, A., Stamatopoulos, K., Thieblemont, C., Wotherspoon, A., Ladetto, M., ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org, 2020. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 31, 17–29. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.010>