



SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

Un traitement ciblant le CD39 endothélial comme thérapie de l'accident vasculaire cérébral ischémique

Development of endothelial-targeted CD39 as a therapy for ischemic stroke

Ting Lee N, Savvidou I, Sellan C, Calvello I, Vuong A, Wright DK, *et al.*

J Thromb Haemost 2024 ; 22 : 2331-44.

Analyse commentée réalisée par Alexandre GUY

Date de publication : 2 décembre 2024

JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS

L'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi), secondaire à une réduction du flux sanguin cérébral entraîne des lésions ischémiques cérébrales par privation d'oxygène et de glucose. Les cellules endothéliales du territoire neurovasculaire sont particulièrement impactées lors d'un AVCi avec une inflammation endothéliale importante caractérisée notamment par une surexpression de la molécule d'adhésion VCAM-1.

La mort neuronale lors de l'ischémie induit une libération d'adénosine triphosphate (ATP) qui entraîne une majoration de l'inflammation. De plus, l'adénosine diphosphate (ADP) libérée de manière secondaire entraîne quant à elle une activation plaquettaire. Physiologiquement, l'ATP et l'ADP sont hydrolysées en adénosine monophosphate (AMP) par le CD39, présent à la surface des cellules endothéliales puis l'AMP est hydrolysée en adénosine qui a des effets anti-inflammatoires.

Alors que l'expression de CD39 est diminuée en conditions inflammatoires, l'utilisation de thérapies utilisant le CD39 recombinant par voie systémique a été montrée comme bénéfique au cours de l'AVC ischémique. Cependant, l'utilisation de telles thérapies expose à un sur-risque hémorragique du fait d'une inhibition plaquettaire médiée par le CD39.

Dans cet article, les auteurs proposent une nouvelle approche ciblée permettant de restaurer l'expression localisée de CD39 au cours de l'AVCi, avec un traitement permettant de limiter l'inflammation secondaire à la survenue de l'AVCi.

METHODES

Les auteurs ont développé une protéine de fusion anti-VCAM1-CD39 qui associe le CD39 recombinant fusionné à un fragment variable à chaîne unique (scFv) ciblant le VCAM-1 à la surface des cellules endothéliales activées. L'efficacité de cette construction a été testée chez des souris soumises à une occlusion de l'artère cérébrale moyenne (ACM) pendant 30 minutes puis traitées par l'anticorps anti-VCAM1-CD39, un anticorps « irrelevante » couplé au CD39, un anticorps anti-VCAM1 couplé avec le CD39 inactif, ou une solution saline.

Le modèle d'occlusion de l'ACM est un modèle d'ischémie-reperfusion avec restauration du flux sanguin à 30 minutes. L'anticorps a été administré 3 h après la lésion ischémique afin de cibler la période critique post-ischémie au cours de laquelle les CE sont activées avec surexpression de VCAM1. A 24 heures, les critères suivants ont été évalués : taille de l'infarctus, flux sanguin cérébral, score fonctionnel neurologique. L'inflammation locale, l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique et l'activation microgliale ont également été évaluées. Enfin, l'effet additif de cet anticorps en présence d'un médicament fibrinolytique (activateur tissulaire du plasminogène, tPA) a été analysé.

RESULTATS

Les auteurs ont observé une amélioration de plusieurs paramètres en présence de l'anticorps anti-VCAM1-CD39 avec une réduction de la taille de l'infarctus (évaluée par imagerie par résonance magnétique, IRM), une amélioration du flux sanguin cérébral et une amélioration du score fonctionnel.

En présence de l'anticorps anti-VCAM1-CD39, les auteurs ont constaté une diminution de l'état inflammatoire avec, *via* une étude de l'expression génique, une diminution d'expression de plusieurs cytokines pro-inflammatoires (IL1-beta, IL-18, TNF-alpha). De manière associée, les auteurs ont constaté une diminution de l'activation microgliale. De plus, une diminution de la présence de caspase-1 clivée, et une diminution de l'activation de l'inflammasome, ainsi qu'une diminution d'expression de l'ATP a aussi été mise en évidence. En comparaison avec un traitement par tPA seul, les auteurs montrent une amélioration significative en termes de taille de l'infarctus, de score fonctionnel neurologique et de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique avec la combinaison tPA + anti-VCAM1-CD39.

Afin d'évaluer la sécurité d'administration sur le plan hémorragique, les auteurs ont évalué les effets de cet anticorps dans un modèle d'hémorragie intracrânienne, sans mettre en évidence d'aggravation du score neurologique ou apparition d'une anémie.

AVIS D'EXPERT

Cette étude intéressante décrit la mise au point d'un anticorps permettant de restaurer l'activité de CD39 de manière localisée au niveau des cellules endothéliales *via* le ciblage spécifique d'une molécule particulièrement surexprimée par les cellules endothéliales inflammatoires en post-AVC. Les données montraient un bénéfice de cette approche en termes de taille d'infarctus et de score fonctionnel.

De plus, les données mécanistiques sont également présentées et indiquent une diminution de l'inflammation locale avec notamment une diminution d'expression de l'ATP et une diminution de l'activation de l'inflammasome. L'administration de cet anticorps à 3 h de l'AVC confirme que la modulation de l'inflammation post-AVC ainsi que l'impact au niveau de la microcirculation est bénéfique en termes de pronostic neurologique.

De plus, les données indiquent que cette approche pourrait être utilisée de manière adjuvante à un traitement fibrinolytique initial et ainsi améliorer le pronostic. Malgré des données qui semblent rassurantes en termes de tolérance hémorragique, il aurait été intéressant de voir si la combinaison de ces deux traitements n'est pas responsable d'une augmentation de la taille de la lésion dans le modèle d'hémorragie intracrânienne.