UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

CMR CENTRE MALADIES RARES
VASCULARITES | SCLÉRODERMIES
GOUGEROT-SJÖGREN | LUPUS

HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS CENTRE
Cochin • Port-Royal • Tarnier • Broca
La Collégiale • La Rochefoucauld • Hôtel-Dieu

AVANCEES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES AU COURS DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA

Benjamin Terrier

CMR Maladies AutoImmunes et Systémiques Rares

Equipe “Neutrophiles et Vascularites”, INSERM U1016

Hôpital Cochin, Université Paris Descartes

Paris, France

GFEV GROUPE FRANÇAIS D’ÉTUDE DES VASCULARITES

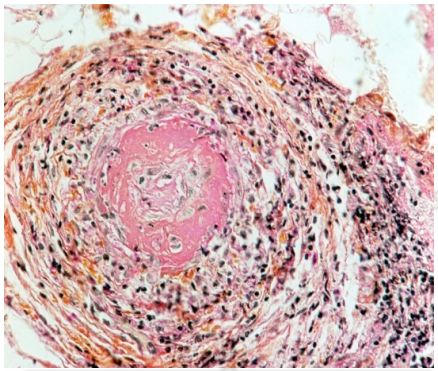
Liens d'intérêt

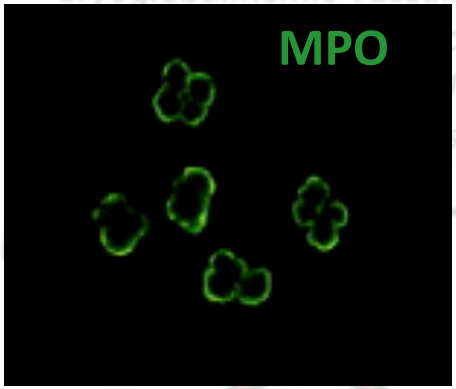
- **Boards : Roche, Chugaï, Vifor, LFB, Grifols, AstraZeneca**
- **Consultations/avis : Roche, Chugaï, LFB, Grifols, GSK, AstraZeneca**
- **Frais de déplacement/congrès : Roche, LFB, Grifols, Octapharma, GSK, Janssen**

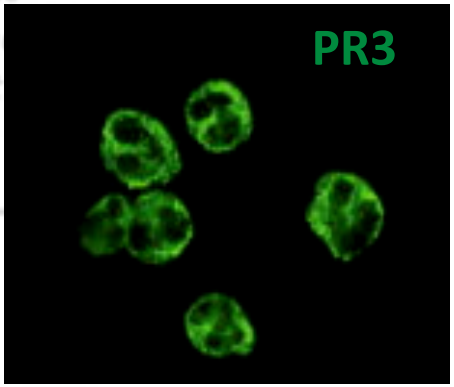
Nomenclature de Chapel Hill 2012

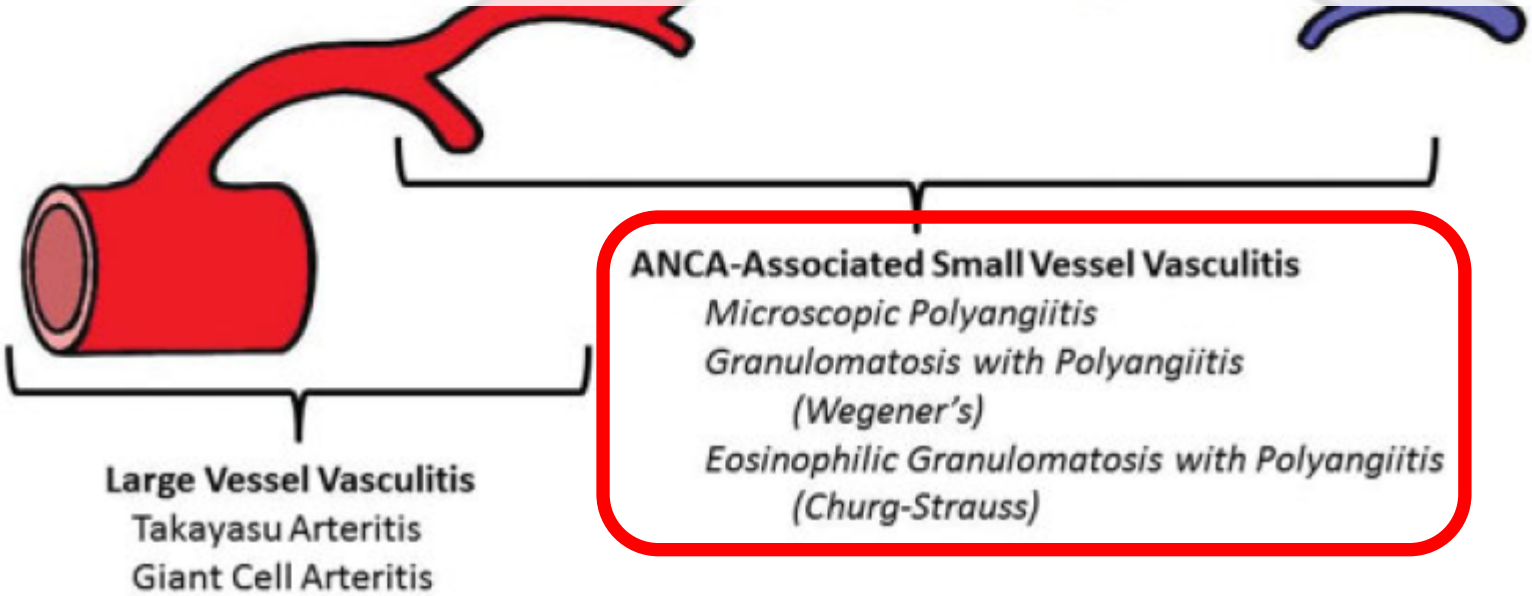
ANCA

Vascularite nécrosante



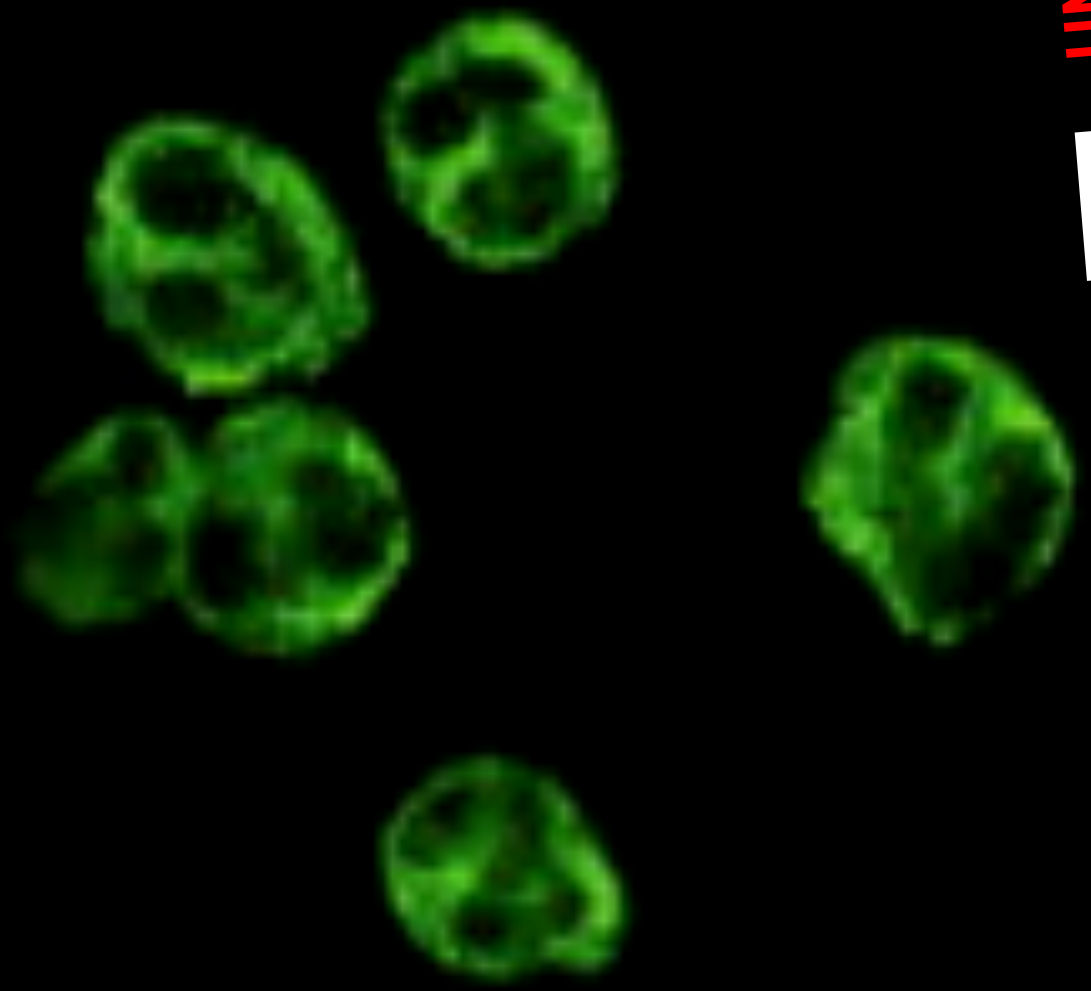






Jennette, Arthritis Rheum, 2013

Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles

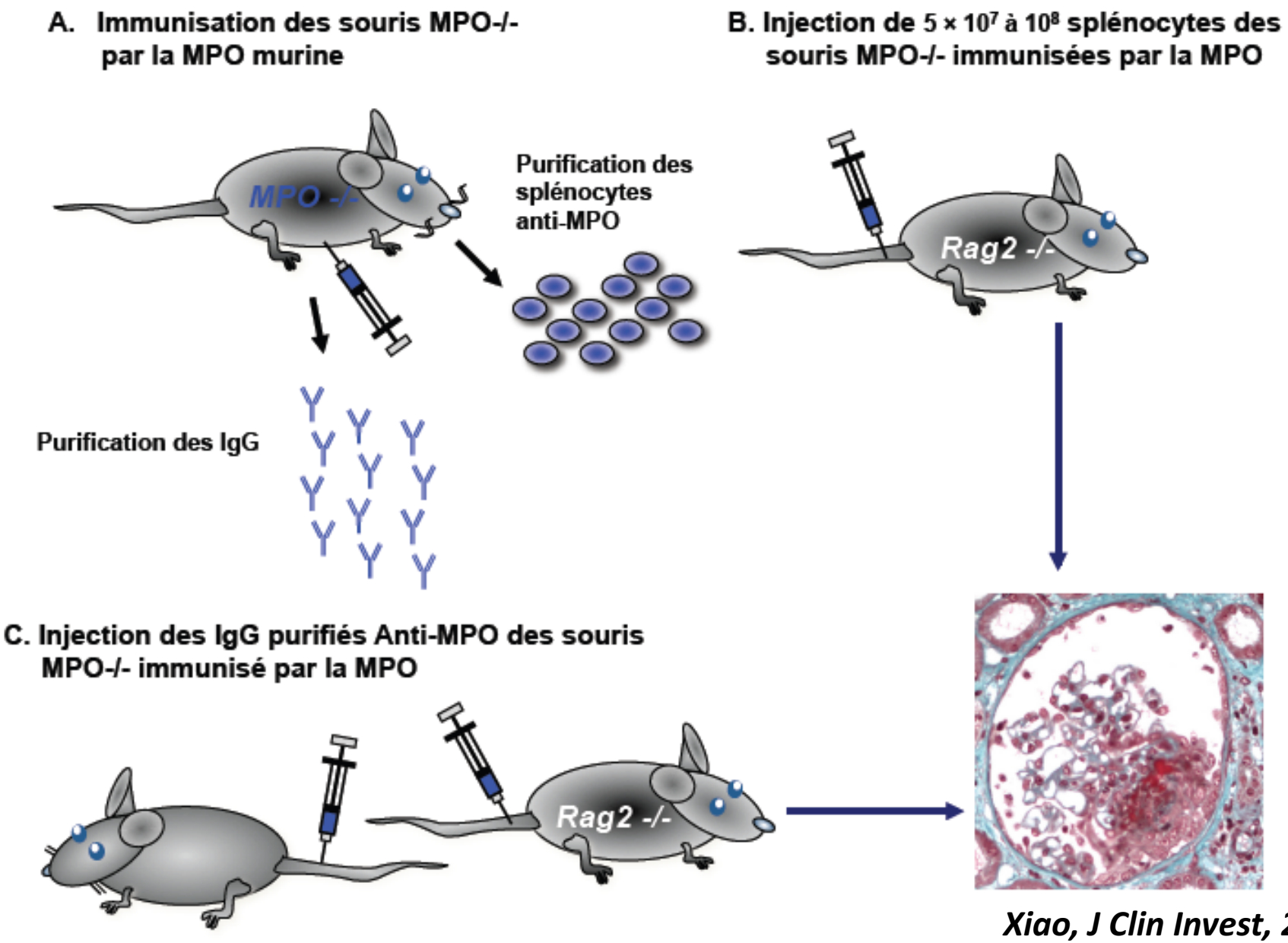


COUPABLE

IDEAL

Davies, Br Med J, 1982
Van der Woode, Lancet, 1985

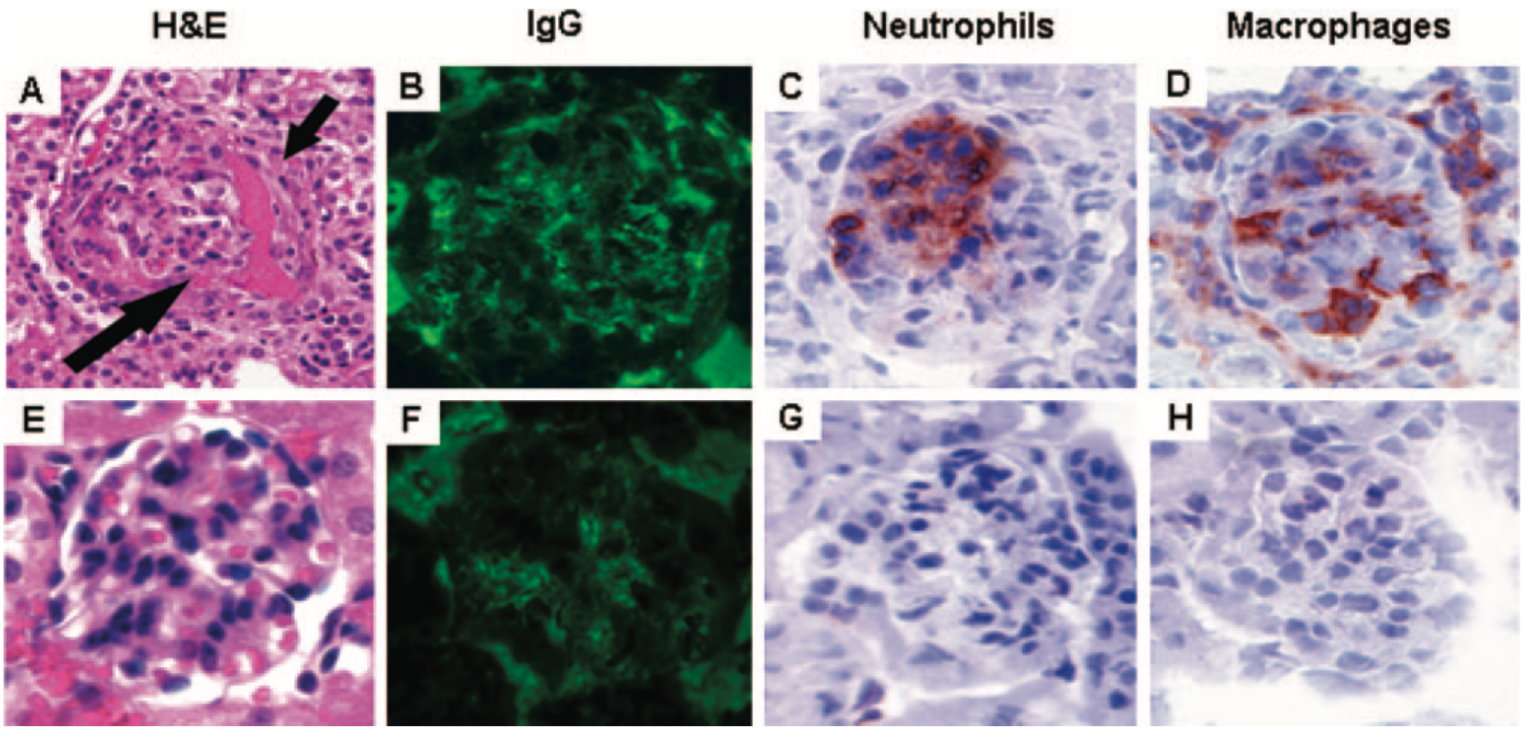
Rôle pathogène des ANCA anti-MPO



Xiao, J Clin Invest, 2002

Rôle de la voie alterne du complément au cours des vascularites avec ANCA-MPO

Modèle murin avec injection IV d'anti-MPO ayant montré le rôle pathogène des ANCA-MPO

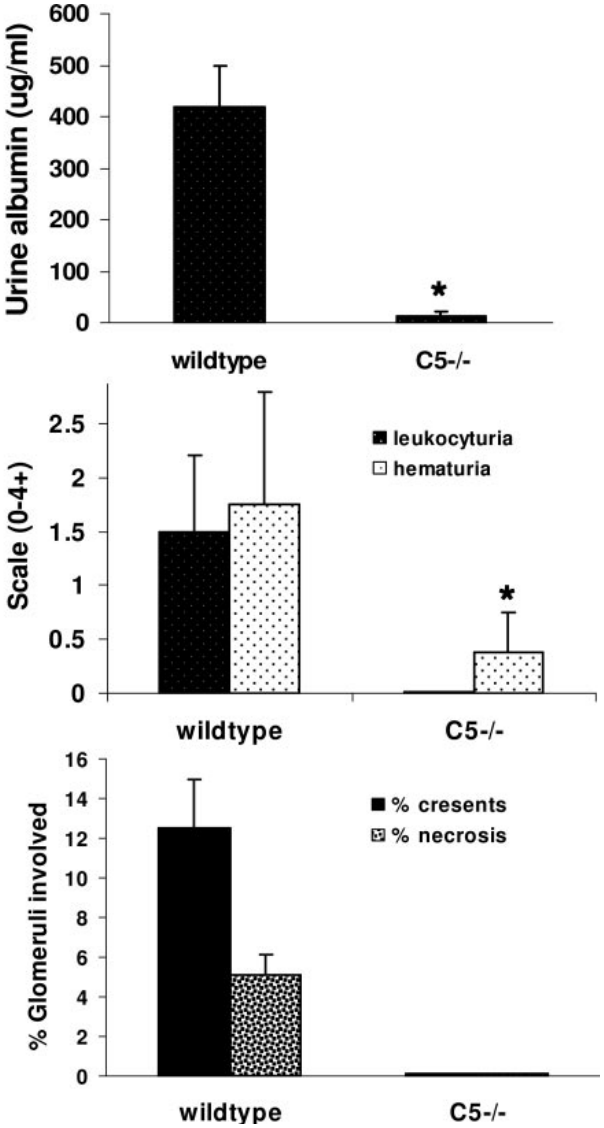


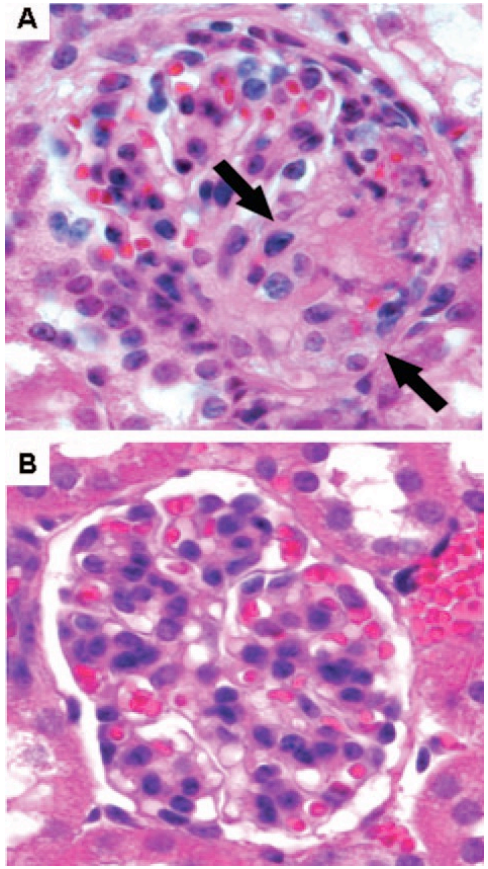
Souris pré-traitées par PBS

Souris pré-traitées par CVF (déplétion du complément)

Xiao, Am J Pathol, 2007

Rôle de la voie alterne du complément au cours des vascularites avec ANCA-MPO





Souris WT (ou C4-/-)

Souris C5-/- (ou FB-/-)

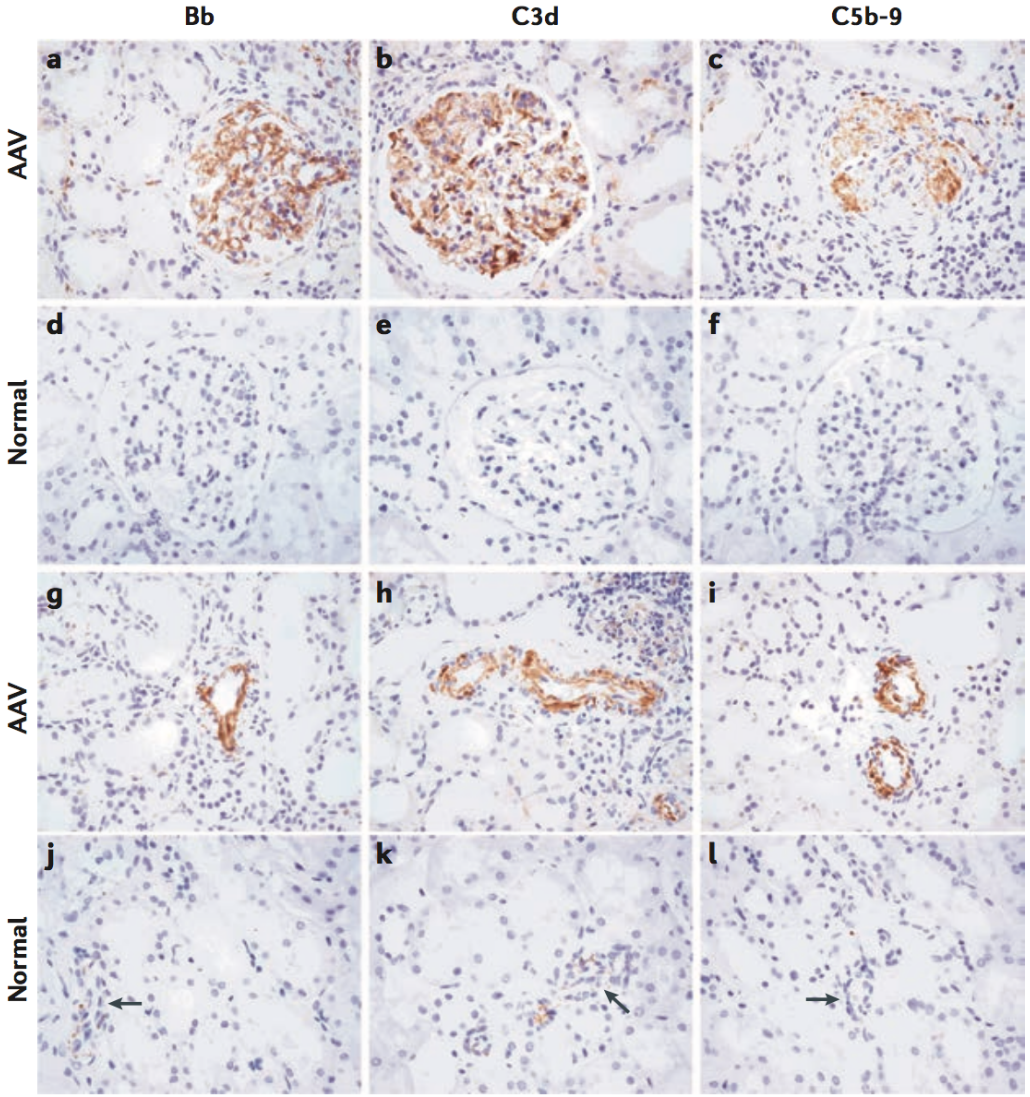
Relargage par les PNN activés par le ANCA de facteurs activateurs du complément

Xiao, Am J Pathol, 2007

Rôle de la voie alterne du complément au cours des vascularites avec ANCA-MPO

- **Expression des produits d'activation du complément dans les lésions glomérulaires des VAA**

- **Expression des produits d'activation du complément dans les lésions vasculaires des VAA**



Gou, Clin JASN, 2013

Pas de rôle pathogène des ANCA anti-PR3

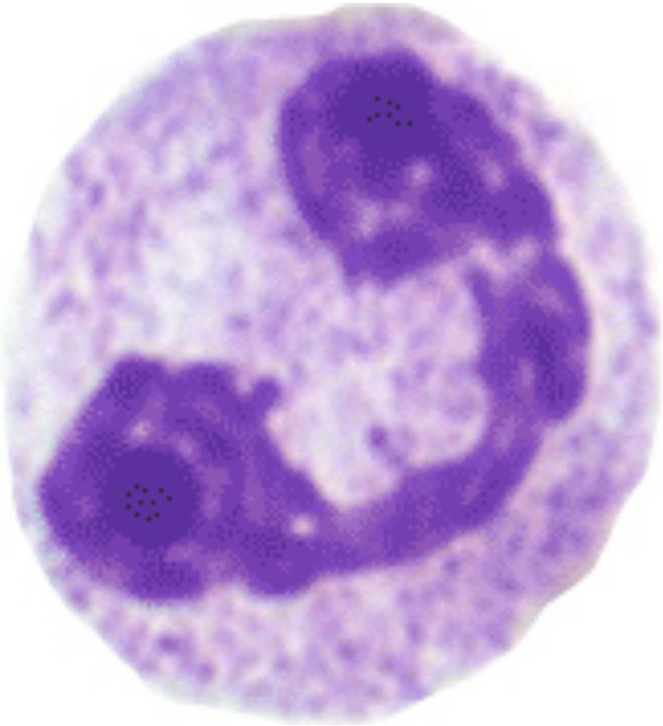
- Pas de modèle murin spontané de glomérulonéphrite ou de vascularite associée à des anticorps anti-PR3

- Modèle de souris humanisées immunodéficientes *NOD-SCID-IL2Rγ-/-* reconstituées avec des cellules souches hématopoïétiques humaines

- Souris développant une glomérulonéphrite et une hémorragie pulmonaire faible à modérée (sans granulome) à la suite du transfert passif d'IgG contenant des ANCA-PR3 de patients atteints de GPA

Salama, Curr Opin Rheumatol, 2012
Little, PLoS One, 2012

Le polynucléaire neutrophile

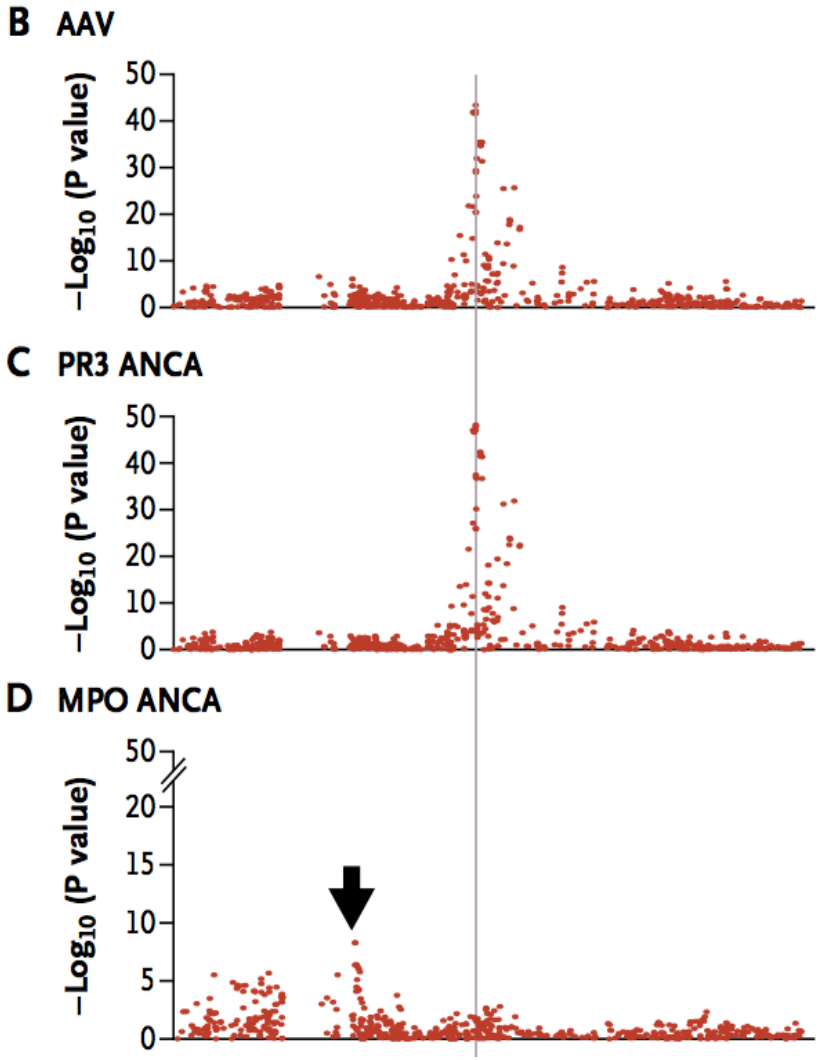


COUPABLE

IDEAL

LA SUITE…

Terrains génétiques distincts selon la spécificité des ANCA



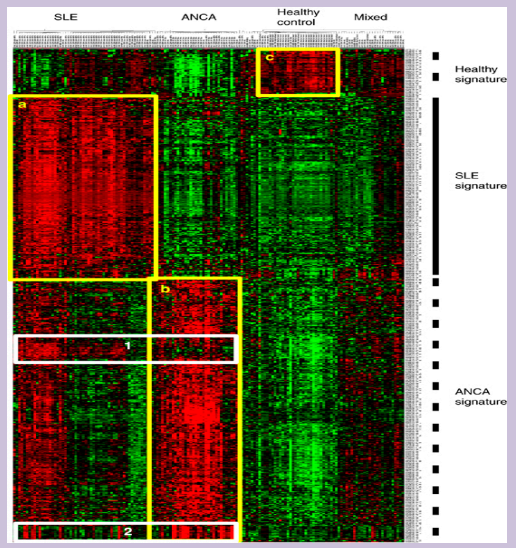
ANCA-PR3 associés à *HLA-DP*, *SERPINA1* (codant pour l'α1- antitrypsine) et à *PRTN3* (codant pour la protéinase 3)

ANCA-MPO associés à *HLA-DQ*

Lyons, N Engl J Med, 2012

Dérégulation des neutrophiles, effecteurs du dommage endothéliale, au cours des VAA

SLE ANCA HC



Profil d'expression génique spécifique des PNN

Expression inappropriée de PR3/MPO par perturbation du contrôle épigénétique

Données *in vitro*

- **PR3 → production IL-8 et MCP-1 par CE → recrutement PNN et monocytes**
- **Internalisation de PR3 dans les CE → apoptose des CE**
- **MPO → oxydants dans CE**
- **ANCA stabilisant adhésion endothéliale des PNN et ↑ transmigration**

Données *in vivo*

- **↑ ICAM-1 et VCAM-1 sur endothélium des patients avec VAA (biopsies)**
- **ANCA stabilisant adhésion endothéliale et ↑ transmigration des PNN**
- **CE circulantes au cours des VAA**

Ciavatta, J Clin Invest, 2010
Alcorta, Kidney Int, 2007
Yang, J Am Soc Nephrol, 2004

Taekema-Roelvink, JASN, 2001
Yang, Am J Pathol, 2001
Radford, Arthritis Rheum, 2001

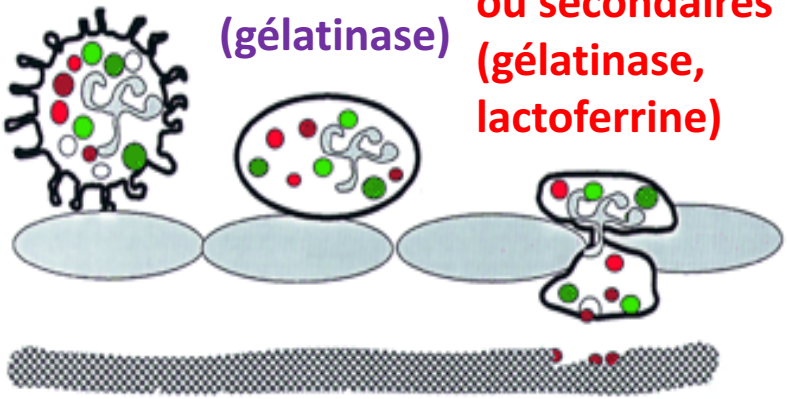
Woywodt, Ann Rheum Dis, 2006
Little, Blood, 2005

La PR3 est une protéase avec des propriétés pro-inflammatoires

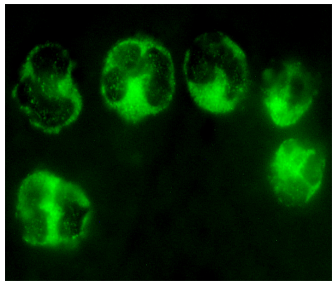
Vésicules sécrétoires

Granules tertiaires (gélatinase)

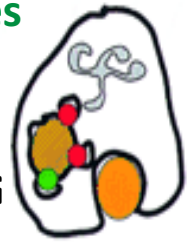
Granules spécifiques ou secondaires (gélatinase, lactoferrine)



Granules azurophiles/primaires



Elastase
Protéinase 3
Cathepsine G
Azurocidine
Myélopéroxydase

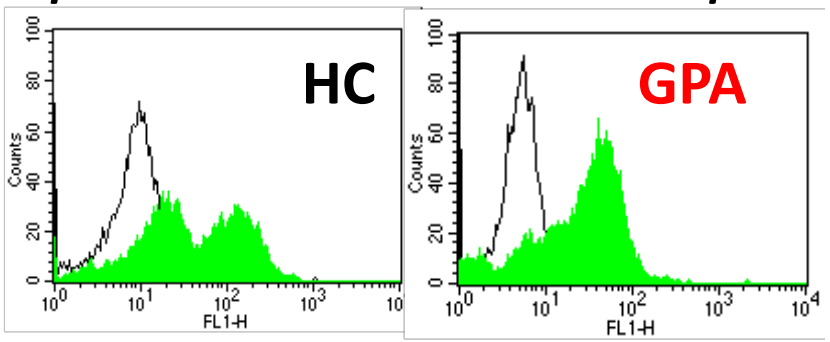


PR3 stockée dans les granules azurophiles mais aussi dans les vésicules de sécrétion et exprimés à la membrane
Witko-Sarsat, Blood, 1999

Impliquée dans la prolifération et la différenciation myéloïde
Bories, Cell, 1989

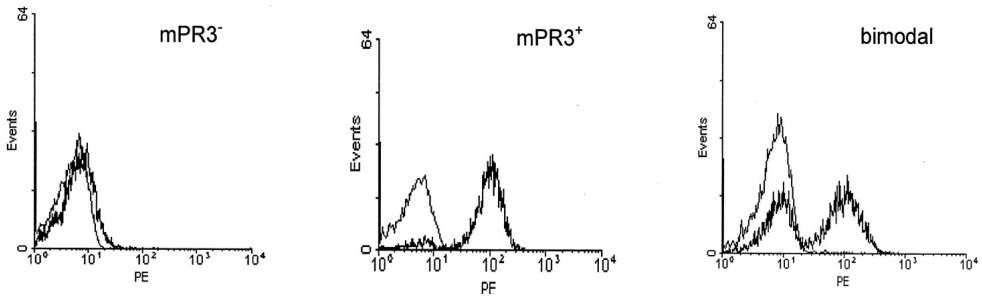
Rôles pro-inflammatoires
Clivage de protéines anti-inflammatoires: annexin-A1, récepteurs (PAR2)
Activation de chimiokines (IL-8) ou cytokines (IL-1β, TNF-α)
Clivage de protéines de la matrice

Expression de PR3 sur les neutrophiles



Expression membranaire de la PR3 au cours de la GPA

- **Existence dans des proportions constantes chez un même individu de PNN exprimant une grande quantité de mPR3 et de PNN l'exprimant peu**



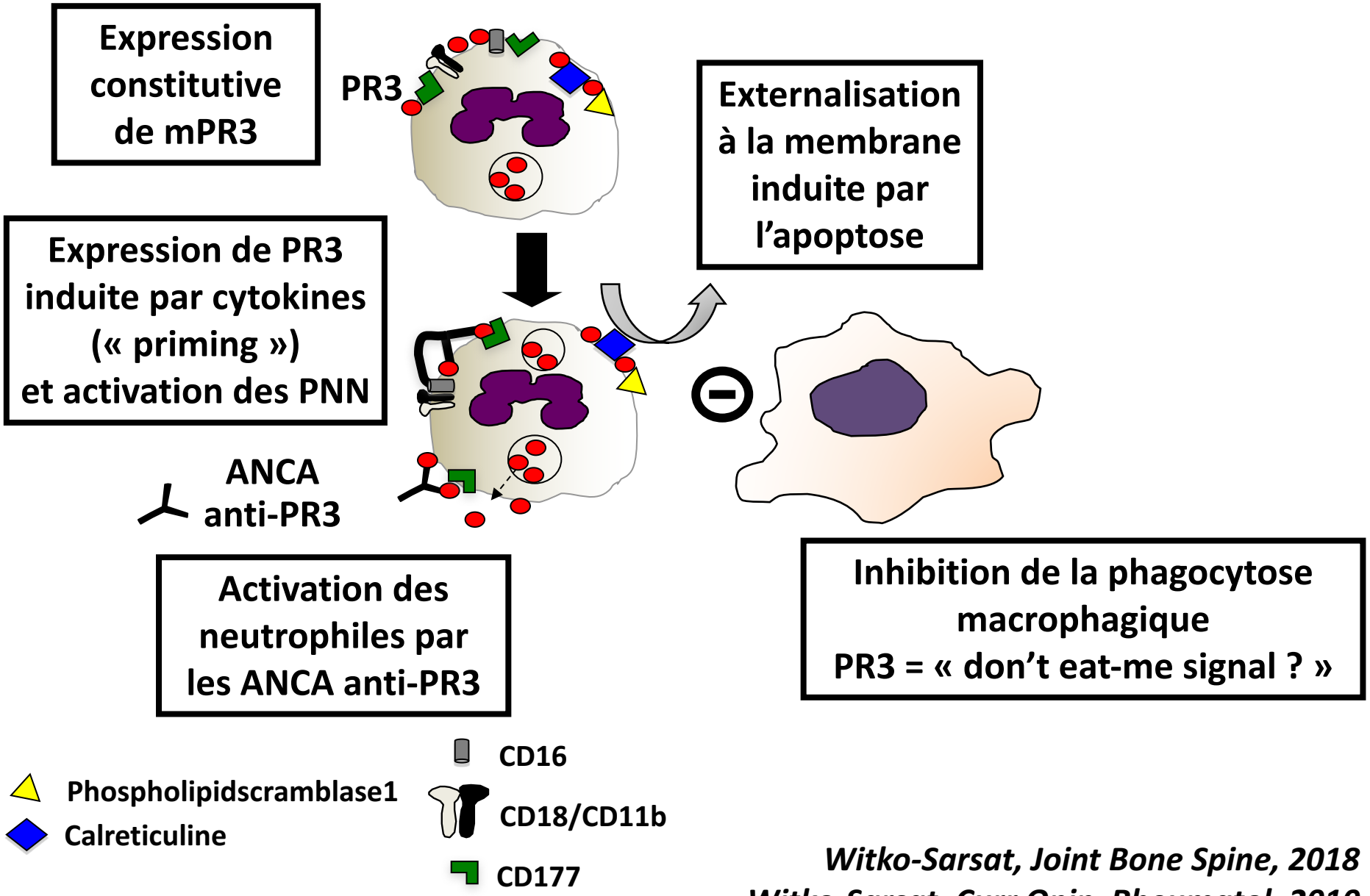
- **Expression accrue de mPR3 à la surface des PNN associée à risque accru de développer une maladie inflammatoire, en particulier la GPA**

- **Expression accrue de mPR3 corrélée à l'activité de la GPA et associée à un risque plus élevé de rechutes**

- **Allèle rare A-564 G du promoteur du gène de la PR3 plus fréquent au cours de la GPA**

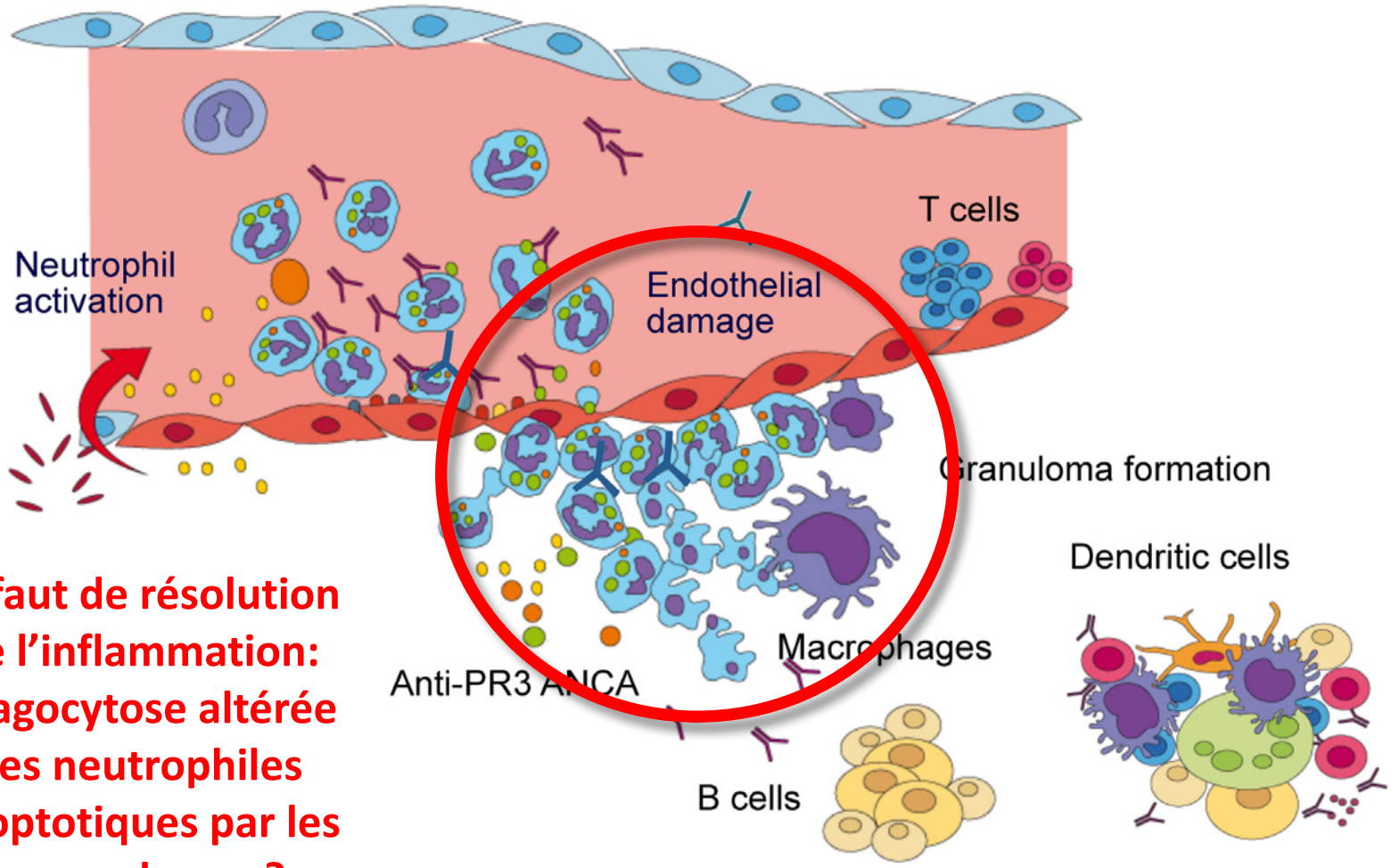
Rarok, JASN, 2002
Gencik, Kideny Int, 2000
Witko-Sarsat, JASN, 1999
Muller Kobold, Br J Rheumatol, 1998

Rôle de la PR3 dans le processus inflammatoire



Witko-Sarsat, Joint Bone Spine, 2018
Witko-Sarsat, Curr Opin Rheumatol, 2010

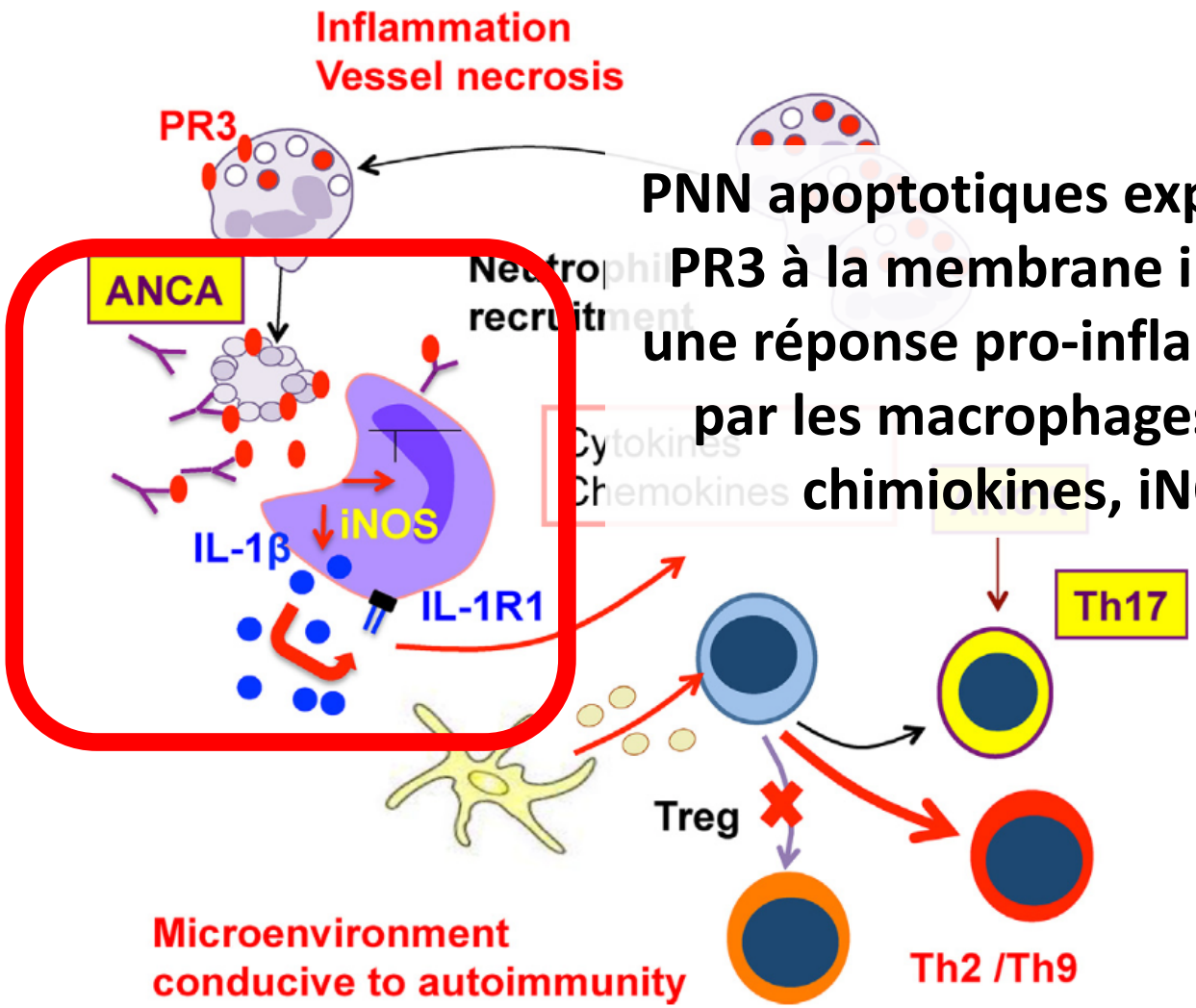
Rôle de la PR3 dans le processus inflammatoire et la dérégulation immunitaire



Défaut de résolution de l'inflammation: Phagocytose altérée des neutrophiles apoptotiques par les macrophages ?

Witko-Sarsat, Joint Bone Spine, 2018
Millet, J Clin Invest, 2015

La PR3 agit comme un signal de danger pour les macrophages

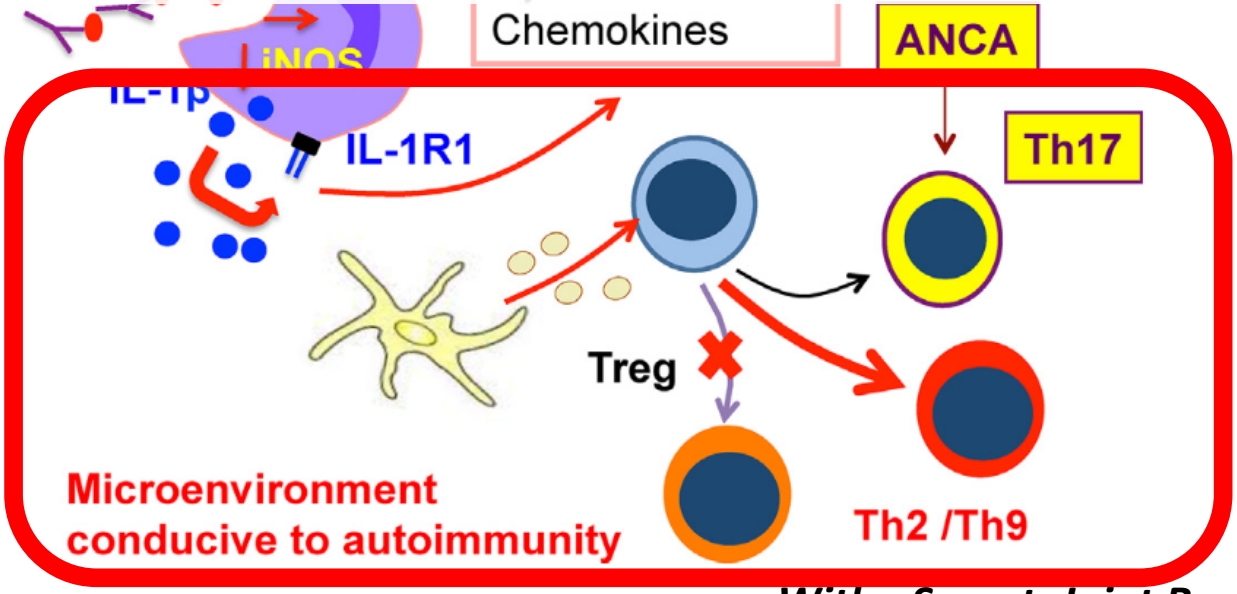


PNN apoptotiques exprimant la PR3 à la membrane induisent une réponse pro-inflammatoire par les macrophages (IL-1β, chimiokines, iNOS)

Witko-Sarsat, Joint Bone Spine, 2018
Millet, J Clin Invest, 2015

La PR3 agit comme un signal de danger pour les macrophages

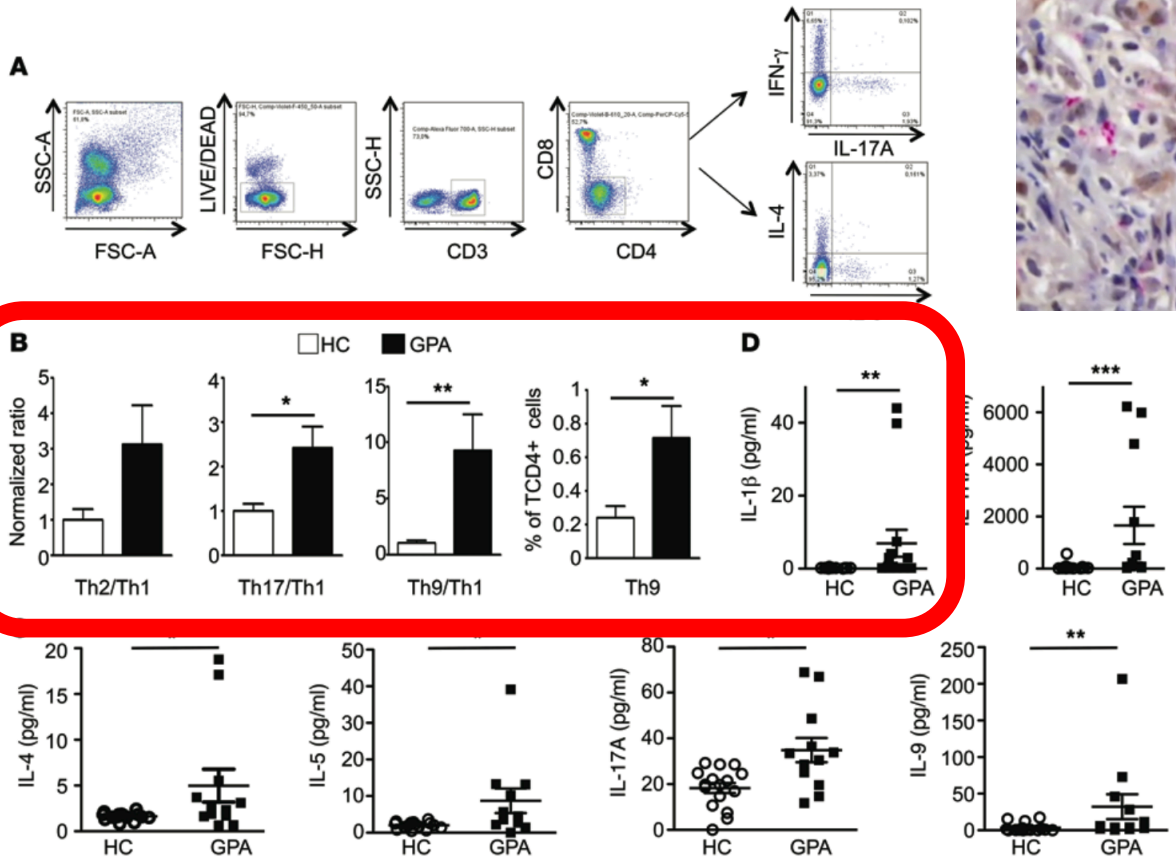
Réponse pro-inflammatoire favorisant la maturation et l'activation des cellules dendritiques, créant un microenvironnement favorable à la persistance de l'inflammation (↓ T régulateurs, ↑ Th2, Th9 et Th17, et G-CSF recrutant les PNN amplifiant la boucle)

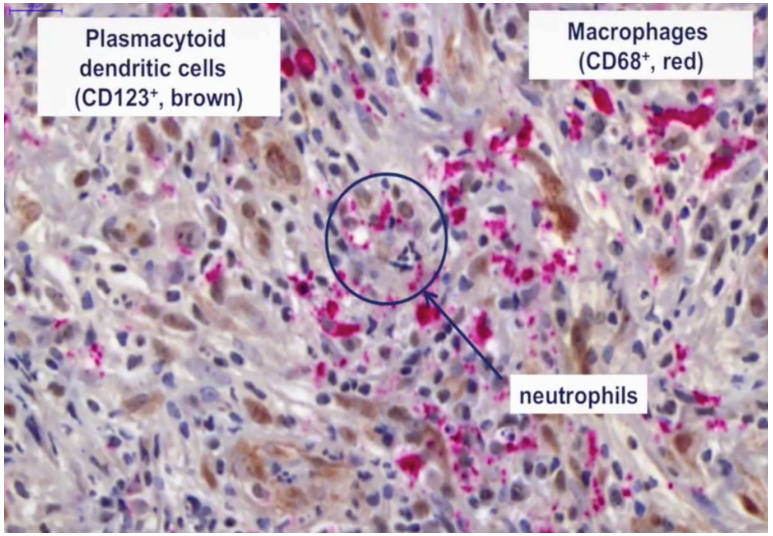


Witko-Sarsat, Joint Bone Spine, 2018
Millet, J Clin Invest, 2015

Perturbations lymphocytaires T observées chez les patients avec GPA et ANCA-PR3

Sang périphérique



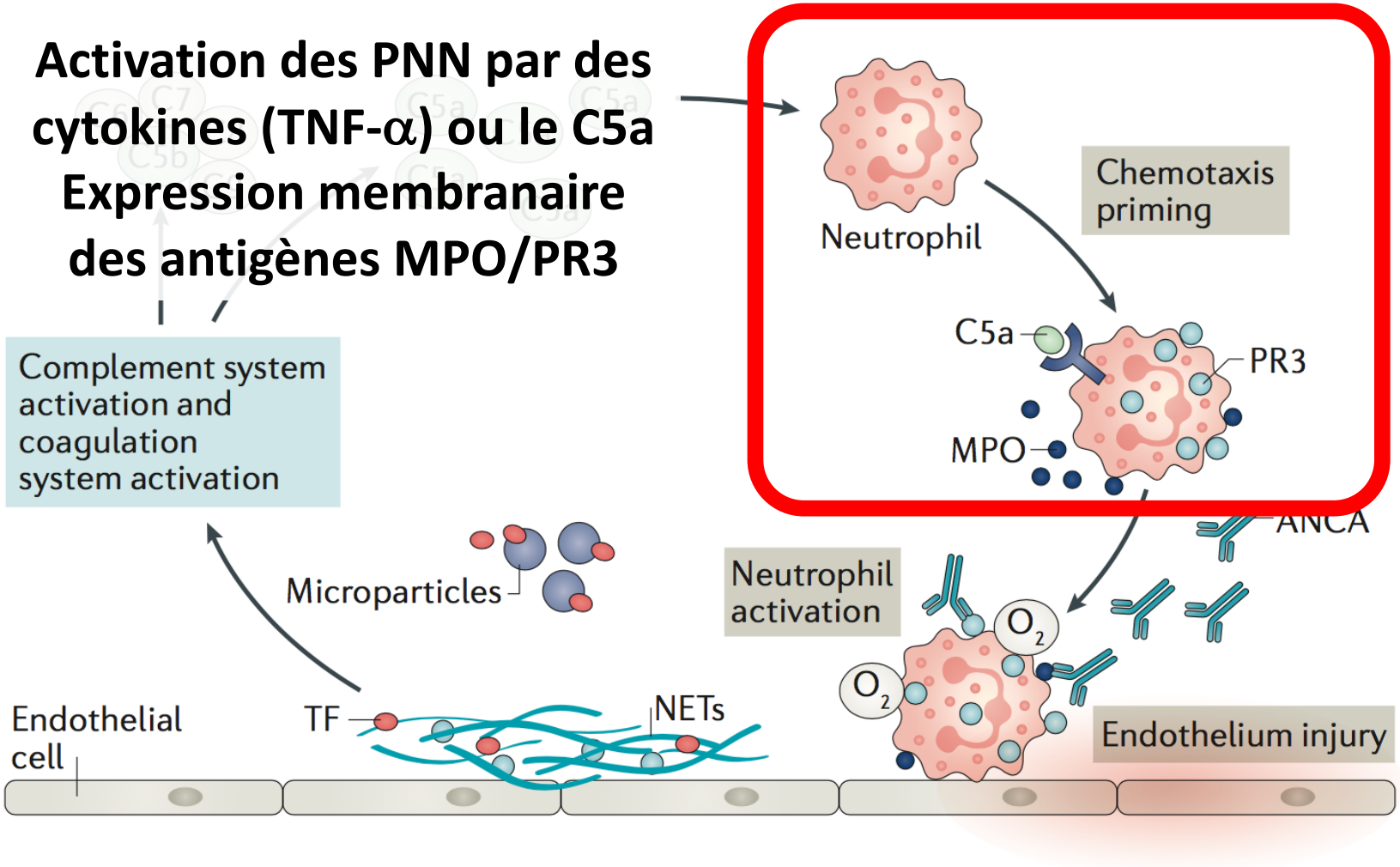


Lésion tissulaire

Millet, J Clin Invest, 2015

Rôles respectifs des ANCA, des PNN et de l'activation du complément

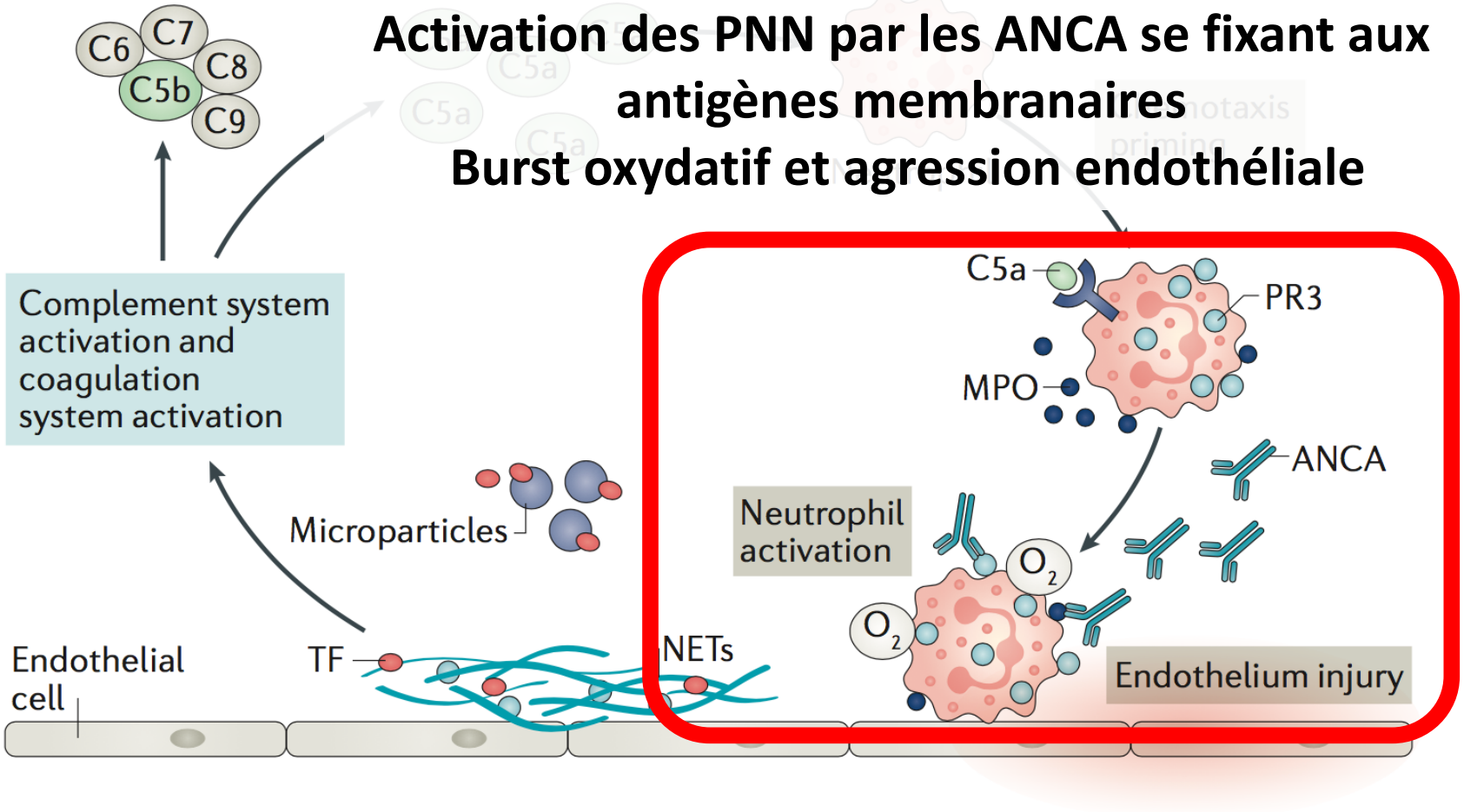
Activation des PNN par des cytokines (TNF-α) ou le C5a
Expression membranaire des antigènes MPO/PR3



Chen, Nat Rev Rheumatol, 2017

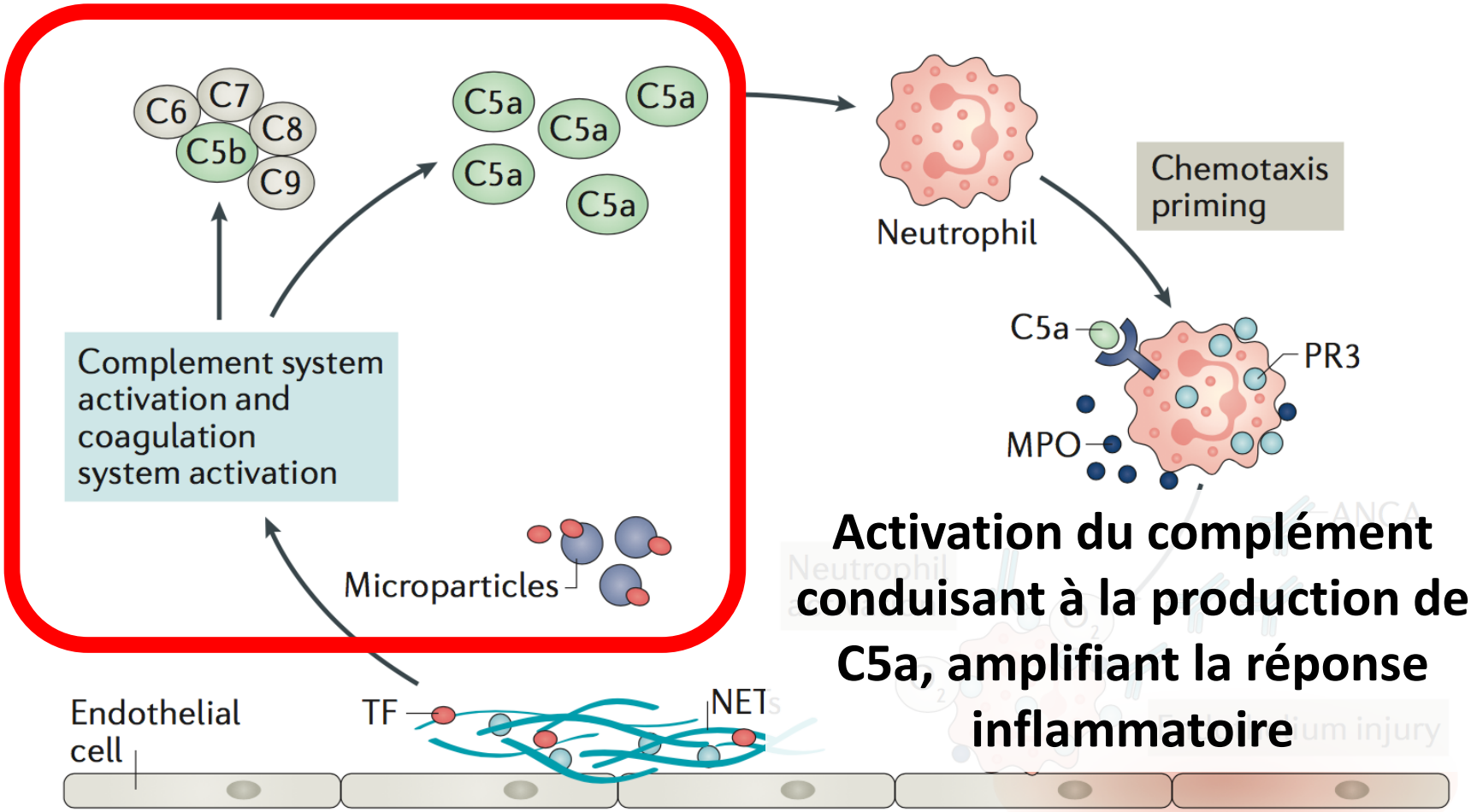
Rôles respectifs des ANCA, des PNN et de l'activation du complément

Rôle pro-inflammatoire de la PR3 membranaire
Activation des PNN par les ANCA se fixant aux antigènes membranaires
Burst oxydatif et agression endothéliale



Chen, Nat Rev Rheumatol, 2017

Rôles respectifs des ANCA, des PNN et de l'activation du complément



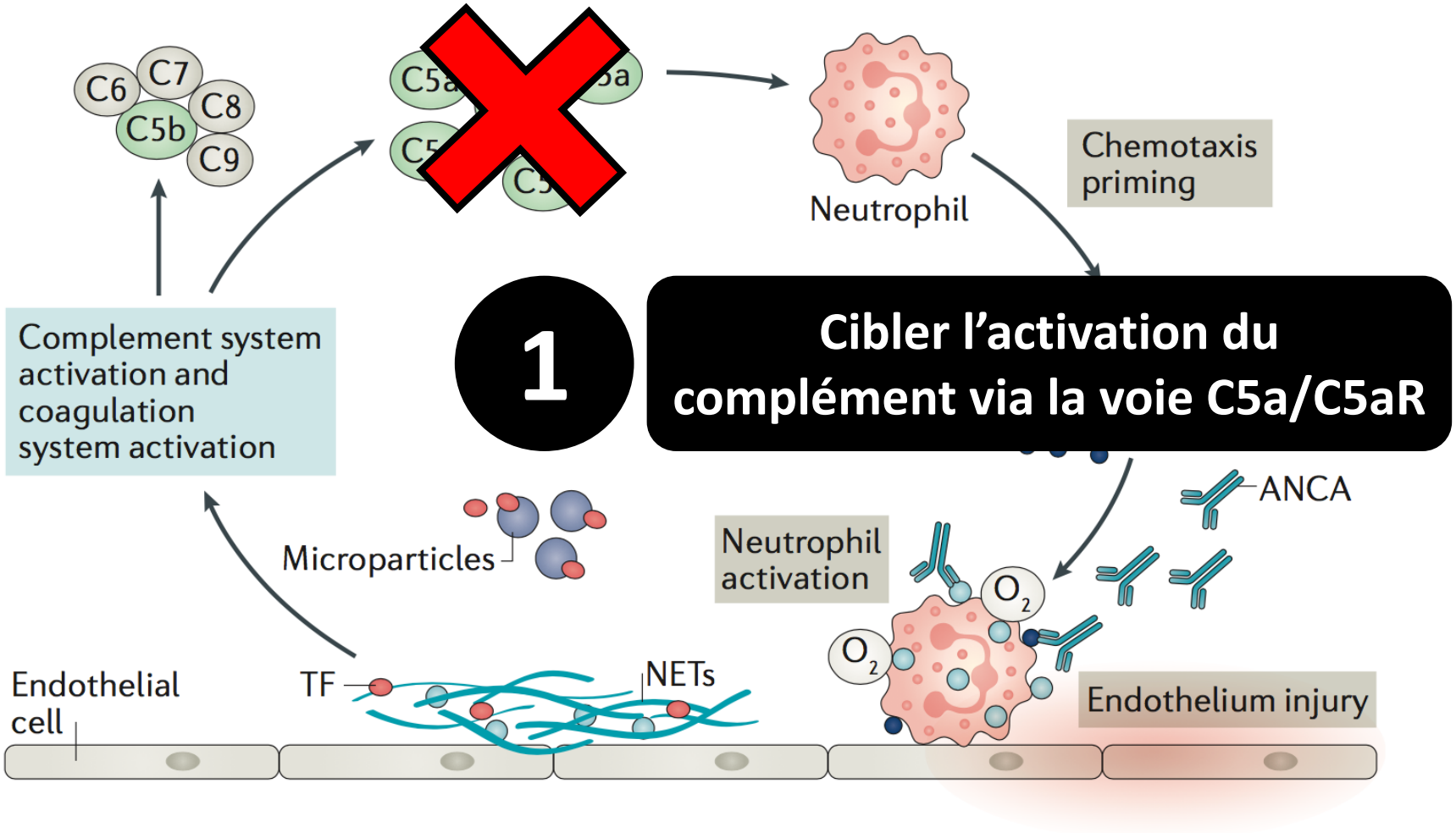
Activation du complément conduisant à la production de C5a, amplifiant la réponse inflammatoire

Chen, Nat Rev Rheumatol, 2017

Rôles respectifs des ANCA, des PNN et de l'activation du complément

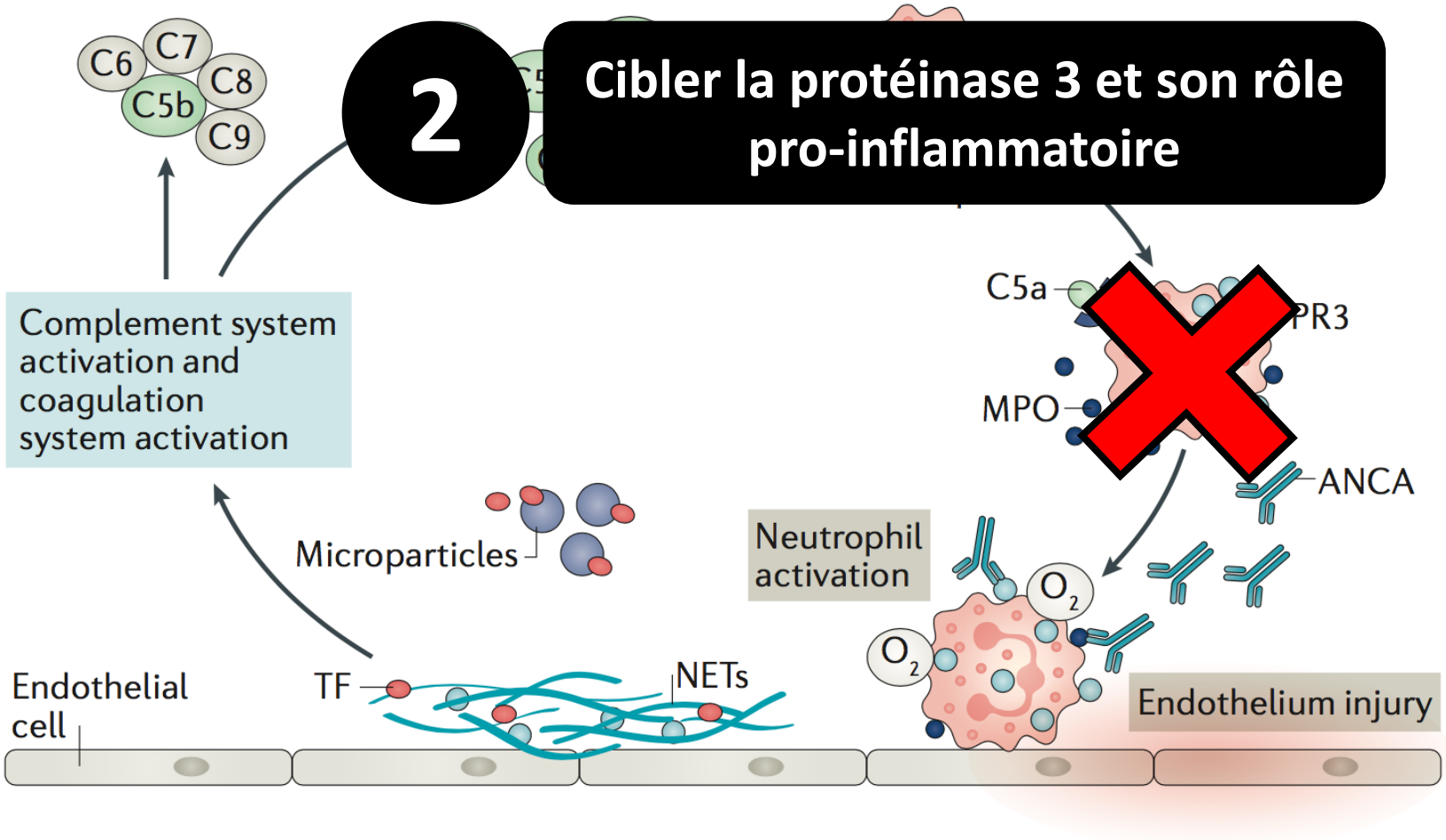
Chen, Nat Rev Rheumatol, 2017

Quelles perspective thérapeutiques ?



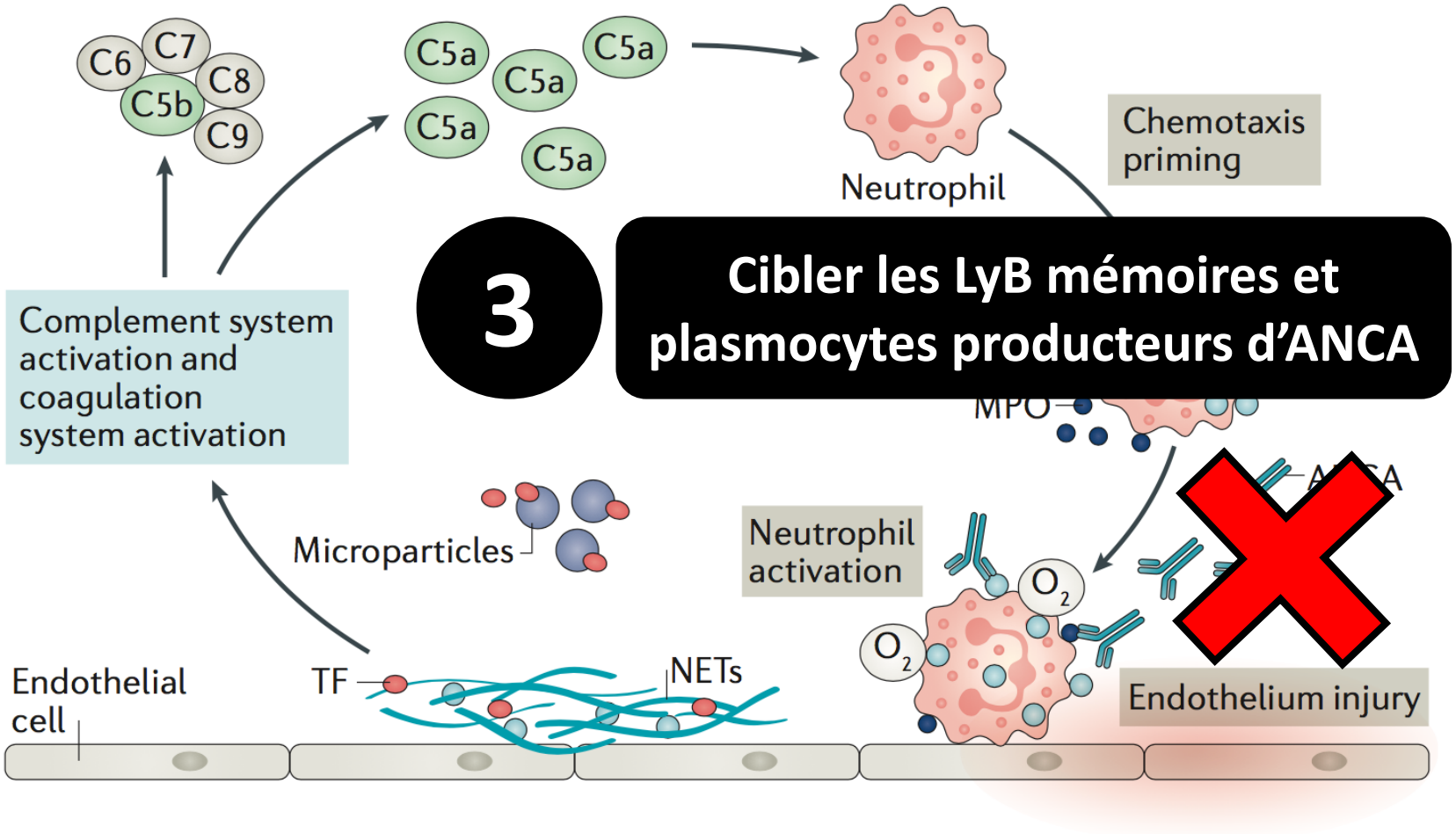
Chen, Nat Rev Rheumatol, 2017

Quelles perspective thérapeutiques ?



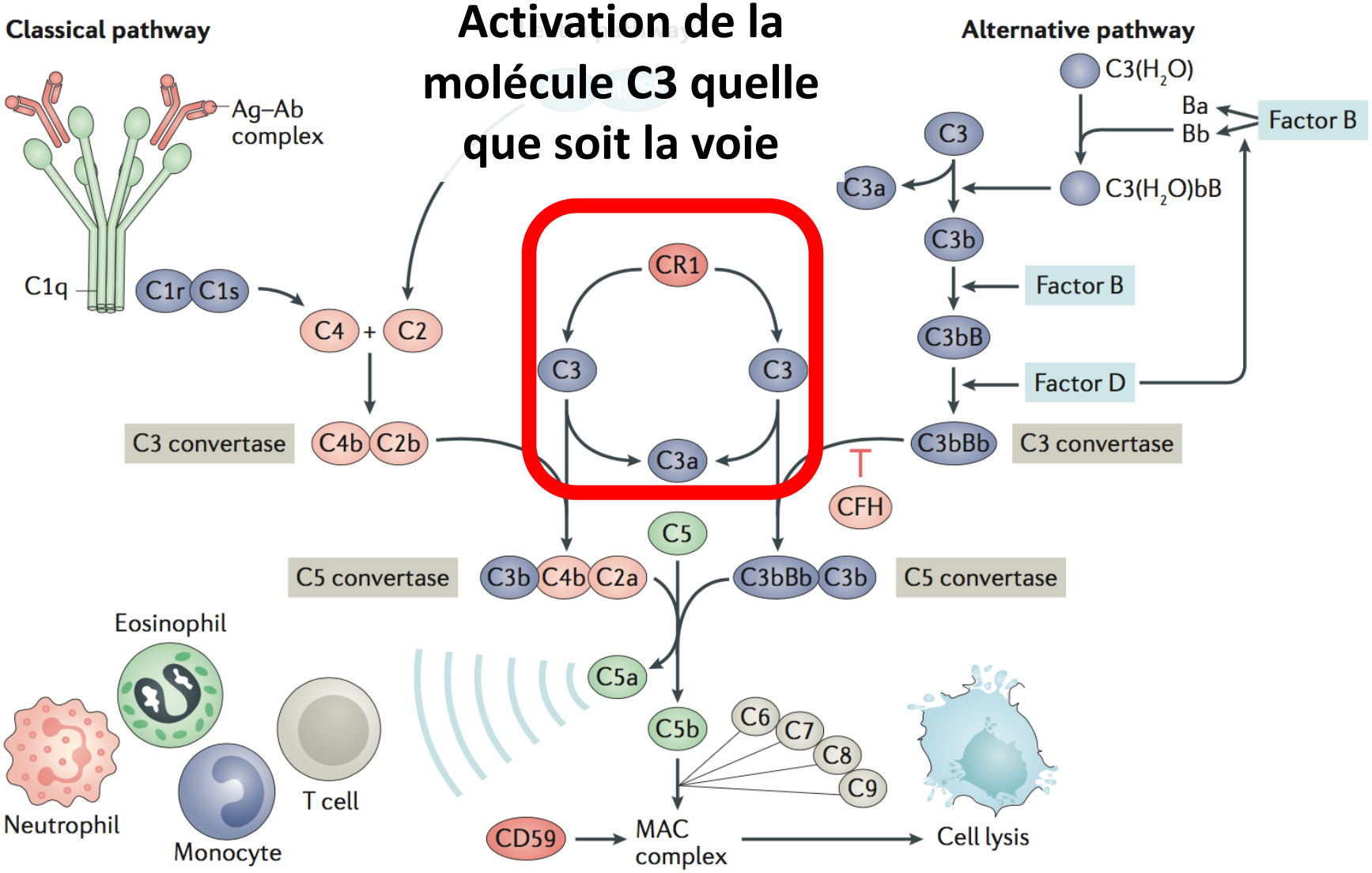
Chen, Nat Rev Rheumatol, 2017

Quelles perspective thérapeutiques ?



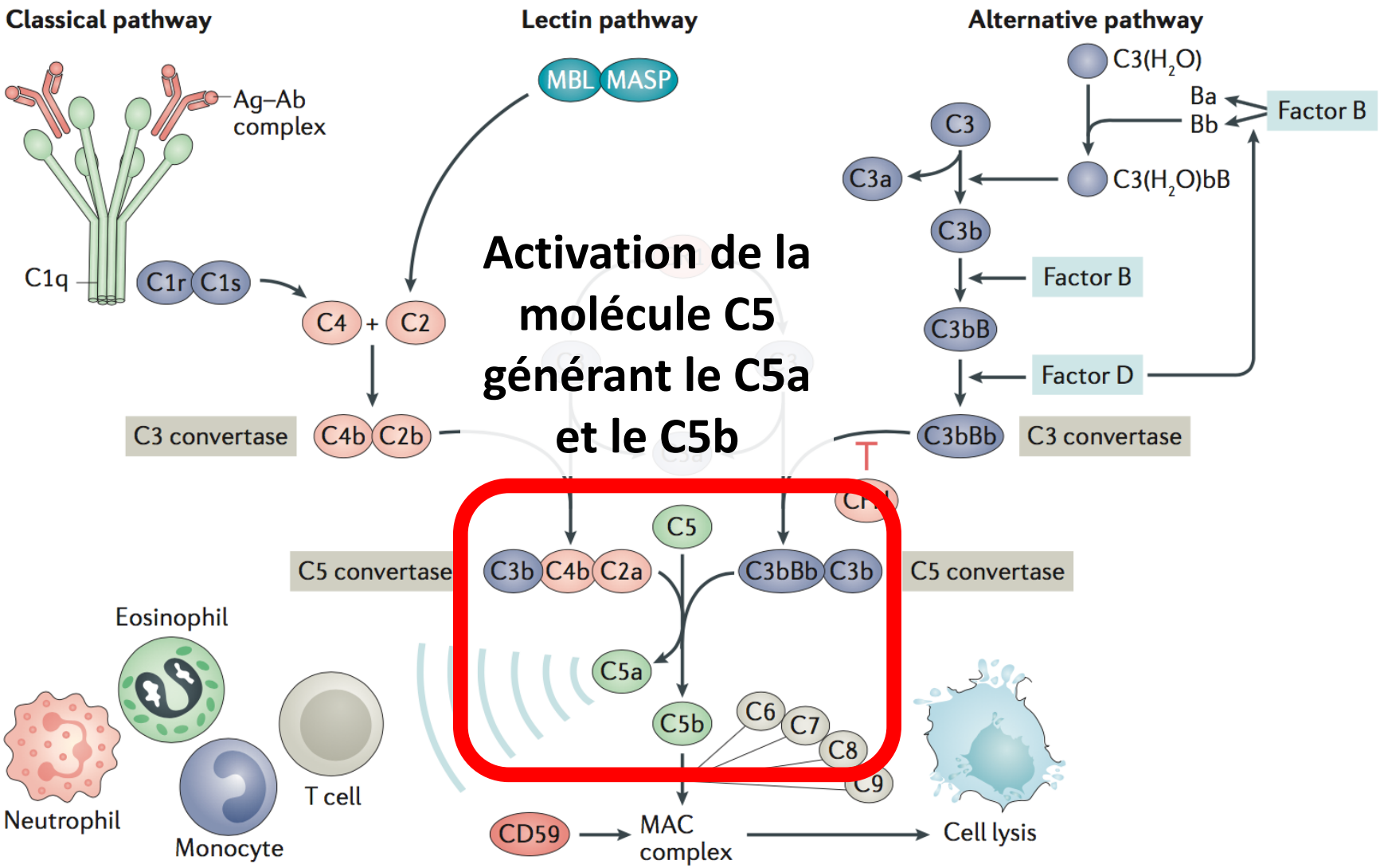
Chen, Nat Rev Rheumatol, 2017

Voies d'activation du complément



Chen, Nat Rev Rheumatol, 2017

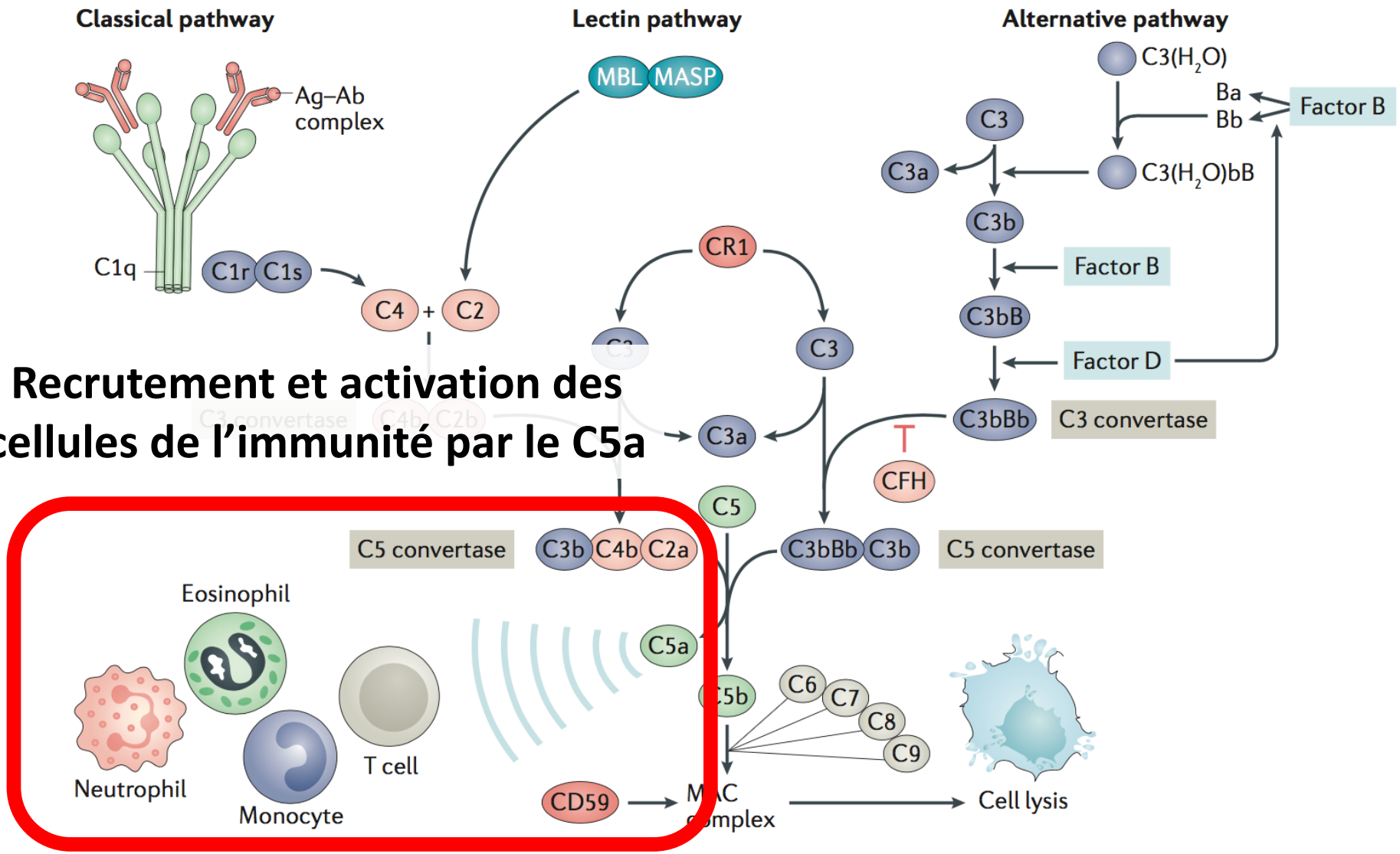
Voies d'activation du complément



Activation de la molécule C5 générant le C5a et le C5b

Chen, Nat Rev Rheumatol, 2017

Voies d'activation du complément



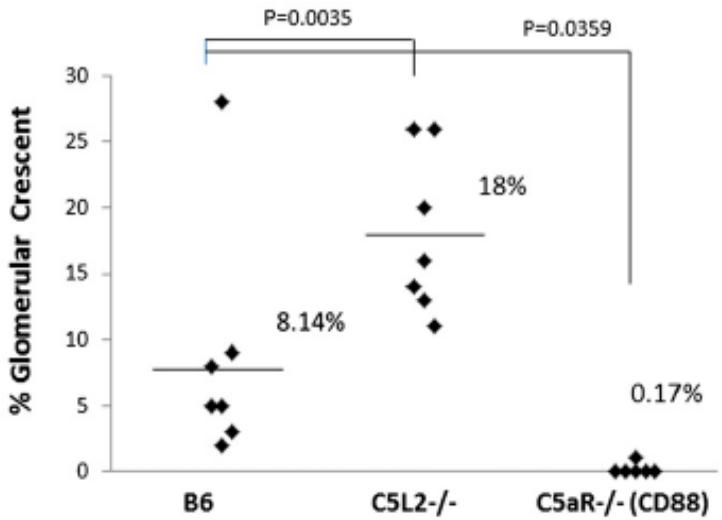
Recrutement et activation des cellules de l'immunité par le C5a

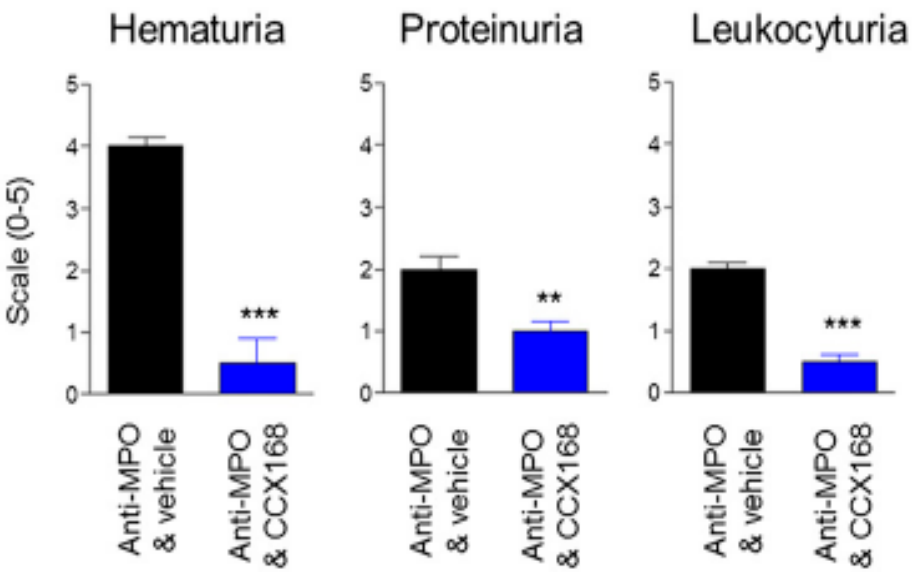
Chen, Nat Rev Rheumatol, 2017

1. Cibler l'activation du complément via la voie C5a/C5aR

C5L2 : récepteur anti-inflammatoire
C5aR : récepteur pro-inflammatoire

CCX168 : molécule inhibant spécifiquement le C5aR

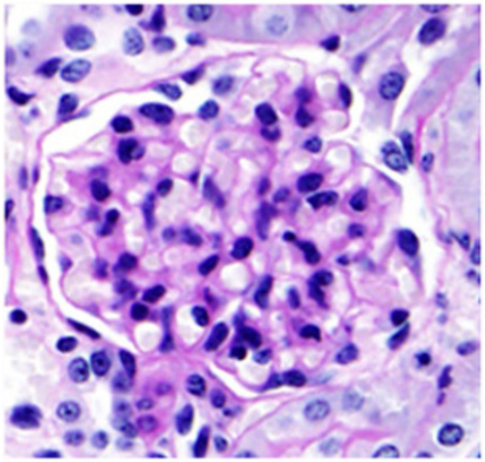


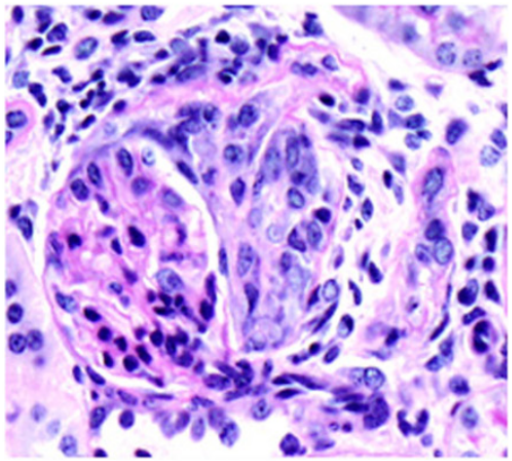


Xiao, JASN, 2014

1. Cibler l'activation du complément via la voie C5a/C5aR

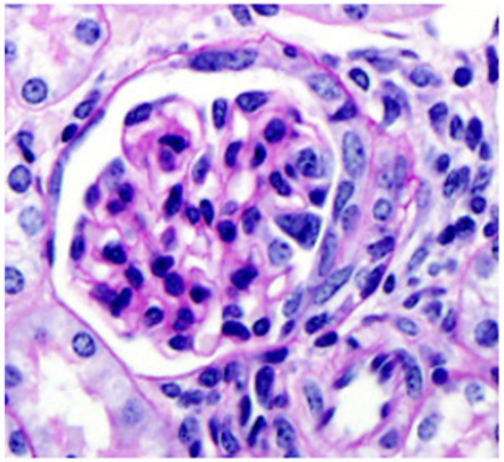
Souris C5aR-/-
Glomérule normal





Souris C5L2-/-
Nécrose fibrinoïde et croissant

Souris C6-/-
Nécrose fibrinoïde et croissant



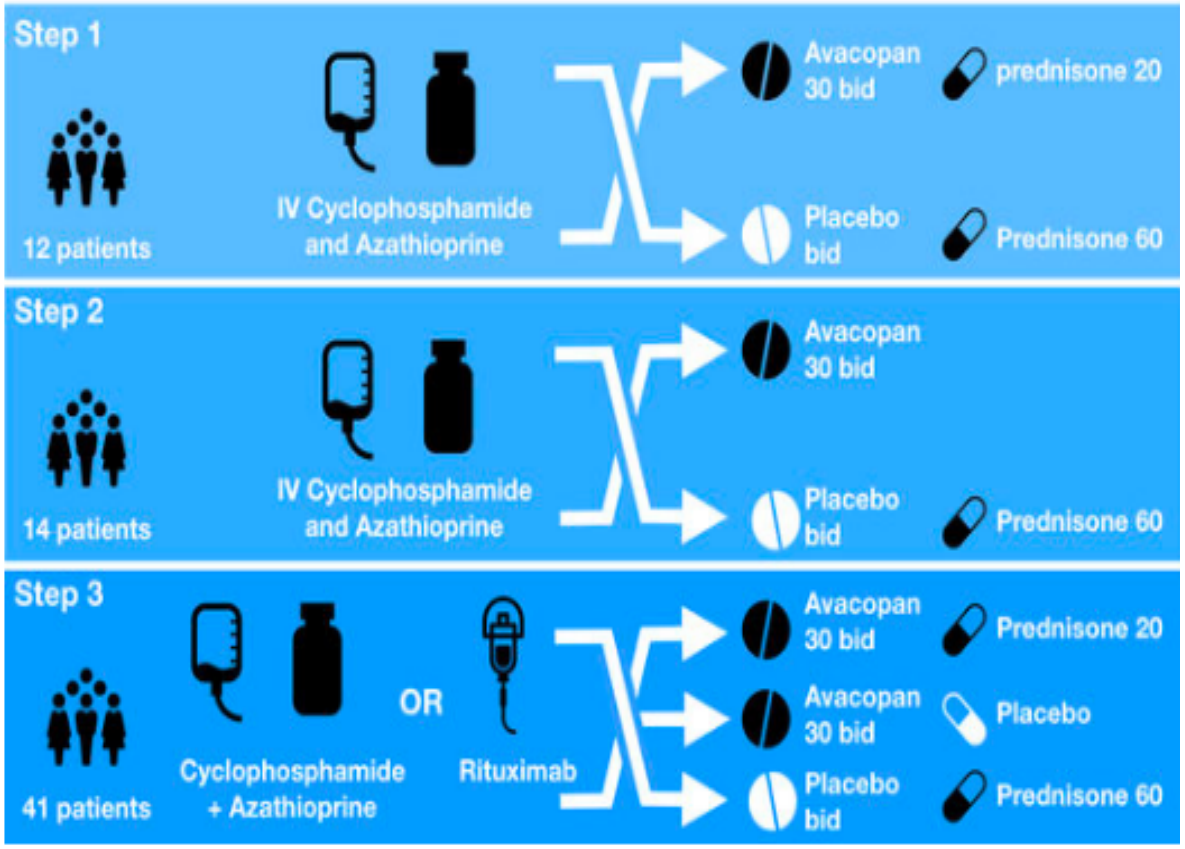
Modèle murin avec injection IV d'anti-MPO ayant montré le rôle pathogène des ANCA-MPO

Xiao, JASN, 2014

Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis

Jayne DR et al, J Am Soc Nephrol, 2017;28:2756-67

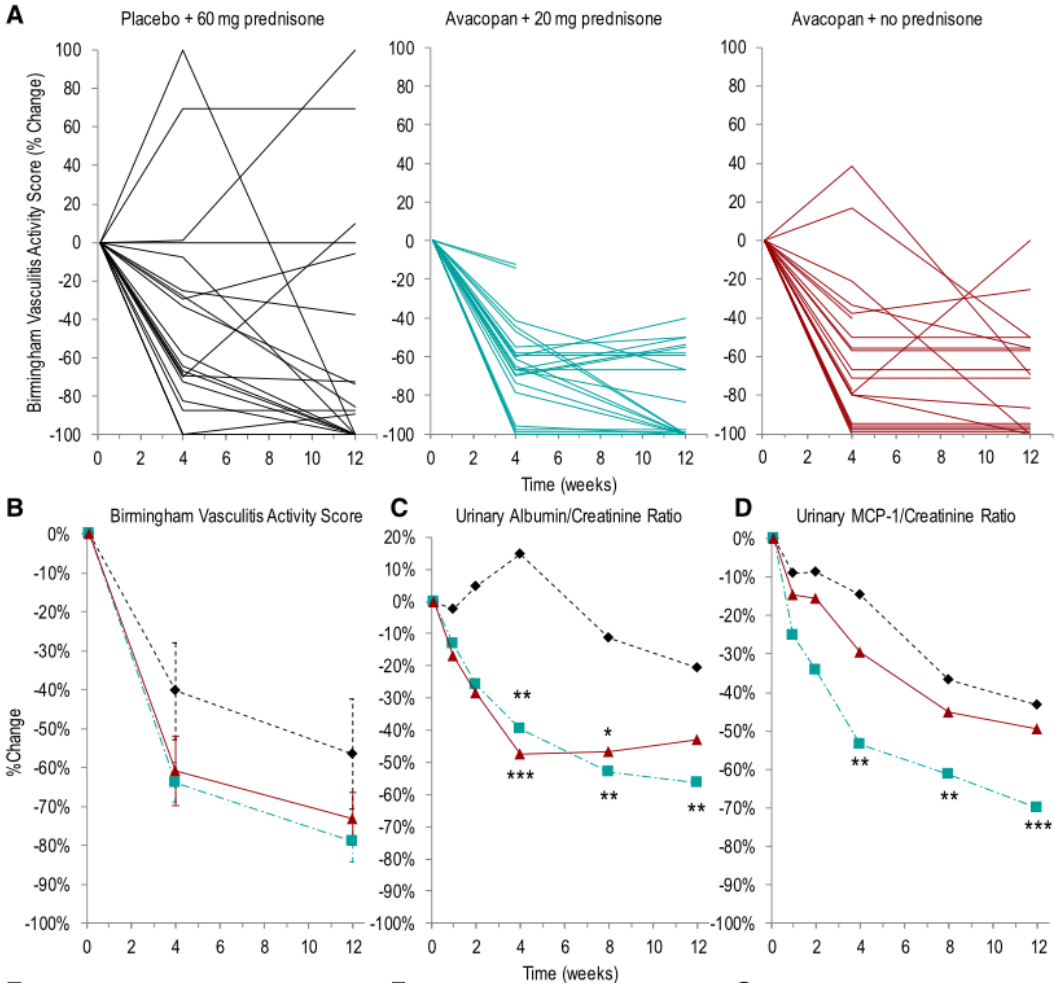
- Essai de phase 2 (CLEAR), de non-infériorité
- Patients naïfs ou en rechute, PR3 ou MPO
- Induction par CYC ou RTX
- 67 patients
  - CTC 60 + placebo
  - CTC 20 + CCX168
  - CTC 0 + CCX168
- Réponse clinique à S12



Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis

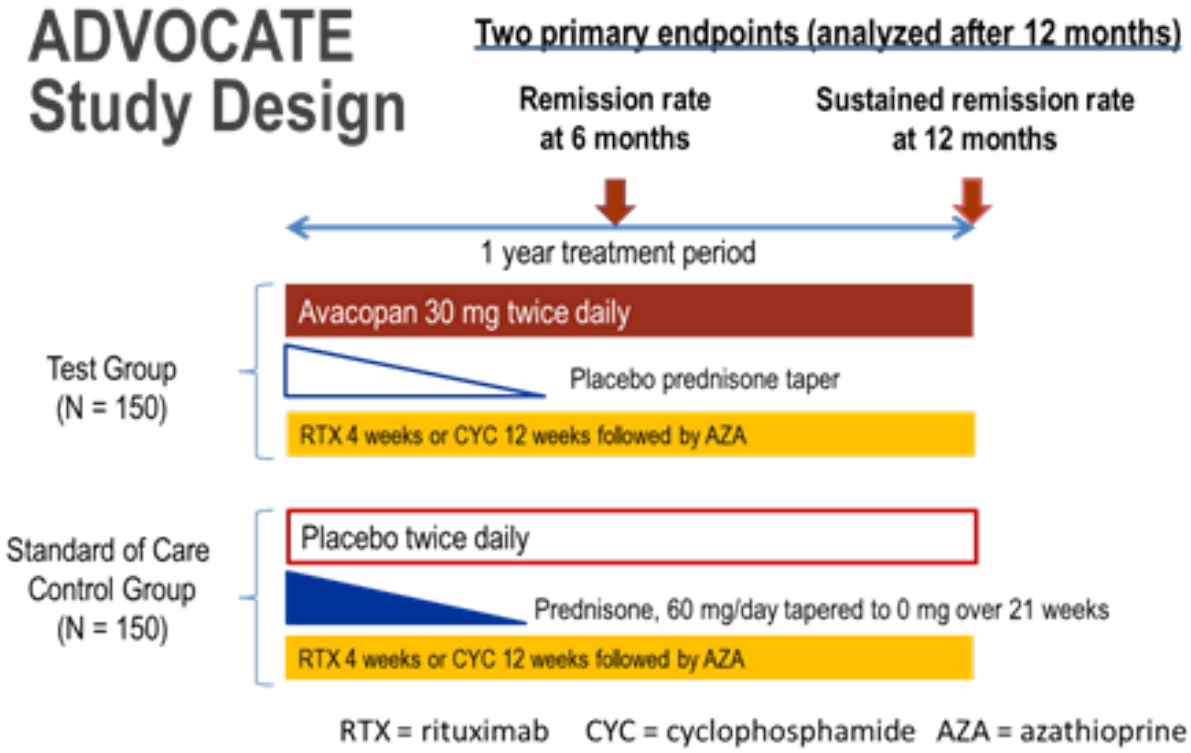
Jayne DR et al, J Am Soc Nephrol, 2017;28:2756-67

- **Essai de phase 2 (CLEAR), de non-infériorité**
- **Patients naïfs ou en rechute, PR3 ou MPO**
- **Induction par CYC ou RTX**
- **67 patients**
  - **CTC 60 + placebo**
  - **CTC 20 + CCX168**
  - **CTC 0 + CCX168**
- **Réponse clinique à S12**



Essais ciblant l'activation du complément via la voie C5a/C5aR

- **Etude de phase 3, internationale, évaluant CCX168/Avacopan**
- **>300 patients inclus**
- **Critères de jugement:**
  - Rémission à M6
  - Rémission maintenu à M12
- **Fin du suivi des derniers patients en septembre 2019**



clinicaltrials.gov

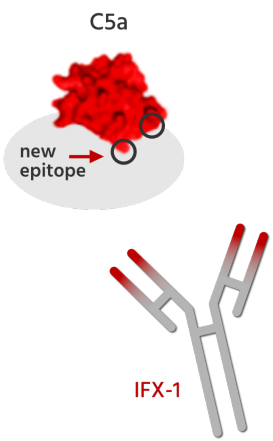
Essais ciblant l'activation du complément via la voie C5a/C5aR

IXPLORE

Etude de phase 2
USA
Evaluant l'IFX-1 (anti-C5a)
Idem étude CLASSIC (Tolérance)
36 patients à inclure

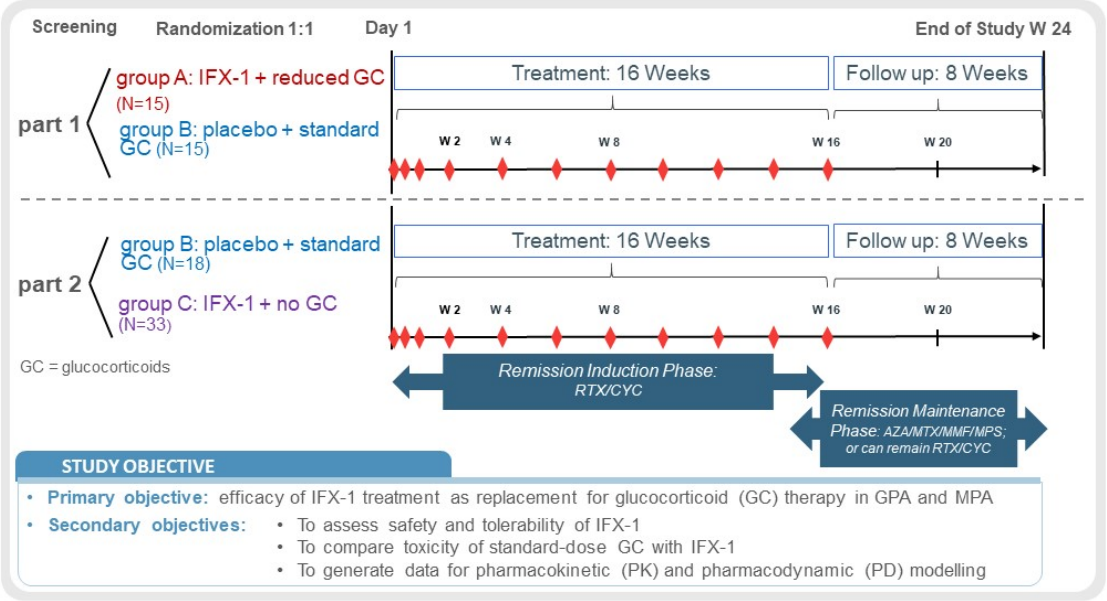
IXCHANGE

Phase 2
Europe
Evaluant l'IFX-1 (anti-C5a)
Idem étude CLEAR (Efficacité)
81 patients à inclure



Key Features

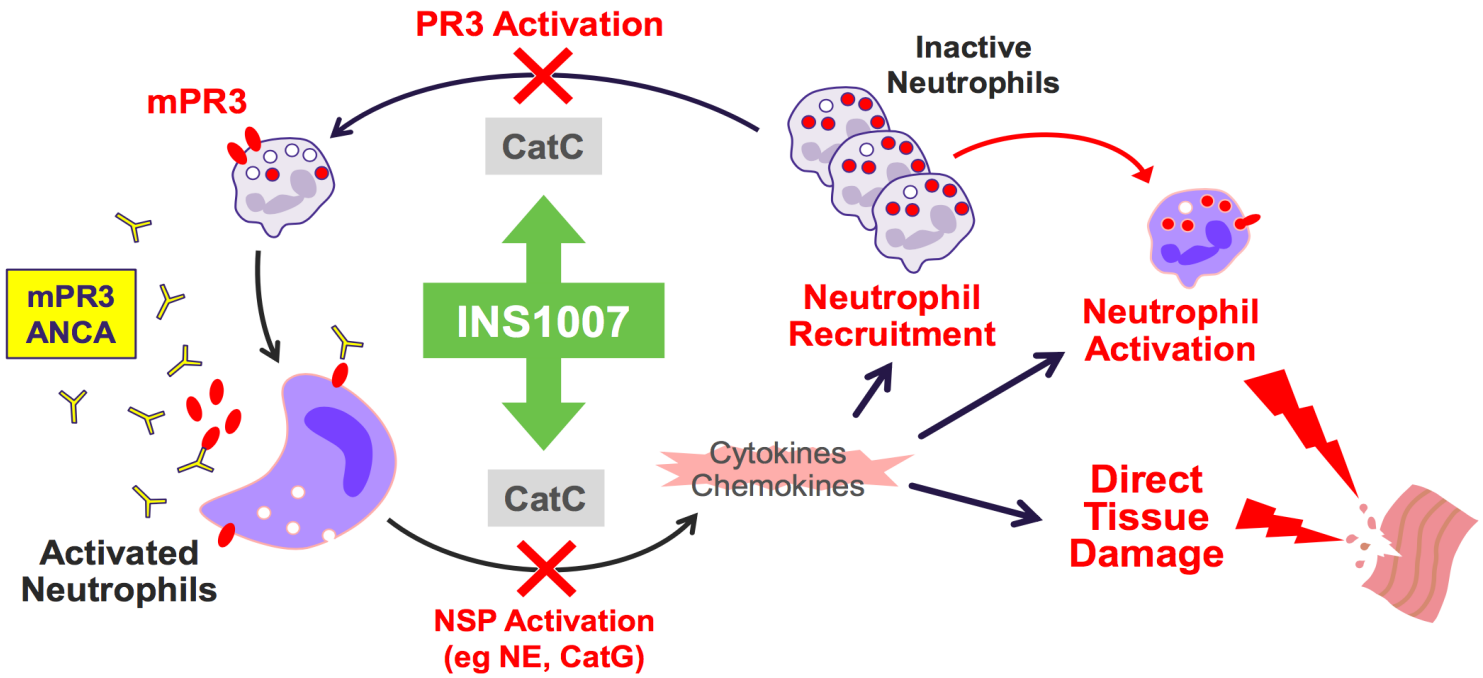
- Blocks C5a biological effects up to 100% in human blood
- Leaves MAC formation intact
- Binds with high affinity to the discovered epitope



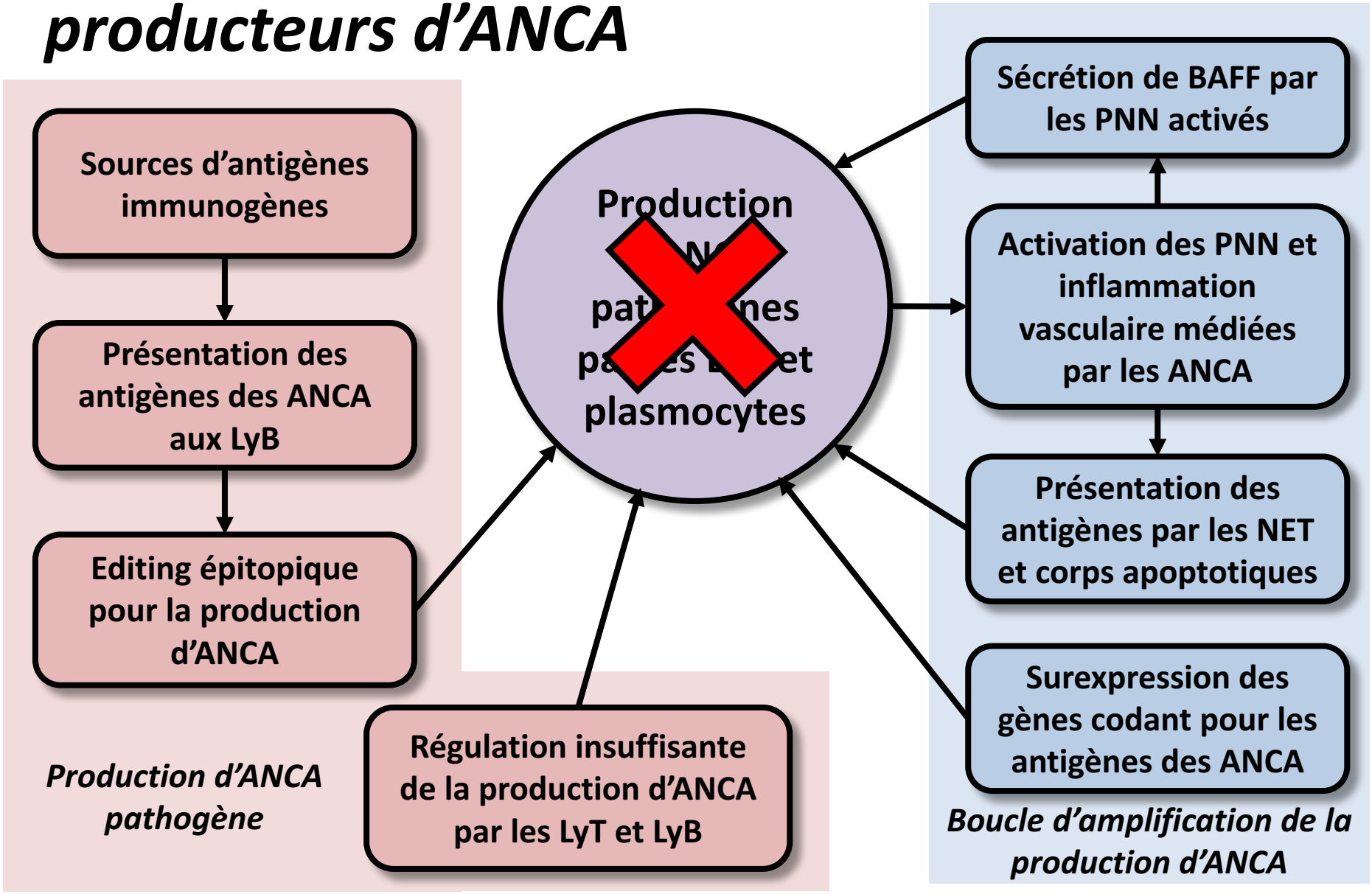
clinicaltrials.gov

2. Cibler la protéinase 3 et son rôle pro-inflammatoire

INS1007 : petite molécule orale inhibant la **dipeptidyl peptidase 1 (DPP1) ou cathépsine C** (enzyme catalysant l'activation des sérine protéases jouant un rôle clé dans des maladies inflammatoires pulmonaires chroniques)



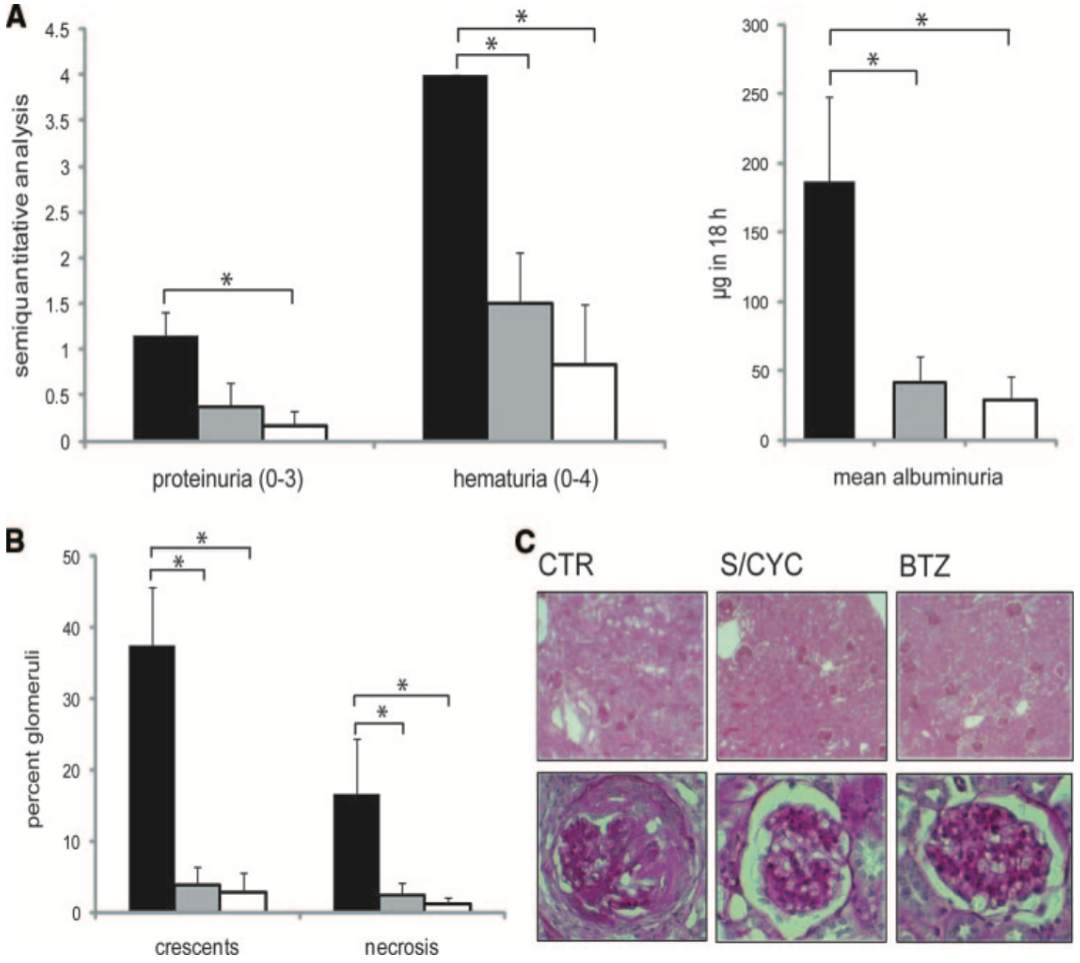
3. Cibler les LyB mémoires et plasmocytes producteurs d'ANCA



Adapted from Jennette, Semin Immunopathol, 2014

3. Cibler les LyB mémoires et plasmocytes producteurs d'ANCA

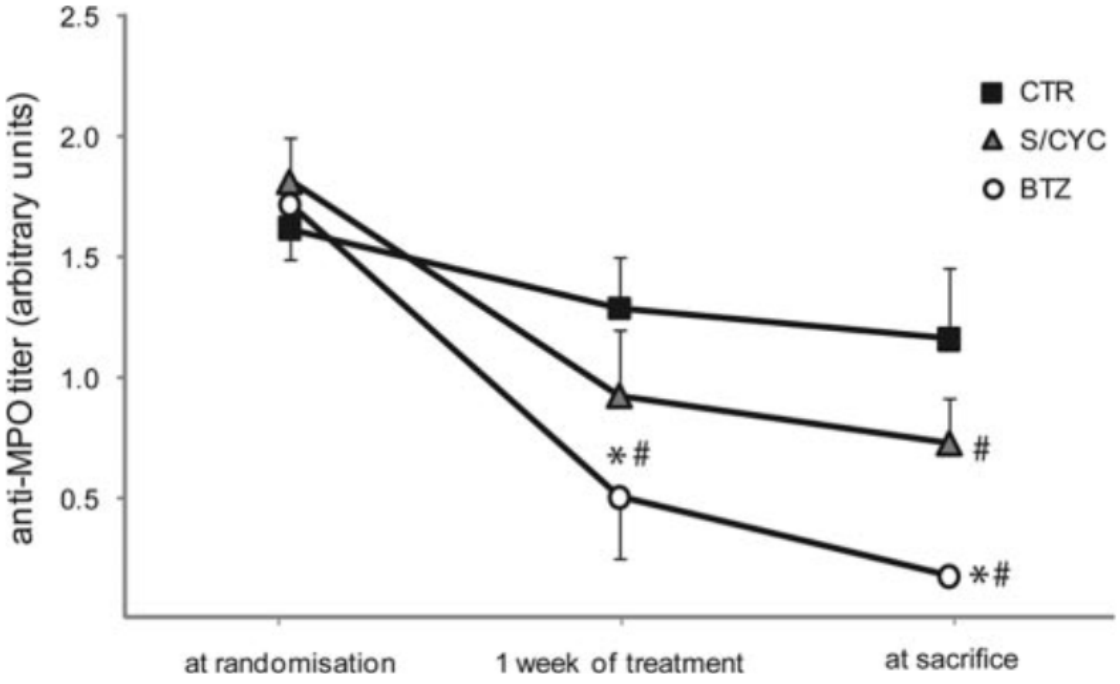
Modèle murin de transplantation de moelle osseuse de souris WT chez des souris déficientes pour la MPO et immunisées avec la MPO
Traitement par CTC + CYC, ou bortezomib seul



Bontscho, JASN, 2011

3. Cibler les LyB mémoires et plasmocytes producteurs d'ANCA

Modèle murin de transplantation de moelle osseuse de souris WT chez des souris déficientes pour la MPO et immunisées avec la MPO
Traitement par CTC + CYC, ou bortezomib seul



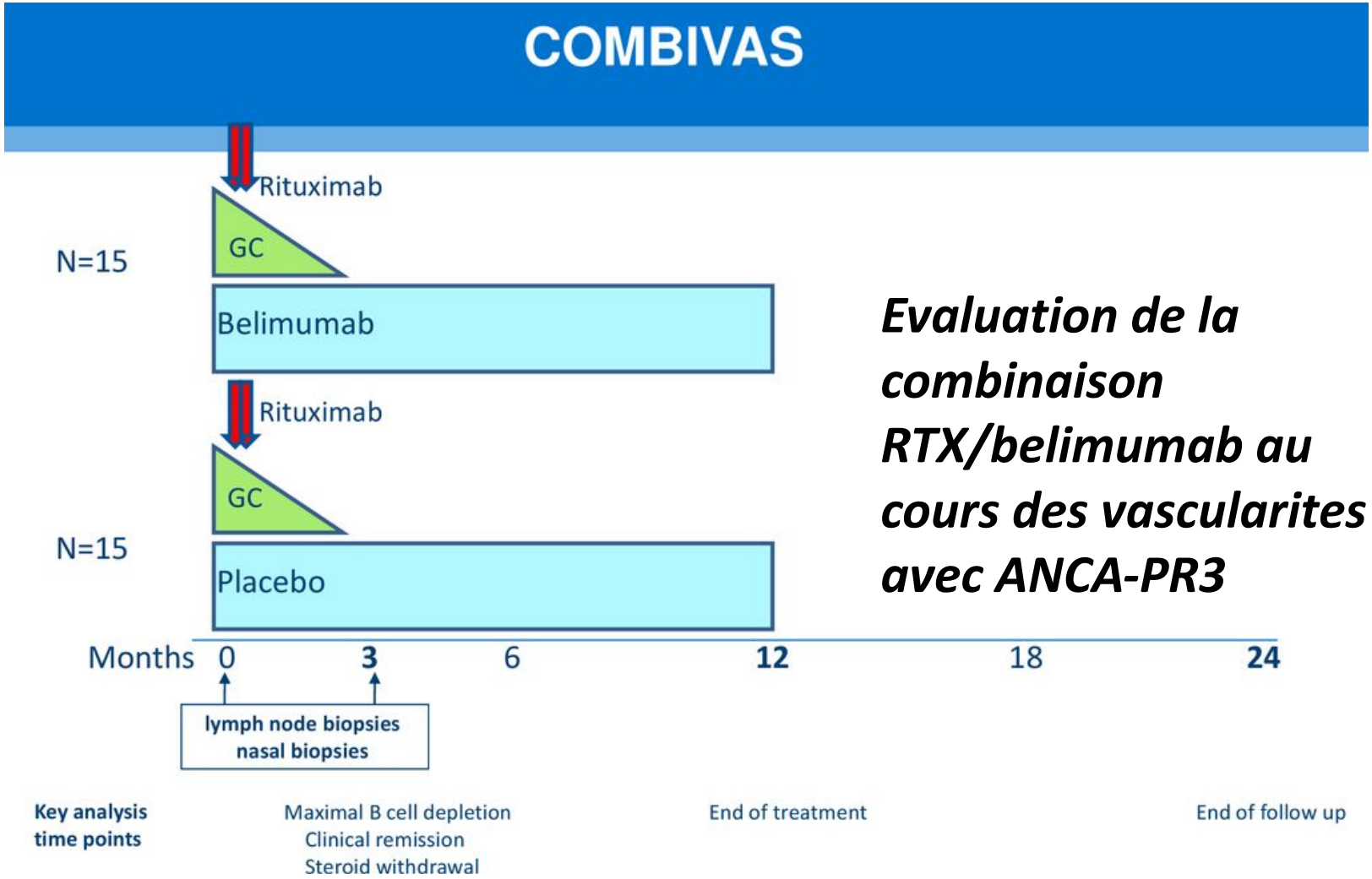
Bontscho, JASN, 2011

3. Cibler les LyB mémoires et plasmocytes producteurs d'ANCA

- **Diminution des LyB mémoires circulants chez les malades actifs** → Recrutement dans les sites inflammatoires ou différenciation en plasmocytes ?
- **Efficacité chez la souris MPO des inhibiteurs du protéasome**
- **Rationnel d'une combinaison RTX/belimumab :**
  - Production locale de BAFF, notamment par les neutrophiles activés, limitant la déplétion B
  - Excès de BAFF après RTX pourrait favoriser de développement de lymphocytes B autoréactifs

Schrezenmeier, JASN, 2018

3. Cibler les LyB mémoires et plasmocytes producteurs d'ANCA



Evaluation de la combinaison RTX/belimumab au cours des vascularites avec ANCA-PR3

clinicaltrials.gov

Take home message

- **Rôle clé des ANCA (MPO +++), de l'activation du complément (MPO +++, PR3 ?) et de la protéinase 3 membranaire (PR3 +++) au cours des VAA**

- **Trois axes principaux ciblés par les futurs essais thérapeutiques :**
  1. **Activation du complément ciblée par les inhibiteurs de la voie du C5a/C5aR**
  2. **Rôle pro-inflammatoire de la protéinase 3 membranaire ciblée par l'inhibition des sérines protéases du neutrophile**
  3. **Production d'ANCA ciblée par les anti-CD20 ou les combinaisons anti-CD20/anti-BAFF**

CMR
CENTRE MALADIES RARES
VASCULARITES I SCLÉRODERMIES
GOUGEROT-SJÖGREN I LUPUS

CENTRE DE REFERENCE GROUPE I
MALADIES AUTO-IMMUNES ET MALADIES SYSTEMIQUES RARES
Vascularites, Sclerodermies Systemiques,
Histiocytose langerhansienne non pulmonaire de l'adulte

www.maladiesautoimmunes-cochin.org

GFEV
GROUPE FRANÇAIS D'ÉTUDE DES VASCULARITES

www.vascularites.org