

Sclérodermie systémique : actualités thérapeutiques

Ce que la recherche nous apporte aujourd'hui et demain

Pr Marie-Elise Truchetet, MD, PhD

Service de Rhumatologie - Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux
Centre National de Référence des Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares
Présidente d'EUSTAR

Plan de la présentation



Aujourd'hui : les recommandations EULAR 2023

1

Traiter très tôt

2

Traiter en profondeur

3

Viser de nouvelles cibles

4

Cibler le tissu

5

Les atteintes difficiles



L'avenir & les essais en cours



Au-delà des médicaments

Ce qu'on fait aujourd'hui - Les recommandations EULAR 2023

EULAR 2023 · Del Galdo, Ann
Rheum Dis 2025

Les recommandations EULAR (Société Européenne de Rhumatologie) définissent les traitements validés pour chaque complication de la sclérodémie. Mises à jour en 2023 et publiées en 2025.

Poumons (PID)

MMF · Nintédanib
Tocilizumab · Rituximab

Peau (fibrose)

Méthotrexate · MMF
Autogreffe

Vaisseaux & HTAP

Bosentan · Sildénafil
Iloprost IV

Ulcères digitaux

Bosentan · Prostacyclines
Iloprost IV

Peau très précoce



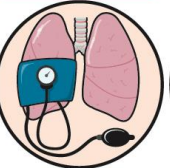
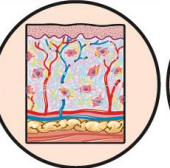
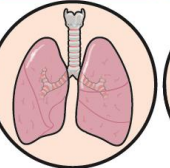
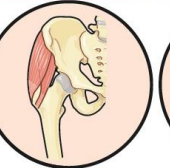
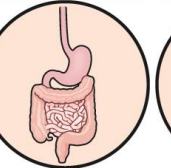
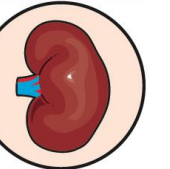
Surveillance rapprochée
Immuno. si progression

Crise rénale

IEC en urgence
(même si IR !)

Recommandations EULAR 2023 publiées en 2025

Systemic sclerosis

	Raynaud's phenomenon	Digital ulcers	Pulmonary hypertension	Skin fibrosis	Interstitial lung disease	Musculo-skeletal	Gastro-intestinal	Renal crisis
								
A	PDE5I ILOPROST	PDE5I BOSENTAN ILOPROST	PDE5I ERAS PROSTANOIDS	HSCT RITUX MTX	HSCT RITUX MMF CYC NINTEDANIB			
B			RIOCIGUAT ILOPROST	MMF	TCZ		PPI	NO ACE INHIBITORS for prevention
C			NO WARFARIN	TCZ			PROKINETICS	ACE INHIBITORS
D						MTX	ANTIBIOTICS	



Mme A., 42 ans, secrétaire

2021

Phénomène de Raynaud bilatéral - doigts qui blanchissent au froid

2022

Doigts « gonflés » le matin · Anti-Scl70 positif · Capillaroscopie anormale

2023

Diagnostic de sclérodermie diffuse · Peau dure sur les mains et les avant-bras

2024

Scanner : 25 % du poumon atteint (fibrose) · CVF 72 % · MMF + Nintédanib débuté

2025

Maladie stabilisée mais non guérie · Question : peut-on faire mieux ?

En résumé

→ Forme cutanée diffuse (dcSSc)

→ Anti-topoisomérase I (Scl70) +

→ PID modérée (25 % au scanner)

→ CVF à 72 %, DLCO à 65 %

→ Traitée par MMF + Nintédanib

→ Stabilisée mais pas guérie

→ Désir de retourner au travail

Comment la recherche peut-elle aider Mme A. à aller mieux ?



Traiter très tôt

La fenêtre d'opportunité · Protocole PSSIT

Traiter très tôt : Pourquoi est-ce si important ?

La sclérodermie s'installe progressivement, souvent pendant des mois ou des années avant que les dommages ne soient visibles. Cette phase précoce est une chance : les traitements agissent mieux quand la fibrose n'est pas encore établie.

Le programme VEDOSS

Lancé par EUSTAR, VEDOSS suit des patients avec :

- Phénomène de Raynaud
- Anticorps spécifiques
- Doigts gonflés (« puffy fingers »)
- Capillaroscopie anormale

Résultat : 55 % des patients VEDOSS progresseront vers la sclérodermie dans les 5 ans

La fenêtre d'opportunité

Dans les 2-3 premières années, le système immunitaire est encore « reprogrammable ». Les lésions des vaisseaux et de la peau sont partiellement réversibles.

Après 5 ans : la fibrose se consolide et devient beaucoup plus difficile à traiter.

Ce que les données disent

Atteintes infracliniques (non visibles) dès la phase VEDOSS :

- Poumons : perte de volumes détectable au scanner
- Cœur : microvasculopathie
- Intestin : inflammation
- Peau : fibrose débutante

→ Agir tôt = préserver les organes

Traiter très tôt : le protocole PSSIT

Qu'est-ce que PSSIT ?

PSSIT est un essai clinique coordonné par le CHU de Bordeaux qui teste si un traitement très précoce, avant même l'apparition des dommages, peut modifier durablement l'évolution de la sclérodémie.

Le clopidogrel

Qui peut participer ?

- Adultes avec Raynaud
- Anticorps spécifiques SSc positifs
- Pas encore de sclérose cutanée évidente

Comment ça marche ?

Randomisation (tirage au sort) :

- Groupe A : traitement immunomodulateur ciblé
- Groupe B : placebo (surveillance standard)

Suivi régulier sur 2 ans

L'objectif

- ✓ Empêcher la progression vers une sclérodémie établie
- ✓ Préserver la fonction des organes (poumons, peau, vaisseaux)
- ✓ Améliorer la qualité de vie à long terme
- ✓ Offrir une chance de traiter avant que les dommages soient irréversibles

Bordeaux est le centre coordonnateur de cet essai

PSSIT: Qui peut participer à l'étude?

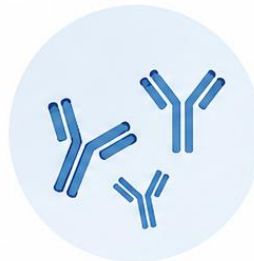
Peut participer à l'étude PSSIT

Sujets à risque de sclérodermie, avec phénomène de Raynaud et anticorps spécifique, sans signe de sclérodermie systémique avéré, quel que soit le statut de la capillaroscopie.



Phénomène de Raynaud

+



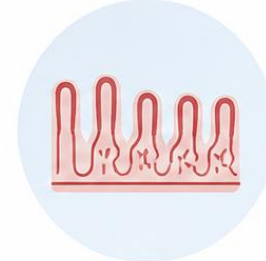
Anticorps spécifique(s)

+



Pas de signe de sclérodermie systémique avéré

+



Quel que soit le statut de la capillaroscopie



Ne peut pas participer à l'étude
Sclérodermie systémique avérée



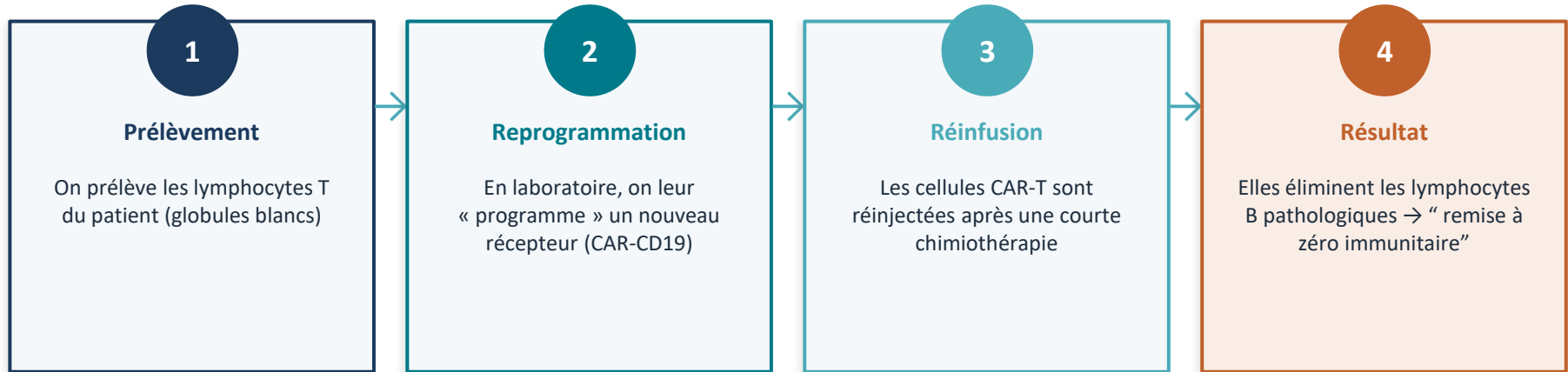
2

Traiter en profondeur

Réinitialiser le système immunitaire · CAR-T cells

Traiter en profondeur : Les CAR-T cells

Quand les traitements habituels ne suffisent pas dans les formes sévères, une approche radicalement nouvelle existe : reprogrammer les propres défenses immunitaires du patient pour éliminer les cellules qui orchestrent la maladie.



Premiers résultats (Lancet Rheumatol, 2025, 6 patients SSc) :

100 % d'amélioration significative à 6 mois · Peau moins dure (mRSS -31 %) · Poumons : gain de +195 mL de capacité respiratoire
Protocoles de phase 2 en cours : Bordeaux est l'un des centres investigateurs, avec 2 patientes SSc traitées pour le moment

3

Viser de nouvelles cibles

Efgartigimod · Anifrolumab

Viser de nouvelles cibles : Efgartigimod

Les auto-anticorps (comme l'anti-Scl70) jouent un rôle central dans la sclérodermie. L'efgartigimod agit différemment de tous les traitements existants : il accélère l'élimination de ces anticorps pathologiques.

Comment ça marche ?

Normalement, les anticorps sont « recyclés » grâce à un récepteur FcRn. L'efgartigimod bloque ce recyclage.

Avec ce blocage du recyclage :

→ Les anticorps pathologiques (anti-Scl70, anti-RNA pol III...) sont éliminés plus vite.

→ Moins d'anticorps → moins d'inflammation et de fibrose.

Mode d'administration

Perfusion intraveineuse hebdomadaire

OU injection sous-cutanée (forme SC)

Déjà approuvé dans une autre maladie (myasthénie)

→ Profil de sécurité déjà bien connu

Pourquoi c'est prometteur pour la sclérodermie ?

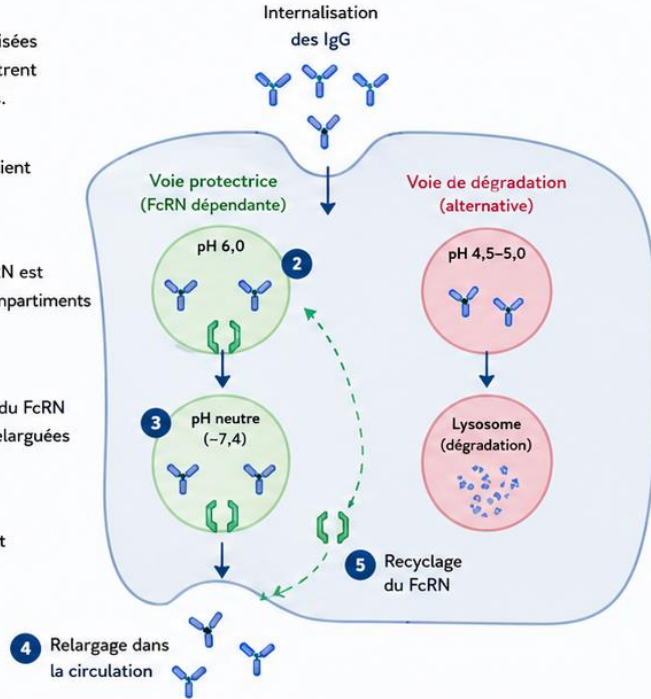
- ◆ La sclérodermie est l'une des maladies auto-immunes où les anticorps sont les plus directement liés au type de maladie et à son évolution
- ◆ Les auto-anticorps (anti-Scl70, anti-centromère, anti-RNA pol III) sont présents chez >95 % des patients
- ◆ Réduire ces anticorps pourrait ralentir la fibrose et la vasculopathie
- ◆ Essai clinique de phase 3 en cours spécifiquement dans la SSc
- ◆ Abord oral en cours de développement (encore plus simple)

Lien avec Mme A. : son anti-Scl70 pourrait être une cible directe

1. FONCTIONNEMENT NORMAL DU FcRN

Le récepteur néonatal du Fc (FcRN) protège les IgG de la dégradation et prolonge leur demi-vie dans la circulation

- 1 Les IgG sont internalisées par les cellules et entrent dans des endosomes.
- 2 À pH 6,0, les IgG se lient au FcRN.
- 3 Le complexe IgG-FcRN est acheminé vers des compartiments à pH neutre.
- 4 Les IgG se détachent du FcRN à pH neutre et sont relarguées dans la circulation.
- 5 Le FcRN est recyclé et peut être réutilisé.



IgG FcRN Lysosome

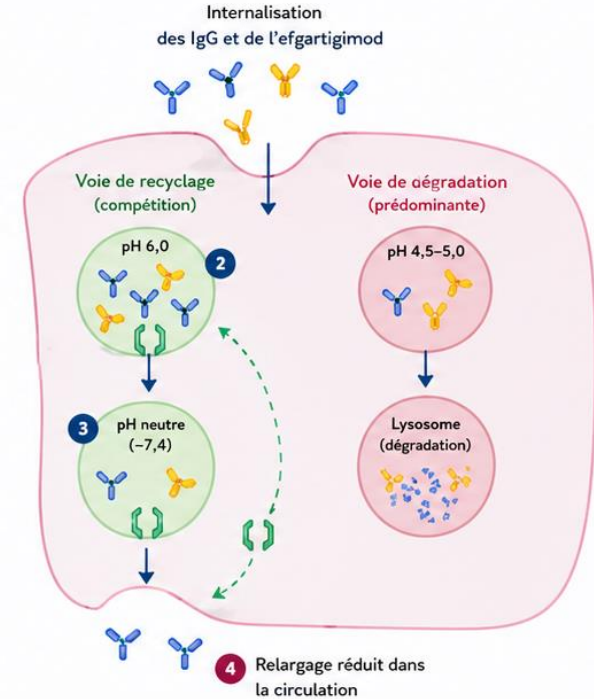


Résultat : Les IgG liées au FcRN sont protégées de la dégradation et recyclées, assurant leur fonction protectrice dans l'organisme.

2. BLOCAGE DU FcRN PAR L'EFGARTIGIMOD

L'efgartigimod entre en compétition avec les IgG pour le FcRN, entraînant la dégradation accrue des IgG et leur diminution dans le sang

- 1 L'efgartigimod entre en compétition avec les IgG pour se lier au FcRN.
- 2 Moins d'IgG se lient au FcRN et sont acheminées vers des compartiments à pH neutre.
- 3 Les IgG non liées au FcRN sont dirigées vers des compartiments à pH acide et dégradées.
- 4 Moins d'IgG sont relarguées dans la circulation, ce qui réduit leur taux sanguin.



IgG FcRN Lysosome Efgartigimod



Résultat : Moins d'IgG sont recyclées car l'efgartigimod occupe le FcRN. Les IgG non liées sont dégradées, ce qui entraîne une baisse des IgG circulantes.

Viser de nouvelles cibles : Anifrolumab

Les interférons de type I sont des protéines d'alarme produites en excès dans la sclérodémie. Ils activent le système immunitaire et contribuent à la fibrose. L'anifrolumab les bloque à la racine.

Qu'est-ce que l'interféron de type I ?

C'est une protéine normalement produite pour combattre les virus.

Dans la sclérodémie (et le lupus), elle est produite en excès et « s'emballe » : elle attaque les propres tissus, stimule les cellules immunitaires, favorise la fibrose pulmonaire et cutanée.

On dit que les patients ont une « signature interféron » élevée.

Comment agit l'anifrolumab ?

Il se fixe sur le récepteur de l'interféron de type I et le bloque.

- Moins d'activation immunitaire
- Moins de fibrose
- Moins d'inflammation pulmonaire

Déjà approuvé dans le lupus (TULIP 1 & 2) : profil de sécurité établi.

Essai phase 2/3 spécifique SSc en cours.

Qui pourrait en bénéficier ?

Les patients avec :

- Anti-RNA polymérase III positif
- Forme diffuse avec inflammation élevée
- « Signature interféron » élevée dans le sang

→ Médecine de précision : identifier les bons patients grâce à un test sanguin avant de traiter.

Bordeaux participe à l'évaluation.

Ces deux médicaments illustrent un tournant : passer du traitement « organe par organe » à une cible commune : le système immunitaire lui-même

4

Cibler le tissu

Cellules souches adipocytaires : reprogrammer les cellules immunitaires

Cibler le tissu – par exemple les cellules souches adipocytaires

MSC-adipeuses · Essais cliniques
en cours

Au-delà du système immunitaire, la sclérodermie durcit directement les tissus (peau, poumons).
Une nouvelle piste : utiliser les propres cellules du patient pour réparer ces tissus de l'intérieur.



Prélèvement

On retire une petite quantité de tissu adipeux (graisse) par liposuction légère, souvent au niveau du ventre.



Extraction des cellules souches

En bloc, on concentre les cellules contenues dans cette graisse.



Injection locale

Ces cellules sont réinjectées directement dans les zones atteintes : doigts, peau des mains, pourtour de la bouche.



Régénération tissulaire

Les MSC libèrent des facteurs anti-fibrotiques et pro-régénératifs qui pourraient réparer les tissus et améliorer la vascularisation.

Bénéfices attendus :

Amélioration de la souplesse de la peau · Cicatrisation des ulcères ·
Moins de douleurs · Meilleure microvascularisation des doigts

Avantage majeur :

Traitement autologue (les propres cellules du patient) → pas de rejet,
pas d'immunosuppression nécessaire. Approche locale + systémique.

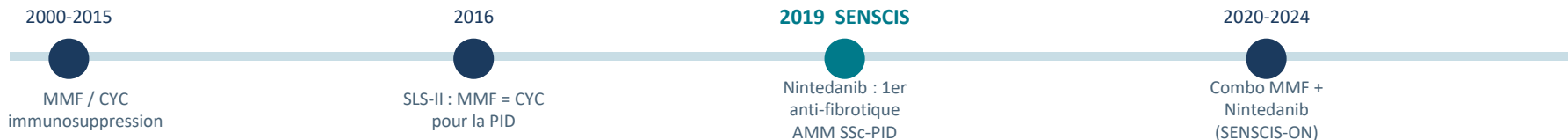
5

Les atteintes difficiles

Fibrose pulmonaire - cibler au-delà du système immunitaire

Fibrose pulmonaire - Le virage anti-fibrotique : SENSIS

Pendant des décennies, la fibrose pulmonaire de la sclérodémie était traitée uniquement avec des immunosuppresseurs (MMF, cyclophosphamide) : on agissait sur l'immunité, mais pas directement sur la fibrose. En 2019, SENSIS a changé la donne.



Resultat cle SENSIS (n = 576, 52 semaines)

-41 mL/an

de declin de CVF évité vs placebo (p = 0,04)

Placebo : -93 mL/an de CVF

Nintedanib : -52 mL/an de CVF

Reduction : 44 % du declin (= effet similaire dans la FPI)

AMM : EMA & FDA obtenues 2020 pour SSc-PID

Mais... ce n'est pas suffisant

- Stabilisation, pas amélioration : la CVF ne remonte pas, elle décline juste moins vite
- ! Diarrhée chez 75,7 % des patients (vs 31,6 % placebo) : souvent modérée mais parfois très gênante
- x 16 % d'arrêts de traitement pour effets indésirables vs 8,7 % placebo
- x Aucun effet sur la peau (mRSS) ni sur la qualité de vie (SGRQ = non significatif)
- ? Pas d'effet prouvé sur la survie à long terme

Le nintedanib a ouvert une ère nouvelle, mais l'objectif reste de faire mieux : stabiliser davantage et améliorer la tolérance

Fibrose pulmonaire: Faire mieux : Nerandomilast

Peut-on aller plus loin que le nintédanib, mieux freiner la fibrose et avec moins d'effets secondaires ? C'est la question que posent les essais CONQUEST et SARD-ILD avec le nerandomilast, une nouvelle molécule à double action.

Nerandomilast (BI 1015550) — comment ca marche ?

Inhibiteur préférentiel de la PDE4B (phosphodiesterase 4B)

- ✓ Cible les macrophages, lymphocytes T et B, cellules endothéliales et épithéliales
- ✓ Double action : anti-inflammatoire ET anti-fibrotique direct
- ✓ Prise orale (comprimé), plus simple que certaines perfusions
- ✓ Déjà prouvé en phase 2 dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)
- ✓ Phase 3 en cours dans FPI et fibrose pulmonaire progressive

Essai CONQUEST - design innovant

Type : Essai « plateforme » : 1er en rhumatologie ! Plusieurs molécules testées simultanément

Phase : 2b, Double aveugle, randomisé, contrôlé placebo

Patients : SSc active précoce avec PID (ILD sur scanner), CVF > 45 %

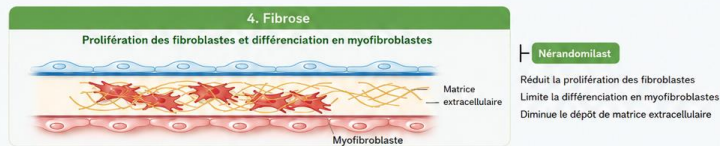
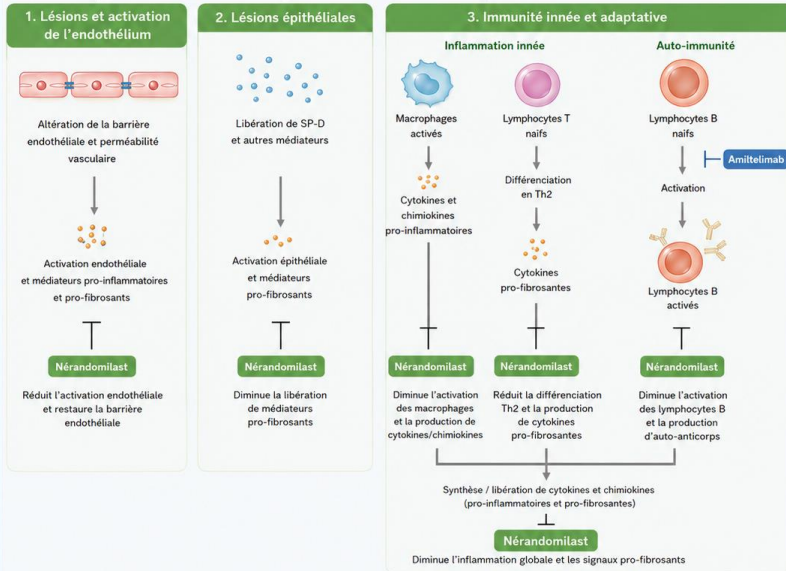
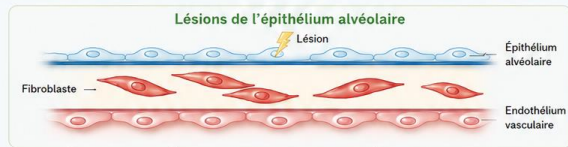
Molécules : Nerandomilast (oral) + Amltelimab (anti-OX40L, SC) vs placebo

Objectif : Changement de la CVF (mL) à 52 semaines : min. 100 patients/bras

	Nintédanib (SENSCIS)	Nerandomilast
Mecanisme	Inhibiteur tyrosine kinase (PDGFR, VEGFR, FGFR)	Inhibiteur PDE4B (anti-fibrotique + immunomodulateur)
Tolerabilité	Diarrhée 75,7 % · Arrêts 16 %	Profil en cours d'évaluation : espérons mieux
Objectif clinique	Stabilisation CVF (-41 mL/an gagné)	Stopper ou réverser la fibrose ?

La PID de la sclérodermie entre dans une ère nouvelle : de l'immunosuppression seule vers des molécules ciblant directement la fibrose

Nérandomilast : modes d'action dans la fibrose systémique



🛡️ **Effet global : réduction de l'inflammation, de l'auto-immunité et de la fibrose**

■ Nérandomilast : inhibition

■ Ameltemilab : inhibition

SP-D : surfactant protein D
Th2 : lymphocytes T auxiliaires de type 2

L'avenir : les essais en cours dans la sclérodémie

De nombreux essais sont en cours ou en cours de démarrage. Voici une sélection de ceux qui pourraient transformer la prise en charge dans les 3 à 5 prochaines années.

Essai / Médicament	Mécanisme	Phase	Patients cibles	Centres
AUTOGRAPH-SSc (NCT06655896)	CAR-T anti-CD19 vs rituximab	Phase 2	SSc diffuse sévère réfractaire	International
PSSIT (NCT05098704)	Traitement immunomodulateur précoce	Phase 2	VEDOSS / SSc très précoce	National - Bordeaux (coordonnateur)
Efgartigimod (anti-FcRn)	Déplétion des IgG pathologiques	Phase 3	SSc avec auto-Ac	International
Anifrolumab (anti-IFN-I)	Blocage interféron de type I	Phase 2/3	SSc avec signature IFN élevée	International
Nerandomilast	Inhibiteur de PDE4 (anti-fibrotique)	Phase 3	SSc-PID progressive	International
Ianalumab (anti-BAFF-R)	Déplétion des lymphocytes B	Phase 2	SSc forme diffuse	International
Lébrigizumab (anti-IL-13)	Blocage voie IL-4/IL-13 fibrosante	Phase 2	SSc-PID fibrosante	International
MSC adipocytaires (local)	Cellules souches anti-fibrotiques	Phase 1/2	Ulcères & fibrose cutanée	Multi-centres

→ Parler à votre médecin si vous souhaitez savoir si vous êtes éligible à l'un de ces essais

Au-delà des médicaments, tout aussi important

Les traitements médicamenteux ne sont qu'une partie de la prise en charge. La rééducation, l'éducation thérapeutique et la coordination des soins font la différence au quotidien.

Journée de la main sclérodermique - Bordeaux

Une journée dédiée organisée au CHU de Bordeaux :

- Évaluation multidisciplinaire de la main en une journée
- Bilan kinésithérapie, ergothérapie, rhumatologie
- Remise d'une « valisette » d'auto-soins
- Questionnaires de suivi patient
- Retour personnalisé de l'équipe

Objectif : préserver la fonction de la main et l'autonomie



La RCP sclérodermique à Bordeaux

Réunion de Concertation Pluridisciplinaire hebdomadaire :
Rhumatologie · Pneumologie · Cardiologie ·
Dermatologie · Médecine interne · Gastro-
entérologie · Immunologie · Médecine vasculaire

- Chaque cas complexe est discuté en équipe
- Décision partagée, approche globale
- Lien avec FAI²R (filière nationale) et EUSTAR (Europe)



Mesures non médicamenteuses essentielles

- Kinésithérapie des mains : exercices réguliers, balnéothérapie
- Ergothérapie : adaptation du domicile et du poste de travail
- Protection contre le froid : gants, chauffage
- Soins de bouche (ouverture buccale, hygiène dentaire)
- Soutien psychologique et associations de patients
- Activité physique adaptée : bénéfices prouvés sur la fatigue et la qualité de vie

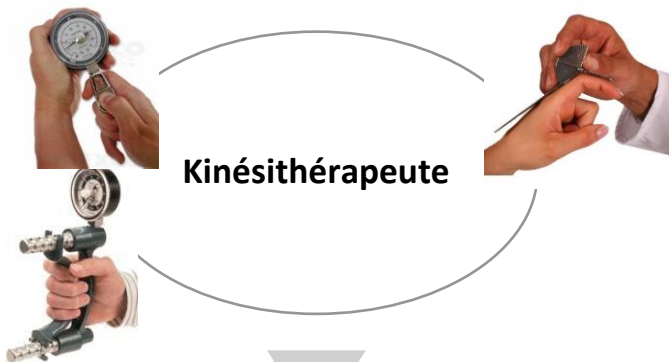
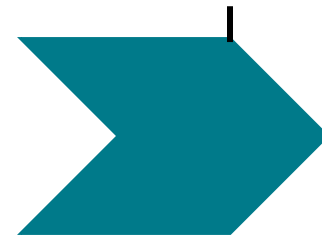


En pratique: la journée de la main SSc

- Retour et analyse du questionnaire par l'équipe
- Résumé médical (rhumatologue)



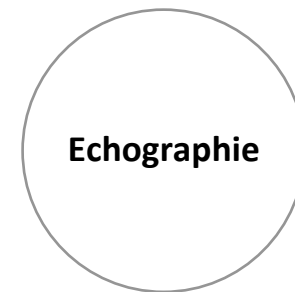
Remise de la pochette



Kinésithérapeute



Infirmière plaie et cicatrisation



Echographie



Ergothérapeute



Rééducateur fonctionnel



Ce qu'il faut retenir



Traiter tôt pourrait changer l'évolution de la maladie → la phase précoce est une chance à saisir



Des traitements radicalement nouveaux (CAR-T, efgartigimod, anifrolumab) arrivent pour les formes sévères



La médecine de précision : bientôt, on choisira le traitement selon le profil d'anticorps ou d'autres marqueurs



Le tissu aussi peut être ciblé : cellules souches, traitements locaux, reprogrammation



Les soins non médicamenteux et la coordination multidisciplinaire sont tout aussi essentiels



Bordeaux est au cœur de cette recherche → parlez à votre équipe de votre éligibilité aux protocoles

A Bordeaux : une équipe pluridisciplinaire au service des patients



Médecin spécialiste de la SSc



Chef du service de rhumatologie



Jeune padawan (en formation)



Fellow canadien



Chercheuse



Cheffe de l'autoimmunité



Médecin éducation thérapeutique



Attachée de recherche clinique



Chef de projet

ÉQUIPE SOIGNANTE ET ADMINISTRATIVE



Infirmières

Aides-soignantes

Secrétaires



Recherche et innovation



Soins de qualité



Éducation et accompagnement



AU CŒUR DE NOTRE ENGAGEMENT :
LES PATIENTS



Collaboration



Excellence



Bienveillance

ÉTUDIANTS EN RECHERCHE ET EN FORMATION



COLLÈGUES DES AUTRES DISCIPLINES



DERMATOLOGIE



PNEUMOLOGIE



CARDIOLOGIE



GASTROENTÉROLOGIE



MÉDECINE INTERNE



HÉMATOLOGIE



MÉDECINE VASCULAIRE



Travail en réseau
avec nos collègues
des autres disciplines



ENSEMBLE, NOUS FAISONS AVANCER LA RECHERCHE ET AMÉLIORONS LA VIE DES PATIENTS

Merci pour votre
écoute,
à vos questions !



CENTRE
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
BORDEAUX

