

Maladie de Sjögren : deux études de phase III ouvrent la voie au premier traitement spécifique

Pour la première fois, deux essais cliniques internationaux de phase III démontrent l'efficacité d'un traitement ciblé chez des patients atteints de formes systémiques modérées à sévères de la maladie de Sjögren. Les études montrent que le **ianalumab**, un biomédicament ciblant le récepteur du BAFF (B-cell Activating Factor), réduit significativement l'activité de la maladie tout en présentant un profil de tolérance favorable. Ces résultats, issus des études NEPTUNUS 1 et NEPTUNUS 2 coordonnées notamment par le Pr Xavier Mariette, chef du service d'immuno-rhumatologie de l'hôpital Bicêtre AP-HP, de l'Université Paris-Saclay et de l'Inserm, ont été publiés le 21 octobre 2026 dans le [New England Journal of Medicine](#).

La maladie de Sjögren est une maladie auto-immune qui touche environ 0,1 % de la population, avec une prédominance féminine (neuf patients sur dix sont des femmes). Elle se caractérise par une infiltration de cellules immunitaires au niveau des glandes salivaires et lacrymales, responsable d'une sécheresse buccale et oculaire, de douleurs articulaires et d'une fatigue souvent importante. Chez près de 40 % des patients, la maladie s'accompagne de manifestations inflammatoires systémiques pouvant atteindre différents organes. Les formes les plus sévères exposent également à un risque accru de lymphome, qui concerne 5 à 10 % des patients au cours de l'évolution.

La maladie peut survenir de façon isolée ou être associée à d'autres maladies auto-immunes, comme le lupus systémique, la sclérodermie ou les myopathies inflammatoires. Elle est marquée par une activation excessive des lymphocytes B, un mécanisme clé de sa physiopathologie. Un des mécanismes importants de cette activation est l'augmentation de la cytokine BAFF, mise en évidence par l'équipe du Pr Xavier Mariette, chef du service d'immuno-rhumatologie à l'hôpital Bicêtre AP-HP, professeur de rhumatologie à l'Université Paris-Saclay, et directeur de l'équipe auto-immunité au sein du laboratoire immunologie des maladies virales, auto-immunes, hématologiques et bactériennes (IMVA-HB – Univ. Paris-Saclay/Inserm/CEA) (Mariette X et al, Ann Rheum Dis 2003). Jusqu'à présent, aucun traitement spécifique n'avait démontré son efficacité dans cette maladie.

Les essais de phase III NEPTUNUS 1 et NEPTUNUS 2 ont évalué l'efficacité du ianalumab chez des patients présentant une maladie de Sjögren isolée avec activité systémique modérée à sévère et des auto-anticorps caractéristiques de la maladie. Dans les deux essais, le critère principal était l'évolution du score d'activité systémique ESSDAI.

NEPTUNUS 1 a inclus 275 patients recevant soit une injection sous-cutanée mensuelle de 300 mg de ianalumab, soit un placebo. NEPTUNUS 2 a compté 504 patients, répartis entre trois groupes : ianalumab tous les mois, ianalumab tous les trois mois ou placebo.

Le critère principal a été atteint dans les deux études. Le traitement a permis une réduction supplémentaire de l'activité de la maladie par rapport au placebo de 1,3 point dans NEPTUNUS 1 ($p=0.05$) et de 1,0 point dans NEPTUNUS 2 ($p=0.03$). Il y avait un effet dose, puisque dans NEPTUNUS 2, l'ianalumab administré tous les trois mois n'a pas atteint le critère d'évaluation principal par rapport au placebo. L'état de santé global, évalué par les patients et par les médecins sur une échelle de 0 à 100, a été significativement améliorée dans NEPTUNUS 1 : l'ianalumab administré une fois par mois a entraîné respectivement, par rapport au placebo, une réduction supplémentaire du score d'évaluation globale par le médecin de -5,5 (-10,1 ; -0,9) et du score d'évaluation globale par le patient de -6,6 (-11,4

; -1,8). Aucune différence significative n'a été observée dans l'étude Neptunus 2. De même, aucune différence significative n'a été observée dans les deux études sur les autres critères secondaires que sont le changement du score ESSPRI, évaluant les symptômes spécifiques des patients, ainsi que le pourcentage de patients ayant une réponse définie par le score ESSDAI. Les biomarqueurs de la maladie, tels que le complément et le facteur rhumatoïde, ont évolué favorablement dans les deux études et pour les deux doses d'ianalumab. Une baisse prolongée des IgG est restée rare (3,7 % des patients dans NEPTUNUS 1 et 1,2 % dans NEPTUNUS 2). Enfin, le traitement a présenté un profil de tolérance favorable. L'effet indésirable le plus fréquent était constitué par les infections, sans différence entre les groupes (56,9 % pour le groupe ianalumab mensuel et 58,7 % pour le placebo dans NEPTUNUS 1 et 54,8 % pour le groupe ianalumab mensuel et 66,9 % pour le placebo dans NEPTUNUS 2). De même, aucune différence n'a été observée concernant le taux d'infections graves (2,2 % pour le ianalumab mensuel et 0,7 % pour le placebo dans NEPTUNUS 1 et 3,0 % pour le groupe ianalumab mensuel et 4,7 % pour le placebo dans NEPTUNUS 2).

Si le bénéfice observé peut sembler modeste en valeur absolue sur le score ESSDAI dont le seuil est > 5 pour définir une activité modérée et > 13 pour définir une activité forte, il est reproduit de manière cohérente dans les deux essais malgré un effet placebo particulièrement marqué (diminution de l'ESSDAI de 5,1 et 5,5 points respectivement). Cet important effet placebo pourrait s'expliquer par les attentes suscitées par ce premier essai de phase III dans la maladie, par la difficulté d'évaluer le score ESSDAI dans des centres moins spécialisés, ainsi que par la poursuite autorisée des traitements de fond habituels, notamment les corticoïdes, l'hydroxychloroquine ou le méthotrexate.

Ces résultats illustrent l'apport de la recherche translationnelle dans l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour les maladies auto-immunes complexes. Ils ouvrent la perspective, pour la première fois, à un traitement spécifiquement indiqué chez les patients atteints de maladie de Sjögren présentant une activité systémique modérée à sévère.

Plusieurs centres français ont participé à l'étude NEPTUNUS 1 : hôpitaux Lariboisière, Cochin – Port-Royal et Pitié-Salpêtrière AP-HP, CHU de Lille, hôpital de la Conception au CHU de Marseille, CHU de Saint-Etienne, CHU de Grenoble, CHU de Caen, CHU de Dijon. Pour l'étude NEPTUNUS 2, il s'agit de : hôpital Bicêtre AP-HP, CHU de Brest, CH du Mans, CHU de Bordeaux, CHU de Strasbourg et CHU d'Angers.

Références : Xavier Mariette, Thomas Grader-Beck, Stephanie Finzel, Elena Schiopu, Athena Papas, Valerie Devauchelle-Pensec, Monika Sopala, Xiaofeng Zeng, Ghaith Noaiseh, Tsutomu Takeuchi, Uma Kumar, Josef Hermann, Hiroki Ozawa, Robert Fox, Susan Zong, Deepak Narayanswamy, Xiaomei Li, Wen-Lin Luo, Janice Woznicki, Laurie Debonnett, Xuan Zhu, Linchen He, Franziska Matzkies, Angelika Jahreis, Devendra Kumar Jain, Brian Porter, Carol Lau, Thomas Dörner, Sara S. McCoy, Simon J. Bowman, Wolfgang Hueber - [NEJM](#)

À propos de l'AP-HP : Premier centre hospitalier universitaire (CHU) d'Europe, l'AP-HP est au premier rang de la recherche clinique en France. Ses 38 hôpitaux sont organisés en six groupes hospitalo-universitaires (AP-HP. Centre - Université Paris Cité ; AP-HP. Nord - Université Paris Cité ; AP-HP. Sorbonne Université ; AP-HP. Université Paris-Saclay ; AP-HP. Hôpitaux universitaires Henri-Mondor et AP-HP. Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis) conventionnés avec sept universités franciliennes. Étroitement liée aux grands organismes de recherche, l'AP-HP est forte de 25 fédérations hospitalo-universitaires (FHU), 8 instituts hospitalo-universitaires (IHU) d'envergure mondiale (ICM, ICAN, IMAGINE, FOReSIGHT, IHU SEPSIS, Institut du Cerveau de l'Enfant, reConnect, Institut de la Leucémie Paris Saint-Louis), 4 sites de recherche intégrée en cancérologie (SIRIC) dont 1 pédiatrique, ainsi que du plus grand entrepôt de données de santé (EDS) en France. Acteur majeur de la recherche appliquée et de l'innovation en santé, l'AP-HP détient un portefeuille de 920 brevets actifs, ses cliniciens chercheurs signent chaque année près de 11 000 publications scientifiques, plus de 2 500 études promues par l'AP-HP sont en cours. En 2020, l'AP-HP a obtenu le label Institut Carnot, qui reconnaît la qualité de sa recherche partenariale : le Carnot@AP-HP propose aux acteurs industriels des solutions en recherche appliquée et clinique dans le domaine de la santé. En outre, la Fondation de l'AP-HP agit aux côtés

des patients, des soignants et des chercheurs pour la médecine du futur, l'humain au cœur de l'hôpital et la santé de tous. www.aphp.fr



À propos de l'Université Paris - Saclay : Née de la volonté conjugée d'universités, de grandes écoles et d'organismes de recherche, l'Université Paris-Saclay compte parmi les grandes universités européennes et mondiales, couvrant les secteurs des Sciences et Ingénierie, des Sciences de la Vie et Santé, et des Sciences Humaines et Sociales. Sa politique scientifique associe étroitement recherche et innovation, et s'exprime à la fois en sciences fondamentales et en sciences appliquées pour répondre aux grands enjeux sociétaux. Du premier cycle au doctorat, en passant par des programmes de grandes écoles, l'Université Paris-Saclay déploie une offre de formation sur un large spectre de disciplines, au service de la réussite étudiante et de l'insertion professionnelle. Elle prépare les étudiants à une société en pleine mutation, où l'esprit critique, l'agilité et la capacité à renouveler ses compétences sont clés. L'Université Paris-Saclay propose également un riche programme de formations tout au long de la vie. Située au sud de Paris sur un vaste territoire, l'Université Paris-Saclay bénéficie d'une position géographique favorisant à la fois sa visibilité internationale et des liens étroits avec ses partenaires socio-économiques - grands groupes industriels, PME, start-up, collectivités territoriales, associations...

www.universite-paris-saclay.fr



Contact presse :

Service de presse de l'AP-HP : 01 40 27 37 22 - service.presse@aphp.fr