

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 18, 2021

VOL. 384 NO. 7

Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis

David R.W. Jayne, M.D., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Thomas J. Schall, Ph.D., and Pirow Bekker, M.D, Ph.D.,
for the ADVOCATE Study Group*

Publication : N Engl J Med 2021; 384:599-609

DOI: 10.1056/NEJMoa2023386

Mots-clés : Vasculite à ANCA, Avacopan, essai thérapeutique

Introduction

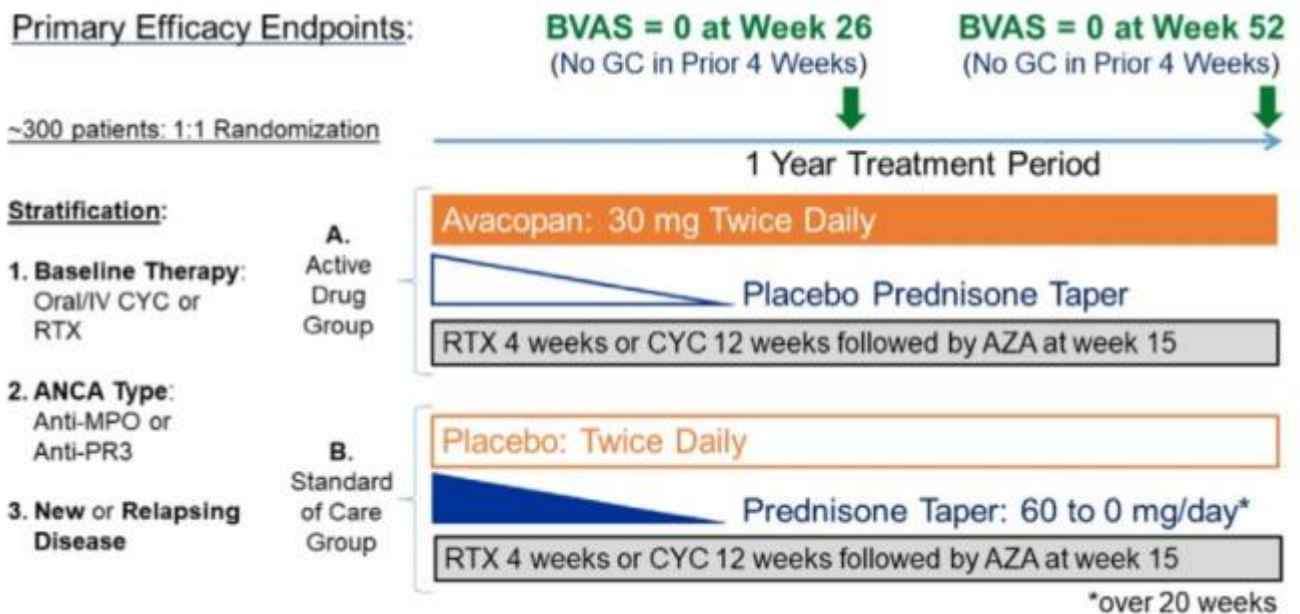
Le traitement des vascularites à ANCA repose sur une immunosuppression associée à une corticothérapie, dont la iatrogénie est importante, avec un risque infectieux majeur. L'Avacopan, antagoniste du récepteurs C5a, a montré son efficacité dans des essais de phase II, en remplacement des corticoïdes

Méthodes

Essai multicentrique (143 centres), randomisé, contrôlé contre traitement de référence (Avacopan vs Prednisone en décroissance progressive) en association soit avec du Cyclophosphamide suivi d'un traitement d'entretien par Azathioprine ou Mycophenolate Mofetyl soit du Rituximab .

Critères d'inclusion : Patients, présentant une granulomatose avec polyangéite ou une polyangéite microscopique nouvellement diagnostiquée ou en rechute, associée à la présence d'anticorps anti PR3 ou anti MPO positifs, Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) ≥ 1 items majeurs et ≥ 3 non majeurs items, ou ≥ 2 items rénaux , après traitement initial par bolus de corticoïdes et induction par Rituximab ou Cyclophosphamide (PO ou IV) (stratification à la randomisation selon le traitement d'induction initial, le type d'ANCA et rechute versus première poussée).

Critère de jugement principal : Rémission clinique à la 26eme semaine (BVAS = 0) et rémission prolongée à la 52eme semaine.



Résultats

331 patients (âge moyen 61 ans) ont été randomisés, dont 56,5% d'hommes, avec des anti PR3 dans 43% des cas et des anti MPO dans 57% des cas, traités majoritairement par Rituximab en induction (2/3 des patients dans chaque groupe). Une atteinte rénale était présente dans 81% des cas (DFG moyen 45 ml/mn/1,73 m²), pulmonaire dans 43% et ORL dans 43% des cas.

A la 26eme semaine, la rémission était identique dans les 2 groupes (72,3% pour le groupe Avacopan, 70,1% pour le groupe prednisone), mais l'Avacopan se montrait statistiquement supérieur pour l'obtention d'une rémission prolongée à la 52eme semaine (65,7% vs 54,9%, p= 0,007).

L'amélioration du DFG était plus importante sous Avacopan, que ce soit chez l'ensemble des participants (+7,3 mL/min/1,73m² vs +4,1 mL/min/1,73m²) ou chez ceux présentant une maladie rénale chronique stade IV (+13,7 mL/min/1,73m² vs +8,2 mL/min/1,73m²).

Les patients du groupe Avacopan présentaient moins d'épisodes infectieux, mais les auteurs n'ont pas effectué d'analyse statistique sur ce point. L'index de toxicité des corticoïdes était comme attendu plus faible dans le groupe Avacopan que dans le groupe prednisone (dose moyenne de corticoïdes 1349 mg dans le groupe Avacopan et 3655 mg dans le groupe prednisone)

Une rechute aggravation après l'obtention d'un BVAS à 0 est survenue chez 10,1% des patients du groupe Avacopan et chez 21% du groupe predinsone (p= 0,49)

Points forts

Essai de très bonne qualité méthodologique, établissant clairement la non-infériorité voire la supériorité de l'Avacopan. Innovation thérapeutique

Points faibles

Pas d'information précise sur l'atteinte rénale initiale : DFG initial évalué chez 131/166 du groupe Avacopan et 134/164 du groupe Prednisone, réalisation et résultats d'une éventuelle biopsie rénale non mentionnés

Pas d'analyse statistique sur les événements infectieux (mais essai non conçu pour).

Exclusion des patients présentant un DFG inférieur à 15 mL/min/1,73m² à l'inclusion, donc ceux requérant la dialyse.

A noter que l'Avacopan est disponible en accès précoce depuis juin 2022, avec comme [indication retenue par la HAS](#): « traitement des patients adultes atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de polyangéite microscopique (PAM) et ayant une contre-indication formelle aux fortes doses de glucocorticoïdes »

Dr Louis de Laforcade pour la *commission Néphrologie clinique* de la SFNDT

29 juillet 2022