

Fiche de synthèse – Congrès 2025

Congrès : European Society for Paediatric Nephrology (ESPN) 2025

Rédactrices : MENARD Pauline, interne, CHU de Brest / TOUBAL Marine, docteur junior, CHU de Nantes

Titre de la session : Les inhibiteurs du complément dans la glomérulonéphrite à dépôts de C3, d'après les présentations :

- Shaping the future : Results from the APPEAR – C3G PhIII trial and insights for young C3G and IC – MPGN patients, par Marine VIVARELLI.
- Pegcetacoplan for paediatric patients with C3 glomerulopathy or primary immune-complex mediated membranoproliferative glomerulonephritis: 52-week results from the Phase 3 VALIANT study, par Nicole VAN DE KAR.

Référence de la publication :

1 - Oral Iptacopan therapy in patients with C3 glomerulopathy : a randomised, double-blind, parallel group, multicentre, placebo-controlled, phase 3 study
Kavanagh, DavidEspinosa, Alejandra Ines et al. The Lancet, Volume 406, Issue 10512, 1587 – 1598

Lien vers l'article ou la présentation :

- 1 - [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01148-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01148-1)
- 2 - <https://qr.sobi.com/ca4e060c>

Résumé de la session / communication

- Contexte et objectif :

La glomérulonéphrite à dépôts de C3 (GNC3) est une atteinte glomérulaire très rare, secondaire à l'activation de la voie alterne du complément. Elle concerne 1 à 2 personne pour 1 million de patients de moins de 40 ans. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de dépôts de C3 sur la biopsie rénale. Elle évolue vers l'insuffisance rénale terminale dans 50 % des cas à 10 ans. Il n'existait pas de traitement ciblé avant l'Iptacopan et le Pegcetacoplan. Les recommandations de traitement reposent encore sur la néphro-protection (IEC/ARA2) plus ou moins associée à des traitements immunosuppresseurs.

Partie 1 : IPTACOPAN

L'Iptacopan est un inhibiteur de la voie alterne du complément (bloqueur de la C3 convertase), de forme orale. Il fait également parti des traitements de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne et a prouvé qu'il réduisait la protéinurie dans les néphropathies à IgA chez l'adulte. L'objectif de l'essai de phase III APPEAR – C3G était d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'Iptacopan contre placebo chez les patients ayant une GNC3.

- Méthodologie :

Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, multicentrique (35 centres dans 18 pays).

Critères d'inclusion : âge : 18-60 ans, GNC3 confirmée sur PBR, C3 plasmatique diminué, rapport protéine/créatinine (RPC) > 1g/g, DFG >30ml/min/1,73m² et vaccination pneumocoque et méningocoque. Critères d'exclusion : greffe d'organe ou de cellules souches, GNRP, IFTA sur la PBR, gammopathie monoclonale de signification indéterminée. Stratification de la randomisation sur le traitement ou non par corticostéroïdes, MMF ou les deux.

Bras traitement : 200mg matin et soir d'Iptacopan (IPTA) vs Bras placebo, 6 mois. Puis ouverture de la procédure avec 6 mois supplémentaire de traitement par Iptacopan dans les deux bras.

Critère de jugement principal : réduction protéinurie des 24h (PU 24). Critère secondaire : différence de DFG, composite (- 15% de DFG + > 50% de réduction de RPC), réduction des dépôts sur biopsie, score de fatigue, événements indésirables (EI).

- Résultats : Inclusion : 38 patients dans le bras Iptacopan vs 35 dans le bras placebo.

Résultat principal : PU 24 à 6M : -30.2% groupe IPTA vs 7.6% groupe placebo, avec : à Baseline 3.33 g/g vs 2.17 g/g à 6M dans le groupe IPTA ; groupe placebo : à Baseline 2.58 g/g vs 2.80 g/g à 6M. Soit une réduction relative de PU 24 dans le groupe IPTA de 35.1% (p=0.0014).

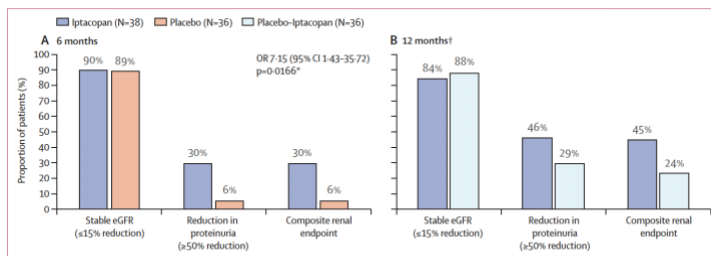
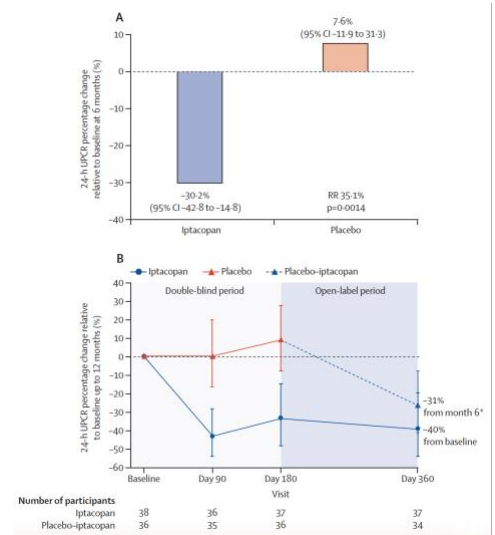


Figure 3: The proportion of patients that achieved the composite renal endpoint (ie, ≥50% reduction UPCR and ≤15% reduction in eGFR) at 6 months (A) and 12 months (B)



- Stabilisation du DFG dans le bras IPTA vs baisse dans le bras placebo (puis stabilisation secondaire sous IPTA dans phase 2 en ouvert), baisse des marqueurs du complément plasmatique.

- Pas de différence significative d'EI, principalement légers à modérés. 3 évènements sévères (2 infections et 1 douleur thoracique) vs 1 (Ascite + IRA), ne conduisant pas à l'arrêt du traitement.

Données annexes non publiées, présentées en conférence :

- Marina Vivarelli : résultats population de 12 et 17 ans traités pour GNC3 ou glomérulonéphrite membrano-proliférative à dépôts de complexes immuns, superposables en termes d'efficacité et de sécurité à 1 an.
- Serge Smeets : Reduction of hematuria and albuminurie with Iptacopan in C3 Glomerulopathy : Findings from APPEARS C3 Glomerulopathy study.
Patients sans Hématurie : Baseline IPTA 34% vs Placebo 53 % ; à 6 mois : IPTA 61% vs Placebo 56 % ; à 12 mois IPTA 78% vs placebo puis IPTA 86 %
Réduction albuminurie : 42,5% (p = 0,0004) de réduction relative Iptacopan vs placebo à 6 mois. Réduction rapide du rapport Alb/créat urinaire : de 14% à J14 et de 37, 9% à J30.

Partie 2 : PEGCETACOPLAN

Le Pegcetacoplan est un inhibiteur de la voie alterne du complément (inhibiteur de C3/C3b), administré par voie sous cutanée. L'objectif de l'essai de phase III VALIANT était d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance du Pegcetacoplan contre placebo chez les patients ayant une GNC3. Il a montré une réduction de la protéinurie, une stabilisation du DFG et une réduction des dépôts de C3 sur la biopsie rénale à 52 semaines de traitement.

- **Méthodologie :**

Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, multicentrique.

Critères d'inclusion : patients de 12-17 ans et > 18ans, GNC3 confirmée sur PBR, rapport protéine/créatinine (RPC) > 1g/g et DFG >30ml/min/1,73 m². Critères d'exclusion : > 50% de fibrose sur la PBR.

Bras traitement : 1080 mg SC deux fois par semaines si > 50kg (648mg si 30-34kg, 810 si 35-49 kg), pendant 6 mois vs Bras placebo, 6 mois. Puis ouverture de la procédure avec 6 mois supplémentaire de traitement par Pegcetacoplan pour les deux bras.

Critère de jugement principal : réduction protéinurie des 24h (PU 24). Critère secondaire : différence de DFG, dosage plasmatique de C3 et sC5b -9, évènements indésirables.

- **Résultats :**

Inclusion : 28 adolescents dans le bras Iptacopan vs 27 dans le bras placebo.

Résultat principal : PU 24 à 6M : 74,5 % de réduction vs placebo (p < 0,0001) avec maintien à 1 an. Par ailleurs : stabilisation du DFG dans le bras Pegcetacoplan vs baisse dans le bras placebo (puis stabilisation secondaire au traitement en ouvert par Pegcetacoplan), baisse des marqueurs du complément plasmatique.

Pas de différence significative d'EI, principalement légers à modérés. 4 évènements dont 2 conduisant à l'arrêt du traitement.

Points clés à retenir :

Les inhibiteurs du complément Iptacopan et Pegcetacoplan montrent une réduction de protéinurie et une stabilisation du DFG à 12 mois dans la GNC3 et GMP - CI, observables dès 1 à 3 mois de traitement. Les données de sécurité semblent acceptables. Cette réduction est considérée suffisamment cliniquement significative pour espérer une diminution du risque d'IRT chez ces patients.

Intérêt pour la communauté ORKiD / maladies rares rénales :

Les données de ces deux études sont en faveur de l'utilisation des inhibiteurs du complément dans le traitement ciblé de la GNC3, en association avec les mesures de néphroprotection et les immunosuppresseurs (corticoïdes, MMF) chez les adultes et les adolescents. Ils n'ont pour l'instant pas d'AMM dans cette indication en France mais sont accessibles.