

COMMUNICATION

Cibles des biothérapies au cours des maladies inflammatoires

MOTS-CLÉS : RÉCEPTEURS AUX FACTEURS DE NÉCROSE TUMORALE. INTERLEUKINE-6. INTERLEUKINE-17. LYMPHOCYTES. BIOTHÉRAPIE

Targets of biotherapies in inflammatory diseases

KEY-WORDS: RECEPTORS, TUMOR NECROSIS FACTOR. INTERLEUKIN-6. INTERLEUKIN-17. LYMPHOCYTES. BIOLOGICAL THERAPY

Pierre MIOSSEC *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les mécanismes physiopathologiques des maladies inflammatoires font intervenir une contribution variable des lymphocytes T et B et des cytokines de l'inflammation TNF, IL-6 et IL-17. Parmi ces maladies différentes sur le plan clinique figurent des pathologies articulaires, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante ; cutanées comme le psoriasis ; digestives comme la maladie de Crohn. La recherche physiopathologique a montré les similitudes et les différences dans leurs mécanismes retrouvées lors des essais thérapeutiques avec différentes biothérapies. Le TNF est impliqué dans toutes ces maladies et ses inhibiteurs utilisés dans toutes. À l'inverse, le ciblage de l'IL-6 est indiqué uniquement dans la polyarthrite rhumatoïde et celui de l'IL-17 dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante. Les inhibiteurs de lymphocytes T et B sont utilisés principalement dans la polyarthrite rhumatoïde. Au sein de chaque maladie, il y a une aussi hétérogénéité de réponse aux biothérapies, qui justifie la recherche de biomarqueurs vers une médecine personnalisée.

* Département d'immunologie et de rhumatologie, et Laboratoire Immunogénomique et inflammation EA 4130, Université de Lyon, Lyon, France.

Tirés-à-part : Professeur Pierre MIOSSEC, Unité d'immunologie clinique, Département d'immunologie et de rhumatologie, Université de Lyon, Lyon, France.

Tél. : + 33-472-11-74-87. Fax : + 33-472-11-74-29. Courriel : pierre.miossec@univ-lyon1.fr

Article reçu le 28 septembre 2018 et accepté le 19 novembre 2018

SUMMARY

The pathophysiological mechanisms of chronic inflammatory diseases involve a variable contribution of T and B lymphocytes and of the proinflammatory cytokines TNF, IL-6 and IL-17. Among these diseases with different clinical expression are joint diseases, rheumatoid arthritis, psoriatic rheumatism and ankylosing spondylitis ; skin diseases such as psoriasis ; gut diseases such as Crohn's disease. Pathophysiological research has shown the similarities and differences in their mechanisms, as also demonstrated by therapeutic trials with various biotherapies. TNF is involved in all these diseases and its inhibitors used in all. In contrast, the targeting of IL-6 is indicated only in rheumatoid arthritis and that of IL-17 in psoriasis, psoriatic rheumatism and ankylosing spondylitis. T and B lymphocyte inhibitors are used primarily in rheumatoid arthritis. Within each disease, there is also a heterogeneity of response to biotherapies, which justifies the search for biomarkers towards personalized medicine.

Les maladies inflammatoires chroniques représentent une liste importante de maladies dont le retentissement social et économique est très lourd. Pratiquement tous les organes peuvent être touchés mais les atteintes les plus fréquentes touchent les articulations, la peau et le tube digestif. Leur compréhension en est restée longtemps difficile et les traitements ont été dominés par l'utilisation des inhibiteurs de l'inflammation d'abord les corticoïdes puis différents immunosuppresseurs. Une meilleure connaissance de leur physiopathologie a permis d'identifier la contribution des anomalies du système immunitaire, plus particulièrement des lymphocytes T et B et des cytokines. Cette recherche a permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques capables d'inhiber la contribution de ces cellules T et B, et des cytokines de l'inflammation. Trois cytokines ont été individualisées et sont devenues tour à tour des cibles thérapeutiques : le Tumor Necrosis Factor (TNF), l'interleukine-6 (IL-6) et l'interleukine 17 (IL-17) [1-4].

Ces maladies inflammatoires ont bien sûr leurs spécificités liées en partie à des sites anatomiques différents. Cependant elles partagent des éléments communs, avec des anomalies des mêmes cellules et des mêmes cytokines. Ainsi un même inhibiteur développé pour une maladie pourra être utilisé dans une autre ou plusieurs autres maladies. Cependant cette règle simple souffre de nombreuses exceptions identifiées lors des essais thérapeutiques.

Ces inhibiteurs biologiques sont avant tout des anticorps monoclonaux. Pour les maladies articulaires, les inhibiteurs ont été d'abord utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR), puis dans le rhumatisme psoriasique (RP) et la spondylarthrite ankylosante (SA). En parallèle ils ont été testés dans le psoriasis et les maladies inflammatoires du tube digestif dont la maladie de Crohn. Certains résultats cliniques très favorables ont été reproduits mais d'autres pas, confirmant l'importance des similitudes et des différences dans leur physiopathologie.

Cette physiopathologie explique aussi les effets indésirables liés aux conséquences de l'inhibition des fonctions du système immunitaire. Ainsi l'augmentation du risque

d'infections opportunistes essentiellement tuberculeuses est caractéristique de l'inhibition du TNF.

ÉLÉMENTS DE PHYSIOPATHOLOGIE COMPARATIVE

En simplifiant, on peut caractériser deux groupes de mécanismes associés à ces maladies : le premier groupe associe inflammation et destruction, comme dans la PR, le RP, la maladie de Crohn ; l'autre groupe associe inflammation, mais cette fois construction et prolifération cellulaire comme dans la SA ou le psoriasis. Dans le premier cas, la maladie inflammatoire associe une dégradation des articulations ou du tube digestif, aggravée par l'absence de réparation. Au cours de la PR, cette réaction inflammatoire a lieu dans la membrane synoviale et dans l'os juxta-articulaire [5]. L'atteinte distale destructrice du RP donne des effets assez similaires. Le deuxième groupe de maladies est associé à un effet paradoxal, opposé des mêmes cytokines. Au cours de la SA, il y a certes un processus inflammatoire destructeur touchant l'os, par exemple les vertèbres. En même temps, l'inflammation dans un autre site entraîne une réparation excessive comme pour les ligaments et les insertions tendineuses. Cette réaction est responsable de l'ankylose secondaire à la formation ectopique d'os formant les syndesmophytes. Le psoriasis résulte d'une prolifération non-contrôlée des cellules mésenchymateuses de la peau, secondaire à l'infiltration par ces cellules immunitaires activées [6].

Au cours de ces maladies, les cytokines sont impliquées dans les manifestations communes, systémiques et locales [1-4]. Au niveau systémique, elles contribuent à l'asthénie par un effet hypothalamique, à la raideur musculaire avec perte de masse musculaire et au syndrome inflammatoire biologique par ses effets sur le foie et la production de CRP [7]. Tous ces éléments entrent dans les manifestations non-spécifiques du syndrome inflammatoire, présentes dans toutes ces maladies.

Localement, les cytokines contribuent à la réaction inflammatoire de la membrane synoviale, du tube digestif, de la peau, en favorisant l'hypermétabolisation favorable à la migration des cellules inflammatoires. La spécificité anatomique résulte des capacités différentes de migration des populations lymphocytaires, ainsi certains lymphocytes migrent par exemple vers la peau et non pas vers les articulations. Les interactions cellulaires qui résultent de cette migration spécifique sont impliquées dans la sécrétion d'enzymes protéolytiques qui vont altérer la matrice et entraîner sa destruction. Selon la maladie et le site anatomique, il s'agira d'une destruction de l'os et du cartilage dans la PR et le RP ou de la paroi digestive et abdominale dans les fistules de la maladie de Crohn.

Le rôle des cytokines sur l'os au cours de la SA est en effet dissocié. D'un côté il existe un effet négatif sur l'os systémique, avec activation de la dégradation et défaut majeur de réparation, d'où l'extrême fragilité osseuse chez ces malades. De l'autre côté, et paradoxalement, l'association des cytokines TNF et IL-17 induit, au niveau du site d'insertion des ligaments et des tendons, la synthèse de matrice osseuse par

les ostéoblastes [8]. Ainsi s'explique le développement des syndesmophytes à partir des cellules mésenchymateuses des ligaments. Le résultat final fait intervenir les différences selon le site anatomique et les interactions cellulaires [9].

Ces trois cytokines centrales interagissent aussi entre elles. L'IL-17 a un effet régulateur qui amplifie l'effet du TNF dans des interactions souvent synergiques. L'IL-17 agit en premier et amplifie la réponse au TNF. TNF et IL-17 seuls et encore plus en association, induisent la production d'IL-6. L'IL-6 a des effets locaux et systémiques. Localement, l'IL-6 amplifie l'inflammation, active les ostéoclastes contribuant ainsi à la destruction osseuse. Au niveau systémique, l'IL-6 induit la production de protéines de l'inflammation dont la CRP par le foie [7]. Cette élévation de CRP est un marqueur clinique de l'inflammation et est associée à l'augmentation du risque cardio-vasculaire, observée dans toutes ces maladies inflammatoires chroniques. De plus, TNF et IL-17 ont un effet pro-thrombotique en agissant sur les cellules endothéliales et les plaquettes [10]. Ces effets systémiques des cytokines entraînent une réduction nette de l'espérance de vie de ces malades. Le poids de l'inflammation est tel que sa contribution dépasse celle des facteurs de risque cardio-vasculaire traditionnels.

APPLICATIONS CLINIQUES

Maladies inflammatoires chroniques

Les maladies décrites plus haut sont la cible des biothérapies anti-inflammatoires et anti-lymphocytaires. Les indications articulaires représentent le plus grand marché, dominé par la PR. Viennent ensuite le psoriasis et la maladie de Crohn. Les autres indications représentent un marché plus réduit avec les uvéites et les vascularites. D'autres indications sont en cours de développement.

Mécanismes d'action des inhibiteurs des cytokines

L'inhibition du TNF est devenue un outil central dans le traitement de toutes ces maladies incluant la PR, du RP et de la SA, du psoriasis, de la maladie de Crohn et des uvéites (figure 1). On peut donc conclure que le TNF contribue à la physiopathologie de toutes ces maladies. PR et maladie de Crohn sont les 2 maladies où ils ont d'abord été testés avec le remicade, le premier anticorps anti-TNF. Pourtant l'etanercept, un récepteur soluble du TNF n'est pas actif dans la maladie de Crohn. Il y a donc une différence de mode d'action entre un anticorps monoclonal et un récepteur soluble, tous deux inhibant le TNF. Ceci peut s'expliquer par la contribution du TNF membranaire inhibé uniquement par l'anticorps.

L'inhibition de l'IL-6 repose sur l'utilisation du premier inhibiteur du récepteur de l'IL-6, le tocilizumab (figure 2). Il est indiqué dans le traitement de la PR [11], mais il n'est pas actif au cours du RP et de la SA. D'autres inhibiteurs de l'IL-6 ou de son

Inhibition de l'action du TNF

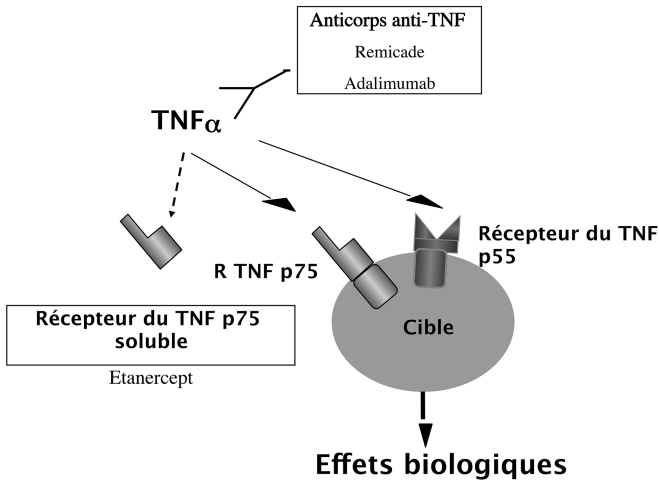


FIG. 1. — Inhibition thérapeutique du TNF : elle est obtenue avec des anticorps monoclonaux comme le remicade et l'adalimumab, qui se fixent au TNF ou avec un récepteur soluble l'etanercept qui se lie au TNF.

Inhibition de l'action de l'IL-6

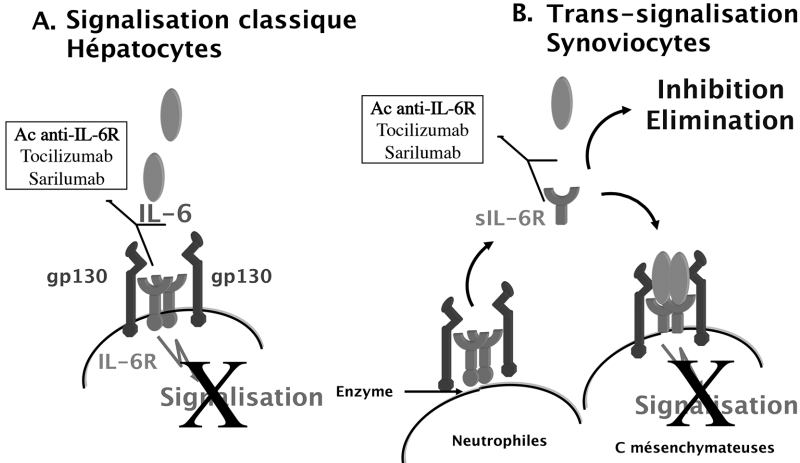


FIG. 2. — Inhibition thérapeutique de l'IL-6 : Les anticorps monoclonaux anti-IL-6 récepteur tocilizumab et sarilumab agissent à la fois sur le récepteur membranaire à gauche et le récepteur soluble, à droite.

récepteur sont en cours de développement. Comme pour les différents inhibiteurs du TNF, il sera intéressant de comparer leurs modes d'action et leurs résultats cliniques.

L'inhibition de l'IL-17 est plus récente et repose sur l'utilisation d'anticorps dirigés contre l'IL-17A et un anticorps dirigé contre la chaîne IL-17RA du récepteur de l'IL-17 (figure 3) [3]. Le récepteur de l'IL-17 fixe l'IL-17A mais aussi l'IL-17F, proinflammatoire, et l'IL-17E/IL-25, anti-inflammatoire. Le secukinumab est le premier anticorps anti-IL-17A, ne bloquant pas l'IL-17F[12]. Le deuxième anticorps anti-IL-17A est l'ixekizumab enregistré plus récemment a le même profil. Le brodalumab est un anticorps monoclonal anti-IL-17RA enregistré dans le traitement du psoriasis. Malgré des modes d'action un peu différents, ces 3 inhibiteurs ont permis d'obtenir pour la première fois la disparition complète de toutes les lésions cutanées du psoriasis. D'autres inhibiteurs bispécifiques ciblant à la fois IL-17A et IL-17F ou TNF et IL-17 sont en cours de développement.

Inhibition de l'action de l'IL-17

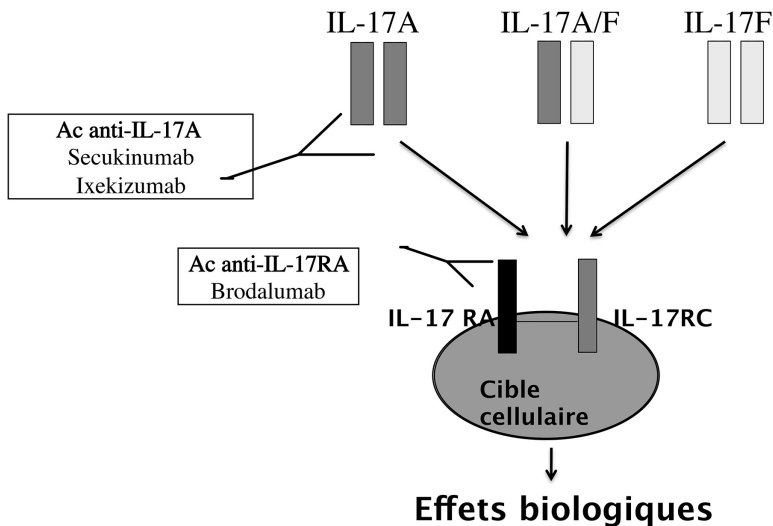


FIG. 3. — Inhibition thérapeutique de l'IL-17 : Les anticorps monoclonaux anti-IL-17A comme le secukinumab et l'ixekizumab se fixent à l'IL-17A. L'anticorps anti-IL-17RA le brodalumab se fixe à la chaîne IL-17RA du récepteur de l'IL-17.

Ciblage des cellules immunitaires

Le rituximab est un anticorps anti-CD20, molécule de surface exprimée par les lymphocytes B normaux et pathologiques. Les essais thérapeutiques dans le lymphome ont montré que les malades ayant un lymphome et une PR avaient noté une amélioration de leur PR. Cette impression a été confirmée dans les essais thérapeutiques.

Le CTLA4-Ig ou abatacept est un inhibiteur des interactions cellulaires. Il mime l'effet inhibiteur du CTLA4 dans les interactions entre lymphocytes T et cellules présentatrices d'antigène comme les lymphocytes B. Son indication est limitée à la PR. Pourtant il y a aussi une contribution des lymphocytes T dans les autres maladies.

Mécanisme des effets indésirables

Les cytokines ont un rôle central dans la protection contre les infections. Il est donc logique de voir apparaître un risque accru d'infections lors de leur inhibition. Il en est de même pour les inhibiteurs des cellules et de leurs interactions. Là aussi il existe une spécificité liée à chaque inhibiteur.

Après la mise sur le marché des inhibiteurs du TNF, des cas d'infections sévères surtout tuberculeuses ont été rapidement notifiés [13]. Ces tuberculoses faisaient suspecter d'emblée un déficit immunitaire acquis. En effet, le délai de survenue était rapide, dans les 3 mois suivant le début du traitement, avec une fréquence inhabituelle des formes disséminées et graves, et une mortalité importante

L'interprétation de ces infections repose sur le rôle central du TNF dans la formation des granulomes, qui est inhibée par le blocage de la cytokine. Cet effet est accentué par l'existence d'un déficit immunitaire non spécifique, secondaire à toute inflammation chronique. La défense contre les infections opportunistes implique un fonctionnement correct de l'immunité à médiation cellulaire médiée par les lymphocytes Th1. Au cours de l'inflammation chronique, il existe un défaut de production d'Interféron gamma, la cytokine caractéristique des lymphocytes Th1. L'inhibition du TNF réduit encore le rôle protecteur sur ces lymphocytes Th1, ce qui accentue brutalement le déficit immunitaire [14]. Celui-ci n'est que transitoire car le déficit des lymphocytes Th1 régresse lorsque l'activité de la maladie s'améliore grâce justement au traitement par anti-TNF. L'inhibition de l'IL-6 et de l'IL-17 ne sont pas directement associés à la tuberculose [15].

Par contre, l'IL-17 a un rôle central dans la protection contre les infections bactériennes extracellulaires et les mycoses [16]. Ces infections sont très sévères au cours des déficits génétiques touchant l'IL-17 et la voie Th17 [17]. L'utilisation des inhibiteurs de l'IL-17 a été associée à une augmentation du risque d'infections à *Candida* mais de sévérité réduite.

Les inhibiteurs de lymphocytes B et T rituximab et abatacept, ont un effet direct sur les cellules et les interactions cellulaires, et ainsi exposent à l'induction d'un déficit immunitaire. En entraînant la destruction physique des lymphocytes B, le rituximab a un effet sensible surtout chez les malades déjà fortement immunodéprimés, avec quelques cas d'encéphalite virale. Le risque est réduit avec l'abatacept qui lui n'élimine pas les lymphocytes T.

Conclusion

L'utilisation des inhibiteurs biologiques dans un nombre croissant de maladies inflammatoires chroniques a permis une véritable révolution dans leur prise en charge. Ce progrès résulte à la fois de la validation d'une recherche translationnelle sur les anomalies physiopathologiques et du développement des techniques de production des biotechnologies.

L'analyse fine de la physiopathologie permet aussi de mieux comprendre l'hétérogénéité de réponse aux traitements, avec un pourcentage non négligeable de malades non répondeurs d'emblée ou secondairement. Un effort important reste nécessaire pour mieux identifier les critères de réponse et de sécurité optimales dans une approche plus raffinée de médecine personnalisée.

RÉFÉRENCES

- [1] Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol.* 2001;19:163-96.
- [2] Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol.* 2010;22:347-52.
- [3] Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting. *Trends Mol Med.* 2016;22:230-41.
- [4] Miossec P. Interleukine 17 et l'inflammation chronique : de la découverte au ciblage thérapeutique. *Bull Acad Natle Méd.* 2016;200:933-942.
- [5] Chabaud M, Miossec P. The combination of tumor necrosis factor alpha blockade with interleukin-1 and interleukin-17 blockade is more effective for controlling synovial inflammation and bone resorption in an ex vivo model. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1293-303.
- [6] Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
- [7] Beringer A, Thiam N, Molle J, Bartosch B, Miossec P. Synergistic effect of interleukin-17 and tumour necrosis factor-alpha on inflammatory response in hepatocytes through interleukin-6-dependent and independent pathways. *Clin Exp Immunol.* 2018;193:221-33.
- [8] Osta B, Roux JP, Lavocat F, Pierre M, Ndongo-Thiam N, Boivin G, et al. Differential Effects of IL-17A and TNF-alpha on Osteoblastic Differentiation of Isolated Synoviocytes and on Bone Explants from Arthritis Patients. *Front Immunol.* 2015;6:151.
- [9] Osta B, Benedetti G, Miossec P. Classical and Paradoxical Effects of TNF-alpha on Bone Homeostasis. *Front Immunol.* 2014;5:48.

- [10] Hot A, Lenief V, Miossec P. Combination of IL-17 and TNFalpha induces a pro-inflammatory, pro-coagulant and pro-thrombotic phenotype in human endothelial cells. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:768-76.
- [11] Kang S, Tanaka T, Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody. *Int Immunol.* 2015;27:21-9.
- [12] Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373:2534-48.
- [13] Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;35:1098-104.
- [14] Kawashima M, Miossec P. mRNA quantification of T-bet, GATA-3, IFN-gamma, and IL-4 shows a defective Th1 immune response in the peripheral blood from rheumatoid arthritis patients: link with disease activity. *J Clin Immunol.* 2005;25:209-14.
- [15] Miossec P. Réactivation de la tuberculose au cours des traitements par inhibiteurs du TNF. *Bull Acad Natle Méd.* 2018 ; sous presse.
- [16] Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med.* 2009;361:888-98.
- [17] Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, Wright JF, Liu L, Lim HK, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science.* 2011;332:65-8.

DISCUSSION

M. Jean-Louis WEMEAU

Vous montrez que l'interleukine 17 est un facteur d'inflammation, et parallèlement de majoration du risque vasculaire. L'interleukine 17 est aussi impliquée dans la défense contre les infections. Ainsi dans les polyendocrinopathies auto-immunes de type 1, liées à des mutations du gène AIRE qui s'implique principalement au niveau thymique, les patients constituent une hypoparathyroïdie, une insuffisance surrénale et sont exposés à une kyrielle d'autres altérations auto-immunes. Ils sont aussi affectés par des mycoses cutanéomuqueuses et viscérales, des infections bactériennes, dont la pathogénie est longtemps demeurée mystérieuse. On a montré qu'elles résultent en réalité d'une auto-immunisation dirigée contre l'interleukine 17.

Ma question est la suivante : de longue date, il a été constaté que les patients dont le diabète sucré se complique d'infections cutanées, pulmonaires, urinaires, etc. sont plus à risque de complications dégénératives. L'interleukine 17 est-elle le facteur représentant l'intermédiaire entre infections et risque angiopathique ?

Les déficits de la voie IL-17 s'accompagnent d'infections sévères à staphylocoque et candida. Les mécanismes sont multiples: absence de cellules Th17 par exemple par déficit du facteur de transcription RORC, défaut de réponse par défaut d'expression d'un des chaînes du récepteur de l'IL-17, présence d'anticorps bloquants anti-IL-17. Nous avons montré qu'au cours de la polyarthrite rhumatoïde, les malades qui ont des autoanticorps anti-IL-17 ont une forme moins sévère que ceux qui n'ont pas ces anticorps finalement protecteurs (Ndongo-Thiam N, Clement A, Pin JJ, Razanajaona-Doll D, Miossec P. Negative association between autoantibodies against IL-17, IL-17/anti-IL-17 antibody

immune complexes and destruction in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 2016, 75: 1420-2.

De manière plus générale, tout type d'inflammation, métabolique dans le cas du diabète mal équilibré mais aussi toute infection, s'accompagne d'une réaction inflammation systémique où les différentes cytokines, dont TNF et IL-17 en association favorisent un état pro-thrombotique. Paradoxalement, les facteurs de risque cardio-vasculaire traditionnels ont peu d'influence face au poids représenté par l'inflammation. Les statines bloquent l'effet des cytokines sur l'endothélium par effet pourtant dépendant de la voie du cholestérol (Hot A, Lavocat F, Lenief V, Miossec P. Simvastatin inhibits the pro-inflammatory and pro-thrombotic effects of IL-17 and TNF- α on endothelial cells. Ann Rheum Dis. 2013 ; 72: 754-60.)

M. Patrice QUENEAU

Ces résultats remarquables des biothérapies sont-ils retrouvés dans les rhumatismes inflammatoires chroniques juvéniles, en termes d'efficacité et de tolérance au long cours ?

En effet, l'usage de pratiquement toutes les biothérapies a été progressivement étendu aux arthrites juvéniles idiopathiques. L'efficacité est superposable et la tolérance plutôt meilleure. Les inhibiteurs de l'IL-1 moins utilisés chez l'adulte, ont une place dans les formes systémiques avec l'antagoniste du récepteur IL-1RA ou un anticorps anti-IL-1 β . Il existe de plus le cadre des maladies auto-inflammatoires où l'inflammation systémique est la conséquence d'un défaut de régulation de l'action des cytokines. Il peut s'agir d'un défaut de contrôle de l'IL-1 où l'IL-1RA et l'anticorps anti-IL-1 β sont indiqués ou d'un défaut touchant le TNF, où le récepteur soluble du TNF est indiqué.

M. Edwin MILGROM

Différents monoclonaux ayant la même cible sont déjà utilisés. Un grand nombre d'autres sont potentiellement disponibles.

Ce n'est pas la préparation de ces anticorps qui coûte cher mais leur caractérisation thérapeutique.

Pour une cible donnée y a-t-il avec différents monoclonaux (reconnaissant des épitopes différents) des effets thérapeutiques et toxiques similaires ou faudra-t-il dans l'avenir pour de nouveaux monoclonaux refaire à chaque fois l'ensemble des études pharmacologiques ?

Ceci est un point important et d'actualité. En effet les protéines comme le TNF expriment de multiples épitopes susceptibles d'être reconnus par des anticorps différents par leur structure et leur fonction. Ceci a une influence sur les brevets car il est possible de breveter uniquement un site anticorps différent des précédents.

La définition d'un biosimilaire implique justement un anticorps identique à l'anticorps d'origine. Si l'anticorps biosimilaire a comme prévu par la définition, la même efficacité clinique, il n'est pas nécessaire de refaire tout le développement thérapeutique. Cependant si la structure et/ou l'efficacité sont différentes, toutes les études sont nécessaires pour l'enregistrement.