

Par le Docteur Divi CORNEC (Février 2018)

---

### Vers un monde des ANCA sans corticoïdes ?

---

Les corticoïdes constituent, depuis 5 décennies, la pierre angulaire du traitement des vascularites associées aux ANCA. Ils semblent, pour le moment, indispensables pour contrôler rapidement l'inflammation liée à la maladie (notamment sous forme de bolus IV pour les formes sévères), et ils ont peut être également un rôle pour prévenir le risque de rechute. Les patients atteints de ces maladies reçoivent une dose cumulée très importante de corticoïdes au cours de leur vie (pour le traitement initial puis pour le traitement des rechutes), à l'origine de nombreuses complications et comorbidités. Plusieurs stratégies sont actuellement à l'étude pour tenter de diminuer les doses employées (intérêt des bolus IV et de la dose orale dans l'essai PEXIVAS, arrêt d'une corticothérapie au long cours chez les patients en rémission dans l'étude américaine TAPIR...) Mais une nouvelle piste semble extrêmement prometteuse : bloquer le récepteur à la fraction C5a du complément.

La découverte du rôle central de C5a dans l'inflammation tissulaire médiée par les ANCA est assez récente. En 2009, Schreiber *et al* ont démontré que les souris déficientes en C5a-R ne développaient pas de glomérulonéphrite nérosante à croissants en présence d'anticorps anti-MPO (1). En 2014, Xiao *et al* rapportent que l'administration d'une petite molécule bloquant le C5a-R (le CCX168, molécule développée par Chemocentryx, un laboratoire pharmaceutique américain) protège également les souris dans le même modèle animal de vascularite à anti-MPO (2). Le C5a est une « anaphylatoxine », qui a pour rôle principal d'attirer les polynucléaires neutrophiles sur le site d'une réponse inflammatoire. Bloquer cette voie permet donc d'empêcher de nouveaux neutrophiles de venir amplifier l'inflammation tissulaire déclenchée par la fixation des ANCA sur leur cible antigénique (la MPO et la PR3), à la surface de cellules (neutrophiles et/ou monocytes) activées.

Le programme de développement clinique du CCX168 a été extrêmement rapide, puisque l'étude CLEAR, une étude de phase 2 conduite en Europe, a été publiée dans le numéro de septembre 2017 du *Journal of the American Society of Nephrology* (3). Le design original de cette étude, organisée en plusieurs phases, a permis d'évaluer l'efficacité du CCX168 (maintenant baptisé **avacopan**) versus corticoïdes, y compris chez un groupe de patients qui n'ont reçu aucune corticothérapie orale. Soixante-sept patients, présentant une vascularite associée aux ANCA (polyangéite microscopique ou granulomatose avec polyangéite) sévère (quasiment tous les patients avaient une atteinte rénale), ont été inclus et randomisés en 3 groupes : 1) prednisone 60 mg ; 2) avacopan + prednisone 20 mg ; 3) avacopan sans prednisone. Tous les patients ont reçu en plus un traitement par cyclophosphamide ou rituximab. Une réponse clinique, définie comme une diminution d'au moins 50% du score BVAS à 12 semaines, a été observée chez **70%** des patients du groupe 1, **87%** des patients du groupe 2, et **81%** des patients du groupe 3, remplissant les critères de non-infériorité

( $p < 0.001$  et  $p = 0.01$  pour la comparaison des groupes 2 et 3, respectivement, au groupe 1). Un résultat marquant de l'étude est l'effet rapide de l'avacopan sur les anomalies du sédiment urinaire (diminution importante de la protéinurie dès 2 semaines).

Pour confirmer ces résultats, une grande étude de phase 3, ADVOCATE, est actuellement en cours dans 200 centres ouverts dans 19 pays (16 centres ouverts en France), avec un objectif de recrutement de 300 patients qui pourrait être atteint d'ici l'été 2018.

Il est donc possible qu'une révolution se prépare dans le domaine du traitement des vascularites associées aux ANCA, pour lequel on peut imaginer se passer un jour des corticoïdes !

- (1) Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Feb;20(2):289-98. ([PubMed](#))
  - (2) Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, Ertl LS, Baumgart T, Wang Y, Seitz LC, Penfold ME, Gan L, Hu P, Lu B, Gerard NP, Gerard C, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Feb;25(2):225-31. ([PubMed](#))
  - (3) Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, et al. CLEAR Study Group. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Sep;28(9):2756-2767. ([PubMed](#))
-