

RepurpSS-II : léflunomide + hydroxychloroquine dans le Sjögren



Essai de phase 2b randomisé, double aveugle, contre placebo — 46 patients avec Sjögren systémique actif

Contexte

- Objectif : répliquer RepurpSS-I et confirmer l'efficacité de l'association léflunomide + HCQ

Critères d'inclusion

- Adultes 18-75 ans, maladie de Sjögren avec ESSDAI ≥ 5 (activité systémique modérée-sévère)
- Exclusion : désir de grossesse < 2 ans, léflunomide ou HCQ dans les 6 mois précédents

Schéma — 24 semaines, monocentrique (UMC Utrecht)

- Randomisation 1:1 → léflunomide 20 mg + HCQ 400 mg/j (n = 21) vs placebo (n = 25)
- Aveugle maintenu jusqu'à S24 ; analyse en intention de traiter (modèle mixte)

Critère de jugement principal

- Différence inter-groupes de variation de l'ESSDAI entre baseline et S24

Caractéristiques de la population à l'inclusion



RepurpSS-II — 46 patients (léflunomide-HCQ n = 21 ; placebo n = 25)

Caractéristique	Léflunomide-HCQ (n = 21)	Placebo (n = 25)
Femmes, n (%)	19 (90)	24 (96)
Âge médian, ans (IQR)	55 (48,5–61,0)	55 (51,5–59,5)
Durée de la maladie, ans (IQR)	6,0 (2,0–9,0)	9,5 (3,3–14,8)
ESSDAI total, moyenne (SD)	9,52 (4,27)	9,88 (3,42)
ESSPRI, moyenne (SD)	7,00 (1,48)	6,83 (1,18)
Atteinte constitutionnelle, n (%)	15 (71%)	10 (40%)
Atteinte glandulaire, n (%)	10 (48%)	16 (64%)
Atteinte articulaire, n (%)	7 (33%)	13 (52%)
Anti-SSA +, n (%)	10 (48%)	18 (72%)
Facteur rhumatoïde +, n (%)	9 (43%)	16 (64%)
IgG sérique, g/L (SD)	14,57 (6,23)	17,35 (8,01)

Petit effectif monocentrique (n = 46), majoritairement féminin (93 %).

Léger déséquilibre : atteinte constitutionnelle plus fréquente dans le bras traité (71 % vs 40 %), anticorps moins fréquents

Efficacité à 24 semaines (différence vs placebo)

Critère (S24)	Δ vs placebo (IC 95 %)	p
ESSDAI (principal)	-4,14 (-6,56 ; -1,71)	0,0012
Facteur rhumatoïde, IU/mL	-8,72 (-15,50 ; -1,93)	0,013
IgG sérique, g/L	-1,60 (-2,90 ; -0,30)	0,016
Complément C4, g/L	+0,021 (0,002 ; 0,040)	0,031
ESSPRI (patient)	-0,27 (-1,12 ; 0,58)	0,53
Sécheresse oculaire / orale	NS	NS

Critère principal atteint — réplication de RepurpSS-I

- ✓ Effet sur l'activité systémique (ESSDAI)
- ✓ Effet sur les marqueurs biologiques (FR, IgG, C4).
- x Pas d'effet sur les symptômes rapportés par le patient (ESSPRI)
- x Pas d'effet sur la sécheresse.

Tolérance sur 24 semaines

Profil de sécurité favorable

- 1 seul EI grave (IDM, probablement non lié au traitement)
- Aucun décès

EI les plus fréquents

- Gêne gastro-intestinale :
 - 6/21 (29 %) vs 4/25 (16 %)
- 3 arrêts pour EI possibles
 - cytolysse légère,
 - céphalées/vertiges,
 - fatigue/diarrhée

✓ **Globalement comparable au placebo**

Ce que démontre RepurpSS-II

Critère principal atteint

- Δ ESSDAI $-4,14$ ($p = 0,0012$), réplication quasi-exacte de RepurpSS-I ($-4,35$)

Effet sur l'activité systémique et la biologie

- Baisse du FR, des IgG, remontée du C4 ; STAR et CRESS améliorés

Pas d'effet sur les symptômes patient

- ESSPRI, sécheresse, fatigue : non améliorés

Bonne tolérance

- 1 EI grave non lié, GI le plus fréquent, aucun décès

Atout majeur : accessibilité

- Deux molécules anciennes, peu coûteuses, familières
- option large

Perspective

Commentaire : Nocturne G. *Lancet Rheumatol* 2026

- Première réplication d'un RCT positif de csDMARDs dans le Sjögren
- Réponse hétérogène → intérêt des clusters (axe B / interféron) pour prédire la réponse
- Déséquilibre du domaine constitutionnel (71 % vs 40 %) à considérer dans l'interprétation

À revoir :

- Besoin de critères composites plus robustes (STAR, CRESS) en critère principal
- *Effectifs plus larges*
- *Autres populations,*
- *Efficacité au long cours*