

Intérêt du blocage de l'IFN α dans les vascularites à ANCA avec atteinte rénale essai de Phase III, randomisé, contrôlé, en double aveugle

Benoît BRILLAND

INSERM UMR 1307 – CNRS 6075 – CRCI²NA

Néphrologue, MCU-PH, Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation

Université d'Angers – CHU d'Angers

Réunion des investigateurs – GFEV

2 avril 2026

Background 1/3 : Preuves de l'implication de l'IFN-I dans les vascularites à ANCA chez l'homme

🔬 Signature IFN-I sanguine

- Taux circulants d'IFN α et de molécules IFN-régulées (CXCL10, Galectin-9, TNFR2) élevés dans les VAA
Kessenbrock, Nat Med, 2009 (N = 60)
Brilland, KI, 2026 (N = 85)
- Signature IFN-I sur PBMC : MPA > GPA
Brilland, KI, 2026 (N = 296)
Kessler, J Exp Med, 2022
- Signature IFN-I associée au **phénotype et à la réponse au traitement**
Ishizu, Arthr Res Ther, 2017 (N = 39)
Vegting, Ather, 2022
Nishide, Nat Com, 2024

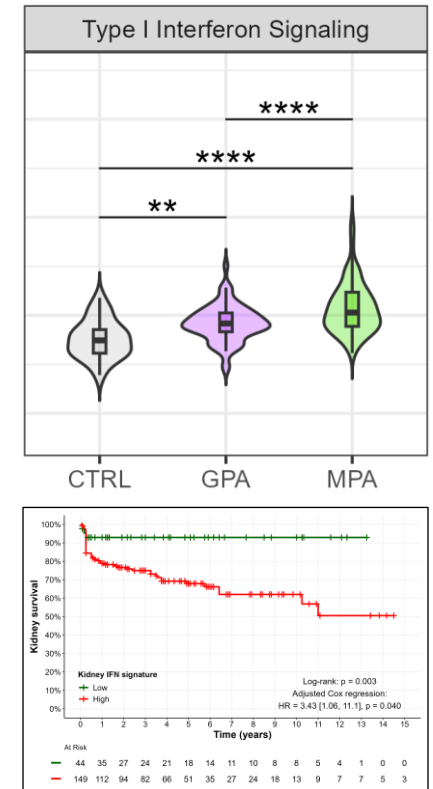
Quelques anecdotes

- Cas de VAA associée à utilisation d'IFN α
Watanabe, Jap J Gastro Enterol, 2008
- Cas de VAA associée à des interféronopathies
Staels, Front Immunol, 2020 (SAVI)
Zeng, Mol Gen Gen Med, 2023 (COPA)

🧠 Signature IFN-I rénale

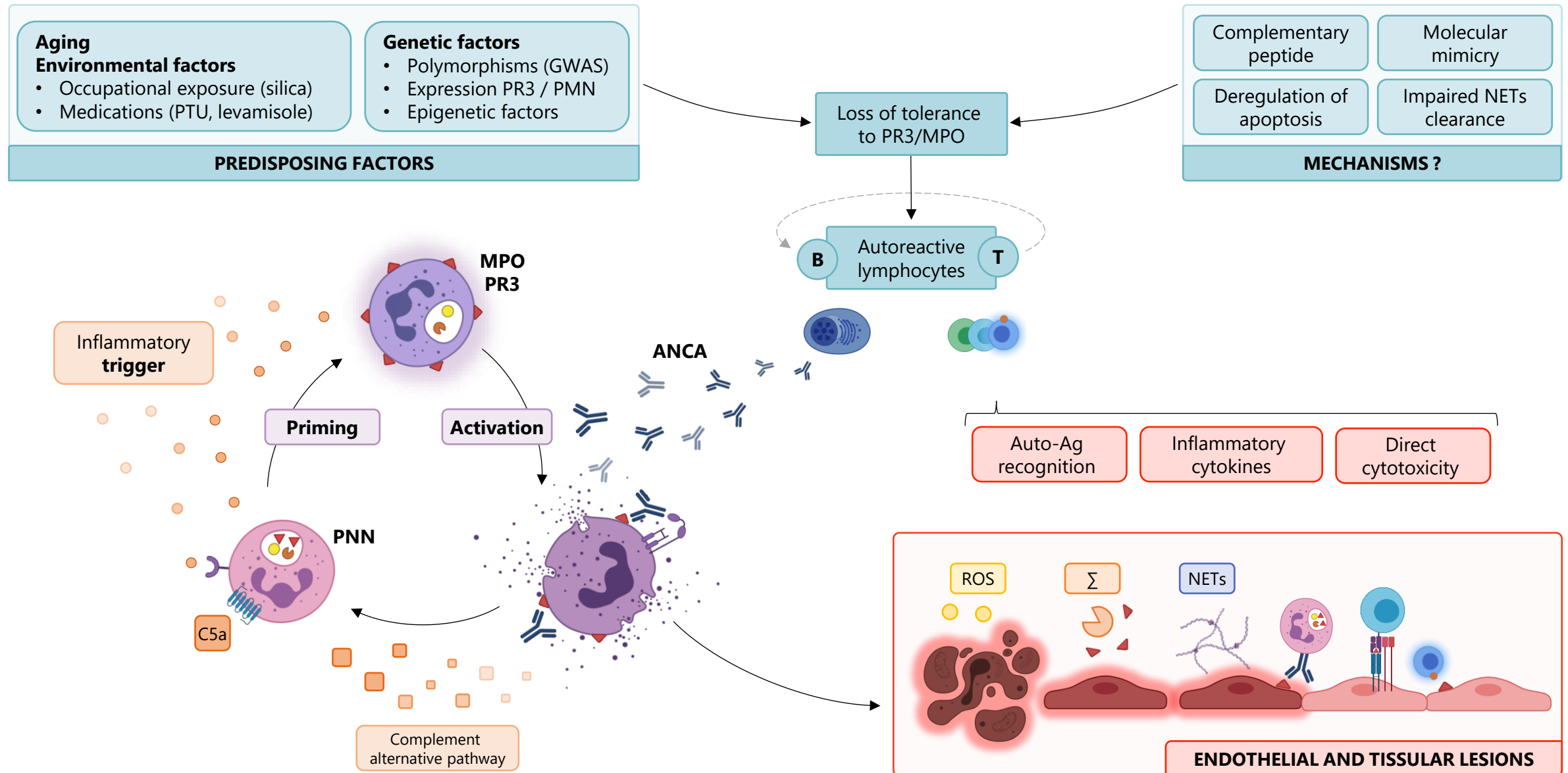
- Signature transcriptomique rénale (MPA > GPA), confirmée à l'échelle protéique (dépôts MxA), **associée à la fibrose tubulo-interstielle / sclérose glom. et à la survie rénale.**
Brilland, KI, 2026 (N = 193)
Kessenbrock, Nat Med, 2009
- **Multiples validations** (ERCB, spRNAseq)
Data from Grayson, ARD, 2018 (N = 22)
Data from Engesser, Nat Com, 2024 (N = 27)
Data from Wang, Nat Com, 2025 (N = 32)
- Signature IFN-I macrophagique rénale (fibrose et inflammation chronique) avec MPO > PR3 (scRNAseq).

Vegting, NDT, 2024

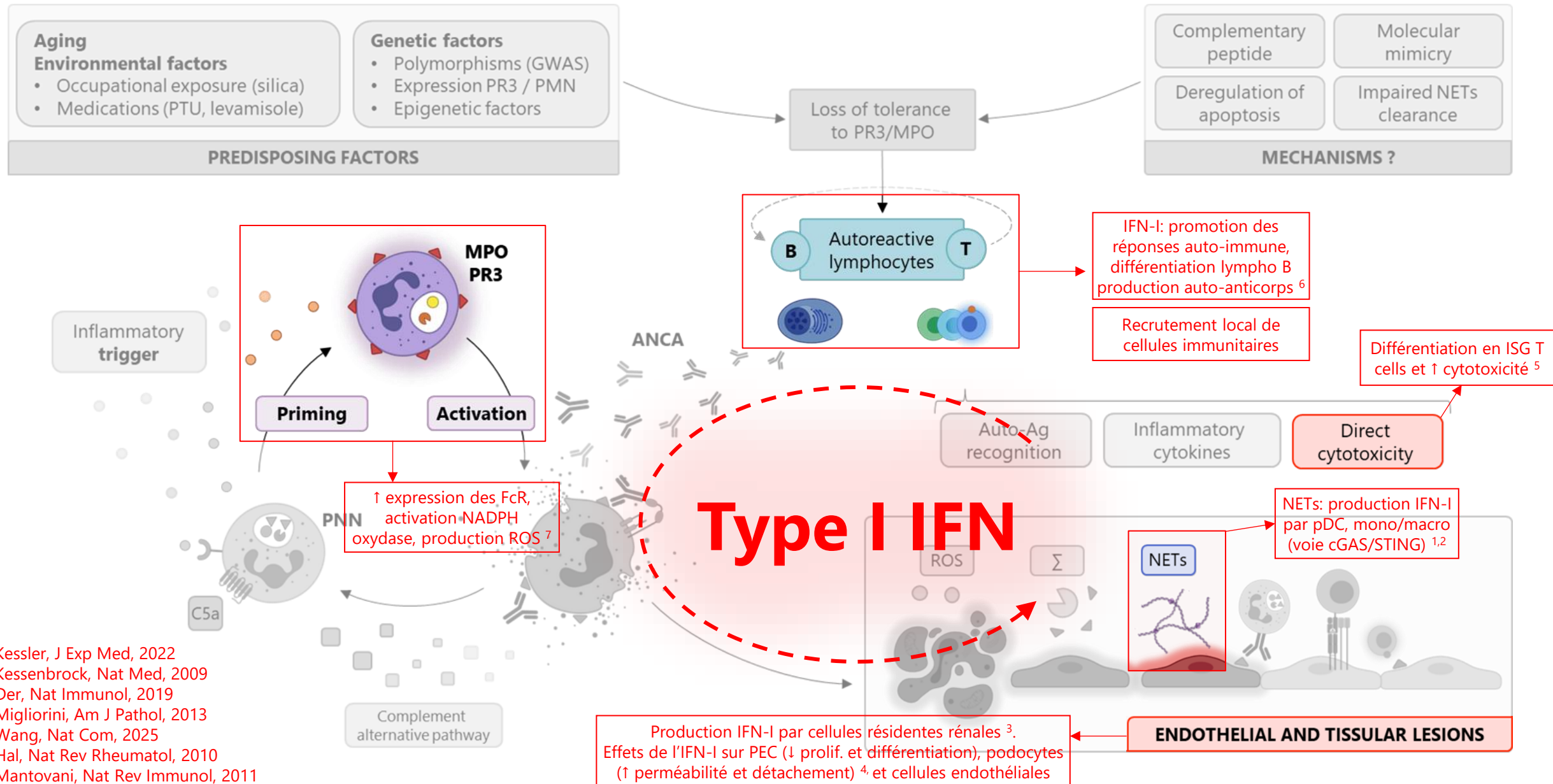


- ⇒ Activation de la voie IFN-I **dans le sang et le rein**
- ⇒ De façon **reproductible** et à travers plusieurs approches (ARN bulk, ARN single-cell, protéine).
- ⇒ Liée au **phénotype MPO/MPA, à l'activité de la maladie, à la réponse au traitement, et au pronostic rénal.**

Background 2/3 : Rôles (potentiels) de l'IFN-I dans la physiopathologie des vascularites à ANCA

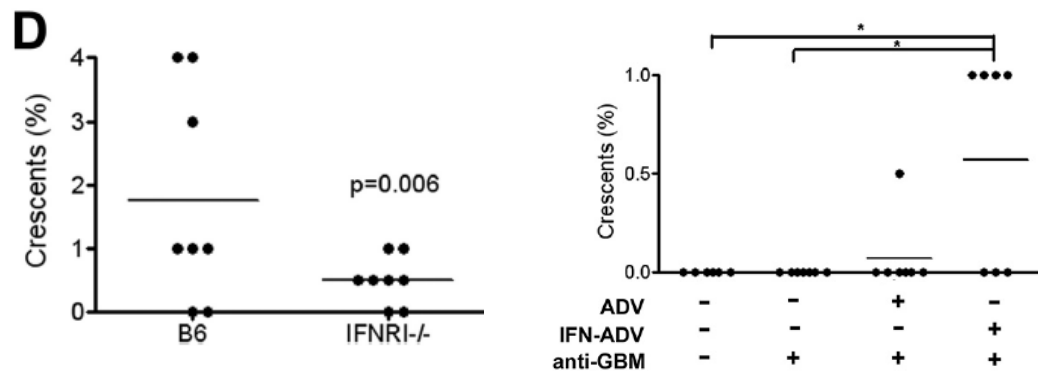


Background 2/3 : Rôles (potentiels) de l'IFN-I dans la physiopathologie des vascularites à ANCA



¹ Kessler, J Exp Med, 2022
² Kessenbrock, Nat Med, 2009
³ Der, Nat Immunol, 2019
⁴ Migliorini, Am J Pathol, 2013
⁵ Wang, Nat Com, 2025
⁶ Hal, Nat Rev Rheumatol, 2010
⁷ Mantovani, Nat Rev Immunol, 2011

Background 3/3 : Données pré-cliniques (murines) en faveur d'un blocage de la voie IFN-I



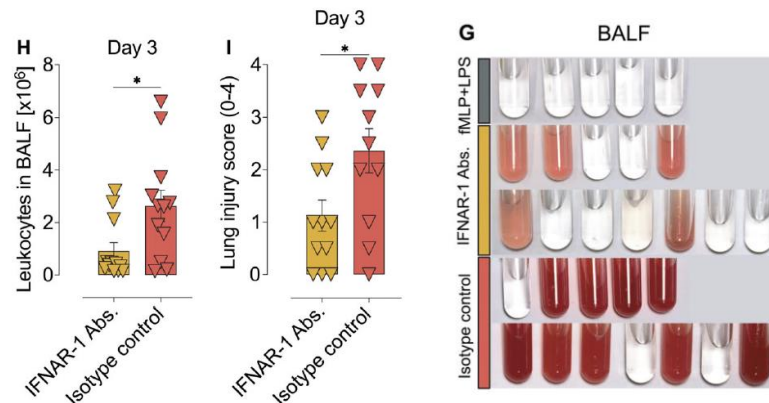
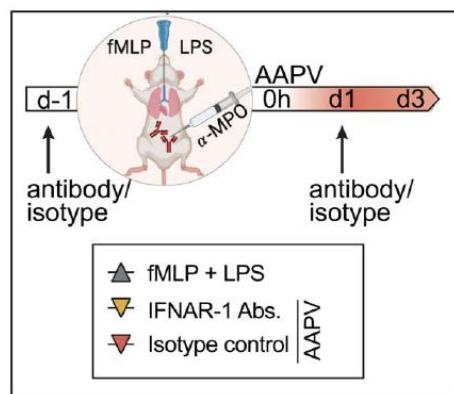
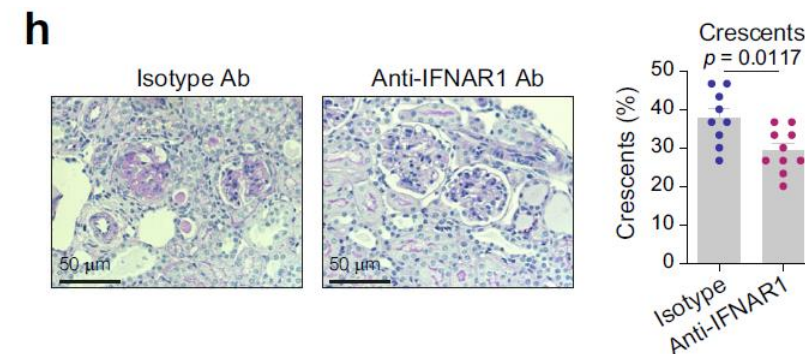
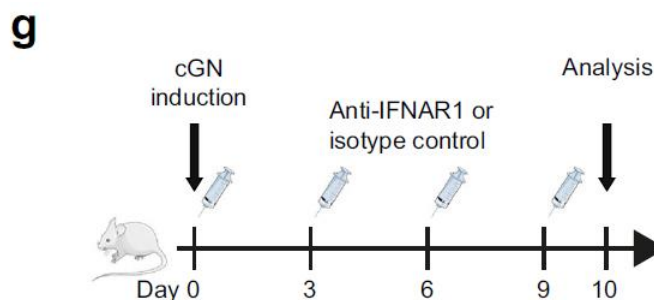
Induction de cGN (anti-MBG) sur fond **IFNAR-/-** améliore celle-ci

Libération locale (adenovirus) d'IFN α **aggrave la cGN** et l'infiltrat immunitaire.

Fairhurst, J Immunol, 2009

Transfer adoptif de **T cells IFNAR KO** ou l'utilisation d'un **anti-IFNAR1** améliore la cGN (anti-MBG)

Wang, Nat Com, 2025



Modèle pulmonaire d'HIA induit par les anti-MPO : **diminution des lésions avec anti-IFNAR1** (également avec inhib. JAK1/2)

Kessler, J Exp Med, 2022

ANCAFERONm project

Targeting Type I Interferon in ANCA-Associated Vasculitis

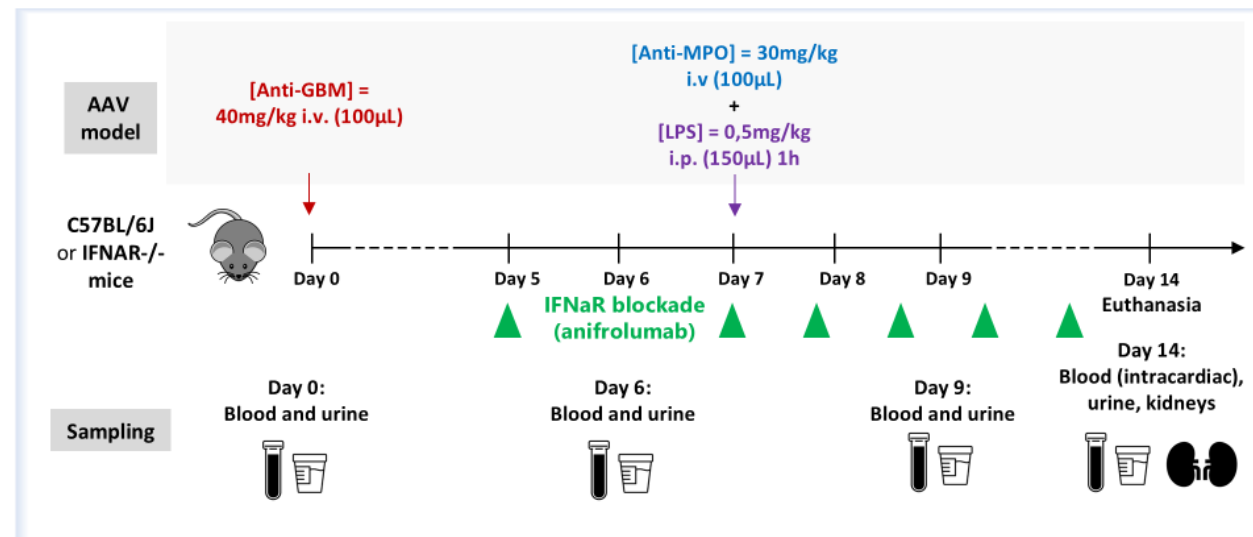
What is the impact of **blocking IFN-I pathway** on disease progression and tissue injury in preclinical model of murine renal AAV?

Main hypothesis: IFN-I is responsible, at least in part, of tissue injury and organ damage seen in patients. Blocking the type I interferon pathway will attenuate disease progression and kidney injury in AAV mouse models.

Project status

- ✓ Setting up of murine AAV models
- ✓ Availability of IFNAR -/- mice
- ✓ Availability of anti-IFN α R

• **AAV induction:** on going



Hypothèse et objectifs

Hypothèse

Le blocage de la voie IFN-I (via le récepteur IFNAR1, qui bloque la signalisation IFN α et IFN β) en add-on au traitement standard pourrait **améliorer la réponse rénale et le pronostic** des patients atteints de vascularite à ANCA avec atteinte rénale, en **réduisant l'inflammation IFN-dépendante et en restaurant l'homéostasie glomérulaire**.

L'IFN-I agit comme un amplificateur central de la physiopathologie des AAV en :

- primant les neutrophiles et favorisant la NETose
 - soutenant l'auto-immunité (production d'ANCA)
 - induisant une toxicité endothéliale, podocytaire et une altération des mécanismes de réparation
- ⇒ **Son blocage devrait interrompre ces boucles d'amplification et limiter les lésions rénales.**

Objectif principal

Montrer que l'anifrolumab améliore le pronostic à M6 dans les AAV avec atteinte rénale, selon un **critère composite hiérarchique**.

Critère de jugement principal : win ratio sur un composite hiérarchique (décès → dialyse/ESKD → DFG à M6 → protéinurie à M6).

Pre-specified sous-groupes :
age, anatomopathologie,
fonction rénale, de novo vs
relapsing, iSGLT2/BSRAA
Randomisation stratifiée ?

Objectifs secondaires

Evaluer séparément chacun des composants du critère principal à M1, M3 et M6, la rémission (BVAS) à M1, M3 et M6, les trajectoires biologiques et transcriptomiques, l'effet histologique sur rebiopsie, ainsi que l'hétérogénéité d'effet selon la signature IFN de base. Evaluer le **risque infectieux** et QoL.

Methods 1/4 : Design de l'étude – Evaluation à M6 ?

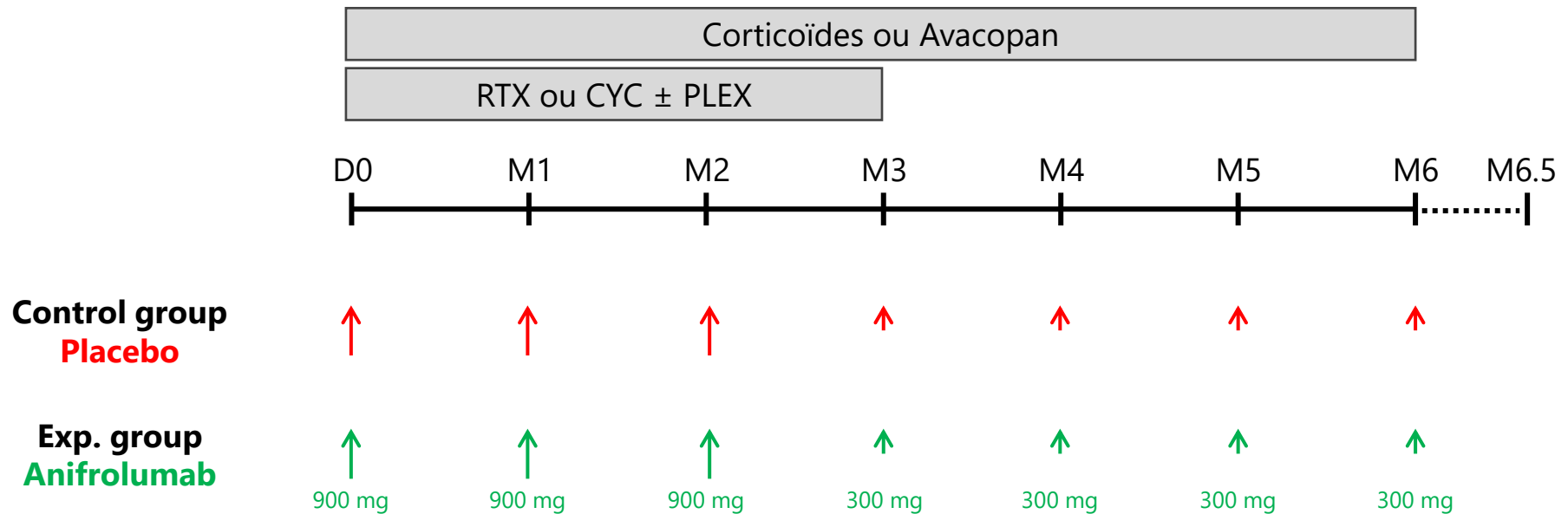
Durée de traitement : 6 mois

Durée de suivi : 2 ans

Durée du recrutement : 3 ans

Design de l'étude :

- Anifrolumab vs. Placebo + SoC
- Schéma TULIP-LN intensif (Jayne, ARD, 2022) repris dans IRIS (NCT05138133)

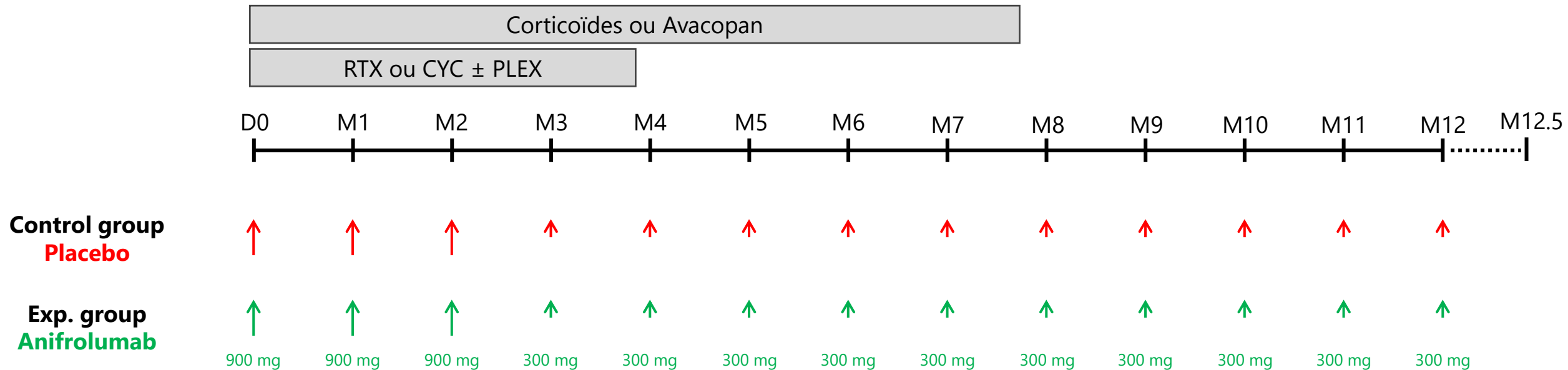


Methods 1/4 : Design de l'étude – Evaluation à **M12** ?

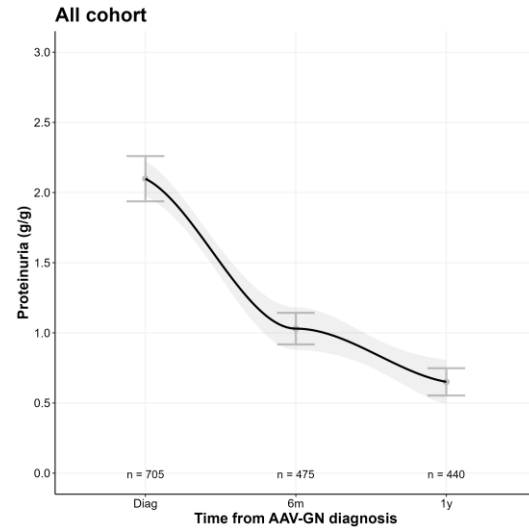
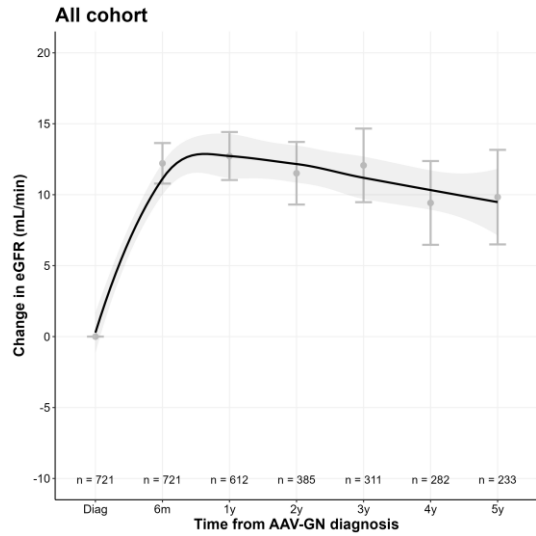
Durée de traitement : 12 mois
Durée de suivi : 2 ans
Durée du recrutement : 3 ans

Design de l'étude :

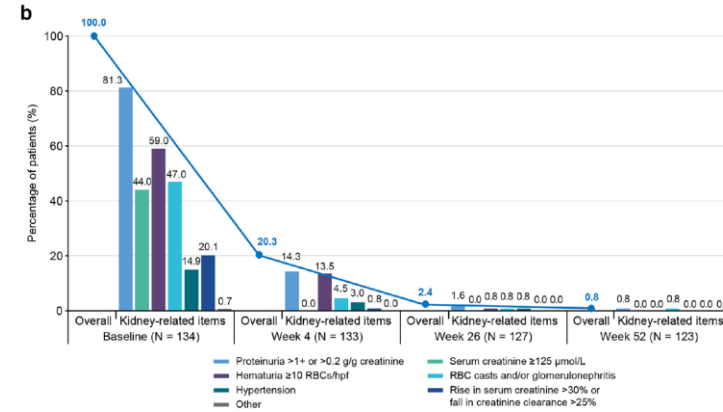
- Anifrolumab vs. Placebo + SoC
- Schéma TULIP-LN intensif (Jayne, ARD, 2022) repris dans IRIS (NCT05138133)



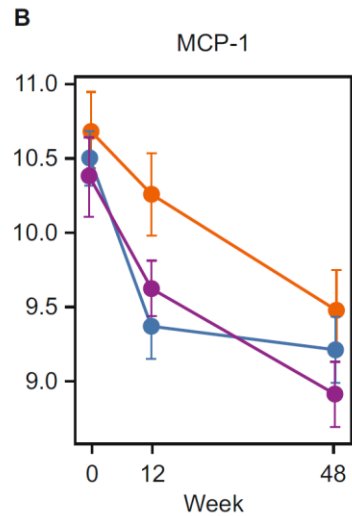
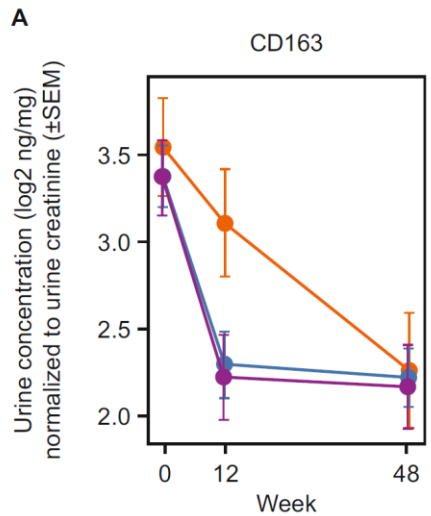
Methods 1/4 : Design de l'étude – 6 mois suffisent ?



L'amélioration de la fonction rénale est déjà maximale à M6
L'amélioration de la protéinurie est déjà > 50% de l'amélioration finale
 Données rétrospectives, non publiées, n = 700



Geetha, KI rep, 2025
(post-hoc ADVOCATE)

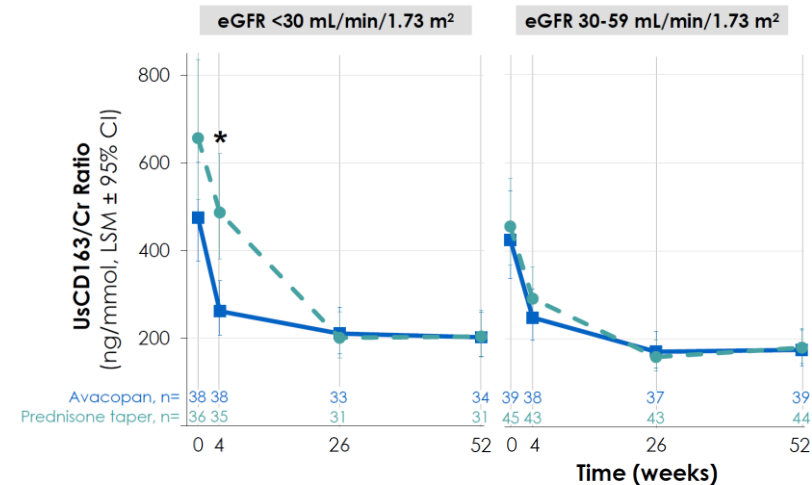


Anifrolumab

- Anifrolumab BR
- Anifrolumab IR
- Placebo

Fava, Arth Rheum, 2026
(post-hoc TULIP-LN)

Avacopan



Almaani,
ASN Congress 2026
(post-hoc ADVOCATE)

Methods 2/4 : Patients (inclusion/exclusion)

Critères d'inclusion

- Vascularite de type MPA ou MPO-VAA
- Vascularite active (BVAS > 3, dont activité rénale)
- DFG au screening < **60** ml/min/1.73m² et protéinurie > **500** mg/g
 - < **45** ml/min/1.73m² et protéinurie > **500** mg/g si biopsie non encore réalisée
- Age > 18 ans
- Possibilité de vaccination contre le VZV
- Traitement d'induction débuté < 72h
- **Biopsie rénale (fenêtre -4 ; +4 semaines ?)**
- Consentement, sécurité sociale...

Libre utilisation de :

- PLEX
- GC IV (max 3g)
- RTX vs CYC
- Avacopan
- Bloqueurs SRAA

Critères de non-inclusion / d'exclusion

- DFG au screening > 60 ml/min/1.73m² (**ou > 45 si biopsie non disponible**)
- Maladie rénale chronique connue préalable (DFG < 30 ml/min/1.73m²)
- **Dialysé depuis déjà plus de 30 jours ?**
- Autres vascularites (**GPA**, GEPA, IgAV...)
- **Formes peu actives à la biopsie rénale (Berden classe « focale »)**
- **Formes extra-rénales sévères (intubation, coma)**
- Rituximab/cyclophosphamide depuis plus de 72h
- Infection active ou infection chronique non contrôlée ou antécédents d'infections sévères itératives
- Absence de possibilité de vaccination contre le VZV
- Comorbidités chroniques sévères...

Exclusion GPA ?

Signature moins marquée

**Exclusion des lésions trop faibles
pour maximiser l'effet mesuré ?**

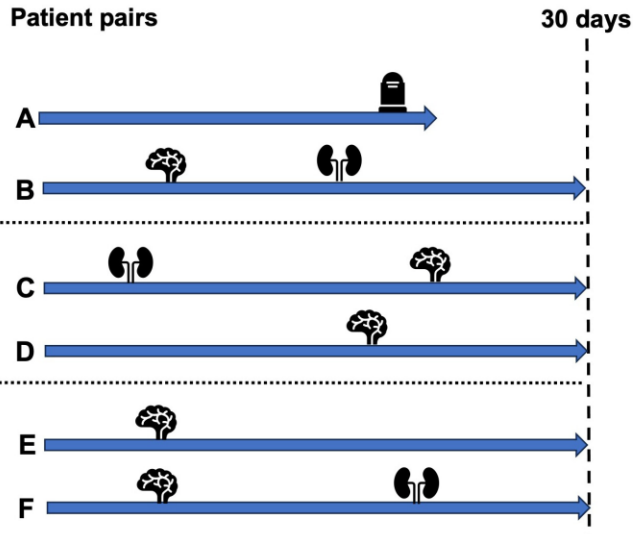
Methods 3/4 : Critère de jugement principal (Win Ratio)

Check for updates

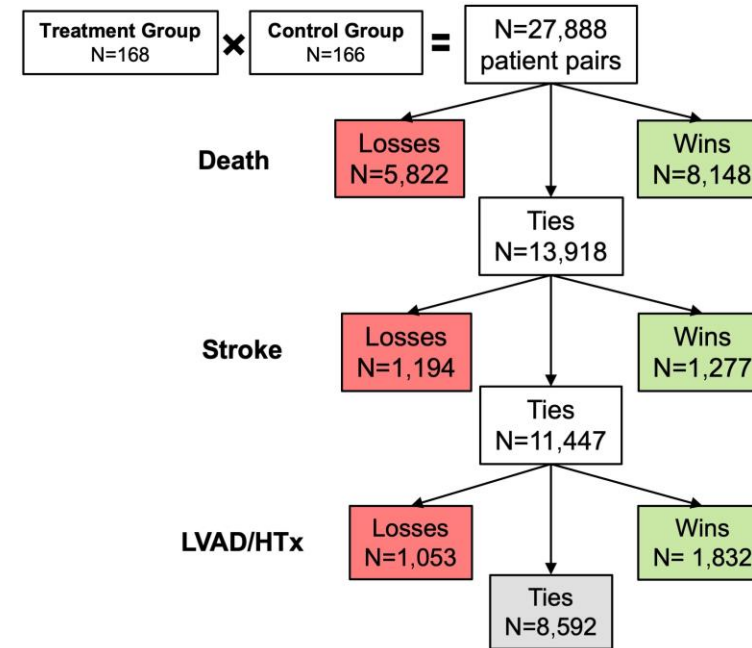
CRITICAL CARE PERSPECTIVE

Use of the Win Ratio Analysis in Critical Care Trials

Luca Monzo^{1,2,8}, Bruno Levy^{2,3}, Kevin Duarte¹, Guillaume Baudry^{1,2,8}, Alain Combes⁴, Alexandre Ouattara^{5,6}, Clément Delmas⁷, Antoine Kimmoun^{2,3}, and Nicolas Girerd^{1,2,8}; for the HYPO-ECMO Trial Group



Composite outcome: stroke, dialysis, or death at 30 days			
	Stroke	KRT	Death
Logistic regression	Win ratio Hierarchy: death > stroke > KRT		
"Tie" (both patients had an event of composite at 30d)	Patient A "wins" (first event of composite later than patient B)	Patient B "wins" (1 st event in hierarchy [death] at 30d only in patient A)	
"Tie" (both patients had an event of composite at 30d)	Patient D "wins" (first event of composite later than patient C)	Patient D "wins" (Pair tied for 1 st [death - no event] and 2 nd [stroke - both] event in hierarchy at 30d, KRT only in patient C)	
"Tie" (both patients had an event of composite at 30d)	"Tie" (first event of composite [stroke] same time)	Patient E "wins" (Pair tied for 1 st [death] and 2 nd [stroke] event in hierarchy at 30d, KRT only in patient F)	



$$\text{Win Ratio} = \frac{\text{Total wins in treatment group}}{\text{Total losses in treatment group}} = \frac{11,257}{8,069} = 1.40$$

$$\text{Win Odds} = \frac{\text{Total wins in treatment group} + \frac{1}{2} \text{ of all ties}}{\text{Total losses in treatment group} + \frac{1}{2} \text{ of all ties}} = \frac{15,553}{12,365} = 1.26$$



Q&R

**Merci pour
votre attention
et votre soutien !**