

Les copies du Lovenox sont-elles à considérer comme des génériques ou des biosimilaires ?

Auteurs :

Pr. BENHALIMA M., Pr. BERRAH A., Pr. BOUAFIA MT., Pr. BOUAYED MN,
Pr. BOUZID K., Pr. BROURI M., Pr. CHERFI L., Pr. DENINE R., Pr. DERGUINI M.,
Pr. ELALAMY I., Pr. GRIENE B., Pr. GUENANE M., Pr. GUERINIK M., Pr. GUERMAZ R.,
Pr. KHAZNADAR MS., Pr. MAAOUI M., Pr. MALEK R., Pr. MEKHALDI A., Pr. OUCHTATI M.,
Pr. SOUILAMAS N.

Introduction

La communauté scientifique et médicale est sensible au **débat international** relatif à la mise sur le marché de biosimilaires et souhaite y apporter davantage de clarté. Il existe, en effet, de **nombreuses réserves** concernant la vision simpliste de ces médicaments tout à fait particuliers que sont les héparines de bas poids moléculaires (HBPM), véritables standards de la lutte anti-thrombotique, et l'amalgame erroné qui est fait avec les génériques. Cette **mise au point** synthétique a pour objectif de faire un état des lieux des connaissances actuelles et des limites de ces produits pour éclairer le prescripteur dans ses choix et dans l'intérêt de ses patients.

I. Définitions

Face à l'accès au marché de copies à type de générique, de biogénérique ou de biosimilaire, les autorités de santé sont amenées à réguler les conditions de reconnaissance et d'autorisation d'usage de ces produits pour assurer les mêmes niveaux de qualité, de sécurité et d'efficacité que l'original (1,2). Pour autant, les enjeux diffèrent d'un produit à l'autre compte tenu des indications, des sources et des procédés de fabrication.

I.1. Les produits génériques

Les molécules de **petite taille** allant de 100 à 1000 daltons sont facilement caractérisables en termes de **structure chimique** et donc **aisément reproductibles** à l'identique en utilisant le même procédé de synthèse. Ils sont alors **conformes à l'original** et avec un certain degré de pureté et une grande stabilité (2). Le produit générique répond à un cahier des charges bien défini par l'ANDA (Abbreviated New Drug Application) : son principe actif est chimiquement identique au princeps et il est

« bioéquivalent » chez les volontaires sains (même puissance, même dosage, et même mode d'administration).

Des questions restent néanmoins en suspens concernant certains génériques avec des doutes sur leur réelle bioéquivalence et leur équivalence clinique (échappement thérapeutique, variabilité de l'excipient, similitude pharmacodynamique...etc.). (3,4).

I.2. Les produits biologiques

Les médicaments biologiques sont **issus du vivant** en utilisant la technique du recombinant génétique ou d'un dérivé du matériel biologique (microorganismes, plantes, cellules animales). Cette famille comprend de nombreux types de produits : hormones, cytokines, facteurs de croissance, enzymes, anticorps... De **structure plus complexe** et de plus grande taille, ils sont formés de plusieurs centaines d'acides aminés. Les modifications post-traductionnelles (glycosylation, phosphorylation, sulfatation...etc.) peuvent influencer la conformation de la protéine et ses structures secondaires et tertiaires. La production complexe du produit final peut donc aussi être compromise par des contaminants issus de la cellule hôte ou des débris cellulaires.(1-5).

I.3. Les produits biosimilaires

Ces **biomédicaments** sont aussi issus de **sources biologiques** et obtenus par la mise en œuvre de procédés de fabrication **très complexes**. Leurs structures et leurs propriétés sont fortement dépendantes de ces procédés (2,4). Il est difficile, voire **impossible de les caractériser** dans leur intégralité avec les méthodes analytiques existantes. Il est donc compliqué d'une part de les produire à l'identique et, d'autre part, d'assurer une reproductibilité de leur caractéristiques d'un lot à un autre. Ainsi, si pour un générique une formulation chimique identique est nécessaire et suffisante, tant qualitative que quantitative, confortée en plus selon les classes thérapeutiques par des études de bioéquivalence pour déterminer le statut de copie, pour un biosimilaire, les conditions sont autrement plus compliquées et drastiques (4,5). Elles requièrent en sus tout un **programme approfondi** de comparabilité tant au niveau analytique que fonctionnel avec différentes approches méthodologiques (4) :

- a- *Des études pharmacodynamiques*
- b- *Des études toxicologiques*
- c- *Des études cliniques d'efficacité et de tolérance*
- d- *Un suivi de sécurité des patients et un plan de gestion des risques (PGR)*

En pratique, un biosimilaire n'est pas un « biogénérique » dans le sens où il n'est pas exactement identique à l'original mais il aurait un **haut degré de similarité** et il serait utilisable à la même dose et dans les mêmes indications que le produit de référence (2,5). Une série bien plus complexe d'étapes est requise pour démontrer

cette « ressemblance »: choix de la source, procédé de fabrication, procédé de purification, formulation pharmacologique, glycosylation, caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, stabilité et qualité, rapport efficacité/tolérance, immunogénicité,... etc.

Donc de nombreuses questions restent en suspens :

- Quels niveaux de preuves sont requis pour démontrer cette biosimilarité ?
- Comment assurer le même rapport efficacité/sécurité chez les patients ?
- Quel plan de gestion des risques doit-on exiger pour vérifier l'absence de particularités iatrogènes dans le cadre d'une surveillance post-marketing ?

Les autorités de santé européennes et nord-américaines ont rédigé des règles décrivant les critères pour évaluer et valider cette similarité.

L'EMA considère les copies d'HBPM comme des « biosimilaires » alors que la FDA parle davantage de « biogénériques ». Cette dernière requiert seulement des **études pharmacodynamiques in vivo** alors que l'Europe exige des **études cliniques** de puissance appropriée et de phase III pour conclure à l'équivalence de ces produits par rapport à l'original (2-6).

Ces deux approches soulèvent encore des débats dans la communauté scientifique avec une révision régulière et de plus en plus exigeante de ces directives (6). Ces étapes complexes de comparaison sont relatives au produit de référence et pour les HBPM les preuves cliniques de cette comparaison sont requises compte tenu de l'incertitude résiduelle de cette « **bioéquivalence** » *in vivo*.

Tableau : critères FDA et EMA pour la biosimilarité au Lovenox(2, 7)

FDA :

- a. *Equivalence des propriétés physico-chimiques*
- b. *Equivalence de l'origine de la matière première et de la méthode de dépolymérisation*
- c. *Equivalence de la structure et de la séquence oligosaccharidique*
- d. *Equivalence des tests biochimiques et biologiques*
- e. *Equivalence du profil pharmacodynamique in vivo*

EMA :

a. Etudes non cliniques :

- pharmacodynamie comparative in vitro (anti-Xa /anti-IIa)
- modèles animaux veineux et/ou artériels (anti-Xa/anti-IIa et TFPI)

b. Etudes cliniques :

- étude pharmacodynamique (anti-Xa/anti-IIa et libération TFPI)
- volontaires sains en cross-over
- efficacité randomisé double aveugle en parallèle (TVP, prévention, TART, orthopédie...etc.)
- sécurité clinique (effets secondaires, hémorragies, immunogénicité)

- suivi de pharmacovigilance (PGR+++)

II. Lovenox : complexité structurale et fonctionnelle à dupliquer

Les HBPM constituent une **famille très hétérogène** de polysaccharides dont la diversité est relative aux relations complexes « structure/activité » et aux données des études cliniques validant leur usage dans différents contextes médicaux et/ou chirurgicaux (8). La pharmacopée distingue les HBPM selon leurs poids moléculaire moyen, leur ratio anti-Xa/anti-IIa et leur activité anticoagulante sur une base gravimétrique (voir tableau ci-dessous) :

Tableau : Caractéristiques des HBPM selon la pharmacopée US 2010

Héparine	PM Moyen (Daltons)	anti-Xa/anti-IIa	Activité Anti-Xa
HNF	15 000	1	193 IU/mg
Tinzaparine	6750	1.8	90 IU/mg
Dalteparine	6000	2,5	160 IU/mg
Enoxaparine	4200	3.6	100 IU/mg
Nadroparine	4500	3,2	95-130 IU/mg
Reviparine	3800	3,25	106 IU/mg
Bemiparine	3600	9	80 IU/mg

En fait, les différences des HBPM concernent aussi d'autres activités biologiques et d'autres caractéristiques physico-chimiques avec des fragments de plus ou moins forte affinité pour l'AT, une charge négative ou un degré de sulfatation variable, des fragments de longueur plus ou moins grande et une richesse variable en séquences pentasaccharidiques (8,9). On comprend alors que sur de telles bases les HBPM ne soient **pas interchangeables**.

Les caractéristiques intrinsèques du Lovenox illustrent la difficulté de sa synthèse. Sa constitution d'une myriade d'oligosaccharides non encore complètement caractérisée(10) avec une séquence 1,6 anhydro à vocation identitaire type « empreinte digitale » et dont l'agencement dépend de conditions strictes de pH et de température, le rendent techniquement **inaccessible à la copie conforme**.

Lovenox est un **mélange complexe et hétérogène** de polysaccharides obtenu par le clivage de l'héparine standard (héparine non fractionnée) provenant de sources biologiques strictement contrôlées. Sa structure, ses propriétés pharmacologiques et sa qualité sont étroitement liées à un **procédé de fabrication spécifique et confidentiel** et au système d'**assurance qualité** mis en place par le laboratoire (10, 11).

Au plan pharmacologique, Lovenox ne se limite pas à des activités anti-Xa et anti-IIa via sa liaison à l'antithrombine (AT). Cette séquence pentasaccharidique assurant cette liaison n'est présente que dans 15 à 25% des chaînes (9). Inversement, 75 à 85% des chaînes ne contribuent pas à l'activité dite anticoagulante mais sont impliquées dans de **nombreuses autres propriétés biologiques**.

Certaines sont indépendantes de l'AT avec la libération endothéliale de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) ou la diminution du facteur Willebrand circulant ou la libération de monoxyde d'azote (NO)(12). Il a une action anti-inflammatoire en inhibant le complément, en modulant l'expression des molécules d'adhésion endothéliales et en réduisant les cytokines type TNF alpha ou IL6 et en limitant le rolling des leucocytes sur le mur endothélial. Profibrinolytique et modulateur du remodelage de la matrice extracellulaire par l'inhibition des enzymes héparanases et agréganases, il possède un effet antiprolifératif(anti-tumoral) en régulant l'expression de certains facteurs de croissance(13). Toutes ces actions sont intimement liées à sa structure.

Les contributions respectives de chacun de ces effets biologiques au profil clinique du Lovenox lui permettent de se distinguer des autres HBPM (9,12,13).

L'intérêt clinique du Lovenox, HBPM la plus usitée, est établi dans la plus large palette d'indications à composante veineuse et/ou artérielle, et tout particulièrement dans les syndromes coronariens dont on sait l'importance de l'activation plaquettaire et des aspects inflammatoires (14,15).

III. Copie sans duperie : cahier des charges

Le développement de copies utilisant Lovenox comme produit de référence soulève des difficultés majeures.

Tout d'abord au **plan structural**, une large portion des polysaccharides le constituant reste à caractériser par analyse directe (10,12). Le « procédé de fabrication fait le produit » et ces étapes sont rigoureuses avec des séquences de fractionnement et de synthèse particulières aboutissant à un mélange d'oligosaccharides dont la conformation secondaire et tertiaire vont dépendre aussi des conditions de température et de pH. Comment s'assurer de la similarité au Lovenox alors que ses constituants ne sont pas complètement identifiés ?

Par ailleurs, **la qualité et la stabilité de la matière première** et des sources d'héparines sont capitales pour dérouler le procédé de fabrication et garantir une reproduction à l'identique du Lovenox (2-10). Cela est en fait **pratiquement impossible**. Il faut exiger une équivalence sur la source du matériel et la « sécurisation » en termes de stabilité et de qualité. Il faut se souvenir des problèmes de contamination et d'impuretés en 2007 responsables de décès par choc anaphylactique(16).

Une évaluation de cette biosimilarité est donc nécessaire pour le développement d'HBPM se revendiquant similaires au produit de référence. Cette **biosimilarité doit être démontrée suivant les principes décrits** dans les lignes directrices sur les produits biosimilaires en général (7, 12) et sur les HBPM biosimilaires en particulier (7,12).

De plus, un programme approfondi de comparabilité au niveau analytique et fonctionnel, à travers de **tests conventionnels**(anti-Xa et anti-IIa) et **spécifiques** biochimiques, biologiques et de coagulation (TFPI, Thromboélastographie,...etc.) doit démontrer **l'équivalence** de l'impact biologique en termes de puissance et d'efficacité.

Le développement de ces « biosimilaires » requiert **des études cliniques comparatives** spécifiquement conçues et conduites en vue de confirmer ou d'infirmer la bioéquivalence en pratique clinique avec Lovenox.

Deux dimensions sont à considérer. L'équivalence de l'efficacité antithrombotique à démontrer par un usage en conditions de pratique clinique, dans des indications particulières et sur des profils de pathologies diverses pour comparer des populations comparables en situation « réelle ». L'équivalence en termes de tolérance et de sécurité par un plan de gestion des risques défini par le fabricant et un suivi post-marketing validant la similarité du profil par rapport au Lovenox. Ceci est d'ailleurs consensuel et soutenu par l'EMA et l'OMS (1,4,7).

IV. Manques et défaillances des copies existantes: constats et interrogations

Les preuves montrant que des copies diffèrent du Lovenox sur bien des aspects sont nombreuses :

- a- L'étude des copies montre que la distribution des chaînes selon leur poids moléculaire n'est pas calquée sur celle du Lovenox(17)
- b- La comparaison de trois lots différents d'une même copie montre que la reproductibilité n'est pas assurée révélant que l'on dispose en fait de trois produits différents alors qu'il s'agissait de 3 lots supposés d'un même produit, contrairement aux profils des courbes de 3 lots de Lovenox qui étaient superposables.(17)

- c- L'évaluation comparative de l'activité antithrombotique par le ratio antithrombine sur inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (anti IIa /TFPI) entre Lovenox et des copies montre un résultat complètement différent (18).
- d- L'utilisation de techniques innovantes et plus spécifiques montrent en dépit d'une similarité démontrée sur l'activité anti-Xa qu'il existe des différences nettes sur d'autres biomarqueurs et d'autres activités biologiques du Lovenox (inhibition du TAFI : thrombin activable fibrinolysis inhibitor, inhibition de la génération de thrombine, thromboélastographie, libération de TFPI). (18,19)
- e- Une publication récente relate le cas d'un patient nord-américain traité depuis 4 ans par Lovenox sans complication mais qui a présenté deux épisodes hémorragiques graves ayant entraîné son décès dans les 4 mois qui ont suivi la substitution par une copie (20). Les auteurs regrettent l'absence d'évaluation clinique rigoureuse d'une bioéquivalence avant la mise sur le marché de ce type de produit selon les recommandations de l'EMA.

Toutes ces données soulignent la difficulté de conclure à la « biosimilarité » avec l'original. Cela génère un doute croissant dans la communauté médicale et explique l'absence de référencement de ce type de produit en Europe. Quant au continent nord-américain, Il faudrait attendre les données de la FDA concernant le plan de gestion des risques en cours.

V. Risque d'immunogénicité à ne pas ignorer

L'immunogénicité d'un produit d'origine biologique est multifactorielle. Elle dépend de la nature de la source, des impuretés persistantes, de la stabilité du produit brut et fini, de l'excipient et bien entendu de la population traitée. Les recommandations portant sur le développement des produits biosimilaires et de leur plan de gestion des risques attachent logiquement une importance particulière aux risques liés à l'immunogénicité. (2, 12). Elle est difficile à appréhender et elle expose à une perte d'efficacité ou à un excès d'effets secondaires.

Cet aspect est tout à fait pertinent dans le cas du Lovenox. En effet, la mobilisation du facteur 4 plaquettaire (PF4) et le relargage granulaire du facteur Willebrand, délétères, sont à des niveaux bien plus bas que ceux observés avec les autres HBPM ou l'HNF. Cela conforte les avantages du Lovenox en termes de réduction de la réactivité plaquettaire et de limitation du risque de Thrombopénie Induite par l'héparine(TIH) complication iatrogène rare mais redoutable des héparines (0,1 à 1%)(21)

L'immunogénicité des héparines reste difficile à évaluer sur le plan sérologique du fait de la multiplicité des sites des épitopes immunogènes. La simple détermination d'une séroconversion n'est qu'une étape de cette surveillance et il est nécessaire de suivre les patients lors d'essais cliniques pour mieux évaluer ces aspects et conclure à une biosimilarité en termes de risque immun (2,12).

Divers travaux de la littérature démontrent que les copies étudiées ont un profil d'immunogénicité différent du Lovenox. Ainsi, les tests *in vitro* sur des échantillons sanguins prélevés chez des patients traités avec Lovenox et ses copies ont montré des différences significatives quant à leur capacité à induire une réponse plaquettaire en présence d'anticorps de type TIH (22).

Une récente étude réalisée chez des volontaires sains a révélé des différences significatives en termes de séroconversion avec une génération d'anticorps IgG et IgM moindre avec Lovenox comparativement à une copie (23).

Par ailleurs, une équipe nord-américaine a rapporté des cas de nécrose cutanée survenus chez des patients atteints de cancer et recevant une thromboprophylaxie. Ces épisodes sont apparus quelques jours après avoir remplacé le Lovenox par une copie suite à son référencement dans l'établissement hospitalier. Il est précisé dans cette communication que de telles complications iatrogènes n'avaient pas été observées en 20 ans d'utilisation du Lovenox soulignant l'importance de la sécurité de ces produits et de la notion d'impuretés potentielles à l'origine d'accidents (24). La pharmacovigilance a bien entendu été alertée et un registre devrait être ouvert pour répertorier ces épisodes insolites.

Cela rappelle l'affaire dans les années 2007-2008 de l'héparine « contaminée » par de la chondroïtine hypersulfatée responsable de complications gravissimes à type de décès et de chocs anaphylactiques amenant les pays à sécuriser par des explorations plus sophistiquées l'approvisionnement en héparines, et la qualité lors de leur fabrication pour bien entendu pérenniser leur utilisation en éliminant l'existence de contaminants ou d'impuretés potentiels(16).

Dans le doute ...abstention !

Lovenox est comme toute HBPM un médicament d'origine biologique particulièrement complexe du point de vue de ses caractéristiques structurelles, pharmacologiques, biologiques et cliniques. Compte tenu de la complexité de ses étapes de fabrication et de la multiplicité de ses actions biologiques, la fiabilité et la pérennité de ces caractéristiques reste étroitement liée au procédé de fabrication et au système d'assurance qualité appliqués par le laboratoire.

Une HBPM se revendiquant « similaire » au Lovenox doit être développée et évaluée suivant les principes de la « biosimilarité ». Ce produit biologique du fait de sa variabilité intrinsèque doit aussi faire ses preuves de bioéquivalence en termes de tolérance et d'efficacité cliniques. Outre un programme approfondi de comparabilité au niveau analytique et fonctionnel, cela requiert donc des données cliniques comparatives (essais cliniques) et la mise en place d'un plan de gestion des risques permettant une parfaite traçabilité du produit.

Il est nécessaire de veiller à la qualité de ces produits d'usage élargi car il existe un double risque d'inefficacité et de dangerosité. Il est indispensable de disposer d'une réglementation spécifique de la mise sur le marché de ces produits pour protéger nos patients (7, 25, 26).

La place qu'occupe Lovenox dans la prévention et le traitement de la thrombose est le fruit d'un développement ambitieux, d'une qualité démontrée en termes d'efficacité/tolérance et d'une très large expérience. Ces critères sont fondamentaux pour continuer à garantir cette optimisation de la prise en charge du risque vasculaire souhaitée à la fois par les médecins et leurs patients.

En fait s'ils sont « dits similaires », ces produits « pseudo copies de médicaments biologiques » restent en toute logique « dissimilaires » compte tenu de toutes ces limites structurelles et fonctionnelles.

La communauté médicale sait bien que « science » rime avec « conscience » et c'est en toute connaissance de cause et des choses concernant Lovenox qu'il est bon de rappeler que vigilance et exigence sont aussi les bases de la référence.

Tout comme la médecine « evidence-based » (médecine basée sur les preuves), ce type de traitement ne peut échapper à l'épreuve des preuves : cette biosimilarité reste donc à démontrer pour être validée et... adoptée.

Références

1. WHO Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) - WHO/ BS/09.2110
2. Jeske W et al, Update on safety and bioequivalence of biosimilars- focus on enoxaparin. Drug Healthcare and Patient safety 2013 : 5 ; 133-141
3. <http://www.fda.gov>Facts about generic drugs.
4. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958cEMA/CHMP Guidelines on similar biological medicinal products. Full set of guidelines available on EMA portal on biosimilar products:
5. Weise et al, Biosimilars: What clinicians should know. Blood 2012 ; 120(26) : 5111-5117
6. Minghetti P et al Low Molecular Weight Heparins copies: are they considered to be generics or biosimilars? Drug Discovery Today 2013 ; 18 : 305-311
7. <http://www.emea.europa.eu>. EMEA 2009 GUIDELINE ON NON-CLINICAL AND CLINICAL DEVELOPMENT OF SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING LOW-MOLECULAR-WEIGHT-HEPARINS
8. Garcia DA et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e24S-43S. doi: 10.1378/chest.11-2291.
9. Merli et al Pharmacological and Clinical Differences Between Low-Molecular-Weight Heparins Implications for Prescribing Practice and Therapeutic Interchange P&T 2010, 35 (2): 95-105.
10. Enoxaparin Sodium, European Pharmacopoeia 8.1
11. Viskov C et al. Description of the chemical and pharmacological characteristics of a new hemisynthetic ultra-low-molecular-weight heparin, AVE5026. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009; 7:1143–1151
12. Walenga J et al Low Molecular Weight Heparins Differ Substantially: impact on development of biosimilar drugs. Semin Thromb Hemost 2011 ; 37 : 322-327
13. Mousa SA & Petersen LJ. Anti-cancer properties of low molecular weight heparin: a preclinical evidence. Thromb Haemost 2009;102:258–267
14. Turpie A and Antman E. Low-Molecular-Weight Heparins in the treatment of Acute Coronary Syndromes. Arch Intern Med. 2001; 161:1484-1490
15. Michalis LK et al. Enoxaparin versus tinzaparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The EVET trial. Am. Heart J. 2003; 146(2):304-310
16. Kishimoto TK et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. N Engl J Med. 2008;358(23):2457-67.
17. Jeske WP et al. Assay Dependent Variations in the Anticoagulant and Protamine Sulfate Neutralization Profiles of Generic Copies of Enoxaparin
18. Walenga JM et al. A Branded Enoxaparin and a US Generic Version: Differences in Potency and Sustainability of the Antithrombotic Effect. AAPS

- conference 2013 and Comparative studies on branded enoxaparin and a US generic version of enoxaparin Clin Appl Thromb Hemost 2013; 19(3): 261-7)
19. Walenga JM et al. Thromboelastographic evaluation of blood coagulation in the presence of branded and generic enoxaparins. Intern Angiol 2012;31(6):517-25
 20. Kaffenberger BH et al. Recurrent Life-Threatening Deep Tissue Hematomas After Switching to Generic Enoxaparin: A Report and Perspective on the Approval Process for Biological Compounds Clin Appl Thromb Hemost 2012; 18(1): 104-106
 21. Cuker A Clinical and Laboratory Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia: An Integrated Approach. Sem Thromb Hemost 2014; 40:106-114
 22. Walenga JM et al. Immunogenicity of Low Molecular Weight Heparins and Their Biosimilars. ISTH 2009
 23. Gomes M et al. An open label, non-randomized, prospective clinical trial evaluating the immunogenicity of branded enoxaparin versus biosimilars in healthy volunteers. Clin Appl Thromb Hemost. 2011; 17(1):66-69
 24. Gucalp A. et al.; Skin necrosis induced by generic enoxaparin. American Journal of Hematology; 2013; 88 (4): 339
 25. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM112669>
 26. OMS/RRA BT_ DRAFT/ 24 Janvier 2014 (<http://www.who.int/entity>)

Auteurs :

Pr. BENHALIMA M.: Chef de service d'immunologie, CHU Mustapha Bacha

Pr. BERRAH A.: Chef de service de Médecine Interne, CHU Bab El Oued

Pr. BOUAFIA MT.: Chef de service de Cardiologie, CHU de Blida et Président de la Société Algérienne de Cardiologie

Pr. BOUAYED MN.: Chef de service de Chirurgie Cardiovasculaire, CHU d'Oran

Pr. BOUZID K. : Chef de service d'Oncologie Médicale au CPMC Alger, Président de la Société Algérienne d'Oncologie Médicale.

Pr. BROURI M.: Chef de service de Médecine Interne, EPH Birtraria et Président du Collège d'Enseignement de la Médecine Vasculaire

Pr. CHERFI L.: Chef de service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Central de l'Armée

Pr. DENINE R. : Président d'Honneur de la Société Algérienne de Pharmacie

Pr. DERGUINI M.: Chef de service de Gynécologie, CHU de Kouba et Président de la Société Algérienne d'Etude et de Recherche sur la Ménopause

Pr ELALAMY I. : Chef de service d'Hématologie Biologique Hôpital Tenon (HUEP-UPMC Paris) et Président de la Société Française d'Angiologie.

Pr. GRIENE B.: Chef de service de Réanimation et Soins Intensifs, CPMC, CHU Mustapha Bacha

Pr. GUENANE M.: Chef de service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Zemirli

Pr. GUERINIK M.: Chef de service des Urgences du CHU Mustapha Bacha et Président de la Société Algérienne d'Anesthésie-Réanimation et Soins Intensifs et des Urgences

Pr. GUERMAZ R.: Service de Médecine Interne, EPH Birtraria et Présidente de la Société Algérienne de Médecine Vasculaire.

Pr. KHAZNADAR MS.: Chef de service d'Orthopédie et de Traumatologie, CHU d'Oran et Président de la Société Algérienne de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie

Pr. MAAOUI M.: Chef de service de Chirurgie, CHU de Kouba

Pr. MALEK R.: Chef de service de Médecine Interne, CHU de Sétif et Président de la Société Algérienne de Médecine Interne

Pr. MEKHALDI A.: Chef de service d'Orthopédie et de Traumatologie, EHS de Douira

Pr. OUCHTATI M.: Chef de service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Constantine

Pr. SOUILAMAS N.: Chef de service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Mustapha Bacha et Vice-Président de la Société Algérienne d'Anesthésie-Réanimation et Soins Intensifs et des Urgences