

BIOMEDICAMENTS :

LES NOUVEAUX ET LES ANCIENS

BENMOUSSA. A, KHAYATI. Y, ELJAOUDI. R, TAOUFIK. J

Résumé

Comment définir le bio médicament ? Il apparaît naturel de le définir comme un médicament issu des biotechnologies. Ce qui peut également faire surgir un autre concept de classification dite pharmacologique, c'est à dire incluant un mode de production industrielle fondée sur les biotechnologies et une cible pharmacologique de nature biologique, étant entendu qu'un analogue biologique peut éventuellement être considéré comme un bio médicament.

Il apparaît finalement que la notion de bio médicament n'est pas si nouvelle, car elle concerne des composés déjà utilisés depuis fort longtemps et ne déroge pas à la définition du médicament en général, compte tenu de sa visée préventive, curative, et de son objectif poursuivi de modifier la physiologie ou de pallier des déficiences physiologiques.

¹ : **Pharmacien spécialiste en Pharmacie Clinique, Département de Chimie Thérapeutique, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat**

² : **Pharmacien spécialiste en Pharmacie Clinique, Département de Pharmacologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat**

³ : **Pharmacien spécialiste en Pharmacie Industrielle, Direction du Médicament et de la Pharmacie**

⁴ : **Professeur de Chimie Thérapeutique, Directeur de l'UFR de Chimie Thérapeutique et de Pharmacognosie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat**

I- Bio médicaments en thérapie génique [1]:

Le remplacement d'un gène défectueux représente la définition première de la thérapie génique, à savoir remplacer une séquence d'ADN par un gène normal et fonctionnel responsable de la biosynthèse d'une protéine déficiente. Ainsi, le gène agirait comme un bio médicament produit par génie génétique, introduit dans la cellule, qui serait à l'origine de la synthèse d'une protéine, pas forcément présente dans l'organisme sain, mais douée d'un effet thérapeutique, de nature biologique, bénéfique pour le malade accusant une déficience en cette protéine. Par extension, la thérapie génique permet l'incorporation cellulaire de substrat génétique (gène, partie de gène, ADN, ARN, oligonucléotides) en tant que mesure thérapeutique de nature biologique. La neutralisation d'une séquence d'ARN messager par l'ADN complémentaire (thérapie antisens) en est un exemple de marque. Les principes fondamentaux de la pharmacocinétique, tenant compte de la spécificité du bio médicament génétique à incorporer, sont de nature à éclairer son introduction au sein de la cellule in vivo .

Les oligonucléotides antisens(désoxyribonucléotides et également ribonucléotides) [2] possèdent 10à 20 nucléotides, dont la stabilité est majorée par le remplacement de la liaison phosphodiester par des liaisons plus solides, de type phosphorothioate par exemple, qui leur confère une demi vie beaucoup plus importante. Généralement, la séquence désoxynucléotidique antisens, complémentaire d'une séquence spécifique de l'ARN messager, se lie à cette dernière et inhibe sa traduction en la protéine correspondante.

Deux techniques sont utilisées en thérapie génique[3] : dans la première, ex vivo, les cellules à traiter sont prélevées chez le malade et, suite à l'introduction du matériel génétique sélectionné, elles sont réintroduites dans l'organisme. Une telle technique a pu être mise en œuvre pour incorporer le gène de l'adénosine désaminase dans les lymphocytes ou au sein des cellules souches de la moelle osseuse de patientant ce déficit enzymatique. Autre technique, celle in vivo, consistant en l'introduction intraveineuse ou locale pour atteindre les cellules cibles. La voie per os a également montré son intérêt. L'ARN doué d'une activité enzymatique de type ribonucléase (ribozyme) est

employé dans une approche de thérapie génique antisens, permettant la dégradation d'une séquence déterminée d'ARN et par conséquent de la neutraliser.

Théoriquement, les applications de la thérapie génique sont nombreuses, étant donné que les gènes sont les précurseurs des protéines et que leurs anomalies sont le produit d'un nombre important de pathologies :

- composition d'un gène déficient ou absent (maladies génétiques),
- apport d'un gène codant pour une protéine bénéfique pour un patient (cytokine, hormone, enzyme, antigène, vaccin, anticorps),
- inhibition de la production d'une protéine désavantageuse (ex : facteur de croissance), par l'usage des oligonucléotides antisens.

Le fomivirsen (vitravene*, non commercialisé au Maroc et en France) est l'un des premiers bio médicaments antisens. Séquence oligonucléotidique complémentaire d'une séquence d'ARN messager du CMV de la rétinite, il est administré par voie intravitréenne pour inhiber la réplication du CMV par blocage de la biosynthèse de certaines protéines. Son utilisation est réservée aux patients sidéens en traitement local.

Les inhibiteurs de la biosynthèse des nucléotides sont essentiellement des bio médicaments utilisés pour leurs propriétés de blocage de la synthèse de folate, avec peu d'effets indésirables, des antagonistes de la DHFR de germes pathogènes et du plasmodium, des inhibiteurs de la thymidylate synthase, de l'inosine mono phosphate déshydrogénase et de la rubonucléodite diphosphate réductase.

Les inhibiteurs de la production d'ADN et d'ARN fonctionnels à partir de nucléotides sont des analogues de structure des bases puriques et pyrimidiques et des nucléotides, assez proches des composés biologiques pour s'introduire dans le métabolisme et suffisamment différents pour la déstabiliser. Ils peuvent développer plusieurs mécanismes d'action : provoquer la création d'ADN et d'ARN non fonctionnels ; bloquer l'ADN polymérase, qui permet la réplication de l'ADN et par suite la multiplication des cellules ; empêcher la transcription de l'ADN en ARN ainsi que celle de l'ARN en ADN grâce à la transcriptase reverse qui alimente la réplication des rétrovirus

Il convient de noter que les bio médicaments responsables de la dégradation des acides nucléaires, des ADN et des ARN déjà formés, inhibent les multiplications et le fonctionnement cellulaire. C'est pourquoi ils sont mis à profit en cancérologie et en antibiothérapie.

II- Bio médicaments, Biosynthèse et dégradation des protéines [4]:

Les bio médicaments inhibiteurs de la biosynthèse protéique sont, pour l'essentiel, représentés par des antibiotiques. Compte tenu des conditions de leur usage en médecine, leur spécificité d'action à l'égard des germes est suffisante pour ne pas interférer dans la biosynthèse protéique du patient lui-même. La protéine bio synthétisée n'est pas forcément active. Certaines d'entre elles subissent, pour le devenir, un métabolisme post-translationnel qui peut être exposé à l'action des médicaments. Les protéines biosynthétisées sont dégradées, principalement par la voie catabolique intracellulaire représentée par le système ubiquitine-protéasome.

Anticorps :

Les anticorps constituent une classe typique des bio médicaments tant par le mode de leur production faisant appel à de véritables méthodes biologiques (basé sur la stimulation de production par administration d'un antigène ou sur des manipulations complexes faisant intervenir des cultures cellulaires et des transferts de gènes) que par leur mode d'action. Les anticorps dits chimériques comportent, par exemple, une partie de type humain (anticorps humanisé) une partie de type murin. Il est possible d'obtenir ainsi des anticorps dirigés spécifiquement contre une cible déterminée, antigène de surface, récepteur, cytokine, médicaments, toxine.

Les anticorps polyvalents d'origine humaine correspondant à la présence d'une grande variété d'anticorps dirigés contre divers agents infectieux en particulier. Ils sont employés en thérapeutique pour corriger une déficience ou pour modifier l'immunité au cours de pathologies à composante immunitaire.

En dehors des anticorps polyvalents, des anticorps spécifiques dirigés contre une cible particulière sont disponibles en thérapeutique.

Certains anticorps correspondant à des antigènes cellulaires de surface peuvent entraîner la destruction des cellules : Globule rouge fœtal de type rhésus positif (IgG anti-D) et lymphocytes (Ig anti-lymphocyte). Le rituximab (Mabthera* laboratoire roche) est un anticorps monoclonal chimérique murin humain se fixant spécifiquement à l'antigène CD 20 des lymphocytes B, ce qui provoque la lyse

de ces lymphocytes. Cette propriété est mise à profit dans le traitement de certains lymphomes. L'alemtuzumab, Mabcampath*, laboratoires Schering) est un anticorps monoclonal IgG 1 kappa humanisé obtenu par manipulation génétique, spécifique d'une glycoprotéine située en surface des lymphocytes CD 52 . Il est utilisé dans le traitement de leucémies lymphoïdes chroniques.

Les anticorps spécifiques peuvent conduire à l'inhibition d'une fonction cellulaire. Ainsi, murinomab-CD 3 (orthoclone* OKT 3, Laboratoire Jenness-Cilag) est un anticorps monoclonal murin dirigé contre l'antigène CD 3 des lymphocytes T humain qui jouent un rôle majeur au cours des rejets de greffes d'organe ; cet anticorps est un puissant immunosuppresseur. Le basiliximab (sumilect*, laboratoire Novartis) et la daclizumab (Zenapax*, laboratoire Roche) sont également des immunosuppresseurs classés parmi les anticorps monoclonaux agissant au niveau des cytokines. Le bévacizumab (avastin*, laboratoire Roche) et le cétuximab (Erditix*, laboratoire Merck) sont des anticorps monoclonaux utilisés en oncologie qui agissent également sur des cytokines.

L'utilisation d'un anticorps peut également conduire à la neutralisation d'un oncogène. Ainsi le trastuzumab (herceptin*, laboratoire Roche) est un anticorps monoclonal humanisé qui, en se fixant à la protéine HER2, la neutralise et freine ainsi la croissance tumorale dans le cancer du sein (ou cette protéine est surexprimée)

Enfin, un anticorps spécifique peut entraîner la neutralisation d'un médicament. Ainsi l'anticorps antidigoxine (digidot*, laboratoires Roche), permettant d'éliminer la digoxine et la digitaline en cas d'intoxication.

Hormones:

Les hormones constituent également une bonne illustration de ce que sont les bio médicaments.

L'hormone de croissance, ou somatotropine, est à l'heure actuelle disponible grâce aux techniques de génie génétique. Son action se situe au niveau du noyau de la cellule sans y pénétrer, et demeure donc extracellulaire. Par son action directe, elle stimule la lipolyse, possède à hautes doses un effet diabétogène (action anti- insuline), exacerbe la différenciation cellulaire et exerce un effet anabolisant sur l'os et les muscles squelettiques. Elle agit indirectement par stimulation de la synthèse de l'IGF-1 et 2 (insuline- like growth factor). L'IGF-1 stimule la croissance. Elle est utilisée dans le traitement de l'insuffisance de croissance du sujet jeune et comme traitement substitutif chez l'adulte. Et elle a d'autres indications comme le syndrome de Turner.

Certains traitements hormonaux de la stérilité féminine sont des exemples marquants de la montée en puissance des biomédicaments. Exemple : la FSH (follicle stimulating hormone), produite sous ses formes alpha et bêta à partir de cellules CHO (Chinese HAMSTER Ovary) génétiquement modifiées. Cette FSH recombinante est utilisée comme inducteur de l'ovulation et stimule la croissance folliculaire dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation. La LH (luteinizing hormone) est, sous sa forme recombinante, produite également par des cellules ovariennes de hamster chinois (dites << CHO >>) génétiquement modifiées. Lorsque le follicule se développe, il produit de plus d'estrogènes qui, en milieu de cycle, stimulent la libération de LH. La rupture du follicule est ensuite provoquée, puis l'ovulation. Il convient également de mentionner la choriogonadotropine ou encore HCG, issue bio technologiquement de l'ADN recombinant à partir de cellules CHO. Elle entraîne, par son action pharmacologique, le déclenchement de l'ovulation et la formation du corps jaune.

La TSH (thyrostimuline hormone), ou thyrotropine, employée en thérapeutique est d'origine recombinante .elle est utilisée à titre diagnostique, chez des patients ayant subi une thyroïdectomie pour un cancer de la thyroïde et traités par hormones thyroïdiennes T3 et T4.favorisant la fixation de l'iode radioactif administré en scintigraphie, elle permet la mise en évidence d'un éventuel tissu tumoral résiduel ou de métastase.

L'insuline extraite à partir du pancréas de porc ou de bœuf a été progressivement abandonnée et remplacée par l'insuline humaine, obtenue notamment par synthèse bactérienne. Les propriétés de ce bio médicament utilisé en diabétologie sont bien établies : effet hypoglycémiant, action sur les protéides et le métabolisme lipidique, augmentation du transport intracellulaire du potassium (pouvant provoquer une hypokaliémie) et effets centraux (modulation du comportement alimentaire par action sur certains récepteurs centraux)

Le glucagon est une hormone hyperglycémiant obtenue par génie génétique pour satisfaire aux besoins thérapeutiques. Elle stimule la glycogénolyse hépatique avec libération de glucose dans le sang.

III- Cytokines biosynthétiques et bio médicaments agissant sur les cytokines[5]

En dehors des médiateurs et des hormones, l'organisme utilise pour évoluer dans son environnement un certain nombre de messagers ayant des fonctions de facteurs de croissance, d'involution et de

défense de son intégrité, en somme de son immunité. Ces messagers sont généralement regroupés sous le terme de cytokines. Le TNF-alpha, ou tumor necrosis factor alpha, en est une. Elle est impliquée dans l'apparition de manifestations pro inflammatoires. En thérapeutique, des anticorps anti- TNF-alpha ont montré leur intérêt dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la maladie de Crohn . Il s'agit de l'infliximab (Remicade*, laboratoire Schering-Plough) et de l'etanercept (Embrel*, laboratoire Wyeth). Ces anticorps monoclonaux murin humain sont donc dirigés contre ce TNF-alpha, facteur de nécrose tumorale. Il faut noter, au passage, la difficulté pour le classement de ce type de bio médicaments, qui peuvent, également être rangés dans la classe des anticorps.

L'interleukine-2(il-2), ou aldesleukine (proleukin*, macrolin *, laboratoires Chiron) est une cytokine qui, pour répondre aux besoins thérapeutiques(traitement de certaines formes d'adénocarcinome rénal métastatique et de mélanome malin métastatique), est obtenue par génie génétique. Ce bio médicament dénommé interleukine -2 humaine recombinante, est issu de la biotechnologie de l'ADN recombinant utilisant une souche d'E. Coli génétiquement modifiée avec le gène humain de l'IL -2 . Cette cytokine, et plus précisément lymphokine, agit en stimulant la croissance et la prolifération des lymphocytes T, accélérant à partir des lymphocytes la production des cellules tueuses (cellules LAK, ou lymphokine Activated Killer) qui détruisent (du moins in vitro) toute une série de cellules tumorales, permettant dans 6 à 20 % des cas des réponses totales ou partielles parfois de longue durée.

La ciclosporine (Néoral*, Sandimmun*, laboratoire Novartis) est un polypeptide issu d'un champignon nommé *Tolypocladium inflatum* Games. Cet immunosuppresseur, indiqué en transplantation d'organes et en greffe de moelle osseuse pour prévenir le rejet d'organes ou de tissu, agit en inhibant sélectivement et de façon réversible la synthèse par les lymphocytes T amplificateurs (CD4) des interleukines ou lymphokines, notamment IL-2, sans atténuer l'hématopoïèse ni modifier les phagocytes fonctionnellement

Le tacrolimus(prograf*, laboratoires fujisawa) est un autre immunosuppresseur bio médicamenteux, dont le mécanisme d'action s'apparente à celui de la ciclosporine. Il s'agit d'une lactone macrocyclique hydrophobe isolée au Japon à partir d'une bactérie du genre streptomyces . Elle est indiquée dans la prévention et le traitement du rejet de greffe après transplantation rénale et hépatique, et dans le traitement du rejet rebelle corticorésistant après transplantation d'organes.

Le daclizumab et le basiliximab sont des anti-corps de nature monoclonale issus du génie génétique(immunoglobulines chimériques murins humains), dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de IL -2(antigène CD 25) présent sur les lymphocytes T activés. Ils sont utilisés pour la prévention du rejet aigu après transplantation rénale allo génique.

Le sirolimus ou rapamycine (rapamune* laboratoires Wyeth) fut isolé à partir de streptomyces hygroscopicus et considéré comme antifongique. Cet agent de type macrolide, indiqué en prévention du rejet d'organe suite à une transplantation rénale, n'inhibe pas la biosynthèse de l'IL-2, mais empêche de déployer ses effets au niveau de la cellule cible bloquant non pas le récepteur même de l'IL-2, mais la transduction intracellulaire du message qui en résulte, ce qui empêche ainsi l'activation des CDK (Cycline dépendant kinase)

La majorité des cellules de l'organisme exposées aux virus, notamment à ARN, répondent en libérant, en présence de facteurs de croissance, des cytokines dénommées interférons.

Les interférons utilisés en thérapeutique sont des protéines issues des biotechnologies dites « recombinantes » (à partir de souches bactériennes d'E Coli), douées de propriétés antivirales, antiprolifératives et immunorégulatrices, mises à profit en oncologie, en neurologie(sclérose en plaques) et en infectiologie(hépatite). Après une liaison à une protéine cellulaire de surface, ils induiraient la survenue de plusieurs systèmes enzymatiques et entraîneraient le blocage du développement de l'ARN viral et cellulaire.

Les cytokines semblent également englober les facteurs de croissance hématopoïétique, à savoir l'érythropoïétine(EPO) et le G-CSF(granulocyte colony stimulating factor). L'érythropoïétine humaine recombinante alpha(Eprex*, laboratoires Janssen –Cilag) et beta (Neorecormon*, laboratoires Roche)et la darbepoétin alfa (Aranesp*, laboratoires Amgen), utilisées pour le traitement de l'anémie des insuffisants rénaux chroniques et des adultes traités par certaines chimiothérapies, sont issues des biotechnologies de l'ADN recombinant, à partir de cellules ovariennes de hamster chinois en culture(CHO-K1). L' EPO augmente le nombre de réticulocytes ainsi que la synthèse de l'hémoglobine.

Le G-CSF est une cytokine libérée par les macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes en réaction à des stimuli divers. Le G-CSF utilisé en thérapeutique résulte des techniques du génie génétique et il est disponible sous la forme de trois protéines : le filgrastim (Neupogen* , laboratoires Amgen), le lenograstim (Granocyte*, laboratoireschugai)et le pegfilgrastim(Neulasta*, laboratoires Amgen).

Le G-CSF, employé dans le traitement des neutropénies spontanées ou consécutives à des chimiothérapies anticancéreuses, stimule la différenciation, la prolifération et la maturation de la lignée granulocytaire.

Le GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor), Cytokine de nature glycoprotéique, secrétée par les macrophages, les lymphocytes T, les cellules endothéliales et les fibroblastes, favorise la prolifération des cellules myéloïdes et leur différenciation. Il conforte les activités antimicrobiennes des polynucléaires neutrophiles, des éosinophiles et des macrophages, ainsi que leur activité antitumorale. Utilisé thérapeutiquement pour renforcer la récupération du système myéloïde après transplantation de moelle osseuse, il se présente sous la forme de produits obtenus par génie génétique : le sargramostime, non disponible au Maroc ni en France, et le molgramostime (Leucomax*, laboratoires Schering-plough).

Le VEGF, ou vascular Endothelial Growth Factor, active des récepteurs présents à la surface des cellules endothéliales et est doué d'un effet mitogène et angiogénique, notamment au niveau des tumeurs malignes. Le bevacizumab, anticorps monoclonal humanisé recombinant, se lie au VEGF et bloque de ce fait la liaison à ces récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF diminue la vascularisation des tumeurs, réduisant ainsi la croissance tumorale, phénomène mis à profit en cancérologie.

L'EGF, ou Epidermal Growth Factor, est une cytokine qui agit sur un récepteur tyrosinekinase membranaire et a des effets nucléaires. Les voies de signalisation du récepteur de l'EGF (EGFR) sont impliquées dans le contrôle de la survie cellulaire, de l'évolution du cycle cellulaire, de l'angiogénèse, de la migration et de l'invasion cellulaire et du potentiel métastatique des cellules. Le cétuximab, anticorps monoclonal chimérique Ig G1 dirigé contre le récepteur EGFR, bloque la liaison des ligands endogènes de l'EGFR, entraînant l'inhibition de la fonction du récepteur. Cette propriété est utilisée avec un certain succès en cancérologie.

ENZYMES

De nombreuses enzymes obtenues grâce aux biotechnologies ont apporté de nouveaux outils thérapeutiques, tout particulièrement dans le domaine de l'hématologie.

L'altéplase (Actilyse*, laboratoires Boehringer Ingelheim) est une enzyme thrombolytique (activateur tissulaire du plasminogène) obtenue par génie génétique sur la base de la technique de l'ADN recombinant à partir d'une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois. Elle agit en transformant le plasminogène inactif en plasmine active qui détruit la fibrine et dissout les caillots qui en contiennent.

La rétéplase (Rapilysin*, laboratoires Roche) est également un thrombolytique analogue simplifié du t-PA humain obtenu par génie génétique.

Le ténecteplase (Metalyse*, laboratoires Boehringer Ingelheim) est un activateur fibrino-spécifique recombinant du plasminogène. Il se fixe sur le composant fibrineux du caillot sanguin et transforme sélectivement le plasminogène lié au thrombus en plasmine, et cette dernière dégrade la matrice fibrineuse du thrombus.

La streptokinase (Streptase*, laboratoires Sanofi-Aventis) est une protéine enzymatique produite à partir de filtrats de culture de streptocoques beta-hémolytiques du groupe C. Elle n'est pas douée en elle-même de propriétés thrombolytiques. Pour devenir active, elle doit s'associer au plasminogène et c'est bien ce complexe streptokinase-plasminogène qui hydrolyse le plasminogène en plasmine.

L'imiglucérase (Cerezyme*, laboratoires Genzyme), ou bêta-glucocérébrosidase recombinante, constitue un traitement enzymatique substitutif qui catalyse l'hydrolyse en glucose et céramide d'un glycopéptide (glucocérébrosidase), dont l'accumulation est responsable des manifestations de la maladie de Gaucher de type I.

La dornase alpha (pulmozyme, laboratoires Roche), ou désoxyribonucléase recombinante humaine (rt DNase), est un bio médicament de nature enzymatique produit par génie génétique, identique à l'enzyme humaine endogène qui hydrolyse l'ADN extracellulaire, ce qui réduit l'encombrement bronchique et facilite la clairance muco-cellulaire des sujets souffrant de mucoviscidose.

IV- Bio médicaments de la coagulation[2]

L'abciximab (Réopro*, laboratoires Lilly) est le premier antagoniste du récepteur de la glycoprotéine IIb/IIIa mis sur la marché. Il s'agit du fragment Fab de l'anticorps monoclonal chimérique 7E3. Il bloque le récepteur de la glycoprotéine IIb/IIIa de la membrane plasmique des plaquettes et inhibe de cette façon l'agrégation plaquettaire. Il est indiqué en prévention des complications consécutives aux interventions coronariennes percutanées et dans un type particulier d'angor instable.

Certains troubles de la coagulation sont consécutifs à un déficit en un ou plusieurs facteurs qui doivent être apportés à l'organisme. Une part non négligeable de ces facteurs est obtenue par génie génétique : ils sont dits recombinants. La thrombine responsable de la transformation du fibrinogène en fibrine peut être inhibée par des antagonistes polypeptidiques, bio médicaments obtenus par génie génétique. Il s'agit de la lépirudine (Refludan*, Laboratoires Phormion) et de la désirudine (Revasc*, Laboratoires Sanofi-Aventis) obtenues par la technique d'ADN recombinant à partir de cellules de levure.

V- VACCINS

Comptant Parmi Les Premiers Bio médicaments, les vaccins sont des composés antigéniques constitués de la totalité d'une bactérie ou d'un virus ou d'une partie de ceux-ci, ou encore seulement d'une protéine. Certains antigènes sont également produits par génie génétique avant d'être purifiés. Par ailleurs, un virus recombinant capable de provoquer la biosynthèse de l'antigène vaccinal peut être utilisé comme outil de vaccination. Il est en outre envisageable de faire synthétiser par l'organisme du patient la protéine vaccinale après administration de l'ADN codant pour cette protéine.

En concluant, il est intéressant de constater que les bio médicaments, notamment les plus récents, permettent la mise à disposition de préparations médicamenteuses à haut degré de pureté et une sélectivité améliorées, ce qui garantit une sécurité et une précision optimales des traitements actuels.

Références :

[1] : European Medicines Agency

[2] : le Pharmacien d'Hopital, n°103, 7, 2005

[3]: Centre de Documentation et d'Information Pharmaceutique de la Pharmacie Centrale des Auspices Civiles de Lyon, n°216, 6, 2005

[4] : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de santé

[5] : Organisation Mondiale de Santé