



PATHOGENIE ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES AU COURS DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA

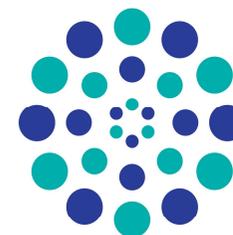
Benjamin Terrier

CMR Maladies AutoImmunes et Systémiques Rares

Equipe "Neutrophiles et Vascularites", INSERM U1016

Hôpital Cochin, Université Paris Descartes

Paris, France



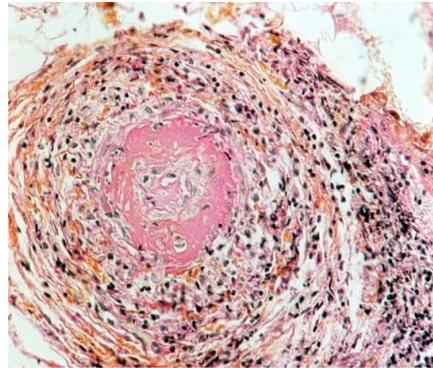
GFEV | GROUPE FRANÇAIS
D'ÉTUDE DES
VASCULARITES

Liens d'intérêt

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

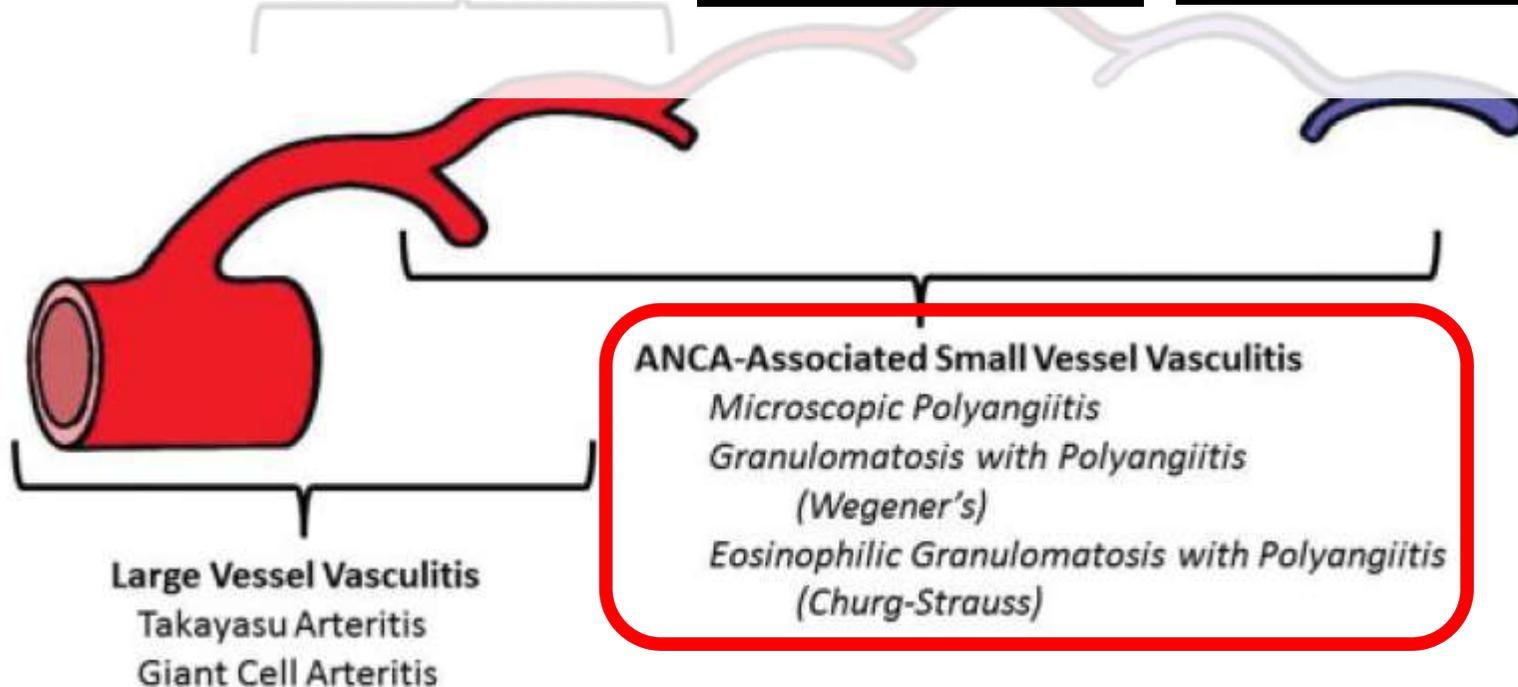
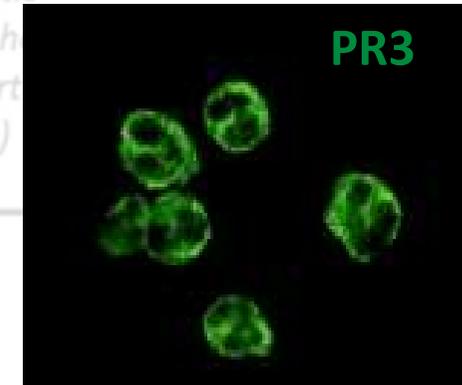
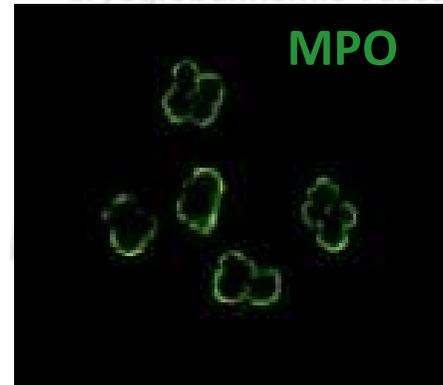
Nomenclature de Chapel Hill 2012

**Vascularite
nécrosante**



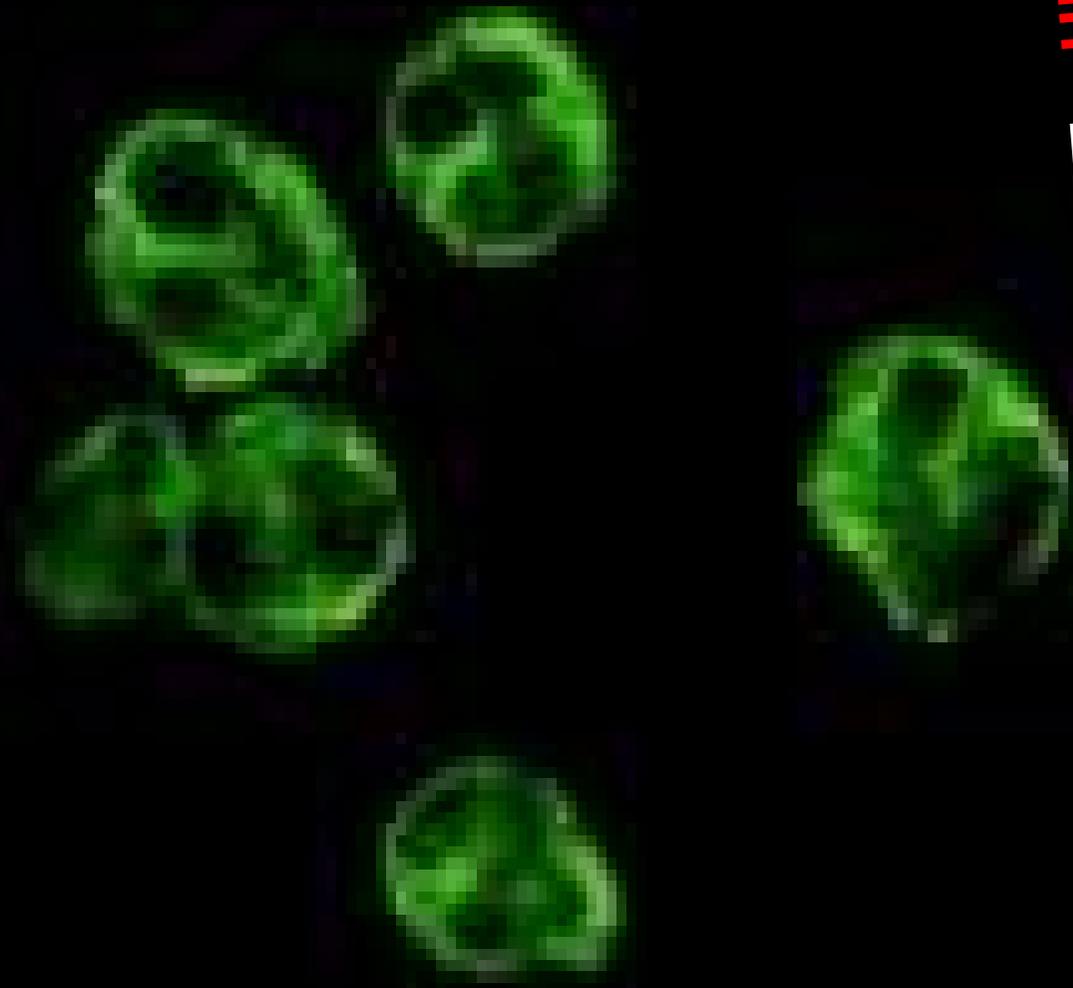
Immune Complex Small Vessel Vasculitis
Cryoglobulinemic Vasculitis

ANCA



Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles

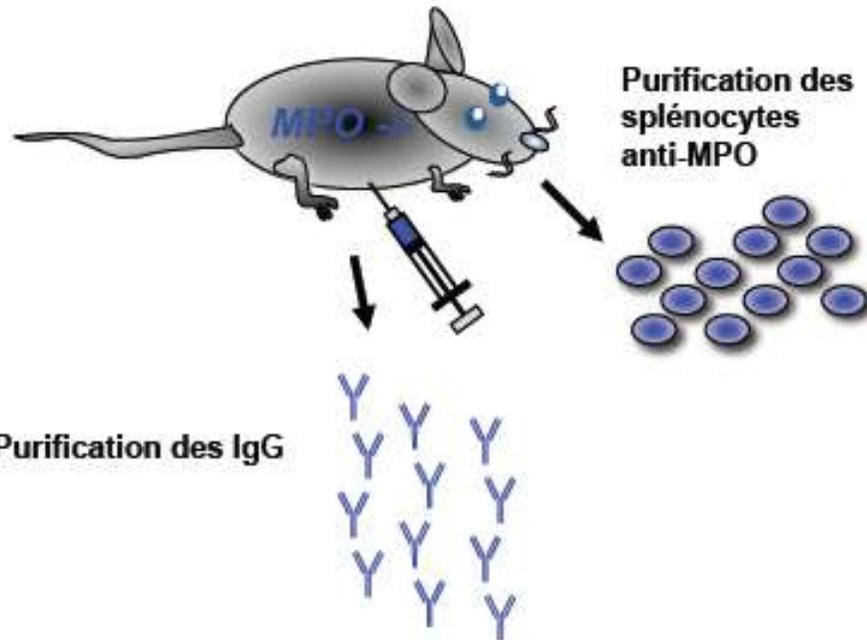
**≡ COUPABLE
IDEAL**



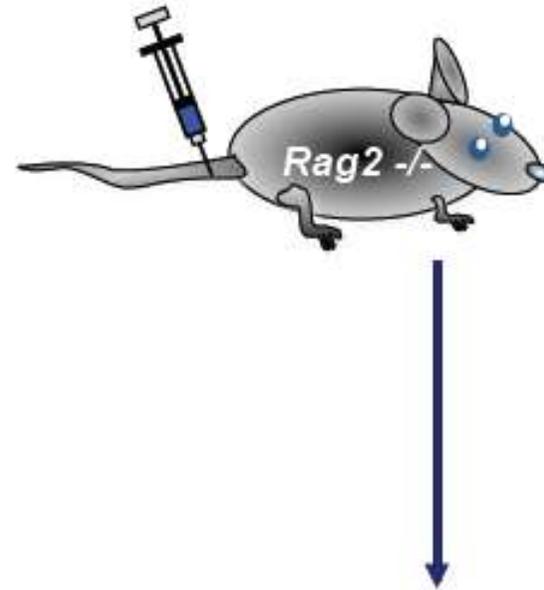
*Davies, Br Med J, 1982
Van der Woode, Lancet, 1985*

Rôle pathogène des ANCA anti-MPO

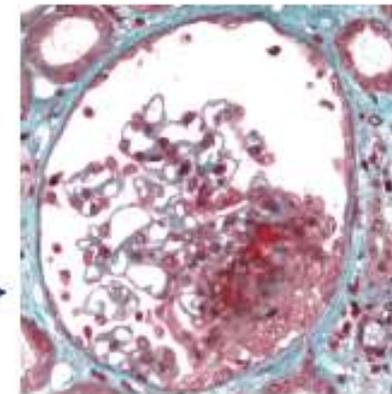
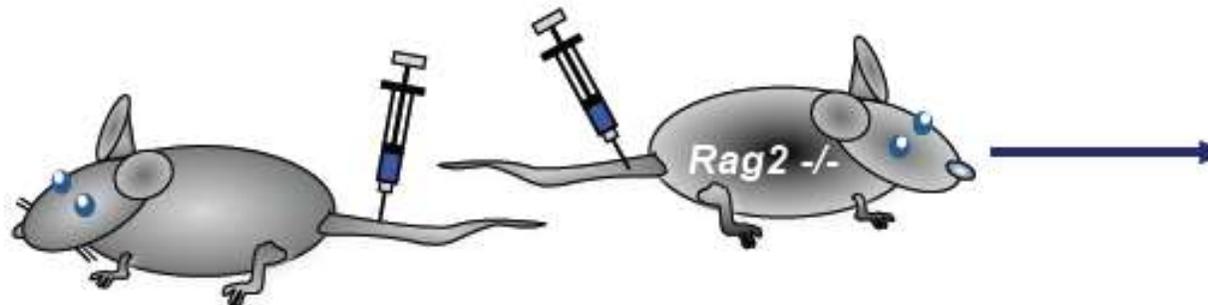
A. Immunisation des souris MPO^{-/-} par la MPO murine



B. Injection de 5×10^7 à 10^8 splénocytes des souris MPO^{-/-} immunisées par la MPO



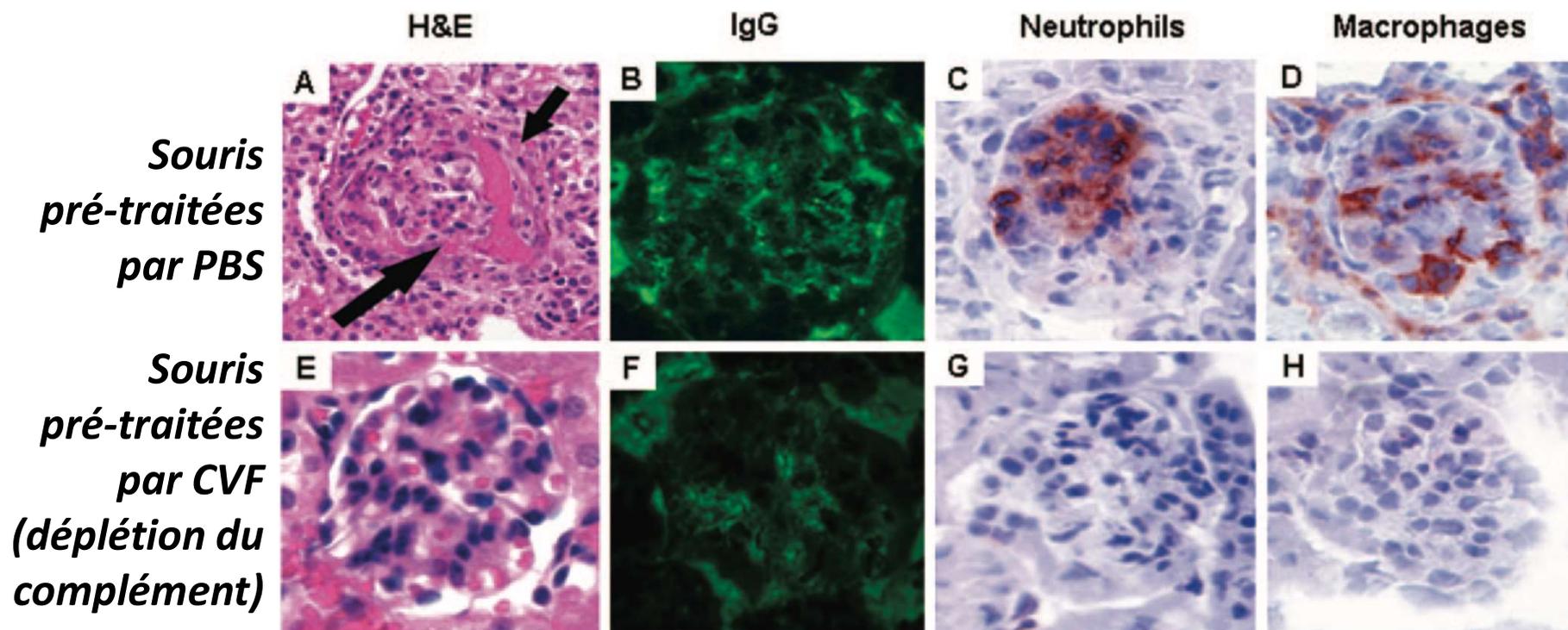
C. Injection des IgG purifiés Anti-MPO des souris MPO^{-/-} immunisé par la MPO



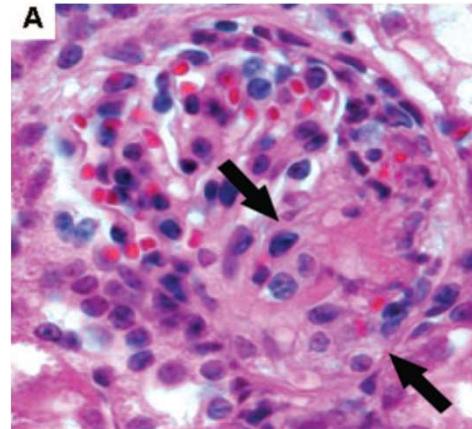
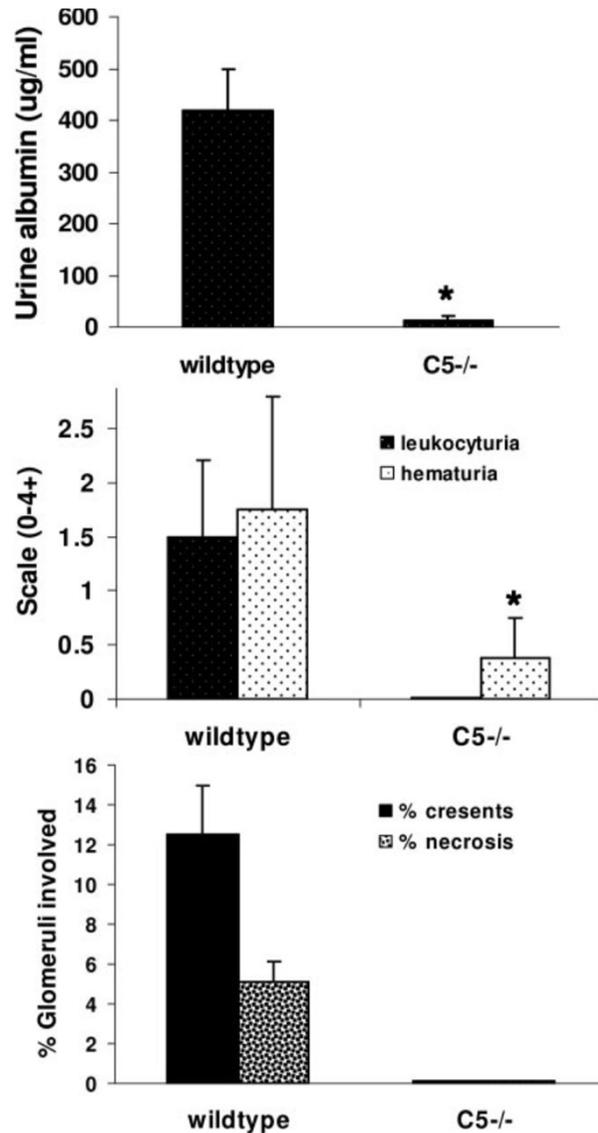
Xiao, *J Clin Invest*, 2002

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

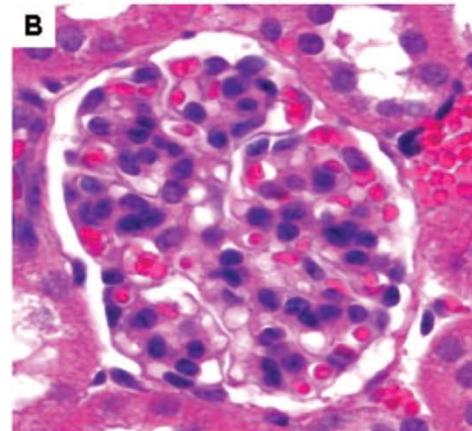
Modèle murin avec injection IV d'anti-MPO ayant montré le rôle pathogène des ANCA-MPO



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



*Souris WT
(ou C4-/-)*

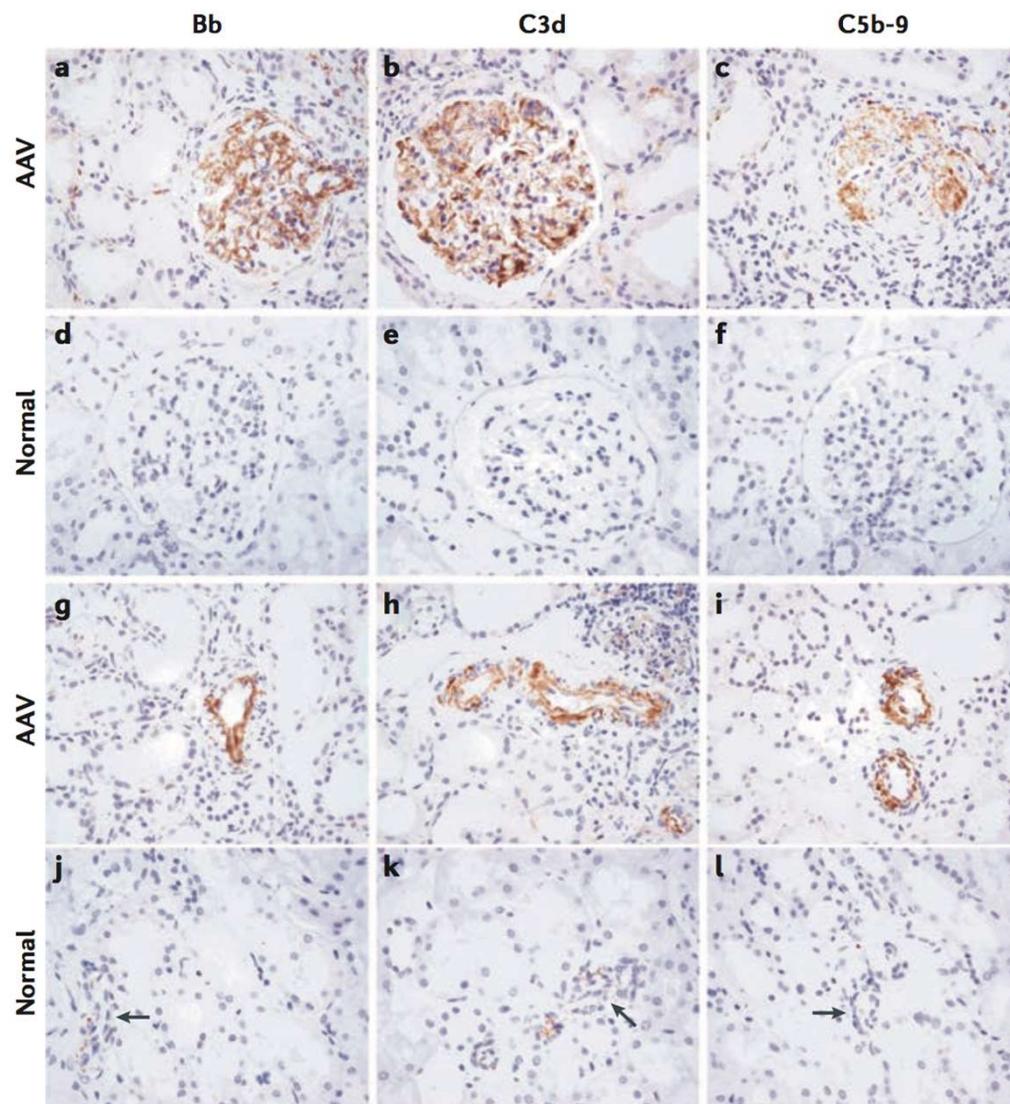


*Souris C5-/-
(ou FB-/-)*

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

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



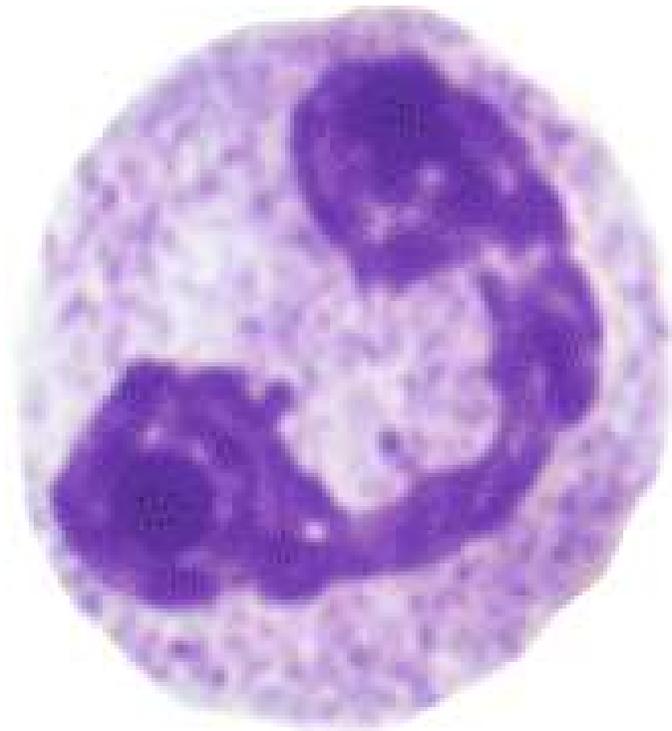
Pas de rôle pathogène des ANCA anti-PR3

- Pas de modèle murin spontané de glomérulonéphrite ou de vascularite associée à des anticorps anti-PR3
- Modèle de souris humanisées immunodéficientes *NOD-SCID-IL2R γ -/-* 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



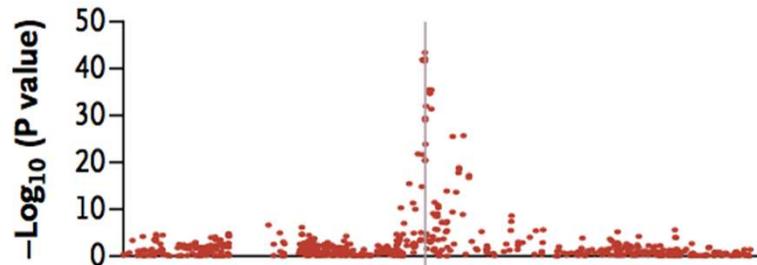
≡ COUPABLE

IDEAL

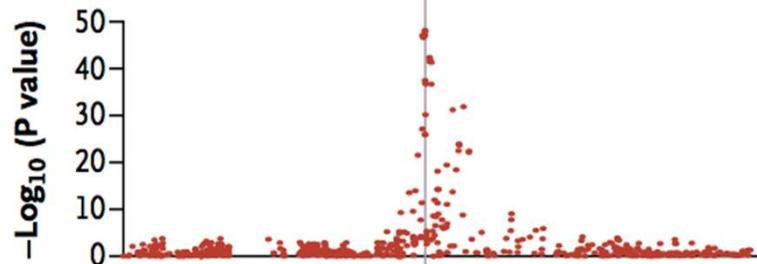
LA SUITE...

Terrains génétiques distincts selon la spécificité des ANCA

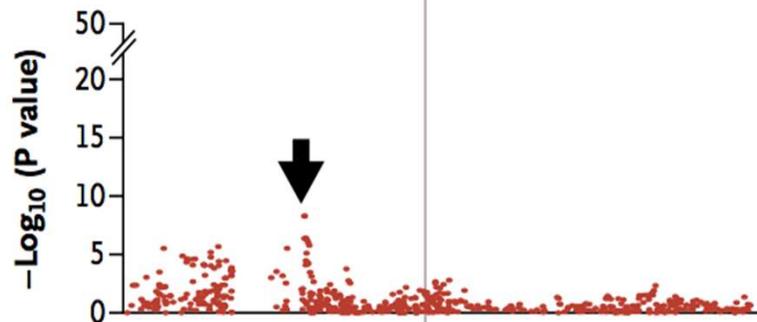
B AAV



C PR3 ANCA



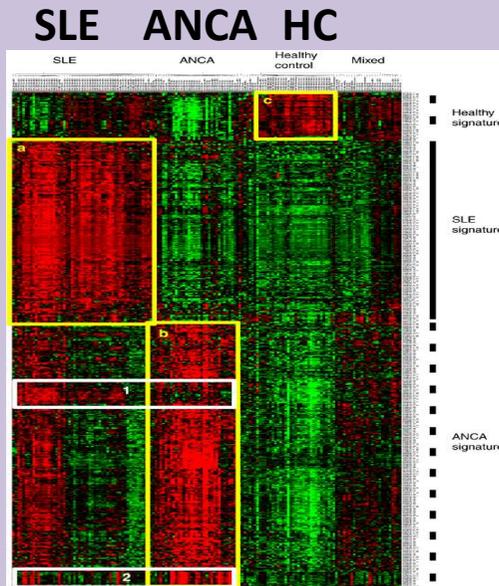
D MPO ANCA



ANCA-PR3 associés à *HLA-DP*, *SERPINA1* (codant pour l' α 1- antitrypsine) et à *PRTN3* (codant pour la protéinase 3)

ANCA-MPO associés à *HLA-DQ*

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



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

La PR3 est une protéase avec des propriétés pro-inflammatoires

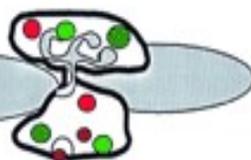
Vésicules sécrétoires



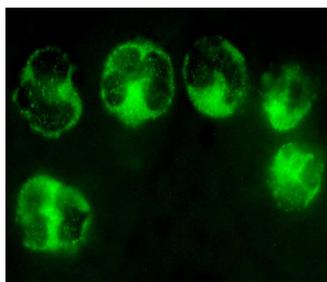
Granules tertiaires (gélatinase)



Granules spécifiques ou secondaires (gélatinase, lactoferrine)



Granules azurophiles/primaires



Elastase
Protéinase 3
Cathepsine G
Azurocidine
Myéloperoxydase



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

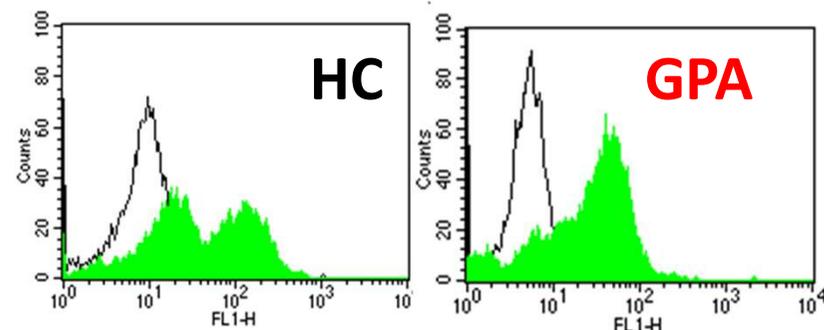
Rôles pro-inflammatoires

Clivage de protéines anti-inflammatoires: annexin-A1, récepteurs (PAR2)

Activation de chimiokines (IL-8) ou cytokines (IL-1 β , TNF- α)

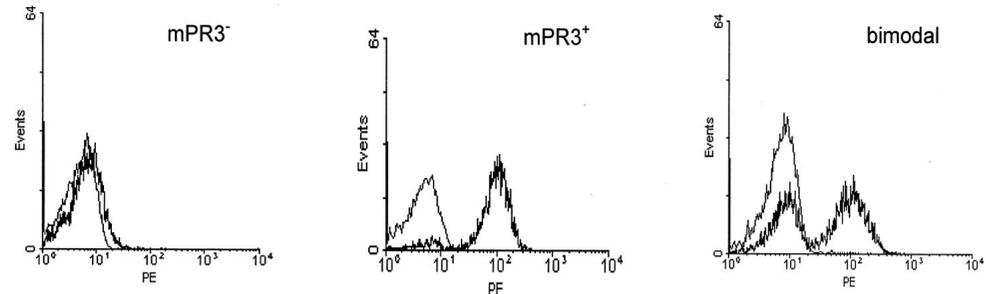
Clivage de protéines de la matrice

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**

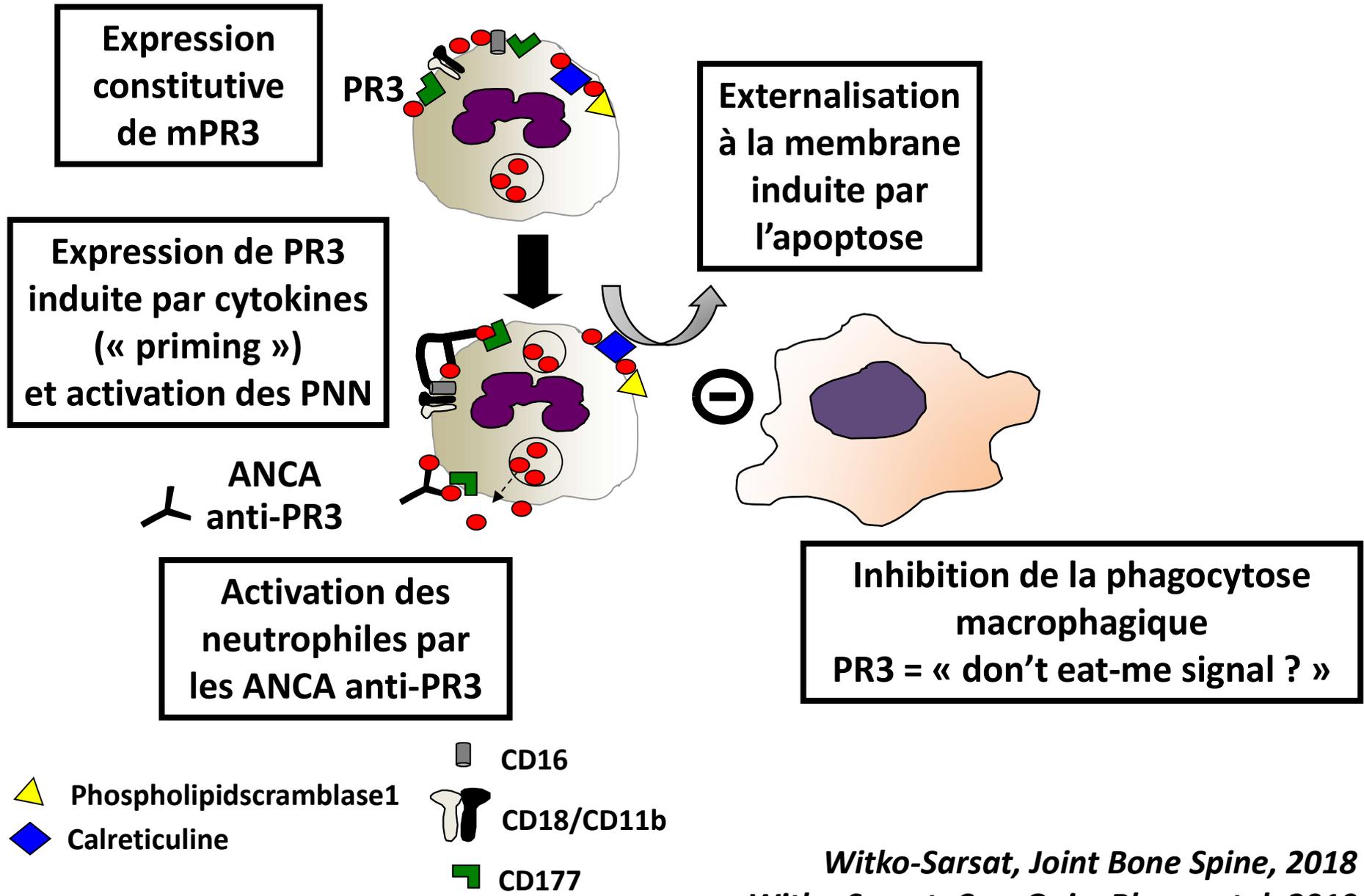
Rarok, JASN, 2002

Gencik, Kideny Int, 2000

Witko-Sarsat, JASN, 1999

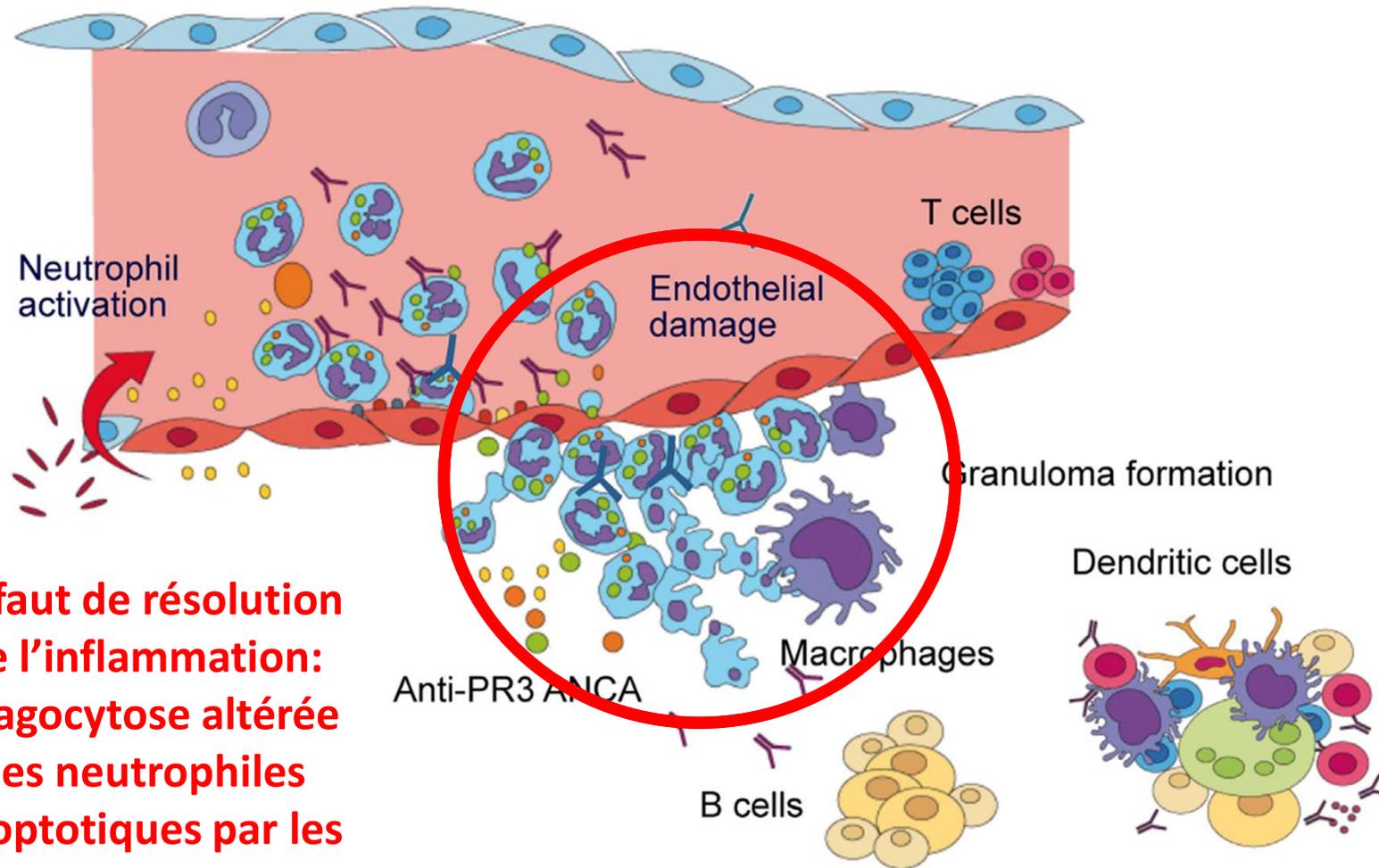
Muller Kobold, Br J Rheumatol, 1998

Rôle de la PR3 dans le processus inflammatoire



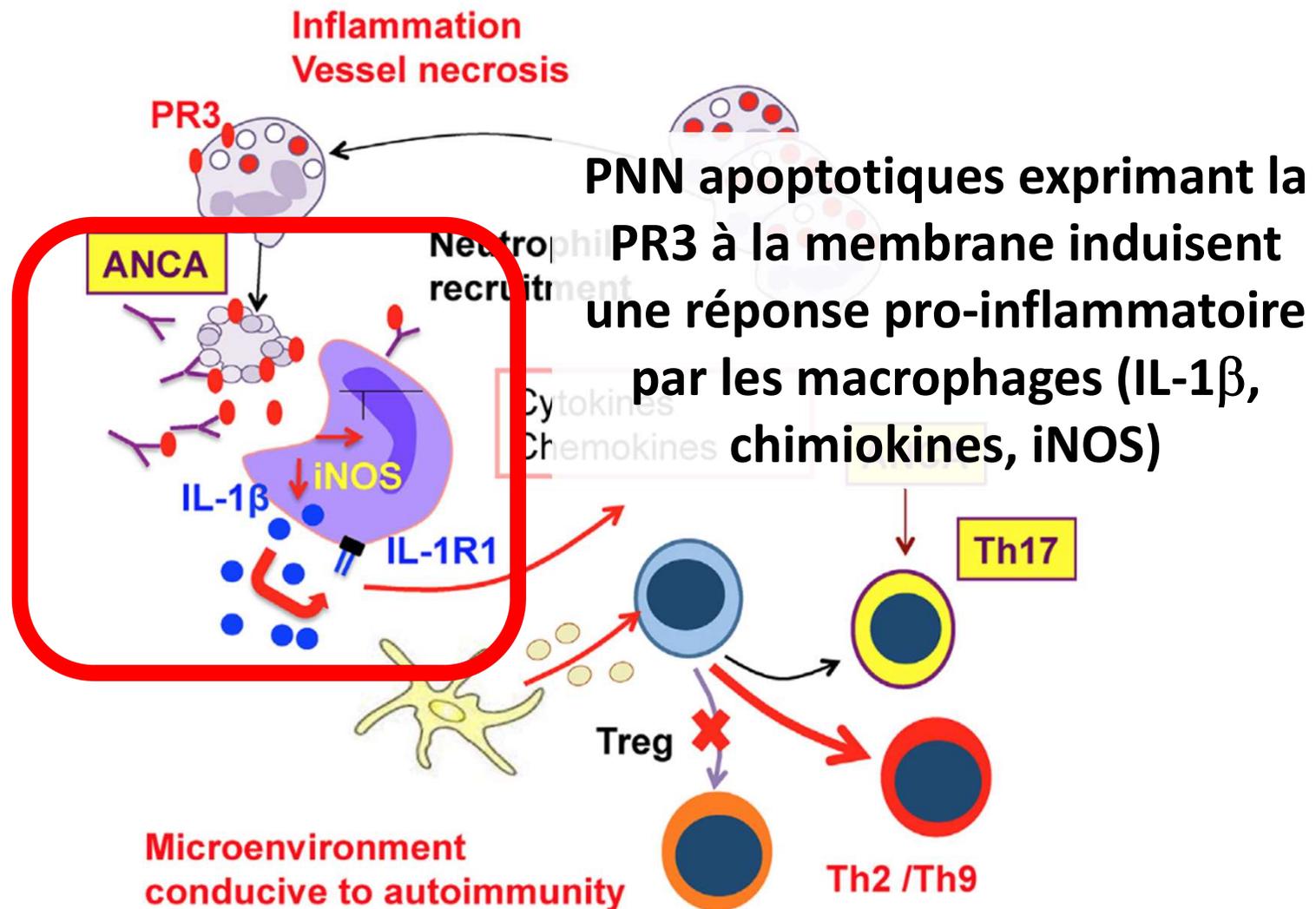
Witko-Sarsat, Joint Bone Spine, 2018
 Witko-Sarsat, Curr Opin Rheumatol, 2010

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 ?

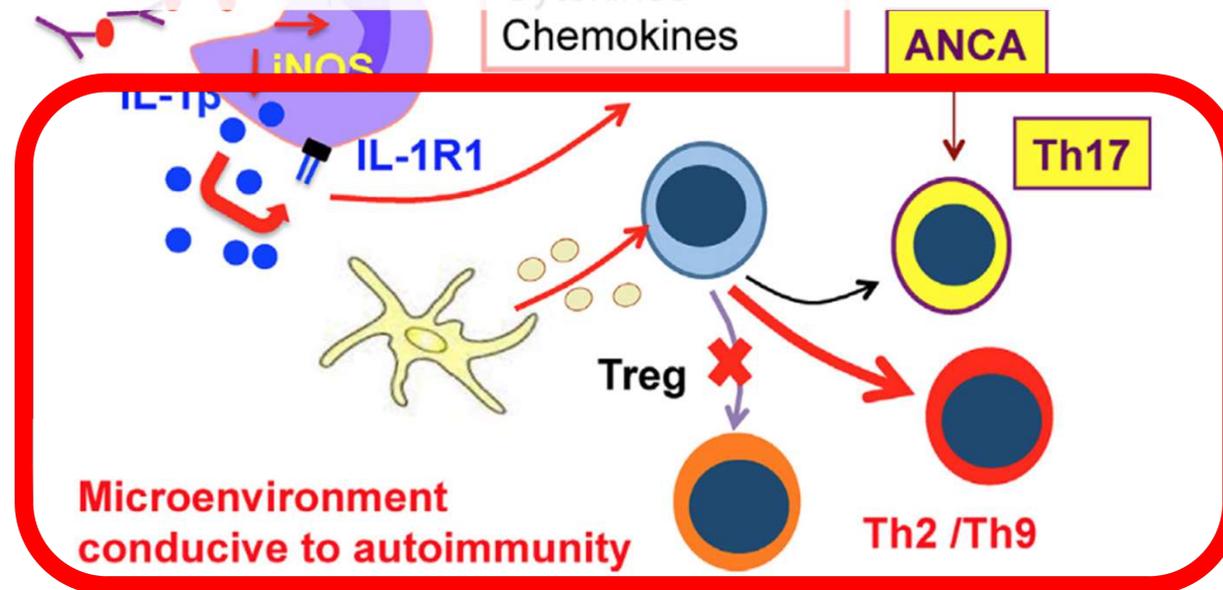
La PR3 agit comme un signal de danger pour les macrophages



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

La PR3 agit comme un signal de danger pour les macrophages

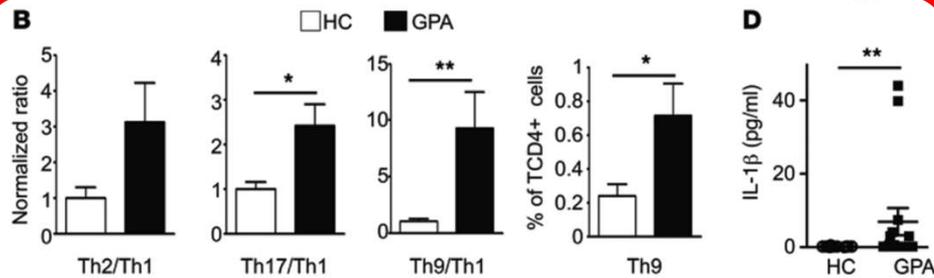
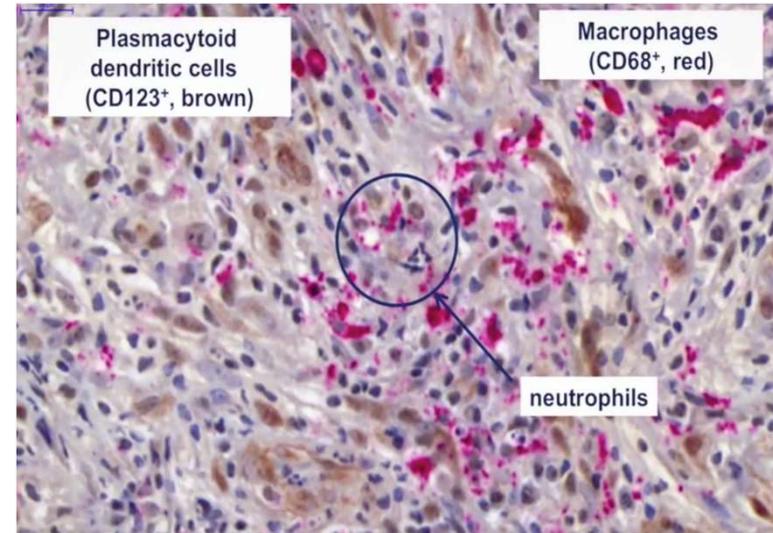
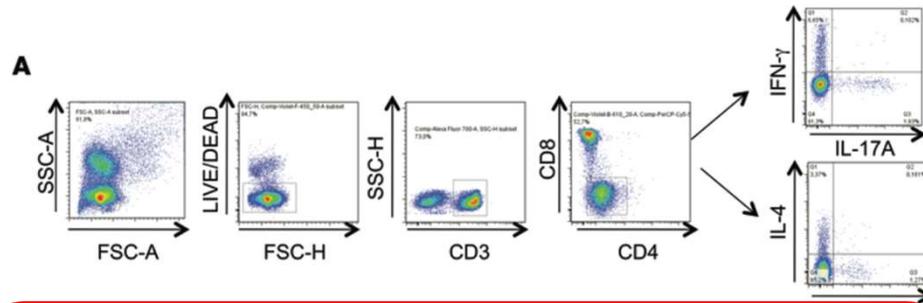
Réponse pro-inflammatoire favorisant la maturation et l'activation des cellules dendritiques, créant un microenvironnement favorable à la persistance de l'inflammation (↓ T régulateurs, ↑ Th2, Th9 et Th17, et G-CSF recrutant les PNN amplifiant la boucle)



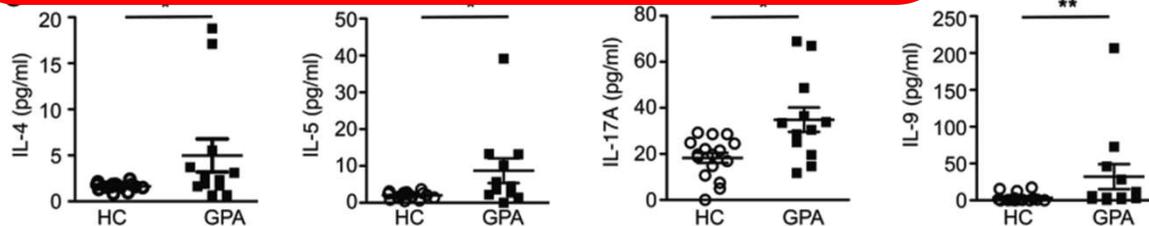
Witko-Sarsat, Joint Bone Spine, 2018
Millet, J Clin Invest, 2015

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

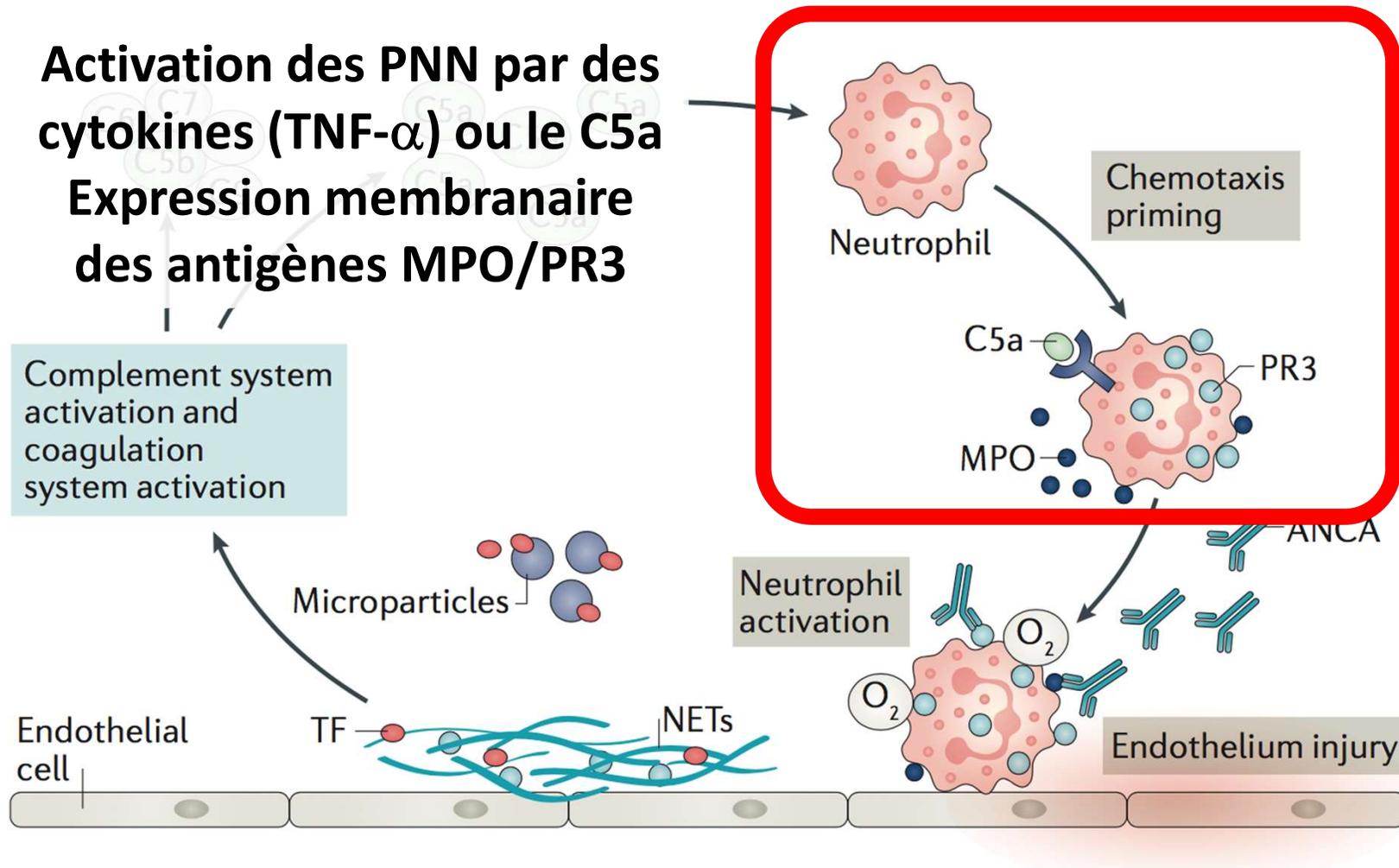
Sang périphérique



Lésion tissulaire

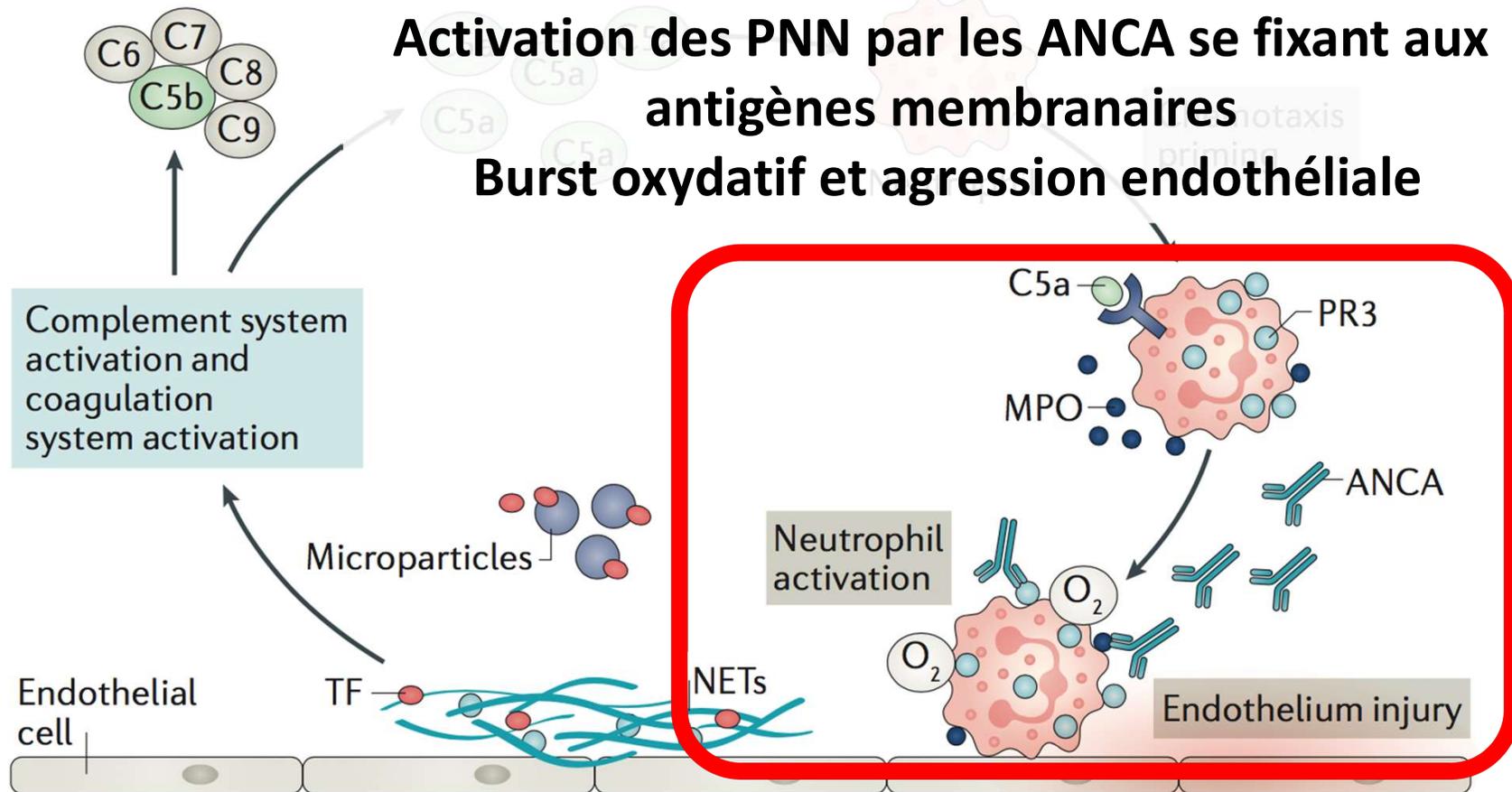


Rôles respectifs des ANCA, des PNN et de l'activation du complément

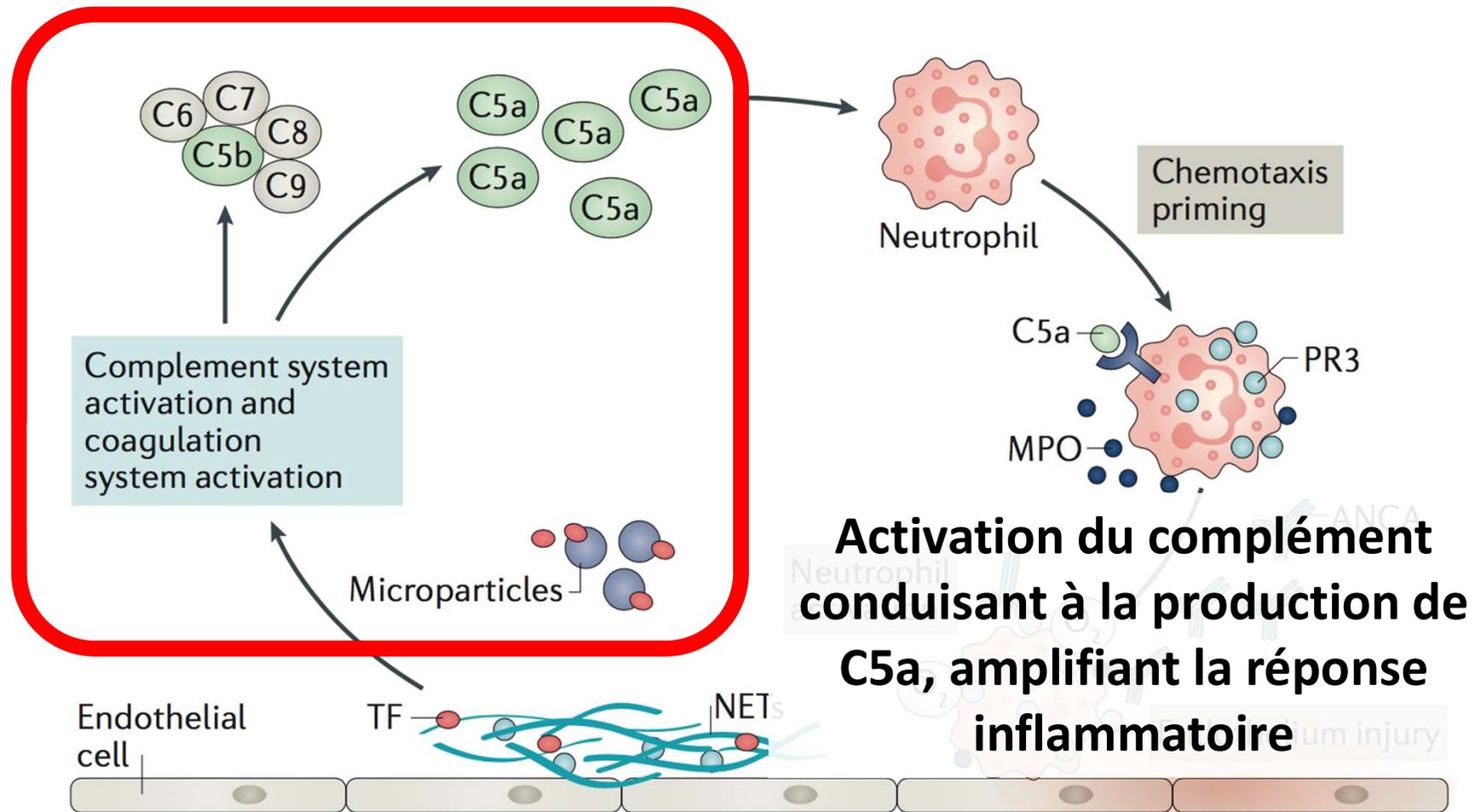


Rôles respectifs des ANCA, des PNN et de l'activation du complément

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



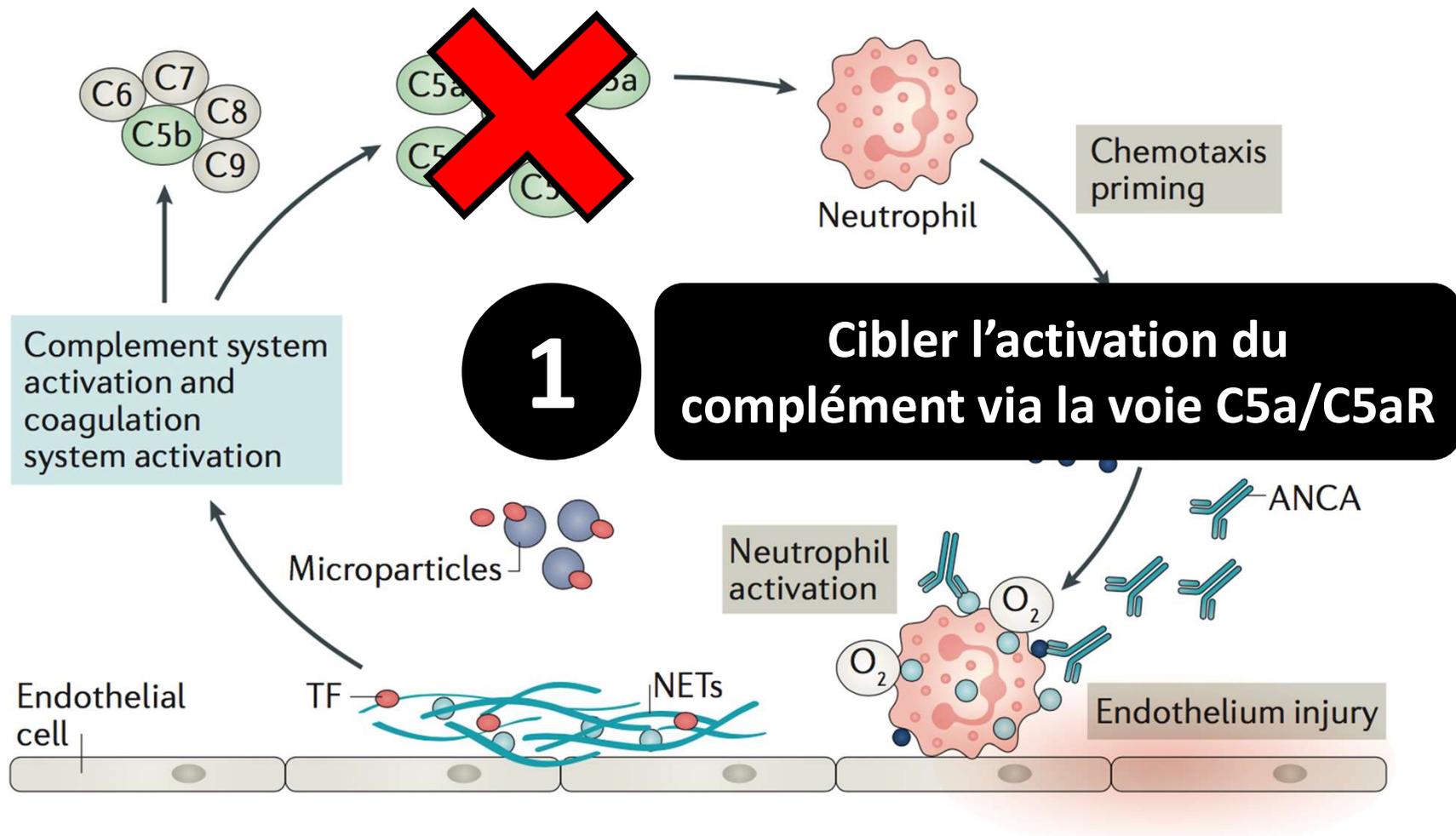
Rôles respectifs des ANCA, des PNN et de l'activation du complément



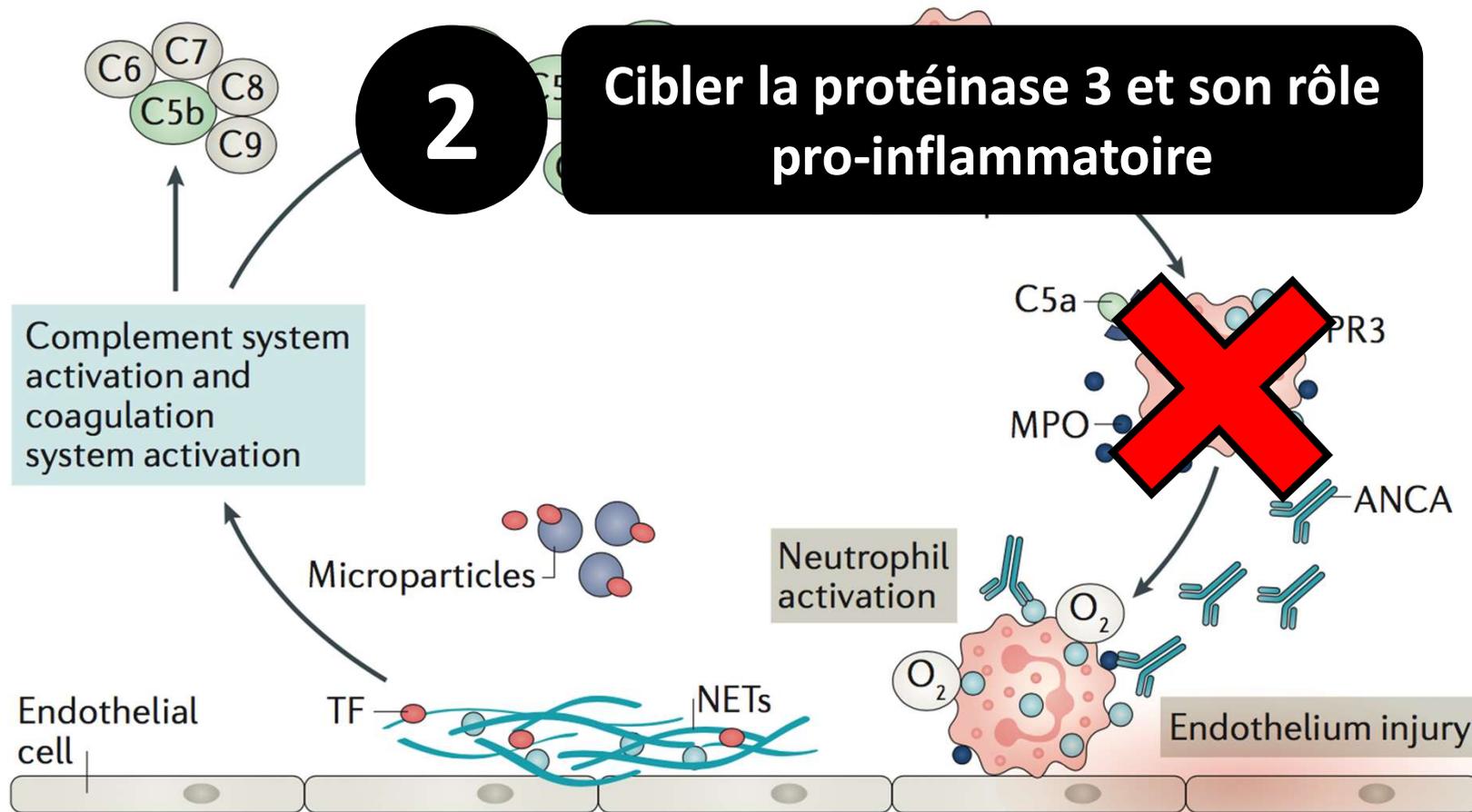
Rôles respectifs des ANCA, des PNN et de l'activation du complément



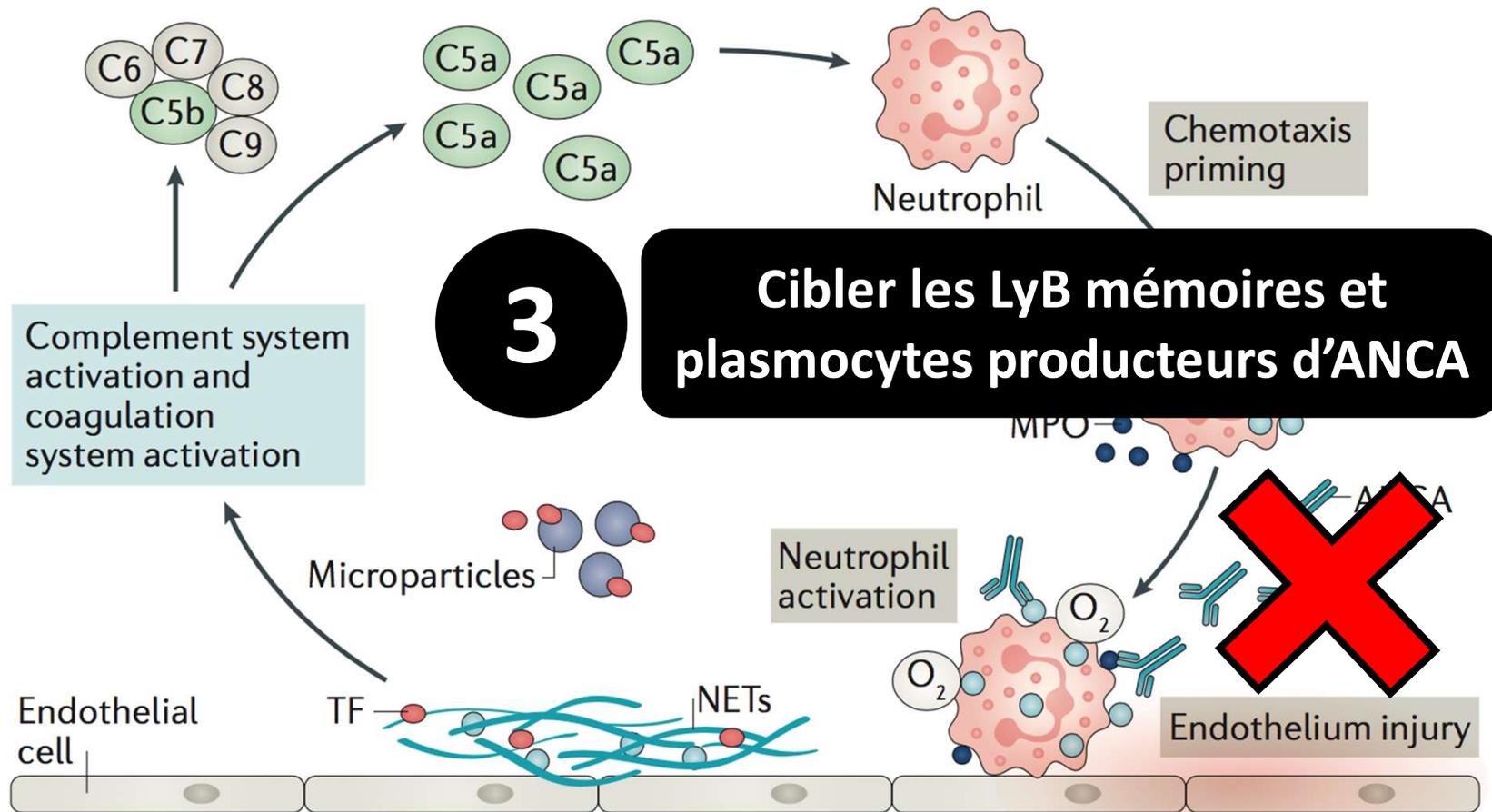
Quelles perspectives thérapeutiques ?



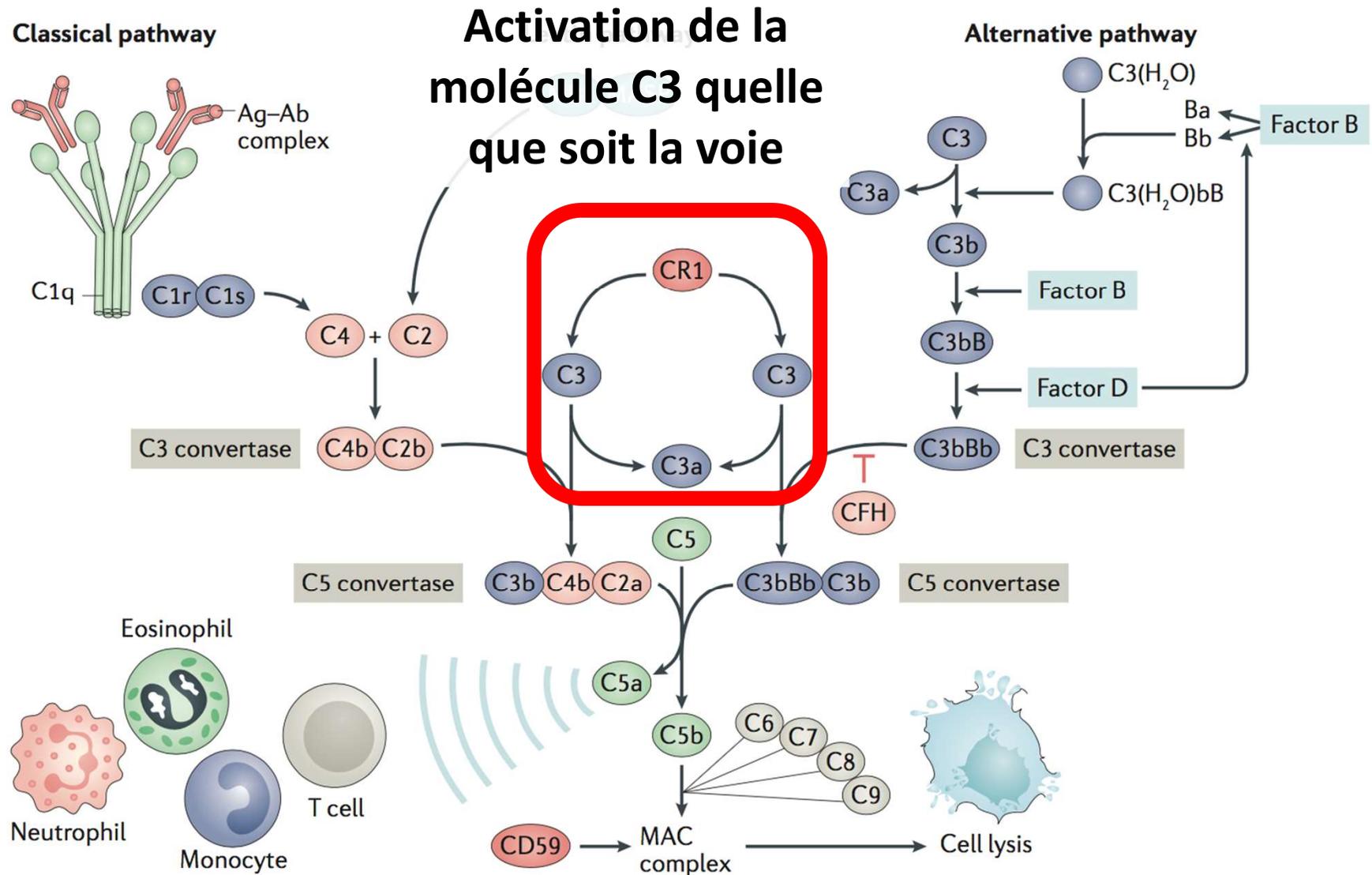
Quelles perspectives thérapeutiques ?



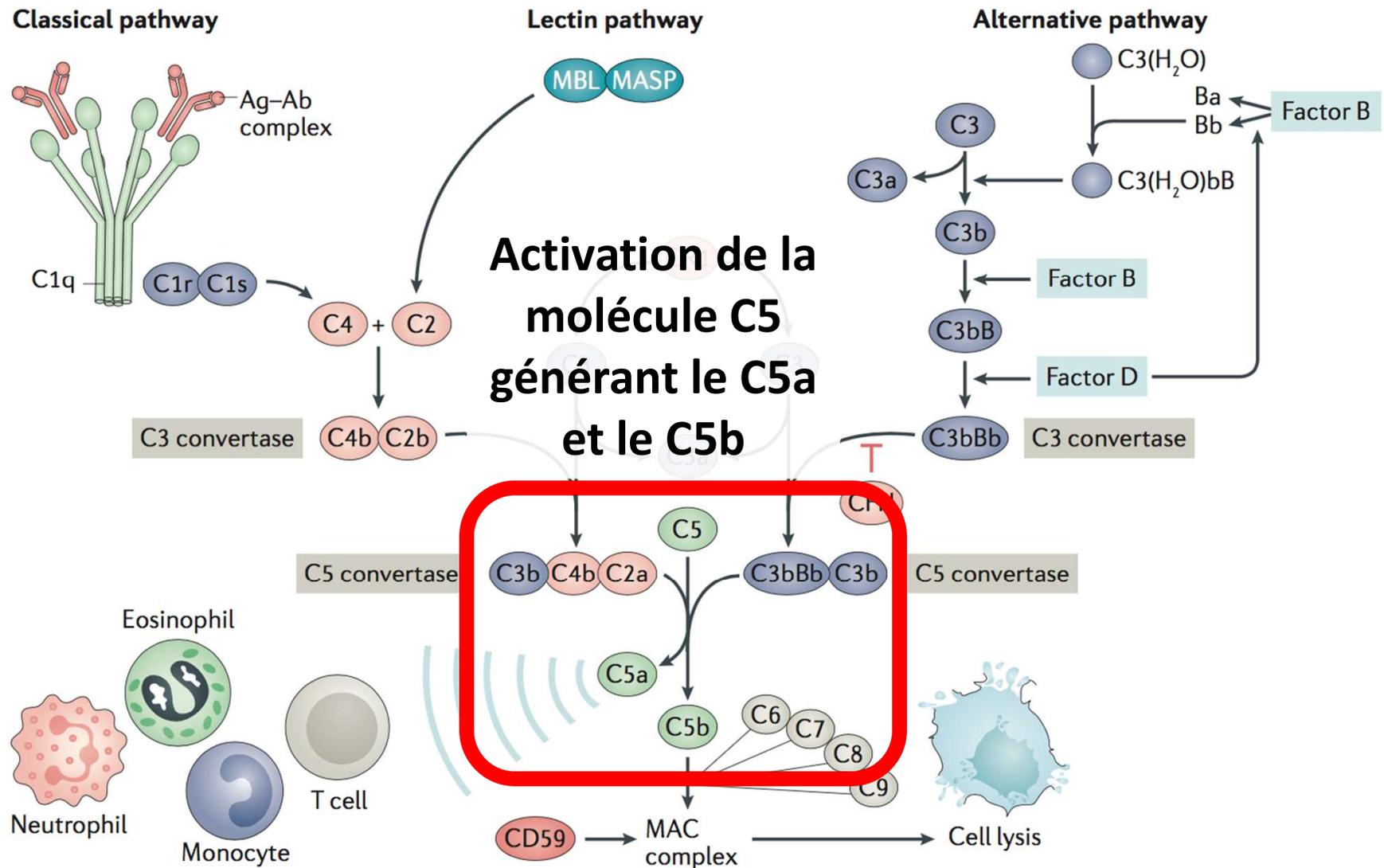
Quelles perspectives thérapeutiques ?



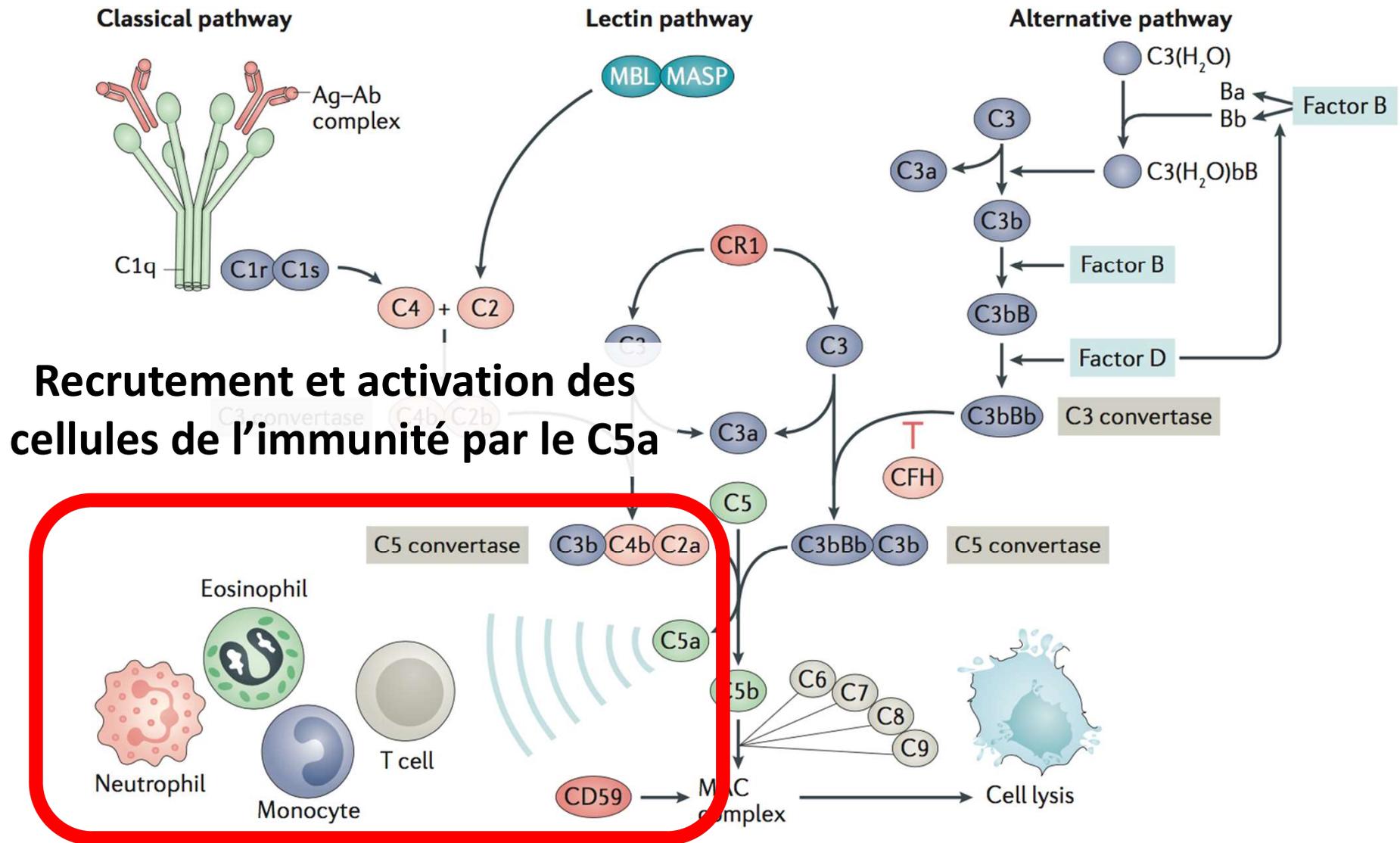
Voies d'activation du complément



Voies d'activation du complément



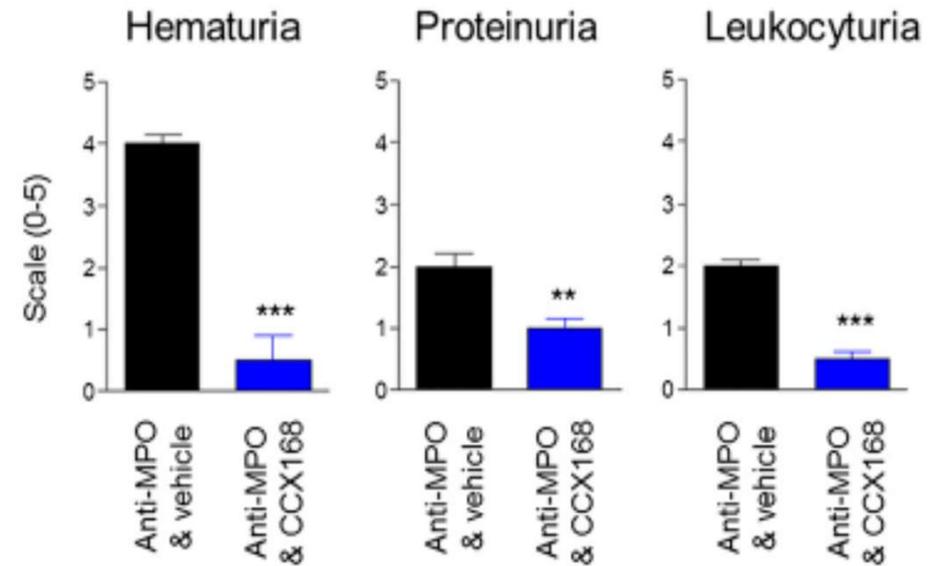
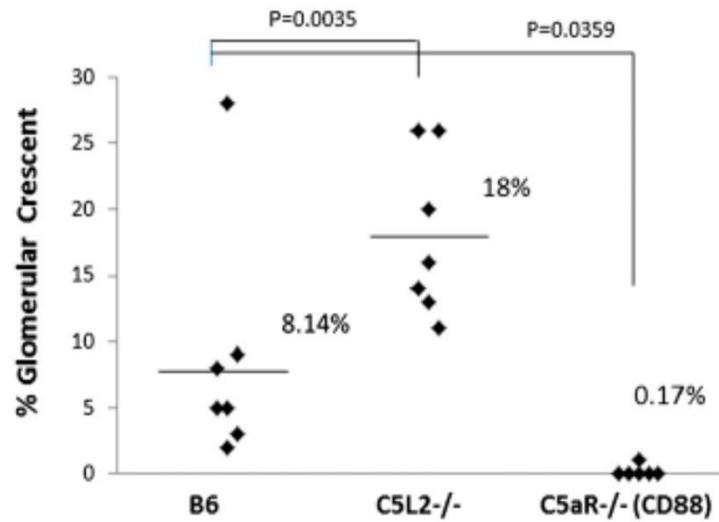
Voies d'activation du complément



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

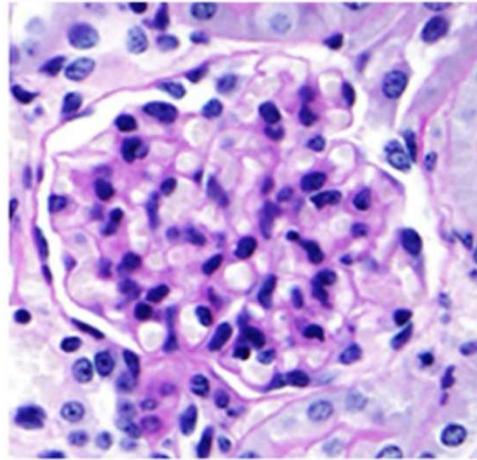
C5L2 : récepteur anti-inflammatoire
C5aR : récepteur pro-inflammatoire

CCX168 : molécule inhibant spécifiquement le C5aR

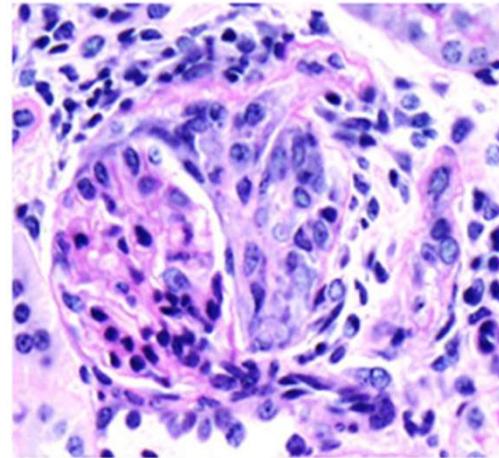


1. Cibler l'activation du complément via la voie C5a/C5aR

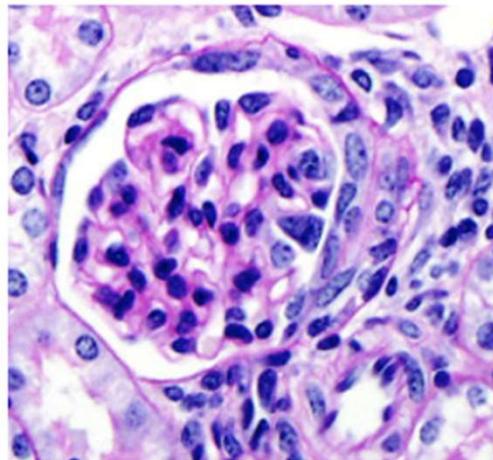
***Souris C5aR-/-
Glomérule
normal***



***Souris C5L2-/-
Nécrose
fibrinoïde et
croissant***



***Souris C6-/-
Nécrose
fibrinoïde et
croissant***



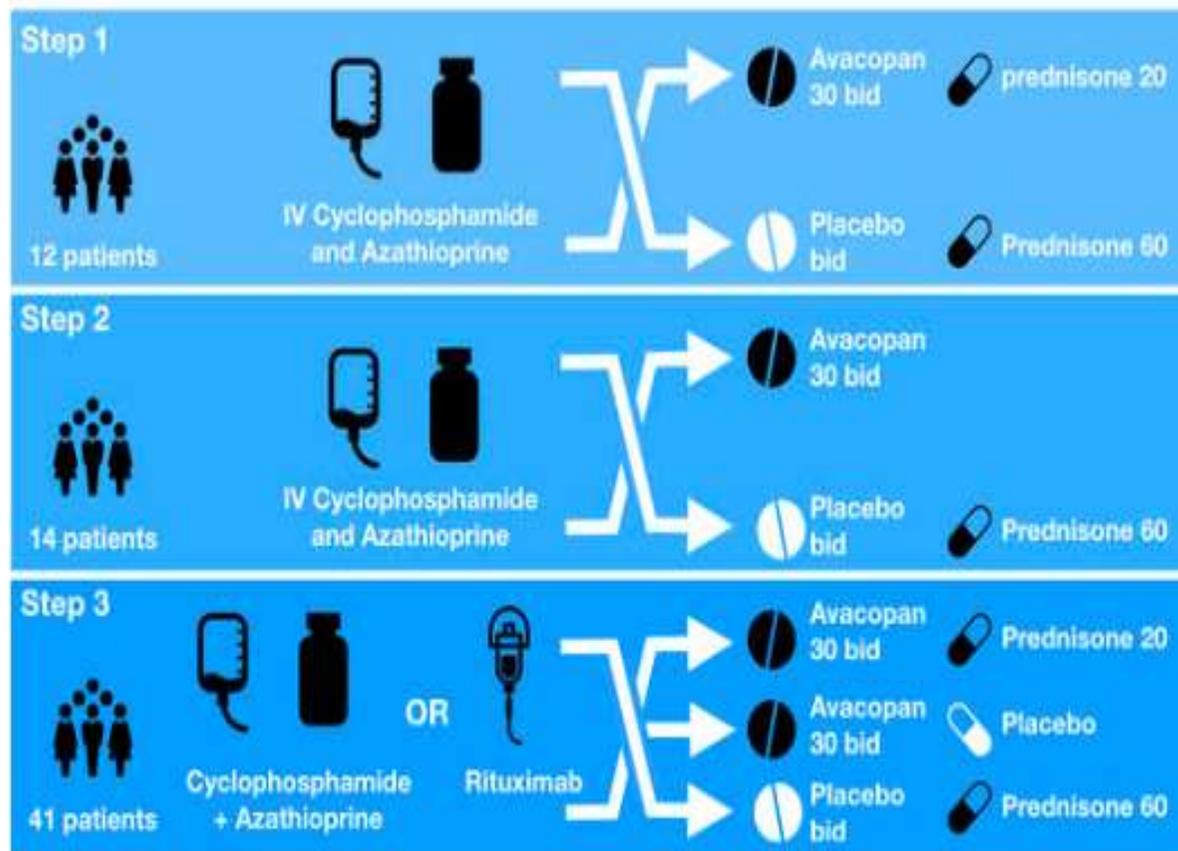
***Modèle murin avec
injection IV d'anti-MPO
ayant montré le rôle
pathogène des ANCA-MPO***



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

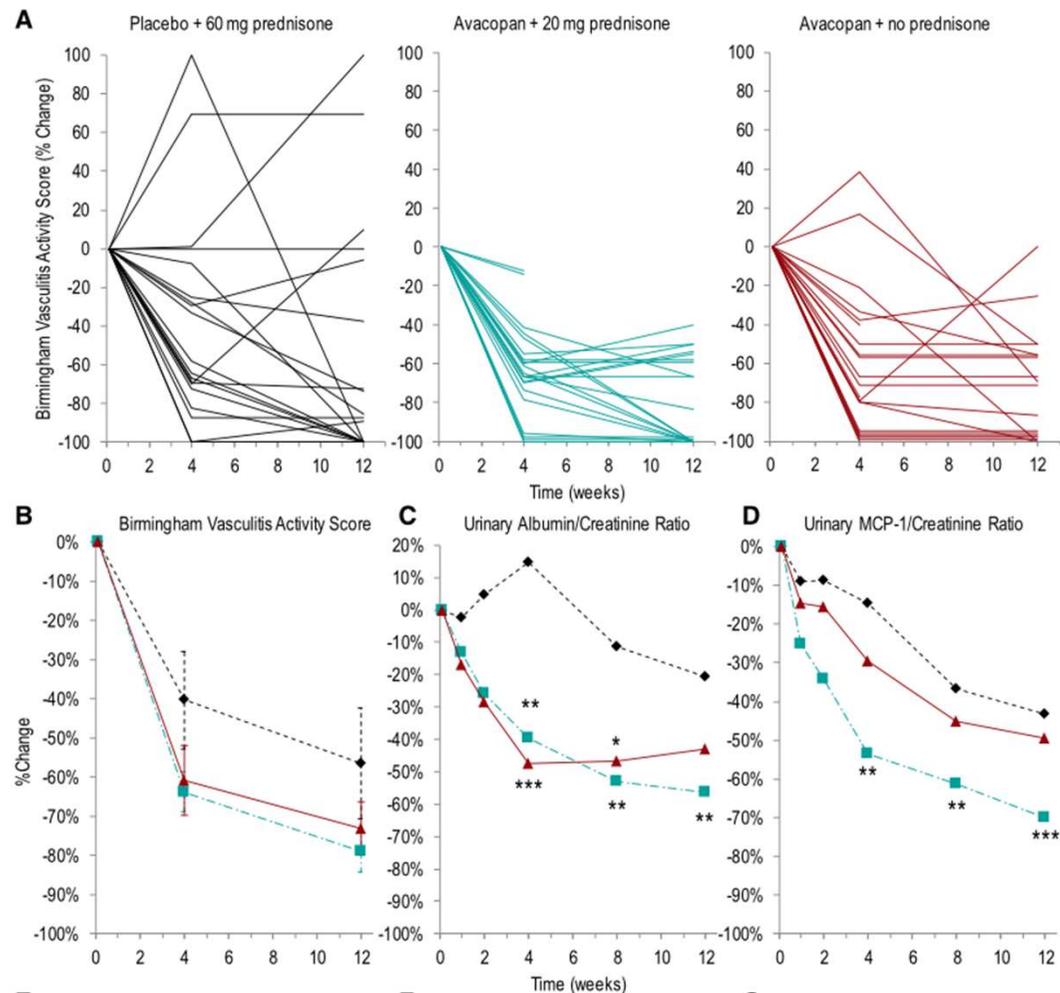




Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis

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



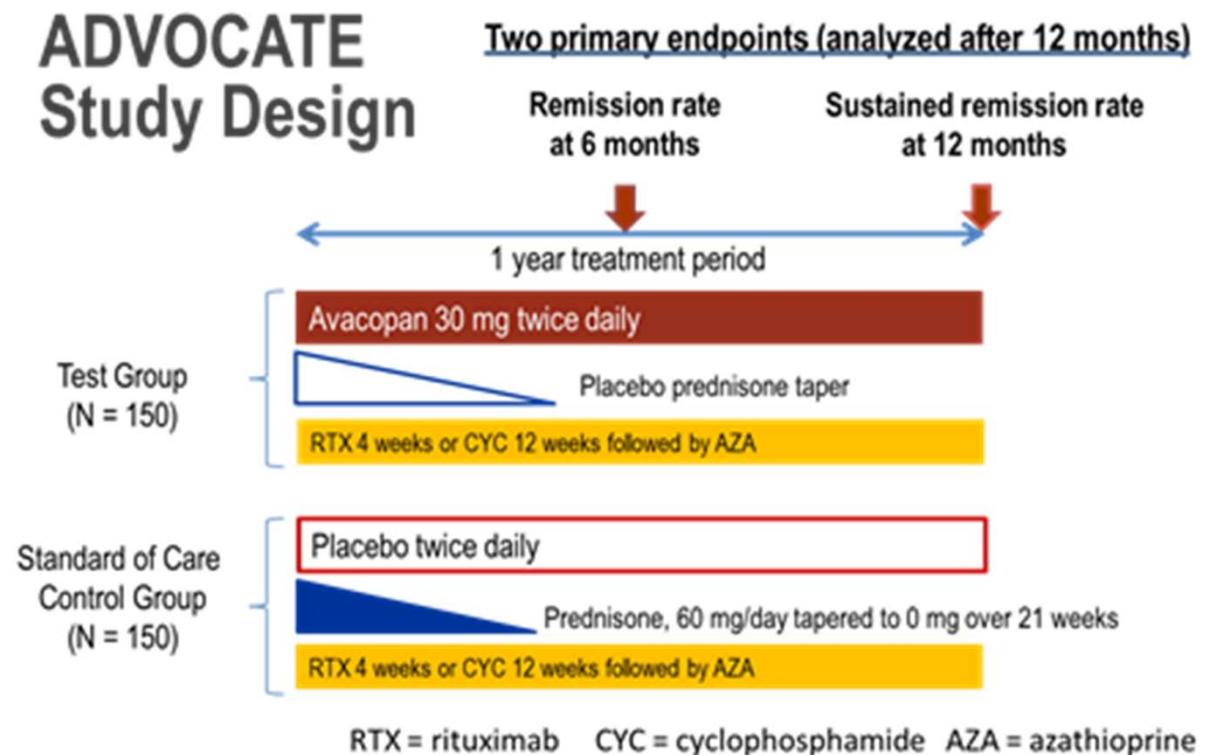
Essais ciblant l'activation du complément via la voie C5a/C5aR

- 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



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

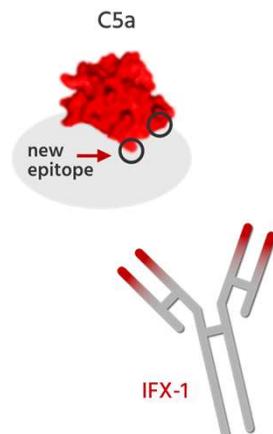
Phase 2

Europe

Evaluant l'IFX-1 (anti-C5a)

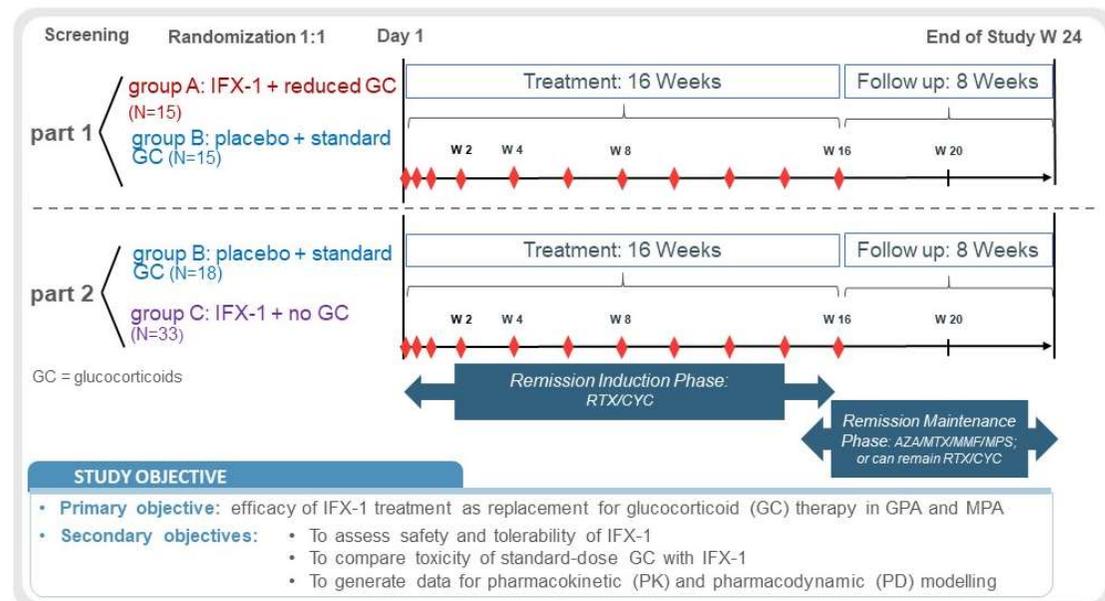
Idem étude CLEAR (Efficacité)

81 patients à inclure



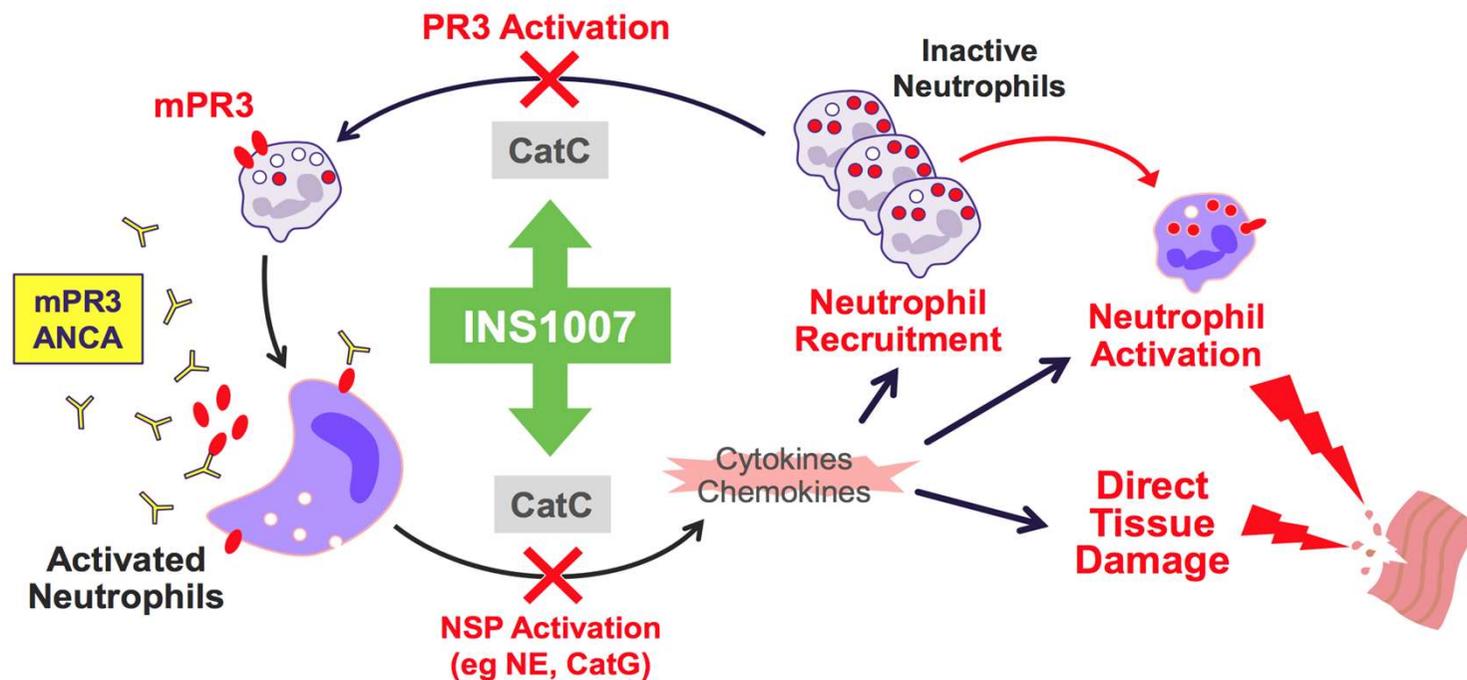
Key Features

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

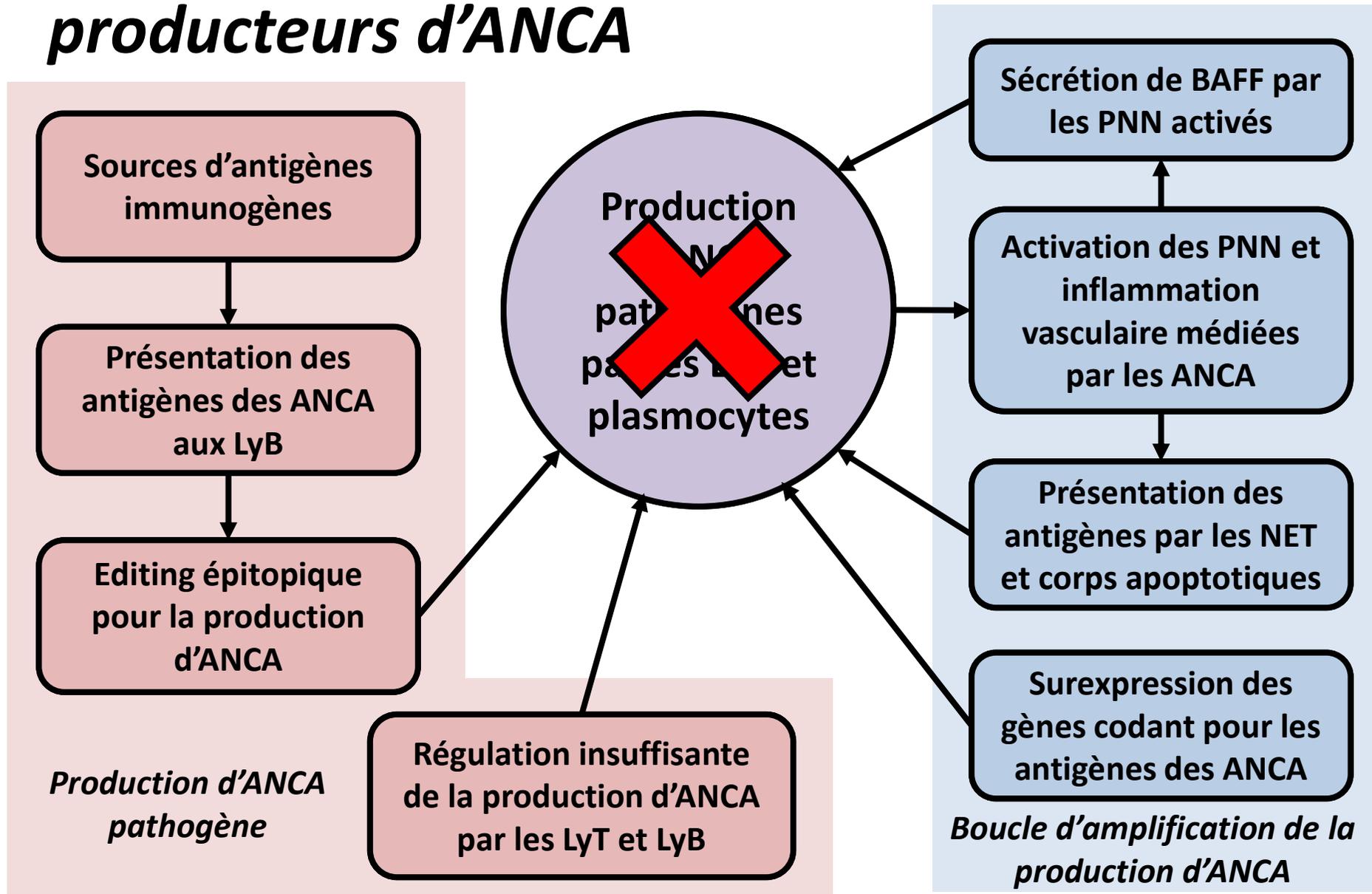


2. Cibler la protéinase 3 et son rôle pro-inflammatoire

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)



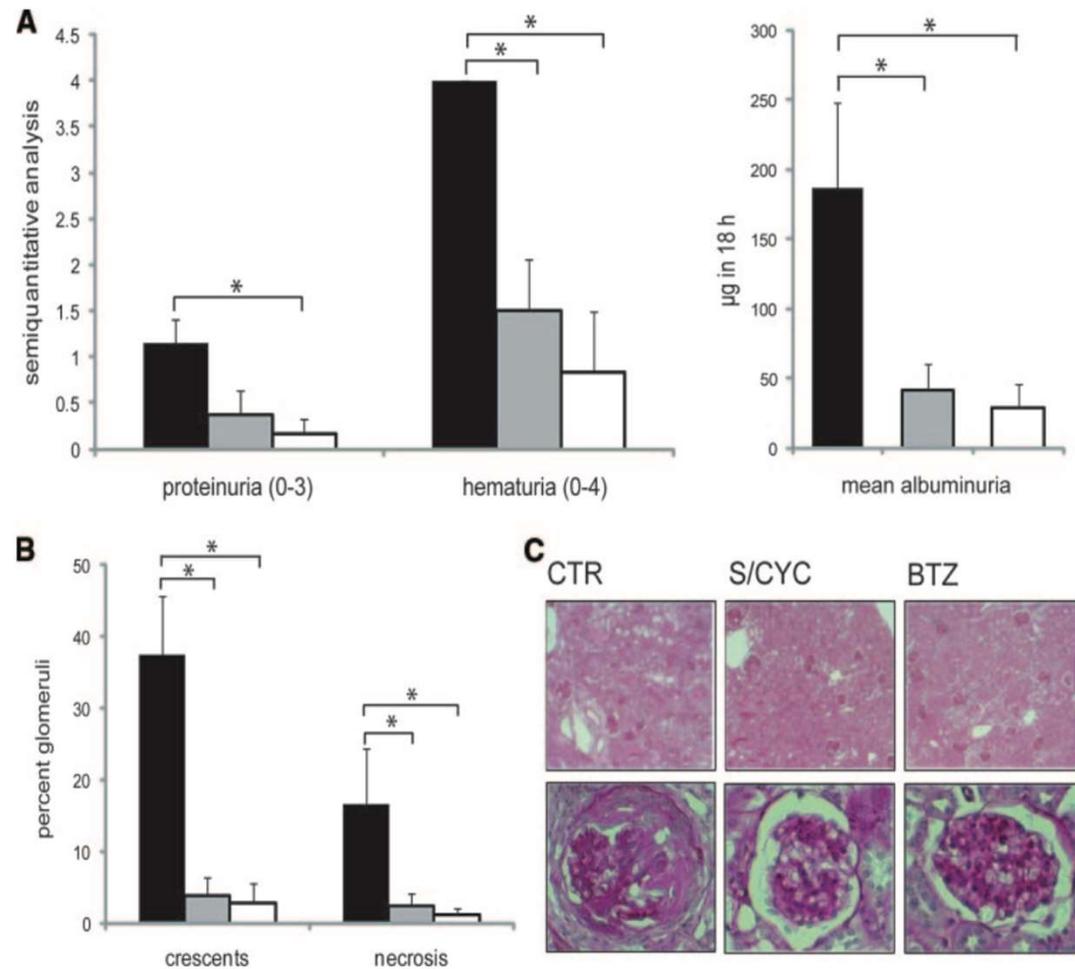
3. Cibler les LyB mémoires et plasmocytes producteurs d'ANCA



Adapted from Jennette, *Semin Immunopathol*, 2014

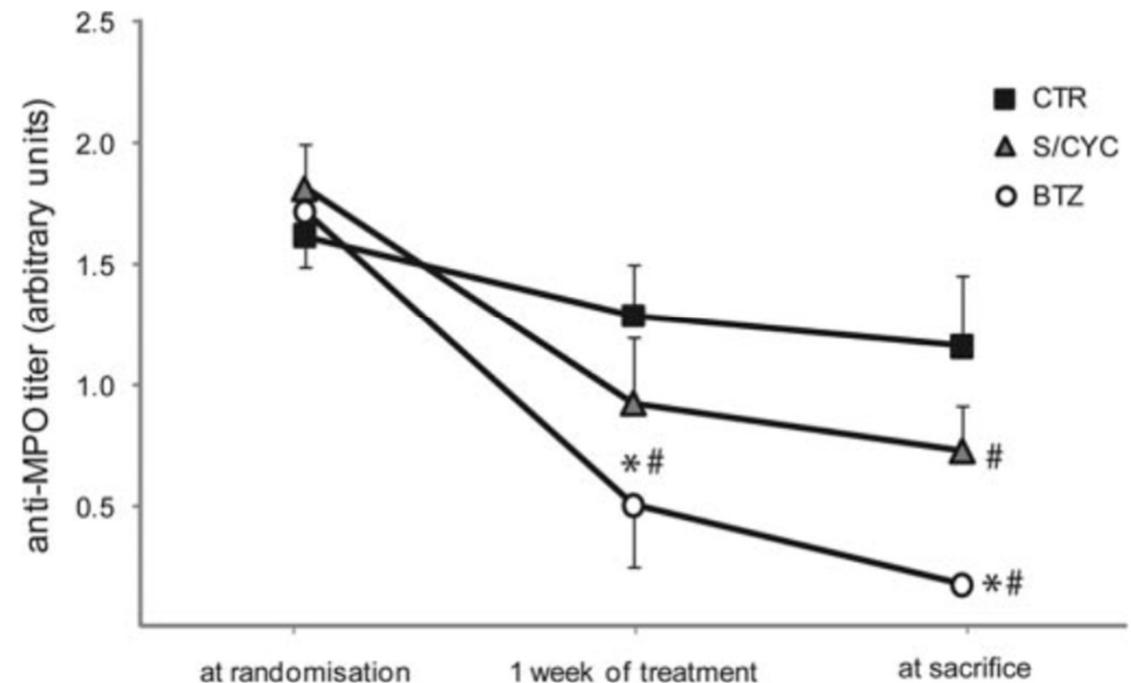
3. Cibler les LyB mémoires et plasmocytes producteurs d'ANCA

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



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

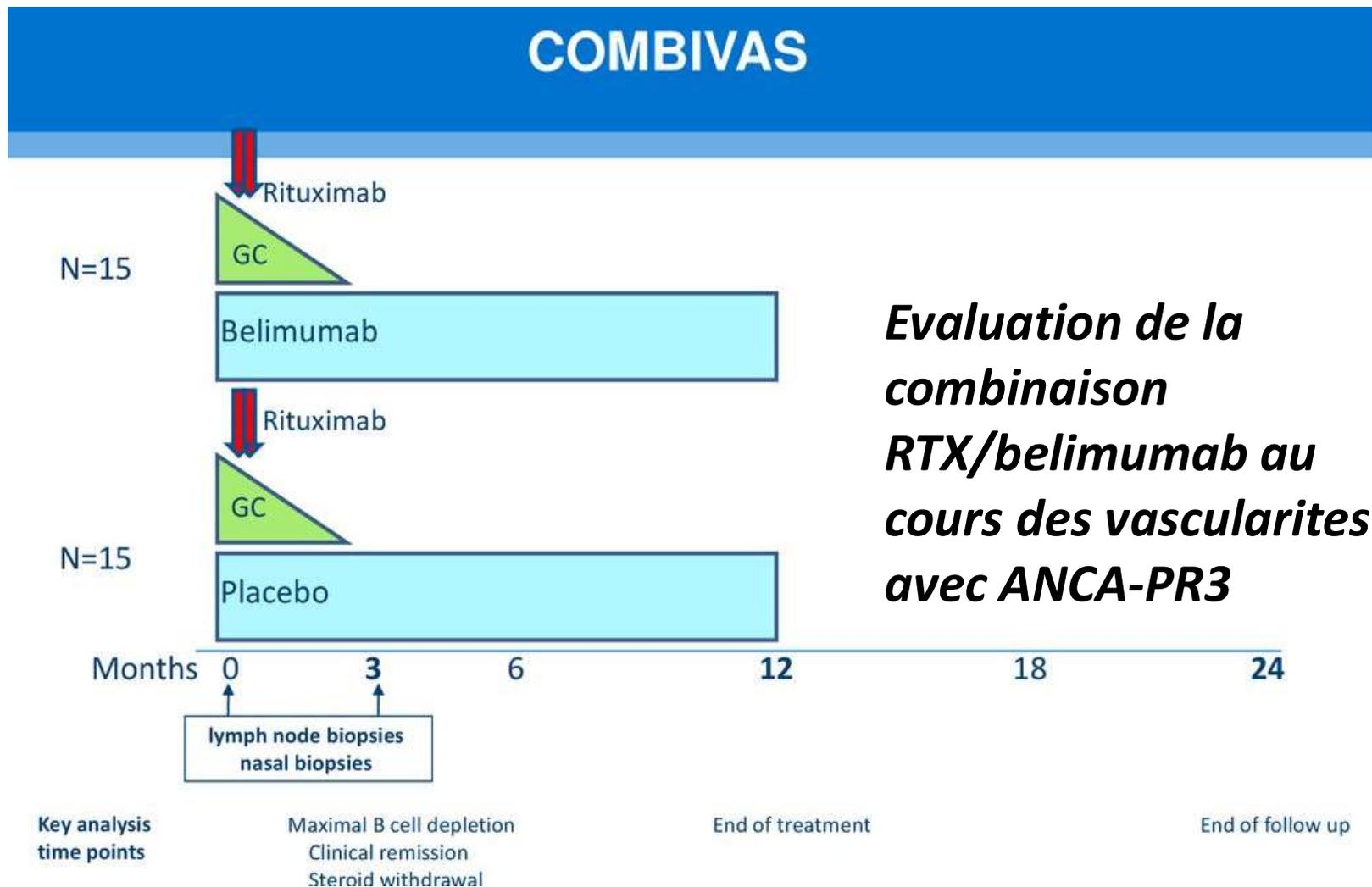
Modèle murin de transplantation de moelle osseuse de souris WT chez des souris déficientes pour la MPO et immunisées avec la MPO
Traitement par CTC + CYC, ou bortezomib seul



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

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



Take home message

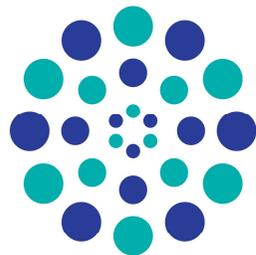
- **Rôle clé des ANCA (MPO +++), de l'activation du complément (MPO +++, PR3 ?) et de la protéinase 3 membranaire (PR3 +++) au cours des VAA**

- **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**



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

