



#What's up_LUPUS

Noémie Jourde-Chiche

CJN – 16/03/2018



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille



Aix*Marseille
université

#What's up_LUPUS

#ANAPATH

La révision de la classification ISN/RPS est arrivée

#PHYSIOPATH

Les cellules rénales ne sont pas (que) des victimes
Le rôle central de l'immunité innée

#TRAITEMENT

Où en est le Rituximab?
Où en est le Tacrolimus?
Quelles études faut-il proposer?

#ANAPATH : la révision de la classification ISN/RPS est arrivée!

ARTICLE IN PRESS

www.kidney-international.org

meeting report

Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices

Ingeborg M. Bajema¹, Suzanne Wilhelmus¹, Charles E. Alpers², Jan A. Bruijn¹, Robert B. Colvin³, H. Terence Cook⁴, Vivette D. D'Agati⁵, Franco Ferrario⁶, Mark Haas⁷, J. Charles Jennette⁸, Kensuke Joh⁹, Cynthia C. Nast⁷, Laure-Hélène Noël¹⁰, Emilie C. Rijnink¹, Ian S.D. Roberts¹¹, Surya V. Seshan¹², Sanjeev Sethi¹³ and Agnes B. Fogo¹⁴

#ANAPATH : la révision de la classification ISN/RPS est arrivée!

➤ Des précisions sur les définitions:

- Hypercellularité mésangiale
- Croissants cellulaires, fibro-cellulaires, et fibreux
- “~~Prolifération~~ endocapillaire” → “Hypercellularité endocapillaire”



➤ Classe IV : disparition des sous-classes IV-S et IV-G

➤ Lésions actives et chroniques

- Indice d'activité //NIH
- Indice de chronicité //NIH
- Applicables à toutes les classes
- Précision de la nécrose fibrinoïde
- Prise en compte des lésions tubule-interstitielles

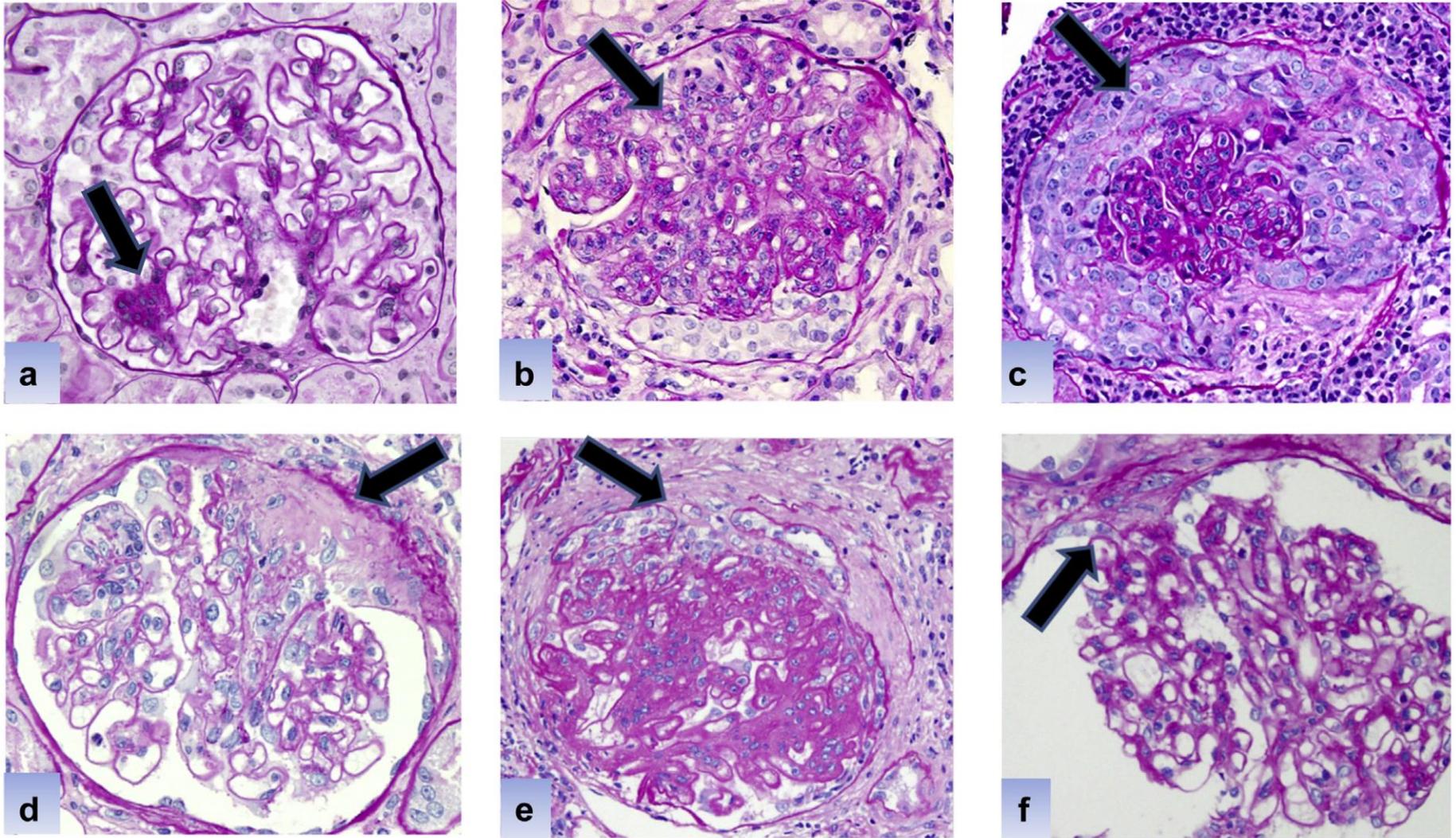


Figure 1 | Examples of glomerular lesions for which recommendations were made in Table 1. Arrows point to typical examples. All sections are shown in the PAS staining. (a) Mesangial hypercellularity, (b) endocapillary hypercellularity, (c) cellular crescent, (d) fibrous crescent, (e) fibrocellular crescent, (f) adhesion. PAS, periodic acid-Schiff. To optimize viewing of this image, please see the online version of this article at

#ANAPATH : la révision de la classification ISN/RPS est arrivée!



Class I



Class II



Class III/IV



Class V



Class III/IV + V



Class III/IV

#ANAPATH : la révision de la classification ISN/RPS est arrivée!

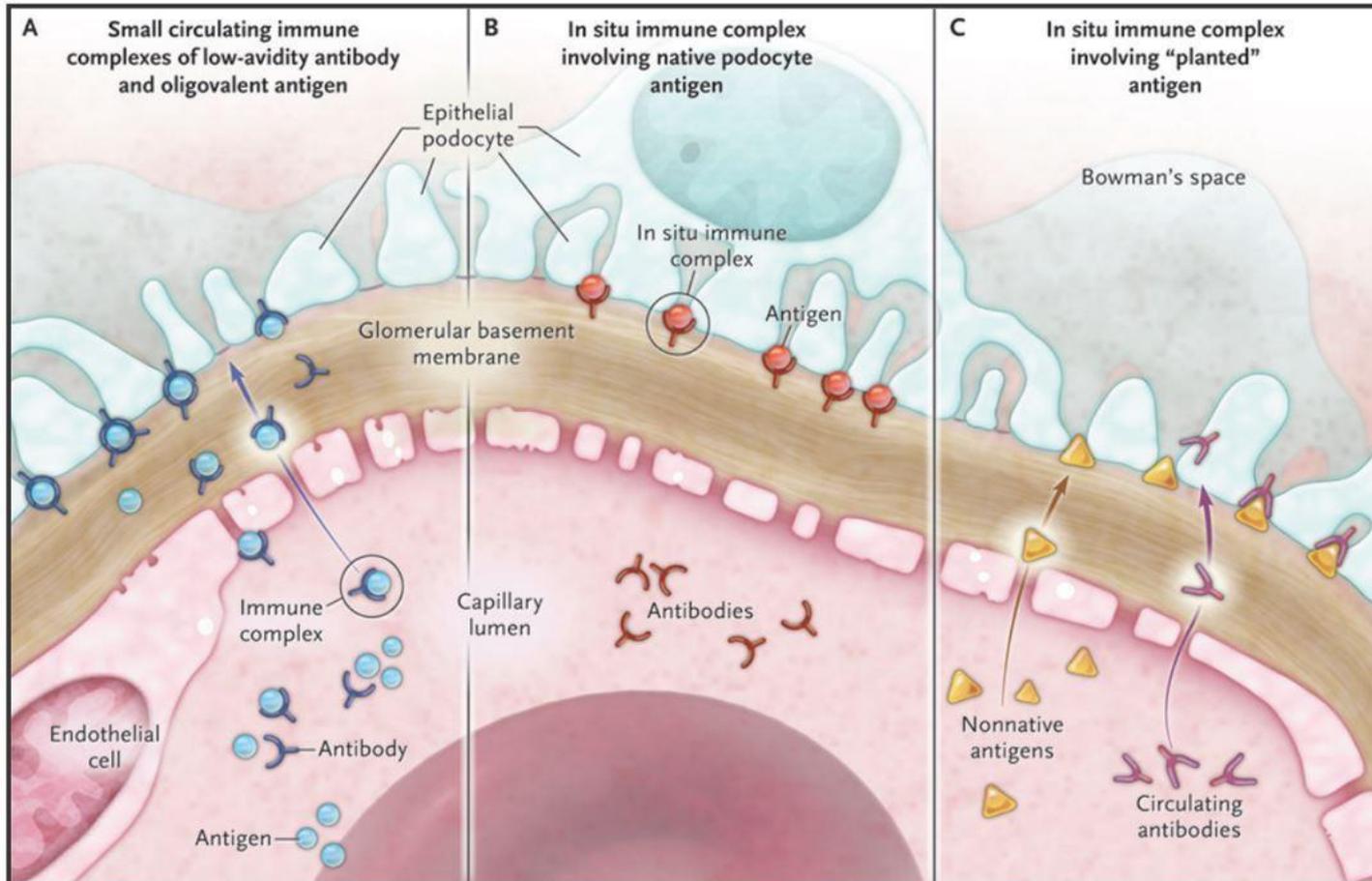
Table 2 | Proposed modified NIH lupus nephritis activity and chronicity scoring system

Modified NIH activity index	Definition	Score
Endocapillary hypercellularity	Endocapillary hypercellularity in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Neutrophils/karyorrhexis	Neutrophils and/or karyorrhexis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Fibrinoid necrosis	Fibrinoid necrosis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	(0–3) × 2
Hyaline deposits	Wire loop lesions and/or hyaline thrombi in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Cellular/fibrocellular crescents	Cellular and/or fibrocellular crescents in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	(0–3) × 2
Interstitial Inflammation	Interstitial leukocytes in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) in the cortex	0–3
Total		0–24
Modified NIH chronicity index	Definition	Score
Total glomerulosclerosis score	Global and/or segmental sclerosis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Fibrous crescents	Fibrous crescents in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Tubular atrophy	Tubular atrophy in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of the cortical tubules	0–3
Interstitial fibrosis	Interstitial fibrosis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) in the cortex	0–3
Total		0–12

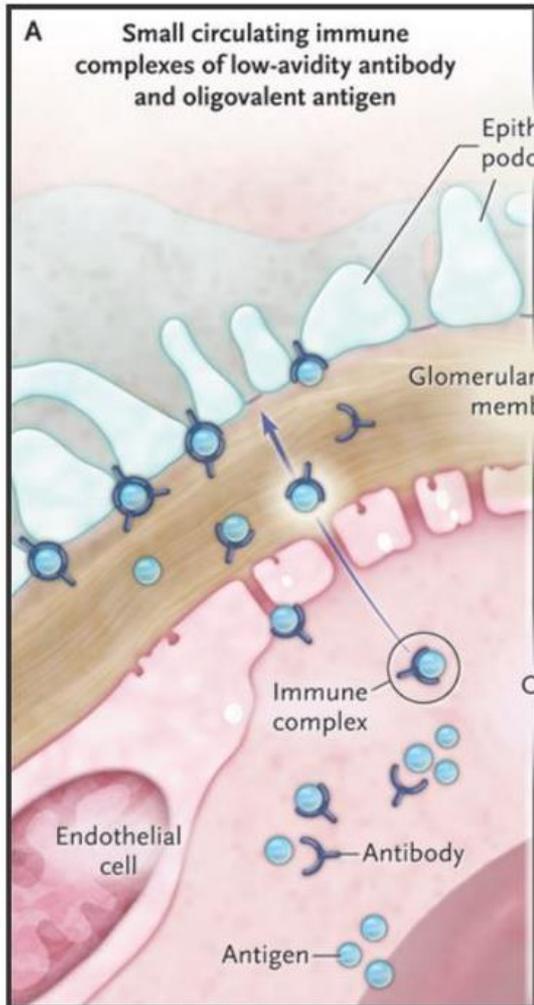
#Phase2ComingSoon : validation de ces modifications
+ définition des lésions vasculaires (sclérose, MAT, vascularite)

#PHYSIOPATH: Les cellules rénales ne sont pas (que) des victimes

#COMPLEXES IMMUNS

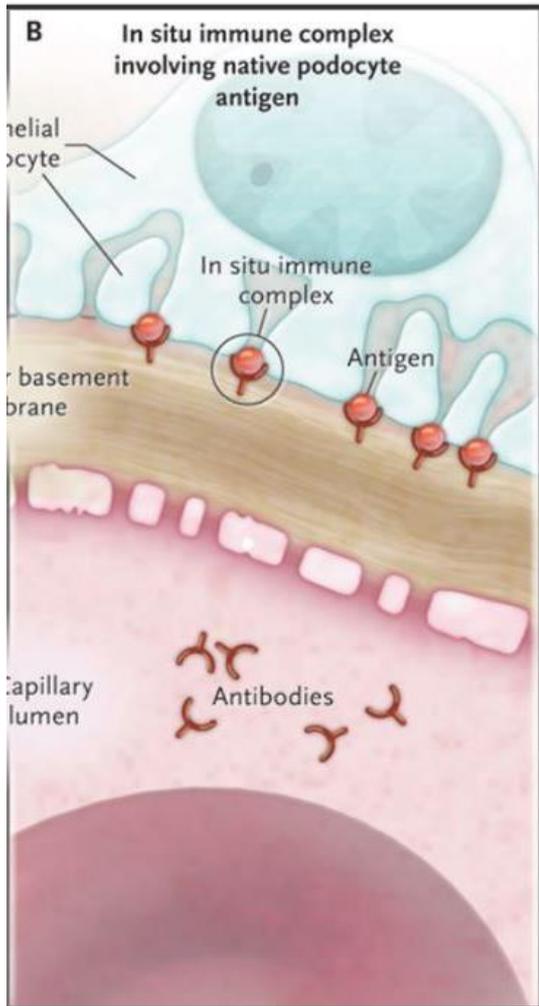


#PHYSIOPATH: Les cellules rénales ne sont pas (que) des victimes



- ❑ CIC « coincés » dans le filtre? NON
- ❑ CIC : difficiles à détecter
Localisation glomérulaire transitoire
Élimination hépatique +++
- ❑ CIC injectés à des souris WT
Pas d'affinité glomérulaire...
- ❑ CIC injectés à des souris lupiques
Baisse des anti-DNA et de l'activité

#PHYSIOPATH: Les cellules rénales ne sont pas (que) des victimes



❑ Réactivité croisée des anti-DNA pour des antigènes glomérulaires

- ❑ α actinine
- ❑ Annexine 2

Binding to kidney structure/resident renal cells

GBM

Mesangial cells

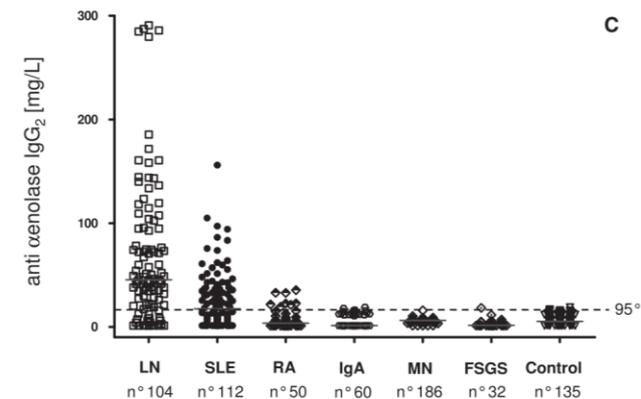
Glomerular epithelial cells

Glomerular endothelial cells

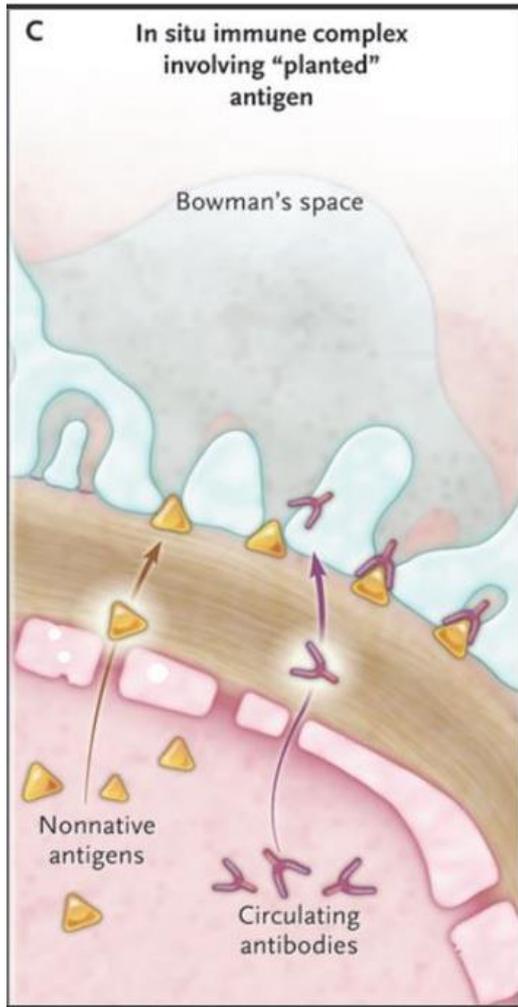
Proximal tubular epithelial cells

❑ Auto-immunisation Ag podocytaires

- ❑ Anti-annexine 1
- ❑ Anti- α enolase



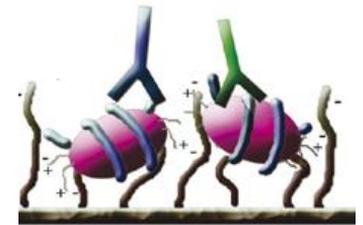
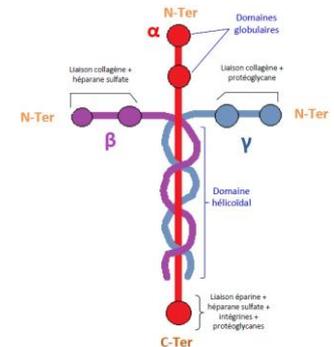
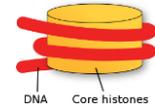
#PHYSIOPATH: Les cellules rénales ne sont pas (que) des victimes



❑ Antigène « planté » et NL
Nucléosomes ++

❑ Pièges dans la MBG
Par la laminine- β 1 (embryonnaire)
Produite sous l'effet du TGF β
Synthétisé par les Podocytes et CM

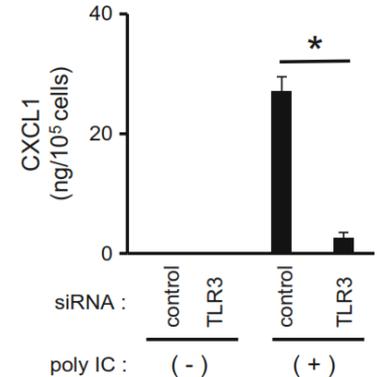
❑ Cible des anti-nucléosomes
Dépôts denses intra-MBG



#PHYSIOPATH: Les cellules rénales ne sont pas (que) des victimes

#CELLULES MESANGIALES

- ❑ Dépôts de complexes immuns
- ❑ Cibles des anti-dsDNA (réactivité croisée)
 - annexine II, α -actinine, protéines ribosomales
- ❑ Activation du complément, prolifération, inflammation:
les CM participent au recrutement des neutrophiles
- ❑ Synthèse active de chémokines/cytokines
 - ❑ CXCL1 : marquage glomérulaire + patients NL (>>NIgA)
 - ❑ CXCL1 : CM en culture stimulées par polyIC (dsRNA, activation TLR 3)
 - voie dépendante de TLR3 et IFN β
 - ❑ IFN type I



#PHYSIOPATH: Les cellules rénales ne sont pas (que) des victimes

#PODOCYTES

❑ Antigènes podocytaires: cibles d'auto-AC

❑ Rôle actif dans le recrutement des C inflammatoires

❑ Expression de HLA classe II et de B7 (CD80)

... comme des CPA

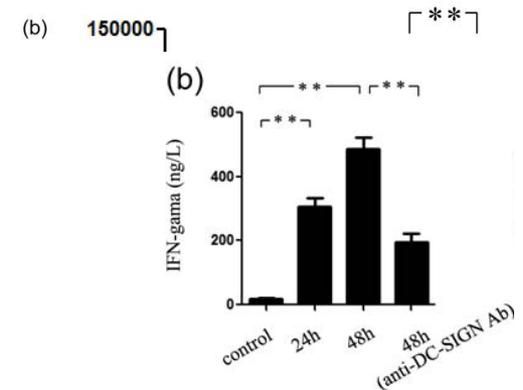
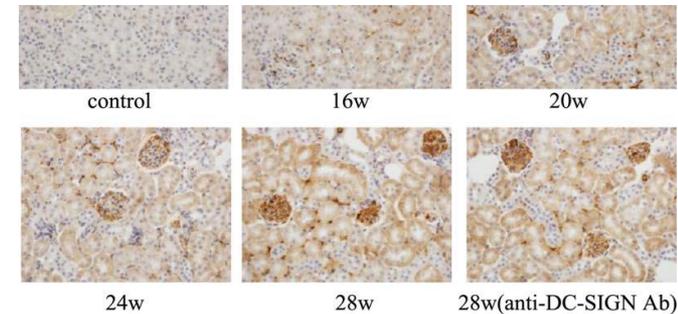
❑ Expression de DC-SIGN

... comme des cellules dendritiques

❑ Expression de CXCR5 (récepteur de CXCL13)

... comme des cellules dendritiques

❑ Stimulation des LT à synthétiser IFN γ et IL-4



#PHYSIOPATH: Les cellules rénales ne sont pas (que) des victimes

#CELLULES ENDOTHELIALES GLOMERULAIRES

- ❑ NL : présence d'AC anti-endothéliaux
- ❑ NL : présence d'AC anti-C3 empêchant la liaison du C3b-régulateurs de VAC

- ❑ Activation endothéliale : expression de molécules d'adhérence
 - ① Expression de molécules d'adhérence
 - ② Recrutement de leucocytes
 - ③ Synthèse de cytokines inflammatoires et IFN type I
 - ④ Lésions endothéliales // lésions podocytaires

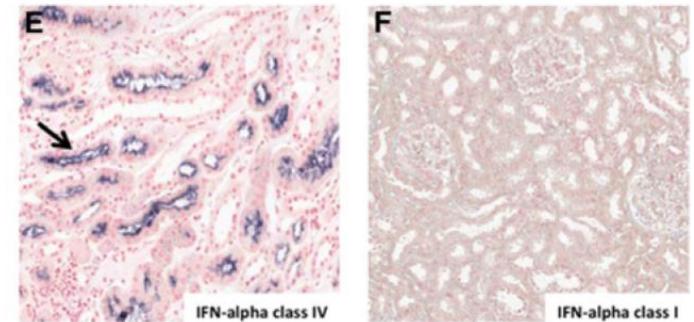
#PHYSIOPATH: Les cellules rénales ne sont pas (que) des victimes

#CELLULES TUBULAIRES PROXIMALES

- ❑ NL : dépôts de complexes immuns MBT

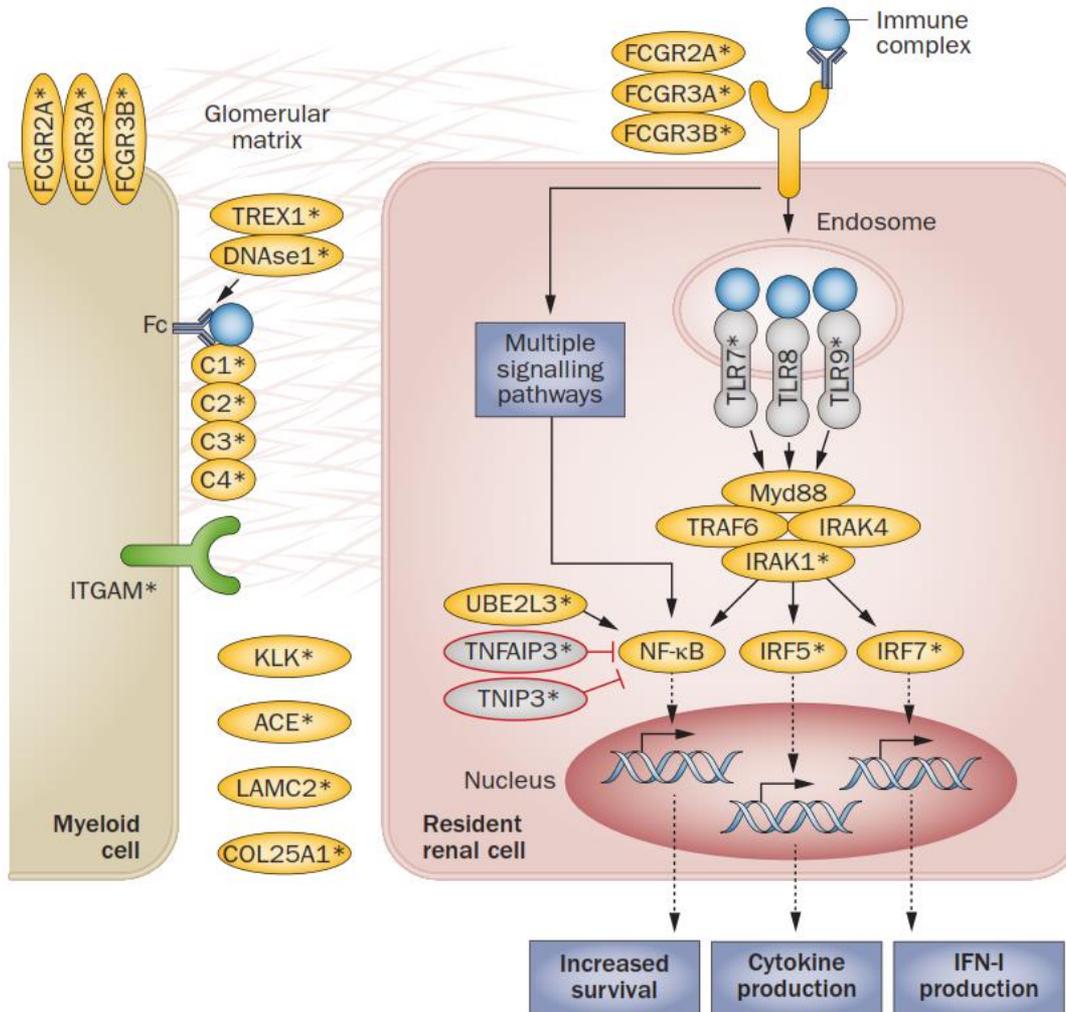
- ❑ Cellules tubulaires NL
 - ❑ Synthèse d'IFN α (effet autocrine?)
 - ❑ Synthèse d'IL6
 - ❑ Synthèse de chemokines
 - ❑ Activation voie NF κ B
 - ❑ Expression TLR

- ❑ Anti-DNA sur cellules tubulaires HK2
 - ❑ Transition épithélio-mésenchymateuse



ISH : détection ARNm IFN α dans les cellules tubulaires proximales en cas de NL classe IV

#PHYSIOPATH: Les cellules rénales ne sont pas (que) des victimes



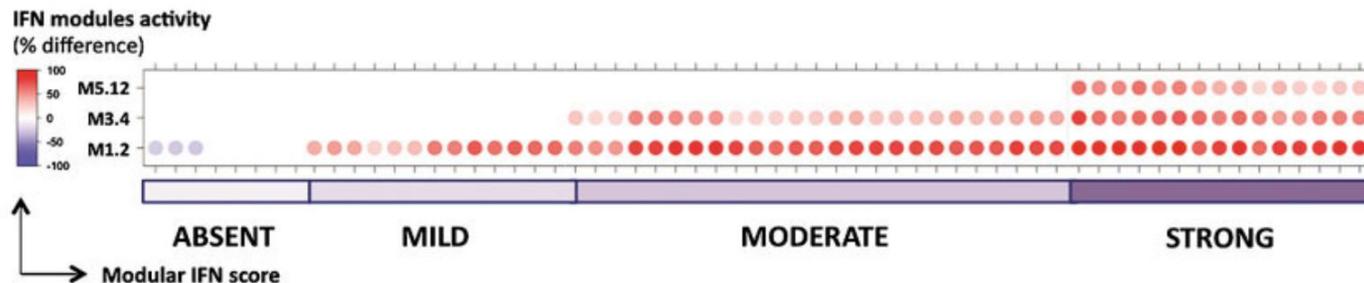
#PHYSIOPATH: Le rôle central de l'immunité innée

#CELLULES DENDRITIQUES (pDC)

- ❑ activées par les complexes immuns ADN ou ARN
- ❑ via les Toll-like receptors (TLR9 et TLR7 ++)
- ❑ Synthèse d'IFN de type I
- ❑ NL : infiltrat tubulo-interstitiel de pDC et macrophages
- ❑ Activation locale intra-rénale des TLR et synthèse intra-rénale d'IFN α

#SIGNATURE IFN

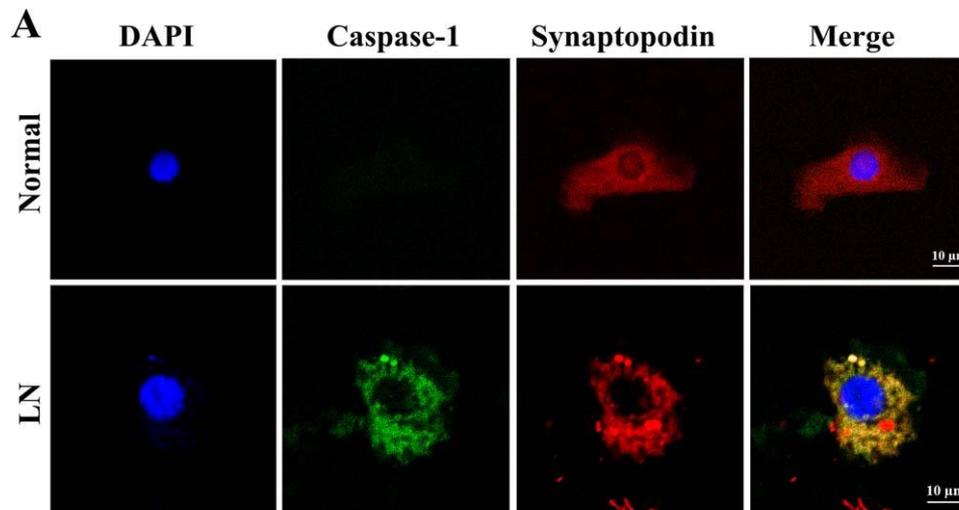
- ❑ Pas seulement IFN-type I mais aussi IFN-gamma



#PHYSIOPATH: Le rôle central de l'immunité innée

#INFLAMMASOME

- ❑ Complexes immuns → TLR → NFκB → inflammasome
- ❑ Podocytes : activation NLRP3 ++
- ❑ Modèles murins NL
- ❑ PBR et podocytes urinaires patients

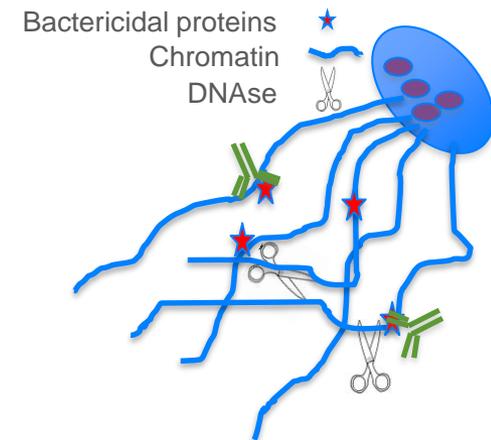
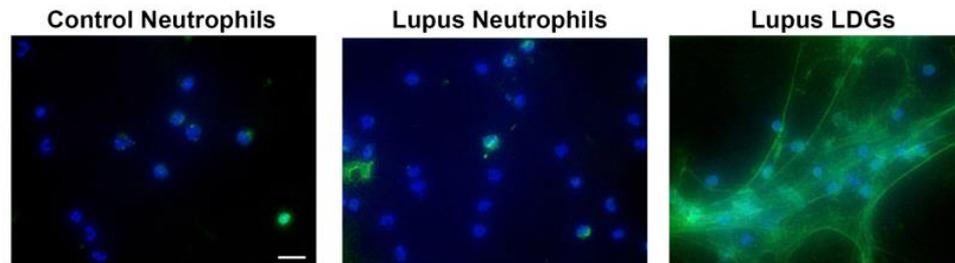
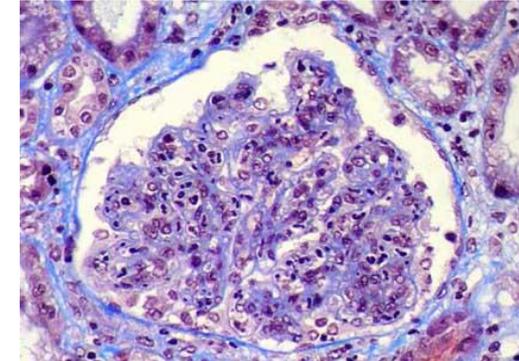


- ❑ Anti-NLRP3 souris : réduit la protéinurie

#PHYSIOPATH: Le rôle central de l'immunité innée

#NEUTROPHILES

- ❑ NL : Infiltration par des neutrophiles
- ❑ NL : +/- vascularite //ANCA
- ❑ NETose et exposition d'auto-Ag



- ❑ NL : Altération de la dégradation des NETs
- ❑ NL et signature transcriptomique neutrophile

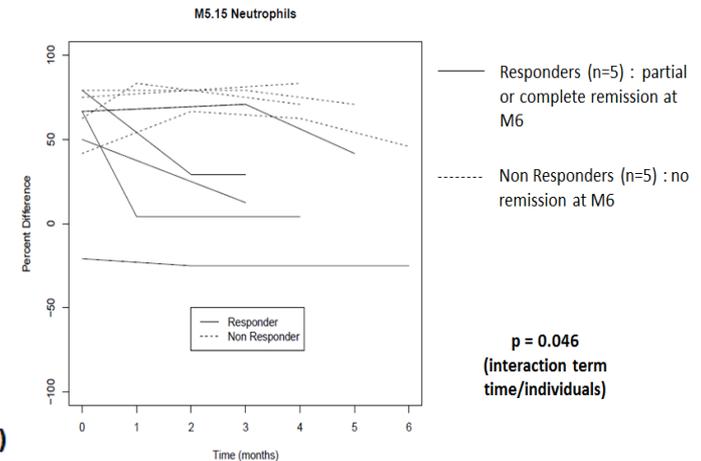
#PHYSIOPATH: Le rôle central de l'immunité innée



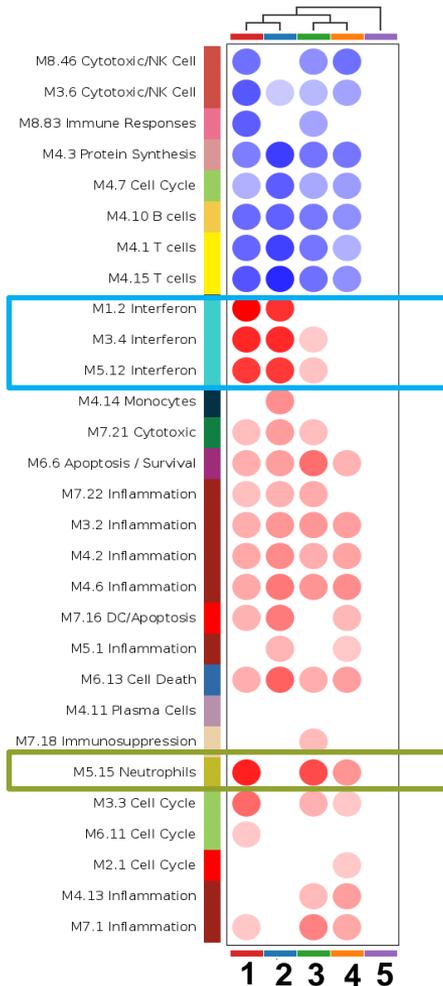
#NEUTROPHILES

- ☐ Signature neutrophile (transcriptome sang)
- ☐ Biomarqueur d'atteinte rénale/de sévérité
- ☐ Monitoring de la réponse au traitement

1. active LN (n=24)
2. Quiescent SLE (n=34)
3. Quiescent with past history of LN (n=22)
4. Non-renal SLE flare (n=11)
5. Quiescent with no past history of LN (n=12)



#PHYSIOPATH: Le rôle central de l'immunité innée



#NEUTROPHILES

- NL : Signature neutrophile
Signature « bacterial-like »
(Signature IFN : « viral-like »)
- Partagée par les AAV et le sepsis bactérien

- 1 Active Lupus Nephritis (n=24)
- 2 Active pulmonary tuberculosis (GSE 19944)
- 3 ANCA-associated vasculitis (n=10)
- 4 Bacterial sepsis (n=15)
- 5 Non Proliferative Glomerular diseases (n=15)

#TRAITEMENT: Où en est le Rituximab ?

#ECHEC en ADD-ON

- Etude LUNAR
- Pas de bénéfice en plus du SOC corticoïdes +MMF

#EN COURS en RESCUE

- Etude RING (NCT01673295)
- Patients « réfractaires » à M6-M9 (UPCR > 1g/g)
- Après induction et entretien SOC (CYP ou MMF puis AZA ou MMF)

#ESPOIR en EPARGNE CORTISONIQUE

- Cohorte ouverte (classe V 44%) Ritux+MMF sans CS : 80% Rémission (RP/RC)
- Etude RITUXILUP : abandonnée au Royaume Uni, adoptée au PHRC 2018?

#OPTION dans la GEM LUPIQUE

- Série de 15 GEM lupiques (GCLR) : 13 rémissions sous Ritux seul

#TRAITEMENT: Où en est le Tacrolimus ?

#ASIE

#SUIVI COURT

Study	Study location	Study type	Number enrolled	LN Class	Inclusion proteinuria	Study Duration
Bao et al 2008	China	RCT	TAC + MMF 20 IVCYC 20	V + IV with pathological chronicity index <4.	≥1.5 g/24 h	9 month
Chen et al 2011	China (Multi-centre)	RCT	TAC 42 IVCYC 39	III, IV-S, IV-G, V, V + III, V + IV	>1 g/24 h	6 months
Hong et al 2007	Not stated	RCT Abstract	TAC 13 IVCYC 12	IV	>2 g/24 h	6 months
Li L et al 2005	China	Cohort Poster abstract	TAC 29 IVCYC 19	IV, IV + III	>2 g/24 h	6 months
Li X et al 2012	China	RCT	TAC 20 MMF 20 IVCYC 20	III, IV, V or Combination	≥1 g/24 h	24 weeks
Liu et al 2015	China (Multi-centre)	RCT	TAC + MMF 181 IVCYC 181	III, IV, V, V + III, V + IV	≥1.5 g/24 h	24 weeks
Miyasaka et al 2009	Japan (Multi-centre)	Double-blind RCT	TAC 28 Placebo 35	LNDAI > 3 (no biopsies)	≥0.5 g/24 h	28 weeks
Mok et al 2014	China	RCT	TAC 74 MMF 76	III, IV, V	n/a	6 months
Wang et al 2012	China	Cohort	TAC 20 IVCYC20	IV, V, V + IV, V + III	≥2.0 g/24 h	12 months
Yap et al 2012	China (Multi-centre)	RCT	TAC 9 MMF 7	V	≥3 g/24 h	24 months
Kanmanamool 2017	Thaïlande	RCT				

La place du tacrolimus dans la NL reste à déterminer chez les patients non asiatiques avec un suivi prolongé de la fonction rénale.

#TRAITEMENT: Quelles études faut-il proposer ?

#EFFICACITE AVEC MOINDRE TOXICITE

- Epargne des corticoïdes en induction (Rituxi-LUP)
- Sevrage du traitement immunosuppresseur (WIN-Lupus)
- Traitements ciblés... to be determined

#BIOMARQUEURS COMPAGNONS

- Stratification des patients : hétérogénéité+++
- Mécanismes moléculaires tissulaires impliqués
- Monitoring de l'activité (non invasif si possible)
- Accompagner le sevrage

#LUPUS et VIE DES PATIENTS

- Survie (patients, rénale)
- Qualité de vie, impacts sur la vie

REMERCIEMENTS



Etude WIN-Lupus
(PHRC national 2010)



Etude PeptiduLUP
(Bourse Genzyme 2015)



Etude PsyLUP
(Financement SHS 2017)

Etude LUMIER2
(PHRC interrégional 2013)



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

