

Iptacopan dans la glomérulopathie à dépôts de C3 (APPEAR-C3G)

Prof David Kavanagh, FRCP^{a,b,} david.kavanagh@newcastle.ac.uk · Andrew S Bomback, MD MPH^{c,*} · Marina Vivarelli, MD^d · Prof Carla M Nester, MD^e · Prof Giuseppe Remuzzi, MD^f · Prof Ming-Hui Zhao, PhD^g · Edwin K S Wong, FRCP PhD^{a,b} · Yaqin Wang, PhD^h · Induja Krishnan, MBBS MPH^h · Imelda Schuhmann, PhDⁱ · Angelo J Trapani, PhD^h · Nicholas J A Webb, DM FRCPⁱ · Matthias Meier, MD PhD^j · Rubeen K Israni, MD^h · Prof Richard J H Smith, MD^j on behalf of APPEAR-C3G investigators[†]*

Publication: Kavanagh D, Bomback AS, Vivarelli M, et al. Oral iptacopan therapy in patients with C3 glomerulopathy. *Lancet*. 2025; 406:1587-1598.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(25\)01148-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(25)01148-1/fulltext)

DOI: [10.1016/S0140-6736\(25\)01148-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01148-1)

Mots-clés

Glomérulopathie à dépôts de C3 ; complément ; voie alterne ; facteur B ; iptacopan.

Introduction

La glomérulopathie à dépôts de C3 (GC3) est une maladie glomérulaire rare caractérisée par une activation persistante de la C3 convertase alterne du complément, entraînant des dépôts glomérulaires de C3 et une progression fréquente vers l'insuffisance rénale terminale. L'Iptacopan est un inhibiteur oral du facteur B ciblant un des composants de la C3-convertase alterne. L'étude APPEAR-C3G évalue son efficacité et sa tolérance.

Méthodes

Essai de phase 3, randomisé, en double aveugle, multicentrique, comparant iptacopan 200 mg deux fois par jour à un placebo pendant 6 mois, suivi d'une extension ouverte. Inclusion : adultes 18–60 ans, GC3 sur rein natif confirmée par biopsie <12 mois, UPCR (ratio protéine-créatinine urinaire) ≥ 1 g/g, DFG ≥ 30 ml/min/1,73 m², C3 diminué, traitement de support optimisé, immunosuppresseurs (MMF et corticoïdes <7.5mg) à dose stable > 3 mois). Critère principal : variation de l'UPCR (sur urine des 24h) à 6 mois. Critères secondaires : réponse rénale composite (stabilité du DFG et baisse $\geq 50\%$ de l'UPCR à 6 mois), dDFG M0-M6, et histologie rénale (dépôts de C3 et score d'activité histologique).

Résultats

74 patients randomisés (38 iptacopan, 36 placebo). Traitement immunosuppresseur à la randomisation (MMF et/ou Corticoïdes) : 42 vs 47%.

À 6 mois : réduction relative de la protéinurie de $-30,2\%$ sous iptacopan contre $+7,6\%$ sous placebo ($p=0,0014$). La réponse rénale composite était atteinte chez 30% sous iptacopan contre 6% sous placebo. La fonction rénale restait stable sous iptacopan. L'analyse de la pente historique montrait une amélioration majeure de la pente de DFG sous traitement ($+9$ ml/min/1,73 m²/an). Biomarqueurs : hausse du C3 sérique, baisse du sC5b-9 plasmatique et urinaire, témoins de l'inhibition du complément. Histologie : réduction significative des dépôts glomérulaires de C3, absence de

modification du score d'activité histologique. Tolérance acceptable, infections à germes encapsulés rares et contrôlées.

Points forts

- Premier essai randomisé de phase 3 dans la GC3.
- Etude positive sur le critère de jugement principale : Effet rapide (<3 mois) et soutenu sur la protéinurie.
- Cohérence en termes de réponse entre biomarqueurs, histologie et clinique.
- Etude positive sur les critères de jugement secondaires notamment la stabilisation du DFG, signal compatible avec un ralentissement de progression de la MRC

Points faibles

- Effectif limité en raison de la rareté de la maladie.
- Suivi en double aveugle limité à 6 mois.
- Absence de phase d'arrêt thérapeutique
- Baisse significative de la protéinurie mais modérée
- Analyse de pente de DFG utilisant des données historiques.
- Effet sur l'histologie rénale limité

Conclusion

L'Iptacopan réduit significativement la protéinurie et stabilise la fonction rénale dans la glomérulopathie à dépôts de C3. Il constitue une option thérapeutique ciblée et prometteuse, dans cette maladie. L'effet sur les événements rénaux à long terme restent à confirmer.

Pegcetacoplan dans la glomérulopathie à dépôts de C3 et la Glomérulonéphrite membranoproliférative à complexes immuns (VALIANT)

Fadi Fakhouri, Andrew S. Bomback, Gema Ariceta, Yahsou Delmas, Bradley P. Dixon, Daniel P. Gale, Ph.D, Larry A. Greenbaum, Seung Hyeok Han, Nicole Isbel, Moglie Le Quintrec, Christoph Licht, Antonio Mastrangelo, Masashi Mizuno, Maria Izabel Neves de Holanda, Matthew C. Pickering, Giuseppe Remuzzi, Nicole Van De Kar, Marina Vivarelli, Patrick D. Walker, Dean Wallace, Daniel Zecher, Cedric Francois, Pascal Deschatelets, Li Li, Zhongshen Wang, Lydia Abad-Franch, Nils Kinnman, Luis López-Lázaro, Johan Szamosi, Carla M. Nester, the VALIANT Trial Investigators Group

Publication : Fakhouri F, Bomback AS, Ariceta G, et al. Trial of Pegcetacoplan in C3 Glomerulopathy and Immune-Complex MPGN. N Engl J Med. 2025;393:2210–2220. DOI:10.1056/NEJMoa2501510.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2501510>

DOI: 10.1056/NEJMoa250151

Mots-clés

Glomérulopathie à dépôts de C3 ; GNMP à complexes immuns ; complément ; inhibition du C3 ; pegcetacoplan ; protéinurie.

Introduction

La C3 glomérulopathie (GC3) et la glomérulonéphrite membranoproliférative primitive à complexes immuns (IC-GNMP) sont des maladies glomérulaires rares caractérisées par une dysrégulation de la voie alterne du complément, responsable de dépôts glomérulaires de C3 et d'une progression fréquente vers l'insuffisance rénale terminale. Les stratégies ciblant la voie finale commune (C5, C5aR) ont montré une efficacité limitée, probablement en raison d'une activation persistante en amont. Pegcetacoplan est un inhibiteur de C3 et C3b agissant sur les voies alterne ainsi que sur les voies classiques et des lectines.

Méthodes

Essai de phase 3, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, conduit dans 122 centres de 19 pays. Patients adolescents et adultes (12-60 ans) avec diagnostic de GC3 ou de GNMP primitive à complexes immuns avec maladie active sur rein natif ou après transplantation prouvée histologiquement (≤ 28 semaines avant la randomisation pour les adultes)). UPCR (ratio protéine-créatinine urinaire) ≥ 1 g/g (rein natif), DFG ≥ 30 ml/min/1,73 m², FIAT $< 50\%$ et PAC $< 50\%$, quel que soit le taux de C3, traitement de support optimisé. Immunosuppresseurs (MMF et corticostéroïdes) à dose stable > 12 semaines. Randomisation 1:1 pour recevoir pegcetacoplan ou placebo pendant 26 semaines, suivies d'une phase en ouvert. Critère principal : évolution de la protéinurie à 26 semaines

Résultats

124 patients randomisés (63 pegcetacoplan, 61 placebo). 77% avait une C3G, 7% de patients transplantés. Traitement immunosuppresseur à la randomisation : 69 vs 72%.

Une diminution de l'UPCR était observée à 26 semaines : -67,2 % sous pegcetacoplan vs +2,9 % sous placebo ($p<0,001$). Critère composite rénal (stabilisation de la fonction rénale et réduction d'au moins 50% de la protéinurie) atteint chez 49 % vs 3 %. Réduction ≥ 50 % de la protéinurie chez 60 % vs 5 %. Meilleure préservation du DFGe sous pegcetacoplan.

Sur le plan biologique, le pegcetacoplan a induit une normalisation des marqueurs d'activation du complément (C3 et sC5b-9 plasmatique). Sur le plan histologique, une réduction marquée des dépôts glomérulaires de C3 (diminution d'au moins deux grades du marquage en immunofluorescence) a été observée chez 74 % des patients traités (vs 12 % sous placebo), et une disparition complète du marquage chez environ 70 % des patients sous pegcetacoplan. En revanche, la variation du score global d'activité histologique n'était pas significativement différente entre les groupes. Enfin, on observait un effet du pegcetacoplan quelque ce soit le sous-groupe (Age ; Type d'atteinte rénale GC3 ou IC-GNMP ; Transplantation rénale)

Tolérance globalement comparable au placebo. Aucun signal infectieux majeur lié aux bactéries encapsulées. Un décès lié au Covid-19 rapporté sous pegcetacoplan.

Points forts

- Essai de phase 3 randomisé.
- Population large incluant adolescents, IC-GNMP et transplantés rénaux.
- Réduction rapide et importante de la protéinurie.
- Diminution significative voire disparition des dépôts de C3

Points faibles

- Suivi limité à 26 semaines.
- Absence de phase d'arrêt thérapeutique
- Absence d'amélioration du score d'activité à 26 semaines
- Effectif limité dans certains sous-groupes comme les transplantés

Conclusion

Pegcetacoplan réduit significativement la protéinurie et stabilise la fonction rénale dans la glomérulopathie à dépôts de C3 et la GNMP à complexes immuns.

Comparaison des inhibiteurs du complément dans la C3 glomérulopathie

Caractéristiques	Iptacopan	Pegcetacoplan
Cible du complément	Facteur B (voie alterne uniquement)	C3 et C3b (voie alterne mais aussi classique, lectine)
Position dans la cascade	Blocage de la C3 convertase alterne	Blocage proximal de l'activation du C3
Voie d'administration	Orale (200 mg x2/j)	Sous-cutanée (2 injections/semaine)
Essai phase 3	APPEAR-C3G (Lancet 2025)	VALIANT (NEJM 2025)
Population	Adultes, GC3 native	Adolescents et adultes, GC3 et IC-GNMP, incluant post-greffe
Délai diagnostic-inclusion	39% < 2ans	50% <3 ans
Traitements associés		
iSRAA	99%	90%
Immunosuppresseurs	42%	75%
Réduction de la protéinurie	≈ -30 % à 6 mois	≈ -68 % à 6 mois
Effet sur le DFG	Stabilisation, amélioration de la pente comparée la pente historique	Meilleure préservation du DFG vs placebo
Données histologiques	↓ dépôts de C3 Abs de baisse score histologique d'activité à 6 mois	↓ marquée des dépôts de C3 Abs de baisse score histologique d'activité à 6 mois
Risque infectieux	Infections à germes encapsulés possibles	Pas d'infection encapsulée sévère rapportée

Hamza SAKHI et Sophie CHAUVET pour la commission de Néphrologie clinique