Compte-rendu

C3 glomérulopathie : l'inhibition proximale du complément réduit-elle la protéinurie ?

Mots-clés

C3 glomérulopathie, protéinurie, pegcetacoplan, inhibiteur C3/C3b
Trial of Pegcetacoplan in C3 Glomerulopathy and Immune-Complex MPGN

Fakhouri et al., NEJM, 03.12.2025

10.1056/NJEMoa2501510

Introduction

La glomérulopathie à C3 (C3G) et la glomérulonéphrite membranoprolifératives à complexes immuns (IC-MPGN) sont des maladies rénales rares liées à une activation incontrôlée du complément, avec une progression vers l'insuffisance rénale terminale chez jusqu'à 50 % des patients à 10 ans. Les options thérapeutiques sont limitées. Le pegcetacoplan, inhibiteur de C3 et C3b, cible en amont la cascade du complément. Cette étude de phase 3 évalue son efficacité et sa sécurité.

Méthode

Essai multicentrique international, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo (122 centres, 19 pays). **Inclusion** : Adolescents (12-17 ans) et adultes atteints de C3G ou d'IC-MPGN active, avec atteinte rénale native ou récidive post-transplantation, ont été randomisés 1:1 pour recevoir du pegcetacoplan 1080 mg SC deux fois par semaine (dose ajustée si < 50 kg) ou placebo, en plus du traitement standard (IEC/ARA2, ± immunosuppresseurs). Analyse en *intention-to-treat*. **Issue primaire** : variation du ratio protéinurie/créatininurie (UPCR) à 26 semaines (log-transformé). **Issues secondaire principales** : critère composite rénal (stabilisation du débit de filtration glomérulaire (DFG) ≤ 15 % + réduction ≥ 50 % UPCR), réduction ≥ 50 % UPCR, score histologique d'activité C3G et variation du DFG.

Résultats

124 patients randomisés (63 pegcetacoplan, 61 placebo). 77 % présentaient une C3G ; 7 % étaient transplantés ; 44 % adolescents. Suivi : 26 semaines. Issue primaire : réduction relative de la protéinurie de 68,1 % sous pegcetacoplan par rapport au placebo (-67,2 % vs +2,9 % ; $p < 0.001$). Critère composite rénal : 49 % vs 3 % (RR 14.4 ; $p < 0.001$). Réduction ≥ 50 % UPCR : 60 % vs 5 % (RR 12.0 ; $p < 0.001$). Stabilisation du DFG plus fréquente sous traitement (différence moyenne +6.3 ml/min/1.73 m²). La variation du score histologique n'atteint pas la significativité. Tolérance comparable au placebo ; pas d'infection à germes encapsulés ; un décès lié à une pneumonie COVID-19.

Discussion

L'inhibition proximale du complément entraîne une réduction rapide et marquée de la protéinurie, observée dans les sous-groupes, y compris adolescents et transplantés. La baisse de la protéinurie constitue un marqueur pronostique majeur dans la C3G, dont la traduction en bénéfice clinique durable devra être confirmée à plus long terme. Au-delà de cette pathologie rare, ces résultats illustrent l'intérêt d'une inhibition ciblée du complément dans les maladies glomérulaires médiées par cette cascade.

Conclusion

Chez les patients atteints de C3G ou d'IC-MPGN, le pegcetacoplan réduit significativement la protéinurie à 26 semaines sans problème de sécurité majeure. Ces données soutiennent l'intérêt d'une inhibition proximale du complément dans les glomérulopathies médiées par cette voie.

Date de publication	Auteurs
10.03.2026	Denis Comte