

RARE DISEASE NEWS

Actualités dans les maladies rares

ANTICORPS ANTI-MEDICAMENT DIRIGES CONTRE LES ENZYMOTHERAPIES : L'EXEMPLE DE LA MALADIE DE FABRY

Malte Lenders et Eva Brand

La maladie de Fabry est une maladie de surcharge lysosomale dans laquelle des mutations du gène *GLA* (Xq22.1) engendrent un déficit enzymatique en alpha-galactosidase A. Les traitements par enzymothérapie substitutive (agalsidase- α ou - β), disponibles depuis 2001, ont vraisemblablement permis d'améliorer le pronostic clinique des patients en limitant l'accumulation de glycosphingolipides Gb₃ et de son dérivé lyso-Gb₃ et en réduisant les atteintes d'organes. Néanmoins, ces biothérapies peuvent induire la formation d'anticorps anti-agalsidase (AcAA) résultant en une perte d'efficacité et des réactions aux perfusions chez certains patients. Les données récentes portant sur l'immunogénicité de ces traitements sont détaillées dans une revue publiée en 2021 dans *Drugs*.

Les auteurs distinguent deux types de réponse immunitaire aux traitements par agalsidase. D'une part, des réactions liées à la perfusion survenant la plupart du temps à l'initiation du traitement, et qui concernent 24 % des patients traités par agalsidase- α et 67 % des patients traités par agalsidase- β . Il s'agit là de réactions d'hypersensibilité indépendantes des IgE, dont les mécanismes sous-jacents sont encore mal compris. Une désensibilisation par augmentation progressive des doses et des protocoles de perfusion individualisés pourraient réduire leur occurrence.

L'autre type de réaction immunitaire induite par les enzymothérapies substitutives est la génération d'AcAA neutralisants qui survient dans les 3 à 6 mois après le début des traitements. Les patients de sexe masculin atteints de la forme classique de la maladie de Fabry, dans laquelle l'activité enzymatique est effondrée, sont plus à même de développer ce type de réaction. Une étude récente a montré que chez 81 patients atteints de la forme classique, 28 % traités par agalsidase- α (0,2 mg/kg une semaine sur deux) avaient développé des AcAA, contre 52 % des patients traités par agalsidase- β (1 mg/kg une semaine sur deux). Ces résultats suggèrent l'importance de la posologie dans la production des AcAA. Différents mécanismes d'inhibition sont abordés par les auteurs : inhibition du site actif, inhibition de l'adressage aux lysosomes cibles, inhibition par séquestration dans les cellules immunitaires, inhibition et toxicité par formation de complexes immuns.

Les conséquences cliniques des AcAA demeurent cependant un sujet de controverse. Des résultats récents semblent indiquer que leur effet neutralisant serait à l'origine d'une augmentation des taux de (lyso-)Gb₃ plasmatique et à un pronostic clinique péjoratif. Cette problématique, tout comme l'homogénéisation des méthodes de dépistage prennent tous leurs sens avec l'arrivée de la thérapie génique mais aussi d'enzymes à demi-vie prolongée.

Des mesures préventives pourraient être mises en œuvre pour réduire ces AcAA comme la saturation des Ac par augmentation de la dose d'enzyme perfusée, ou l'utilisation d'approches immuno-modulatrices déjà utilisées dans d'autres maladies de surcharge lysosomale.

Référence

Malte Lenders et Eva Brand : Mechanisms of neutralizing anti-drug antibody formation and clinical relevance on therapeutic efficacy of enzyme replacement therapies in Fabry disease. *Drugs*. 2021;81(17):1969-1981