

# PHYSIOPATHOLOGIE DES VASCULARITES À ANCA

**Pierre-André JARROT**

*Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique, Pr Kaplanski,  
APHM*

*Centre en Recherche Cardiovasculaire et Nutrition (C2VN), Pr Alessi, Pr Dignat-George  
Aix-Marseille Université*

*Journée Vascularites – 12/10/2023*



# Liens d'Intérêt

- GSK : Expertise
- Novartis : Expertise
- CSL Behring : SNFMI

# PLAN

- **Introduction**
- **Les ANCA**
- **Activation du polynucléaire neutrophile (PNN)**
- **Le Complément**
- **Génétique**
- **La recherche**
- **Conclusion**

# CLASSIFICATION CHAPEL-HILL

Vascularites des petits vaisseaux par dépôts de complexes immuns

Vascularite cryoglobulinémique...,

Maladie des membranes basales

Vascularites des moyens vaisseaux

(PAN, Kawasaki)

Vascularites des petits vaisseaux associées  
aux ANCA

Immunité humorale

Vascularites des gros vaisseaux

Artérite à cellules géantes (ACG)

Artérite de Takayasu (AT)

Immunité cellulaire

■ Granulomatose avec polyangéite (GPA)

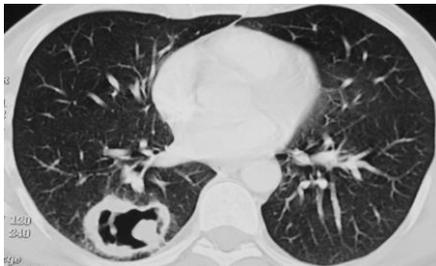
■ Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)

■ Polyangéite microscopique (PAM)

# RAPPEL CLINIQUE

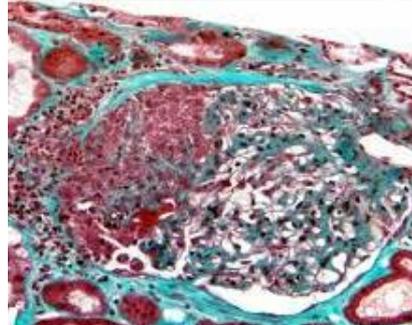
## GPA

- **Atteinte ORL ++**
  - Sinusites à répétition
  - Rhinite crouteuse
- **Atteinte pulmonaire ++**
  - Nodules
  - HIA
- **GNPR (extra-capillaire)**
- **c-ANCA anti-PR3**



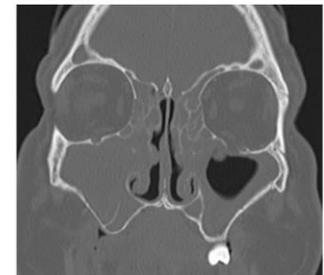
## PAM

- **Atteinte pulmonaire ++**
  - HIA
- **GNRP (extra-capillaire)**
- **p-ANCA anti-MPO**



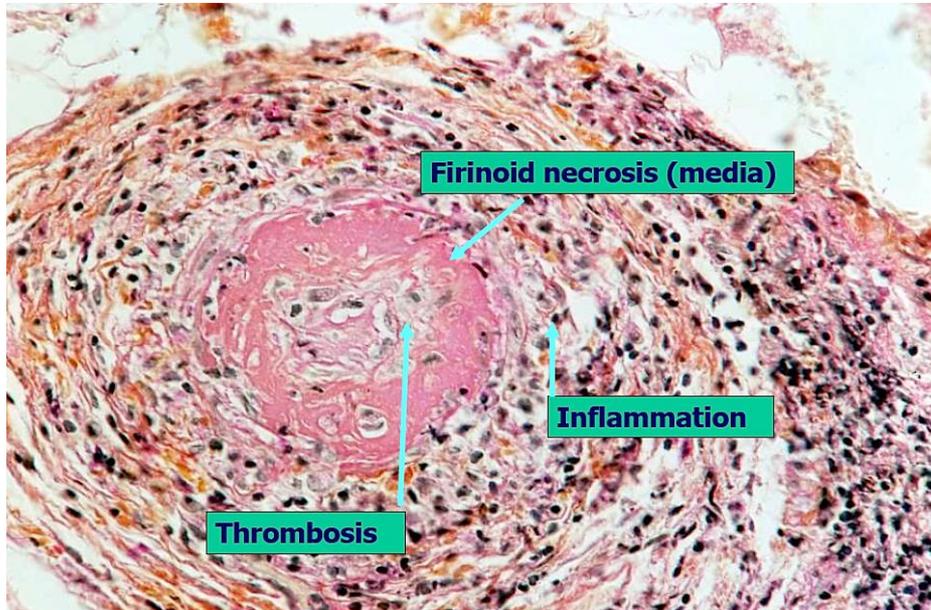
## GEPA

- **Atteinte pulmonaire ++**
  - Asthme
  - Pneumopathie interstitielle
- **Atteinte ORL**
  - Polypose NS
- **Éosinophilie sanguine**
- **p-ANCA anti-MPO**



# ANATOMOPATHOLOGIE

## Lésions de vascularite nécrosante



- **Nécrose fibrinoïde** de la média de l'artère

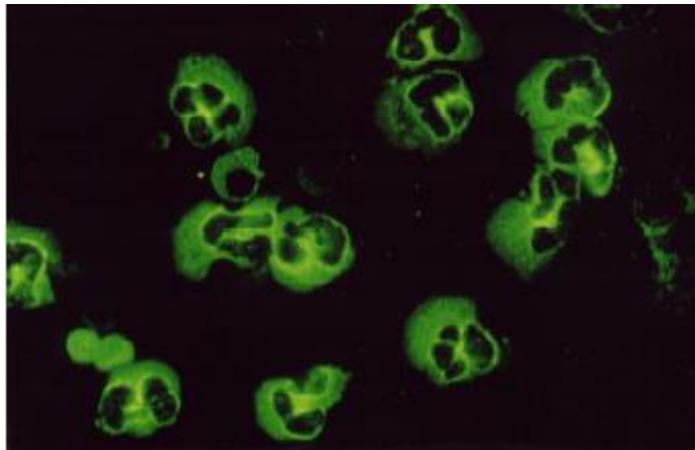
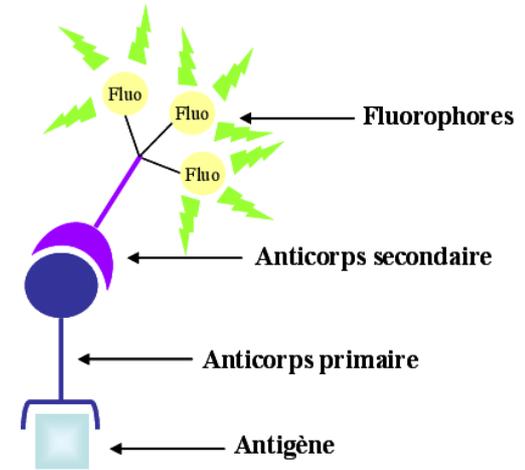
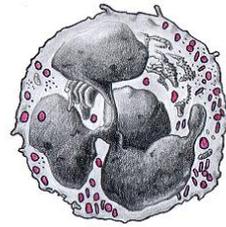
- **Inflammation** endothéliale et adventicielle

- **Thrombose** de la lumière

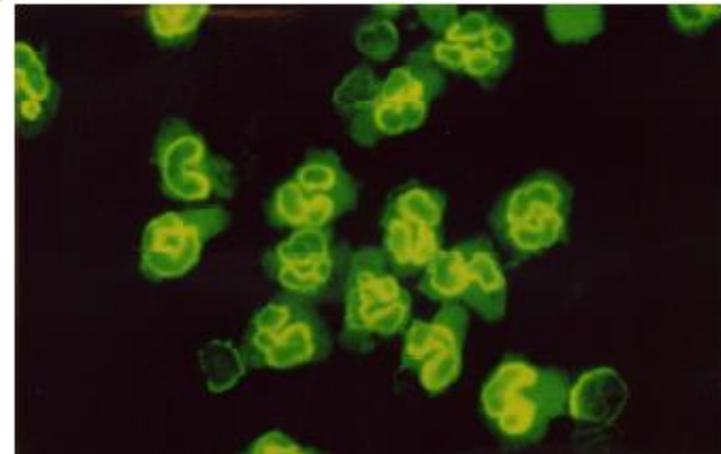
- Infiltration cellulaire où prédominent les **polynucléaires neutrophiles**

# ANTI-NEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODIES (ANCA)

- 1982
- 1985 : lien avec la GPA
- IgG++
- IFI : Positive ou négative



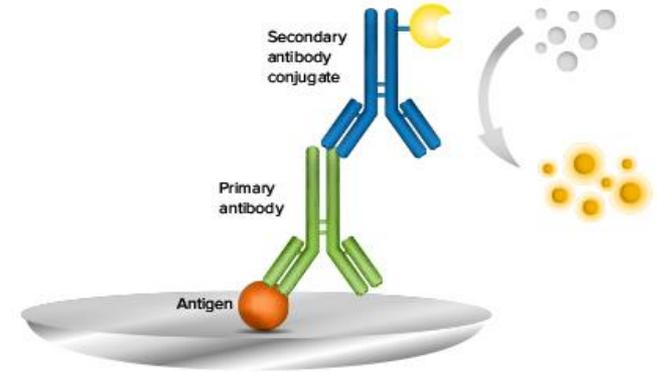
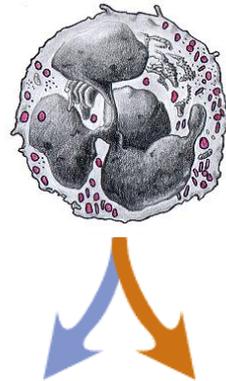
**Cytoplasmique  
(c-ANCA)**



**Perinucléaire  
p-ANCA**

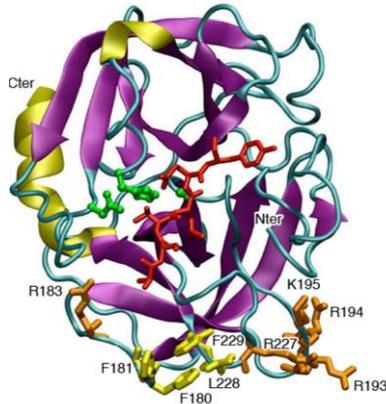
# ANTI-NEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODIES (ANCA)

- 1982
- 1985 : lien avec la GPA
- IgG++
- **ELISA : titre**

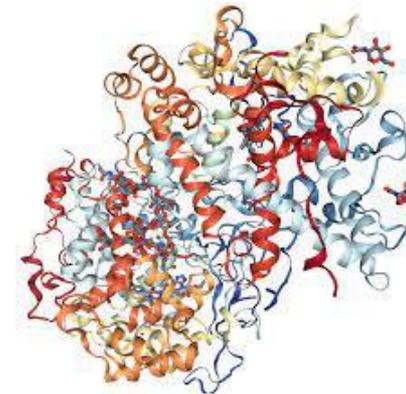


Fluorescence cytoplasmique

Fluorescence périnucléaire



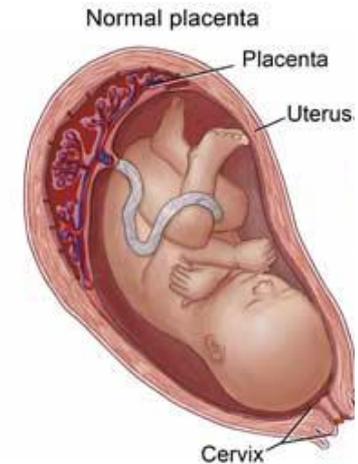
Proteinase 3 (PR3)  
50 à 90% des GPA +++



Myéloperoxydase (MPO)  
50-70% MPA ++, 30% EGPA +

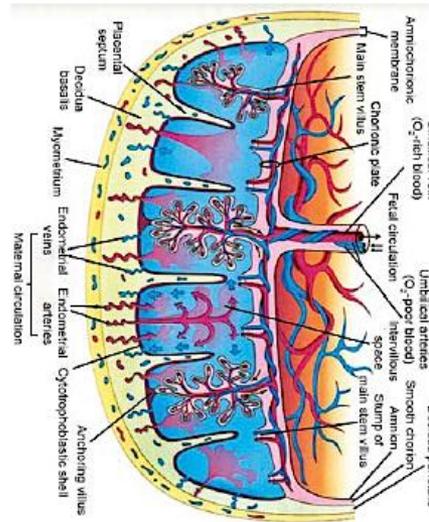
# PATHOGÉNÉICITÉ DES ANCA *IN VIVO*

- ANCA anti-MPO
- Transfert transplacentaire
- Développement d'une vascularite néonatale



## TRANSFERT

Mère  
Vascularite à ANCA  
anti-MPO



Nouveau-né  
Vascularite à ANCA  
anti-MPO

# PATHOGÉNÉICITÉ DES ANCA *IN VIVO*

Immunisation des souris MPO  
-/- par de la MPO murine

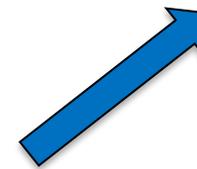
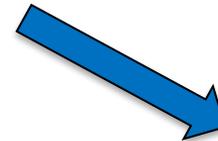
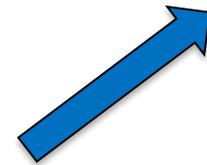
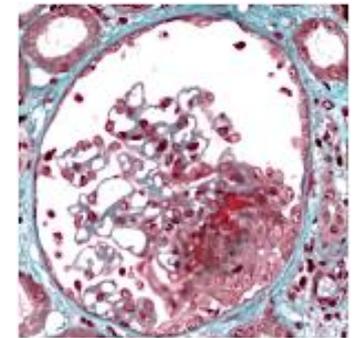


MPO -/-

splénocytes anti-MPO



Vascularite  
anti-MPO  
2-3 semaines



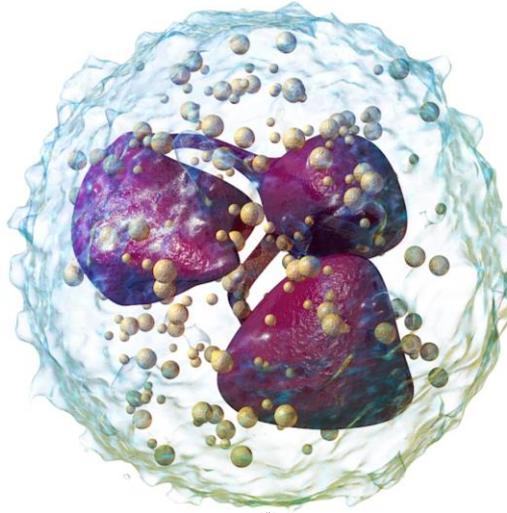
Purification des IgG  
Anti-MPO



# LE PNN EST UNE CELLULE CLÉ!

## Les granules

Azurophiles  
Spécifiques  
Vésicules



## Les récepteurs

Protéines G  
FCyR  
Adhésions  
Cytokines  
Immunité innée

**Cytokines**

**Radicaux libres  
oxygénés**

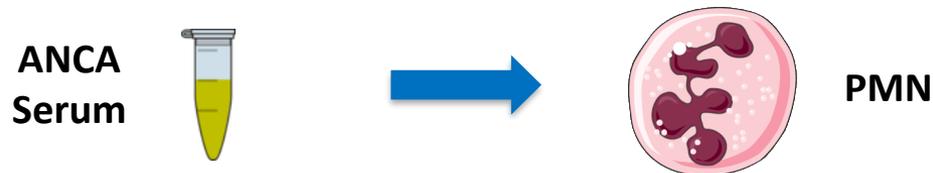
**Dégranulation**

**NETose**

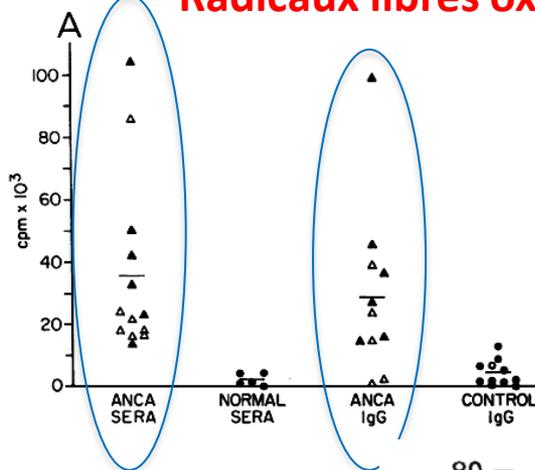
**Phagocytose**

# ACTIVATION DU PNN PAR LES ANCA

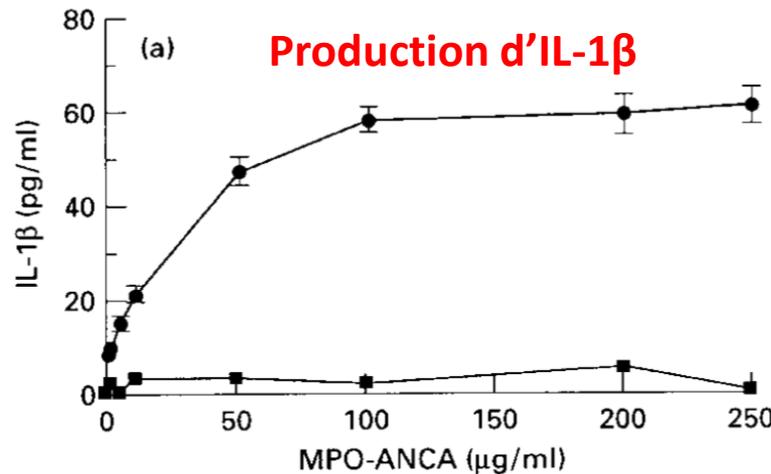
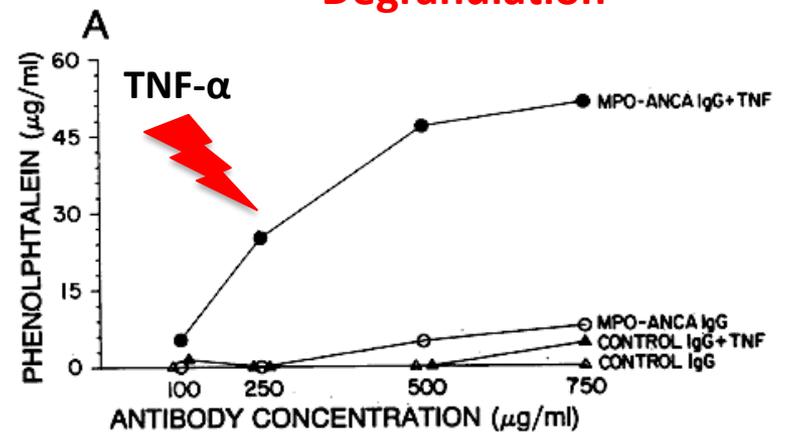
## PATHOGÉNÉICITÉ *IN VITRO*



### Radicaux libres oxygénés

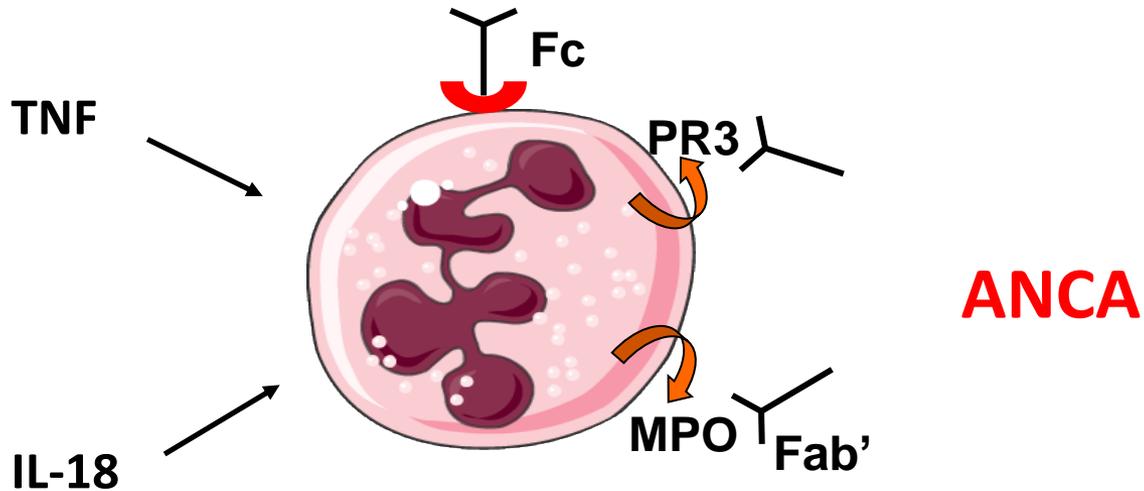


### Dégranulation

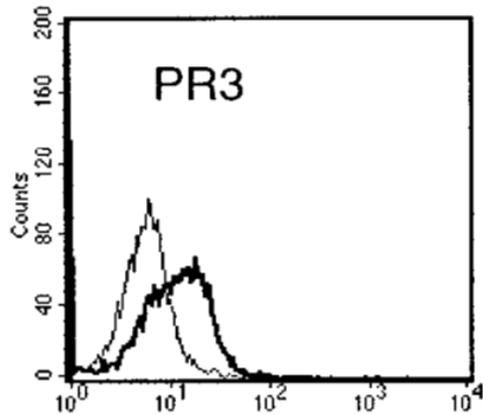


# ACTIVATION DU PNN PAR LES ANCA

## PATHOGÉNÉICITÉ *IN VITRO*



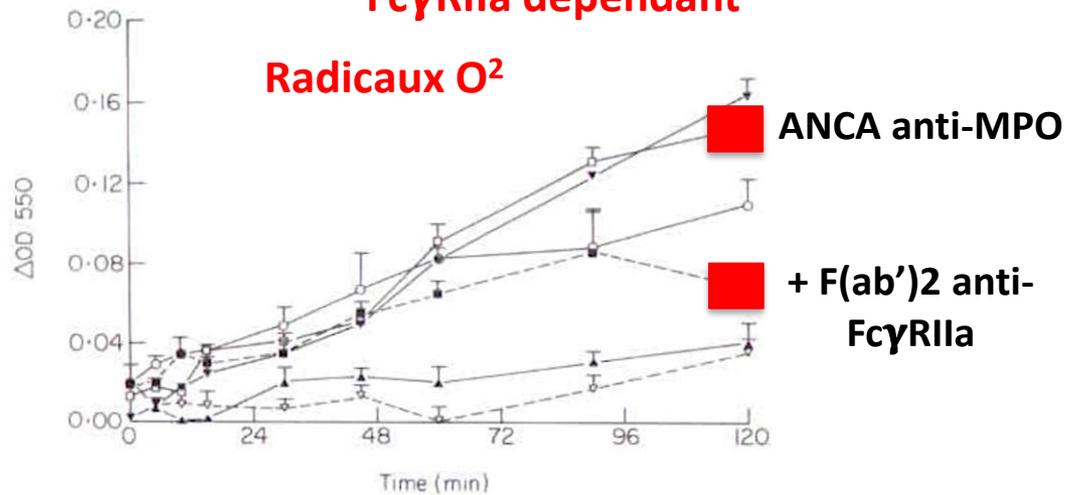
**Priming**



**TNF / IL-18 dépendant**

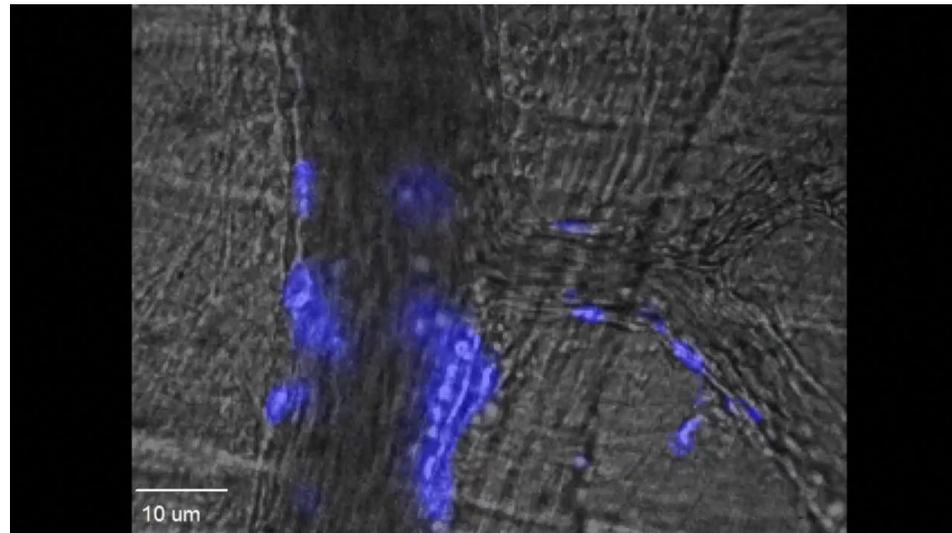
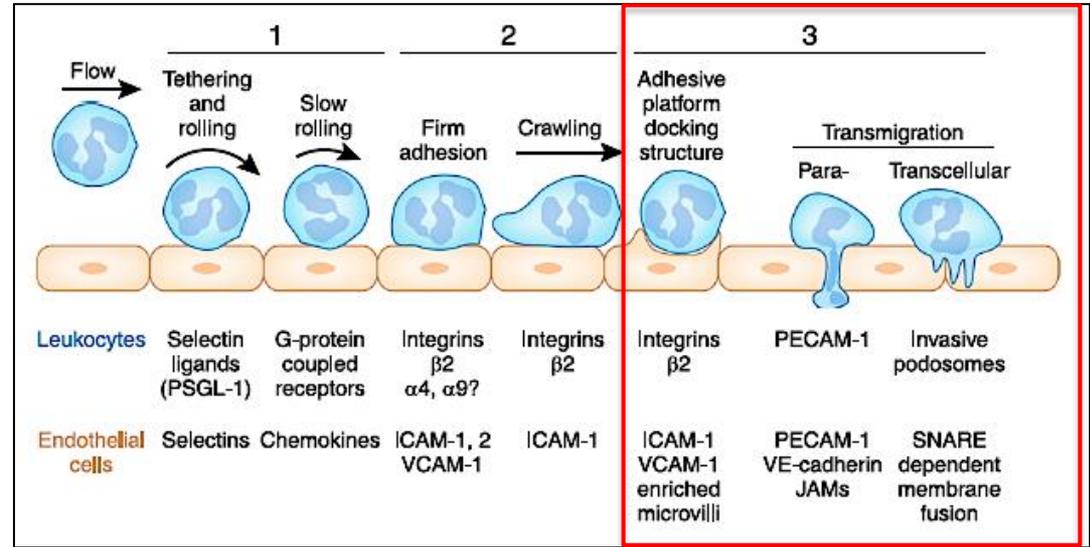
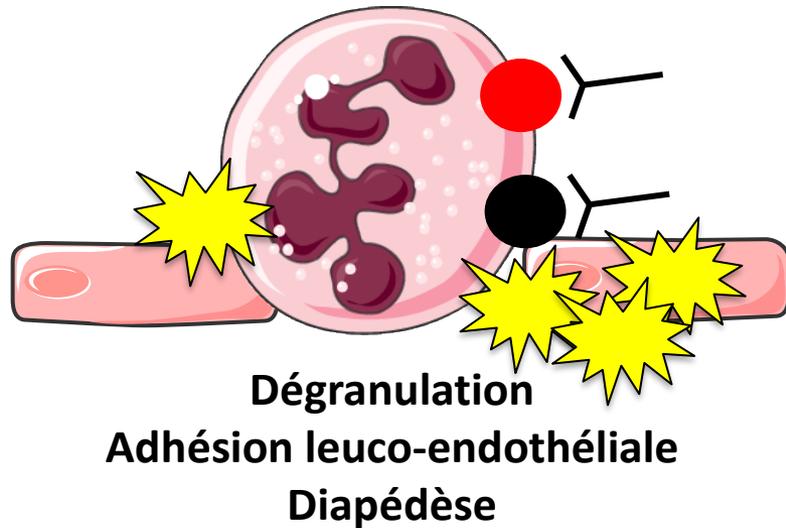
**FcγRIIa dépendant**

**Radicaux O<sup>2</sup>**



# ACTIVATION DU PNN PAR LES ANCA

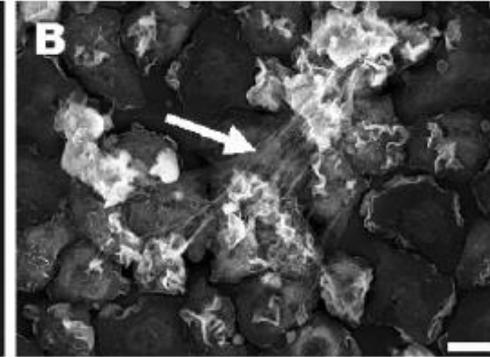
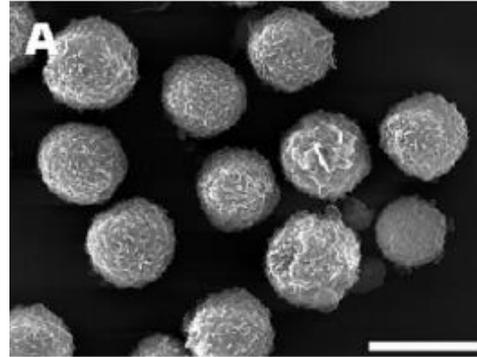
## PATHOGÉNÉICITÉ *IN VITRO*



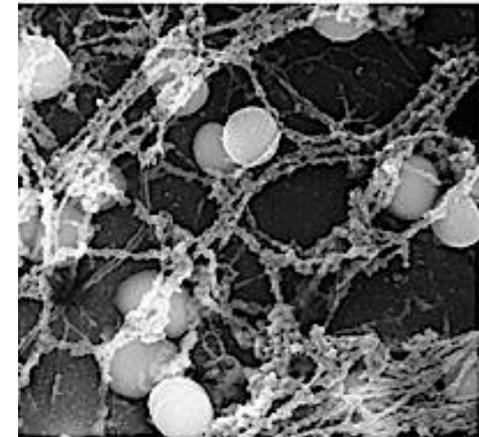
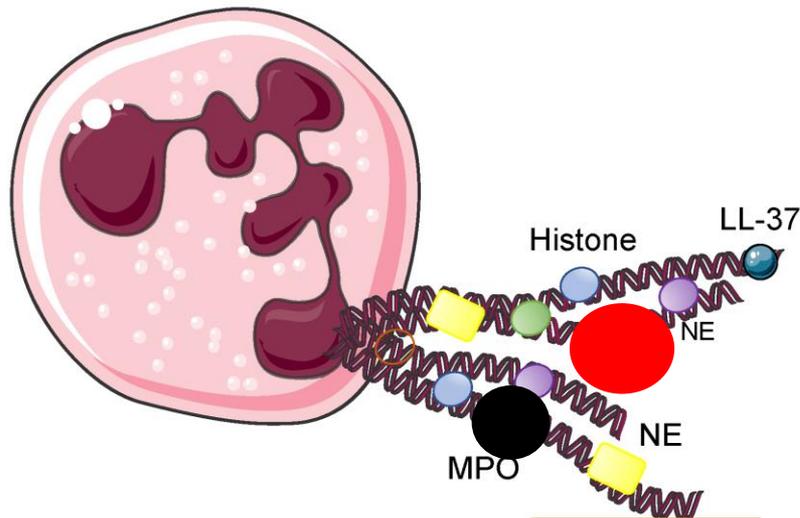
# Les NETs (Neutrophil Extracellular Traps)



Repos

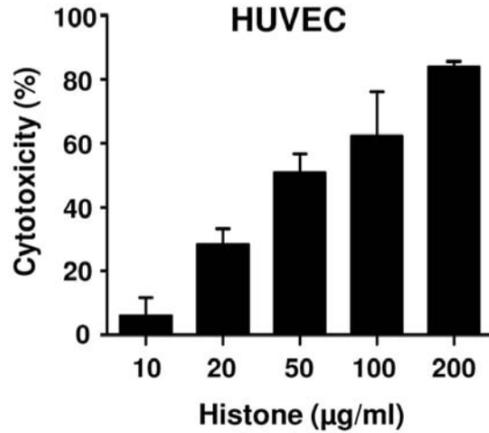


Activés

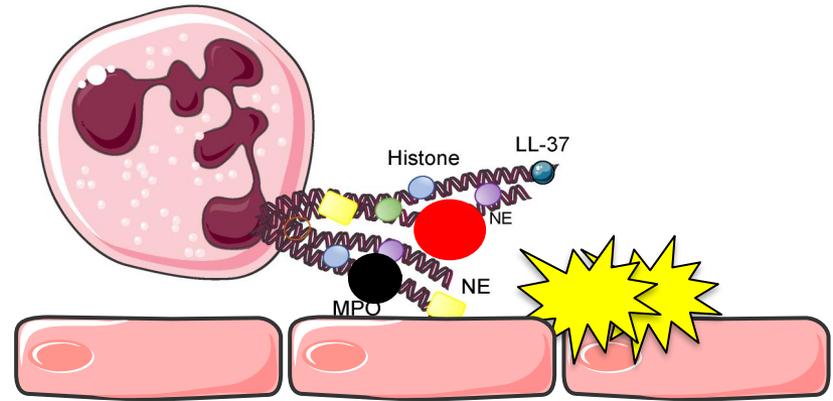


# RÔLES PATHOGÈNES DES NETs

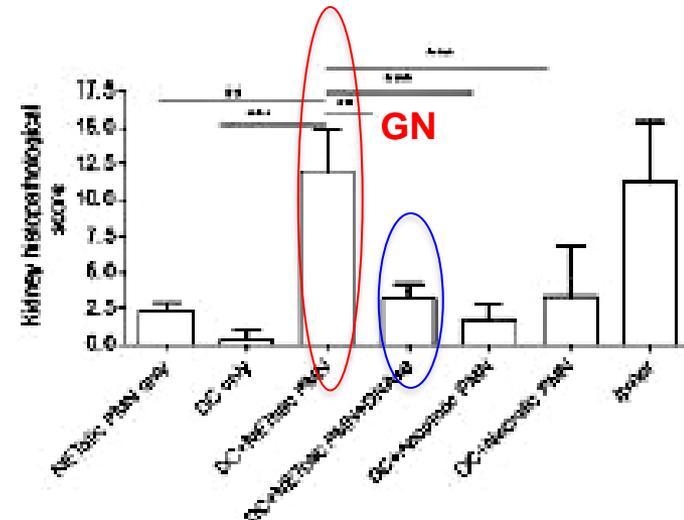
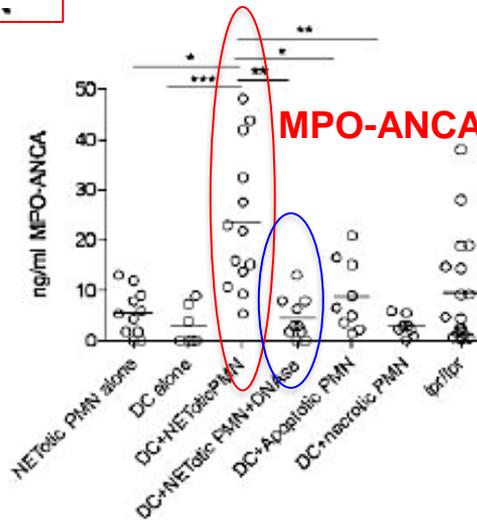
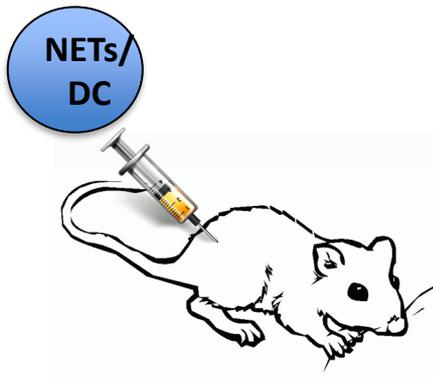
D



## 1. Toxicité endothéliale

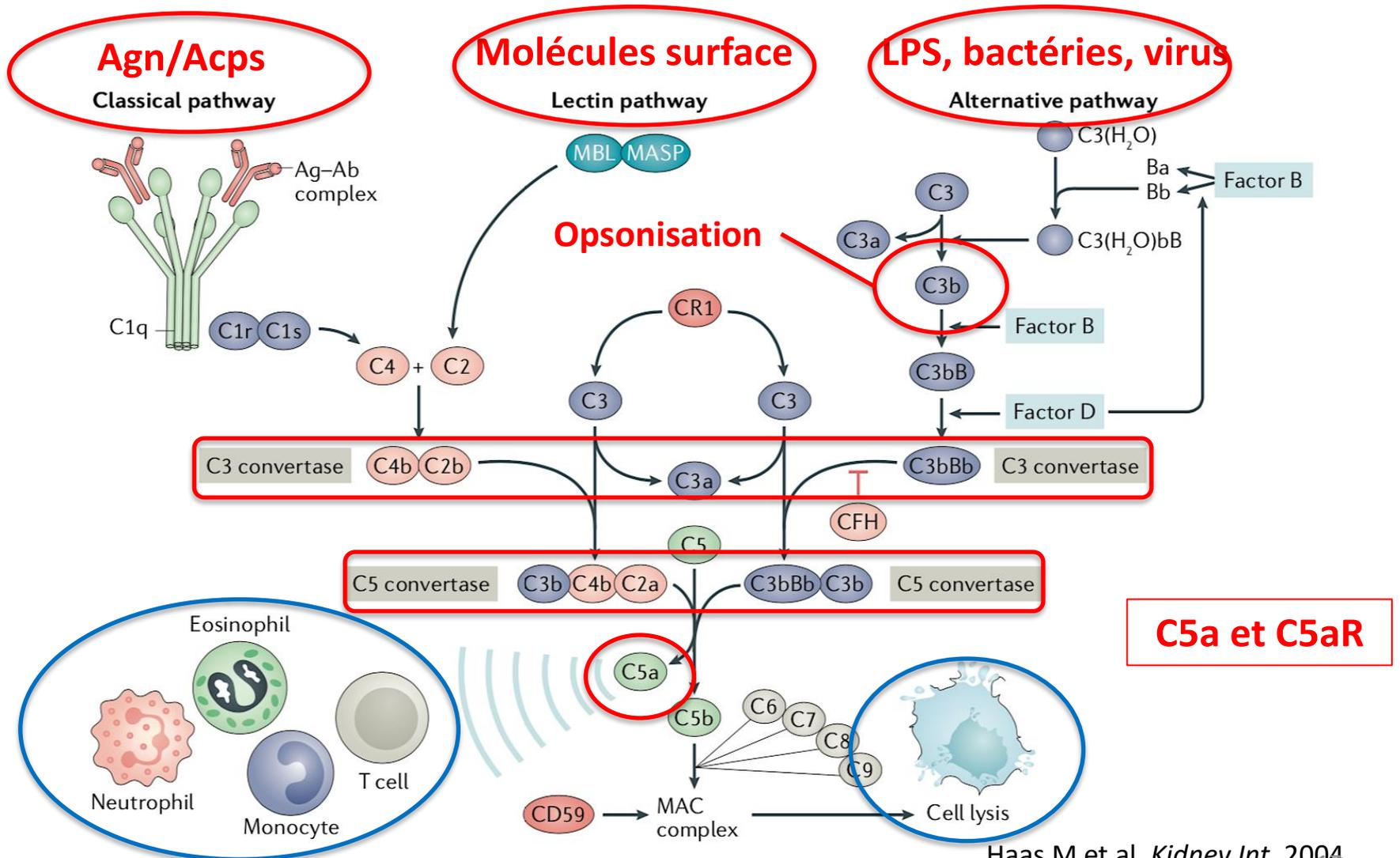


## 2. Trigger immunité adaptative



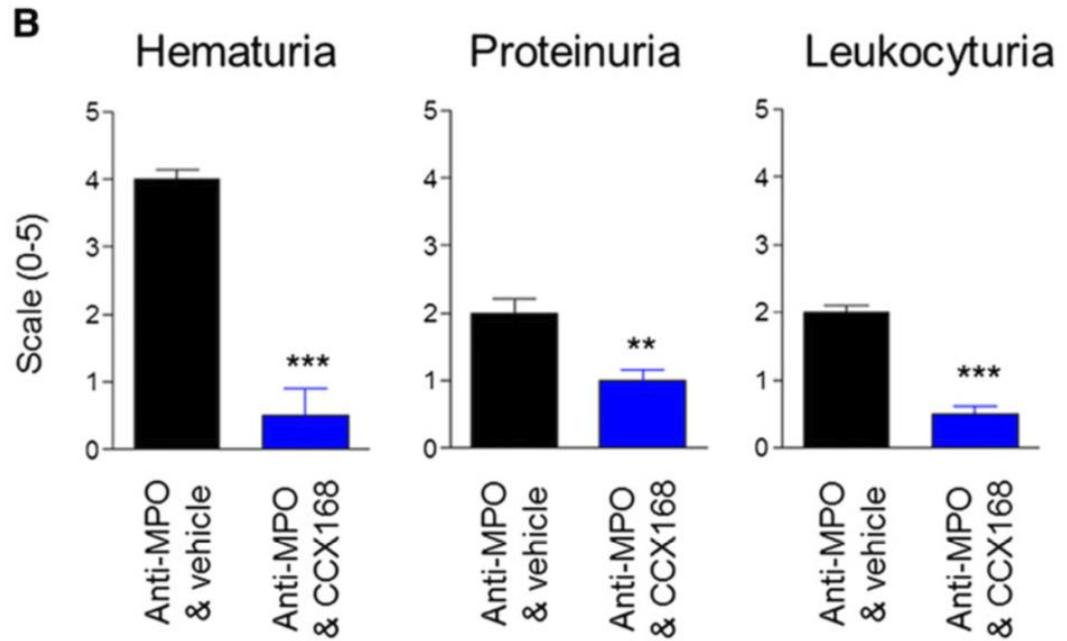
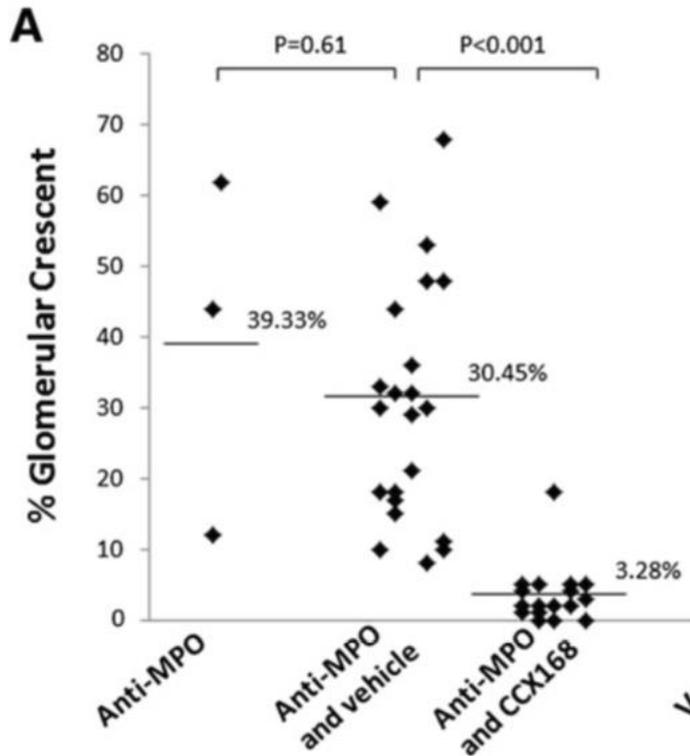
# LE COMPLÉMENT?

Dépôts de C3 dans plus de 50% des biopsies rénales avec GNEC (electronique)



Haas M et al. *Kidney Int*, 2004  
Chen M et al. *Nat Rev Nephrol* 2017

# ANTI-C5a RÉCEPTEUR : AVACOPAN



Test Group  
(N = 150)

CCX168, 30 mg twice daily

RTX, 4 weeks or CYC, 12 weeks followed by AZA

Placebo Prednisone

Control Group  
(N = 150)

Placebo CCX168 twice daily

RTX, 4 weeks or CYC, 12 weeks followed by AZA

Prednisone, 60 mg/day tapered to 0 over 21 weeks.

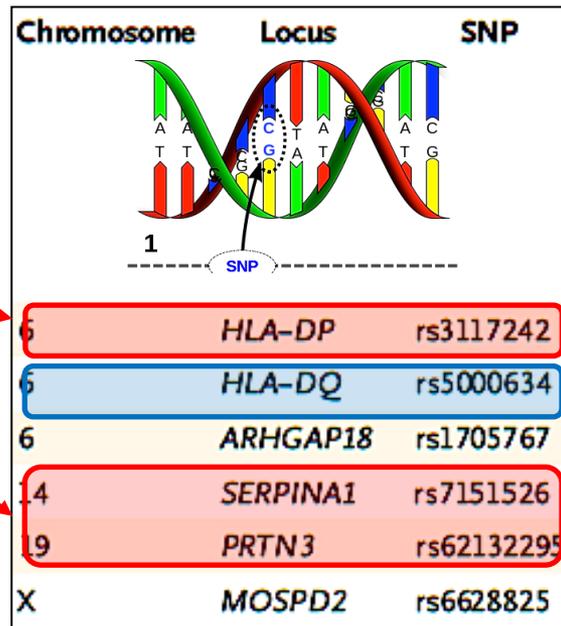
**ADVOCATE**  
**Non infériorité**  
**bras Avacopan / bras corticoïdes**  
 Jayne DRW et al. *NEJM*, 2021

# FACTEURS GÉNÉTIQUES



## Etude d'association pangénomique (GWAS)

**Vascularite à  
c-ANCA anti-PR3**



**Vascularite à  
p-ANCA anti-MPO**

**Les associations génétiques sont plus fortes avec la spécificité des ANCA/au syndrome clinique**  
**Prédisposition génétique différente entre les différents types de vascularites à ANCA**

# Take Home Message

- Les Vascularites à ANCA sont des pathologies multifactorielles
- Le PNN est une cellule clé
  - Phagocytose
  - Dégranulation
  - NETose
- Rôle de la voie alterne du complément
- Rôle des facteurs génétiques
- Enigmes?
  - Apparition des ANCA?
  - Quels sont les « triggers » du priming?

