

Dénominations et indications des anticorps face à la réglementation et aux pratiques des laboratoires pharmaceutiques

Laura Foucault-Fruchard^{1,2}, Hervé Watier^{1,3},
Daniel Antier^{1,2}

► Les dénominations et les indications des anticorps monoclonaux thérapeutiques doivent répondre aux réglementations en vigueur, mais s'accompagnent du développement de stratégies commerciales autour des noms commerciaux. Certaines de ces pratiques obéissent à des considérations territoriales ou juridiques, tandis que d'autres sont motivées par de réelles préoccupations médicales. Enfin, certaines ont un impact financier non négligeable pour la collectivité. ◀

Ces dernières années, le développement des anticorps thérapeutiques a suscité un réel engouement dans le milieu de l'industrie pharmaceutique, motivé par la croissance rapide des ventes de ces biomédicaments. Outre la révolution apportée dans le domaine de l'oncologie, les anticorps thérapeutiques ont prouvé leur efficacité dans la prise en charge de maladies avec de réels besoins non satisfaits dans nombre de domaines de la médecine.

En 2019, les anticorps monoclonaux (AcM) thérapeutiques présents sur le marché français comptent plus de 80 spécialités et 60 dénominations communes internationales (DCI) différentes, médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation inclus. Les dénominations et les indications thérapeutiques de ces produits répondent à la réglementation, mais traduisent aussi les pratiques des laboratoires pharmaceutiques. Dans cette revue, nous exposerons les cas où les stratégies commerciales développées autour d'anticorps thérapeutiques se sont appuyées sur les noms commerciaux.

Une dénomination commune internationale identique ; des commercialisations différentes et des raisons diverses

Historiquement, le premier cas remonte à la fin des années 1990 avec le rituximab, premier AcM anti-CD20, commercialisé aux États-Unis sous le nom de Rituxan® par un laboratoire américain, et sous le nom de Mabthera® dans les autres pays du monde par une grande



¹CHRU de Tours, 37000 Tours, France.

²UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, 37000 Tours, France.

³EA 7501 - Groupe Innovation et ciblage cellulaire (GICC), Université de Tours, 37000 Tours, France.

laura.foucault@univ-tours.fr

compagnie pharmaceutique européenne, dont le laboratoire américain est une filiale. Deux noms commerciaux différents, l'un enregistré par la *Food and Drug Administration* (FDA) et l'autre par l'*European Medicines Agency* (EMA), pour un même produit avec les mêmes indications (lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique, polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite, pemphigus vulgaris) et la même concentration (10 mg/ml). Cette situation ne s'est plus reproduite ensuite, à l'exception de quelques cas, comme celui du tocilizumab (Actemra®/RoActemra®) et de l'obinutuzumab (Gazyva®/Gazyvaro®) commercialisés également par la même compagnie pharmaceutique en Europe et par sa filiale américaine aux États-Unis. Les noms commerciaux enregistrés par l'EMA se différencient de ceux enregistrés par la FDA par l'ajout de « -ro- », laissant suggérer que cette marque de fabrique du laboratoire permet de le distinguer de sa filiale.

Ces différences de dénomination selon les territoires ont sans doute pour objectif d'éviter une allusion trop marquée au laboratoire sur le territoire américain. Les autorisations de mise sur le marché (AMM) sont accordées aux noms commerciaux et limitent la circulation transatlantique de ces produits. Notons également le cas d'un biosimilaire de l'adalimumab, commercialisé sous les noms d'Amgevita® en Europe, et d'Amjevita® aux États-Unis par un autre laboratoire américain¹.

¹ Noter la subtile différence entre le « g » et le « j ».

Des stratégies commerciales qui ont un impact sur les finances de la collectivité

L'alemtuzumab est un AcM humanisé dirigé contre la glycoprotéine CD52 exprimée à la surface des lymphocytes T, des lymphocytes B et des monocytes. Cette molécule a obtenu une AMM en 2001 pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B. Dans cette indication, l'alemtuzumab était commercialisé sous le nom de MabCampath® (solution à diluer pour perfusion 10 mg/ml ou 30 mg/ml) par un laboratoire américain spécialisé dans les maladies rares, filiale d'un autre grand groupe pharmaceutique européen. En septembre 2013, l'alemtuzumab commercialisé sous le nom de Lemtrada® (solution à diluer pour perfusion 12 mg / 1,2 ml) a obtenu une AMM en Europe pour le traitement de la sclérose en plaques (SEP), suite à la publication des résultats des études CARE-MS I et II en novembre 2012 qui ont démontré l'efficacité de ce traitement dans la SEP récurrente-rémittente [1]. Cette spécialité a été développée par les suscités, en collaboration avec un grand groupe pharmaceutique allemand. À la demande du laboratoire américain, l'AMM européenne du MabCampath® a été abrogée par la Commission européenne le 8 août 2012. Le retrait de l'AMM a suscité les critiques de la revue scientifique *The Lancet* dans son éditorial de novembre 2012 [2]. Les auteurs ont évoqué le risque d'une augmentation du coût de l'alemtuzumab et d'une diminution de l'accessibilité à ce traitement pour de nombreux patients atteints de SEP. Le laboratoire a justifié cet arrêt par le souhait de se consacrer au développement de l'alemtuzumab dans le traitement de la SEP. Cette mesure avait pour objectif d'éviter toute utilisation de l'alemtuzumab dans le traitement de cette maladie hors des essais cliniques. Le laboratoire s'est engagé à mettre gratuitement à disposition des hématologues l'alemtuzumab (Campath® 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion) pour les patients qui en auraient besoin selon une procédure d'ATU (autorisation temporaire d'utilisation) nominative. Cette stratégie commerciale n'a pas été sans conséquences sur le plan financier en Europe. Le coût moyen du traitement par Lemtrada® sur 2 ans est estimé à environ 65 000 € (variable selon les pays), soit un tarif 40 fois plus élevé que le MabCampath® (soit 650 €/mg versus 14 €/mg) [3-5]. En France, le Lemtrada® a été commercialisé seulement en 2016 sur la base de l'avis favorable de la commission de transparence. L'attribution d'un service médical rendu modéré dans le traitement des patients présentant une forme très active de SEP récurrente-rémittente malgré un traitement complet et bien conduit de 1^{re} ou 2^e ligne a empêché le laboratoire d'obtenir l'inscription du produit sur la liste des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation dans le cadre de la tarification à l'activité. Pour les patients en impasse thérapeutique qui ont reçu un premier cycle de traitement, le laboratoire s'est engagé à fournir gracieusement le deuxième cycle.

Des noms commerciaux différents pour limiter les erreurs médicales

Le dénosumab est un AcM humain qui a été commercialisé sous le nom de Prolia® (seringue pré-remplie à 60 mg/1 ml) et de Xgeva® (flacon en verre de 120 mg/1,7 ml) en France, respectivement en 2012 et 2013. Le dénosumab cible la molécule RANKL (*receptor activator of nuclear factor- κ B ligand*), s'opposant à son interaction avec son récepteur

RANK et interférant avec la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes responsables de la résorption osseuse. Prolia® est donc indiqué dans le traitement de l'ostéoporose des femmes ménopausées et chez les hommes à risque élevé de fractures, ainsi que dans le traitement de la perte osseuse. Il est uniquement remboursé dans l'indication « traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture, en deuxième intention, en relais d'un traitement par bisphosphonates ». Xgeva® est quant à lui indiqué dans la prévention des complications osseuses chez les patients souffrant de cancers solides avec métastases osseuses. Ces deux présentations distinctes limitent le risque de confusion entre les différentes indications et leur dosage découle des doses requises. Ces produits doivent être administrés par voie sous-cutanée. Sur le plan de la galénique, les excipients qui les composent et leurs teneurs sont très proches. La valeur ajoutée du Prolia® réside dans un dispositif prêt à l'emploi. À dose identique, le coût du Prolia® est environ 30 % plus élevé que celui du Xgeva® (3,05 €/mg versus 2,29 €/mg). Ces spécialités suivent un circuit de distribution identique et sont disponibles en pharmacie de ville.

Un autre cas notable est celui de l'aflibercept (VEGF [*vascular endothelial growth factor*]- Trap dans la littérature scientifique), une protéine de fusion recombinante (de 115 kDa) constituée d'ectodomains des récepteurs du VEGF et d'une région Fc d'immunoglobuline G1 (IgG1). Il agit comme un récepteur leurre soluble qui se lie au VEGF-A, ainsi qu'aux ligands apparentés, PIGF (*placental growth factor*) et VEGF-B. En agissant comme piège à ligand, l'aflibercept empêche la liaison des ligands endogènes à leurs récepteurs apparentés et, par conséquent, bloque la signalisation induite en aval. Il présente un profil de neutralisation plus large que d'autres anti-VEGF, comme le bévacicumab (Avastin®) et le ranibizumab (Lucentis®). Au début des années 2000, le laboratoire américain qui le produit a signé un accord avec un grand groupe pharmaceutique européen pour le développement de l'aflibercept dans le domaine de la cancérologie. Dès 2004, des essais cliniques avec cette molécule dans le traitement de la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) ont été initiés par le laboratoire américain, puis, en 2006, ce laboratoire a signé un accord avec une seconde grande compagnie pharmaceutique européenne, accord visant à développer les indications oculaires pour le même produit. En France, l'aflibercept est commercialisé sous les noms de Zaltrap® (solution à diluer pour perfusion 25 mg/ml) co-développé par le laboratoire américain et le premier grand groupe européen et d'Eylea® (solution injectable en flacon 4 mg/100 µl) co-développé par la compagnie



américaine et ce second grand groupe. Zaltrap® dispose d'une AMM depuis 2013 dans la prise en charge thérapeutique du cancer colorectal tandis qu'Eylea® dispose d'une AMM depuis 2012 pour le traitement de la DMLA et de la baisse d'acuité visuelle.

Fait notable, les américains ont introduit pour le Zaltrap® une DCI différente, ziv-aflibercept, qui n'est pas valable en Europe, afin de distinguer le Zaltrap® de l'Eylea®, le « ziv » signifiant probablement « Zaltrap® intravasculaire ». Cette dénomination ne respecte pas le système de DCI défini par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). De plus, la différence de formulation entre deux spécialités contenant une molécule identique ne peut justifier l'introduction d'une nouvelle DCI. En effet, bien que la présentation de Zaltrap® contienne la même molécule d'aflibercept qu'Eylea®, elle se caractérise par une osmolarité beaucoup plus élevée (1 000 mOsm/kg versus 300 mOsm/kg). Or, il est connu que les injections intravitréennes de solutions hyperosmotiques (osmolarité > 500 mOsm/kg) endommagent de manière irréversible l'épithélium pigmentaire rétinien chez le lapin et le primate [6]. De fait, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Zaltrap® mentionne que ce produit n'est pas formulé pour être compatible avec l'environnement intra-oculaire et que l'utilisation intravitréenne est contre-indiquée. Cependant, les préoccupations initiales concernant la cytotoxicité et l'innocuité à long terme des injections du Zaltrap® en intravitréen ont été en grande partie dissipées après qu'une série d'études n'aient pas permis d'identifier des effets indésirables oculaires et systémiques chez l'animal puis chez l'homme [7]. Plusieurs cas publiés ont en effet démontré que le Zaltrap® en intravitréen était sans danger et efficace pour le traitement de diverses maladies vasculaires choriocapillaires à court et à long terme à la dose de 1,25 mg [8-10] et à court terme à la dose de 2 mg [11]. Des études prospectives randomisées sur le long terme et sur des cohortes plus importantes restent cependant nécessaires pour confirmer ces résultats. La bonne tolérance *in vivo* peut s'expliquer par l'augmentation minimale de l'osmolarité du vitré après injection de Zaltrap®. Le petit volume (0,05 à 0,08 ml) de Zaltrap® injecté dans le corps vitré adulte (4 ml) induit une faible hausse de l'osmolarité intravitréenne, passant de 300 Osm/kg à environ 312 mOsm/kg. Les modalités de préparation des seringues à partir de la solution de Zaltrap® ont été décrites à plusieurs reprises dans la littérature [12-14].

Le coût par injection d'Eylea® est de 675,9 €. En s'appuyant sur les données retrouvées dans la littérature (préparation de 40 seringues de 2,5 mg à partir d'un flacon de Zaltrap® 100 mg/4 ml), le coût par injection de Zaltrap® s'abaisse à 7,30 €, coût du consommable et du personnel non pris en compte.

Le traitement de la DMLA par les anti-VEGF permet de stabiliser et d'améliorer la vision des patients. Sachant que la plupart de ceux-ci ont besoin de plusieurs injections pour traiter efficacement cette maladie, l'utilisation du Zaltrap® est une option économique particulièrement attrayante en comparaison des tarifs des autres anti-VEGF (Avastin®, Lucentis®, Eylea®). Le Zaltrap® serait donc susceptible de fournir aux cliniciens un médicament supplémentaire d'un bon rapport coût-efficacité, notamment dans les pays à revenu faible et intermédiaire.

Dénominations communes internationales non identiques et ententes anti-concurrentielles entre laboratoires

Comme mentionné précédemment, la prise en charge de la DMLA peut reposer sur des injections de Lucentis® (ranibizumab) ou d'Avastin® (bévaccizumab). Bien que le cas de ces spécialités se distingue des situations que nous venons d'exposer puisque leurs DCI diffèrent, le Lucentis® et l'Avastin® présentent des parentés évidentes : l'un et l'autre dérivent de l'humanisation du même anticorps monoclonal murin dirigé contre le VEGF-A [15]. Le paratope du ranibizumab diffère cependant de celui du bévacizumab (Figure 1), expliquant la différence d'affinité pour les ligands de ces deux produits [15] et, alors que le ranibizumab est un fragment Fab, donc monovalent, le bévacizumab est une IgG1 entière, donc bivalente.

Le Lucentis® (seringue préremplie à 10 mg/ml) bénéficie d'un service médical rendu (SMR) important dans la DMLA depuis 2007. L'Avastin® (solution à diluer pour perfusion 25 mg/ml) est, quant à lui, autorisé dans le traitement de plusieurs types de cancers depuis 2004. Il a été utilisé hors AMM dans la DMLA, initialement dans un contexte où le Lucentis® n'était pas encore disponible, puis de diminution des dépenses publiques en raison de son prix nettement inférieur. Des études réalisées en Europe et aux États-Unis (CATT, IVAN, MANTA, GEFAL, LUCAS et BRAMD) ont montré que le bévacizumab n'était pas inférieur au ranibizumab en termes d'efficacité pour l'amélioration de la vision [16-21].

Le rapport bénéfice/risque ayant été jugé favorable, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a délivré une RTU (recommandation temporaire d'utilisation) à l'Avastin® dans la DMLA en 2015, soit trois ans après l'interdiction de ses injections intra-vitréennes par les pouvoirs publics². Un avis émis par la commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS) a statué en 2017 sur la place identique du Lucentis® et de l'Avastin® en première intention dans la prise en charge thérapeutique de la DMLA exsudative. Actuellement, seul le Lucentis® est disponible en seringues pré-remplies, ce qui limite le risque d'endophtalmie infectieuse. L'Avastin® nécessite un reconditionnement et la préparation de seringues prêtes à l'emploi par les pharmacies des établissements de santé autorisées à réaliser des préparations hospitalières injectables. Ces contraintes expliquent la faible proportion des injections d'Avastin® à ce jour par rapport au Lucentis® dans la DMLA [22].

² Instruction n° DGS/PP2/2012/278 du 11 juillet 2012.

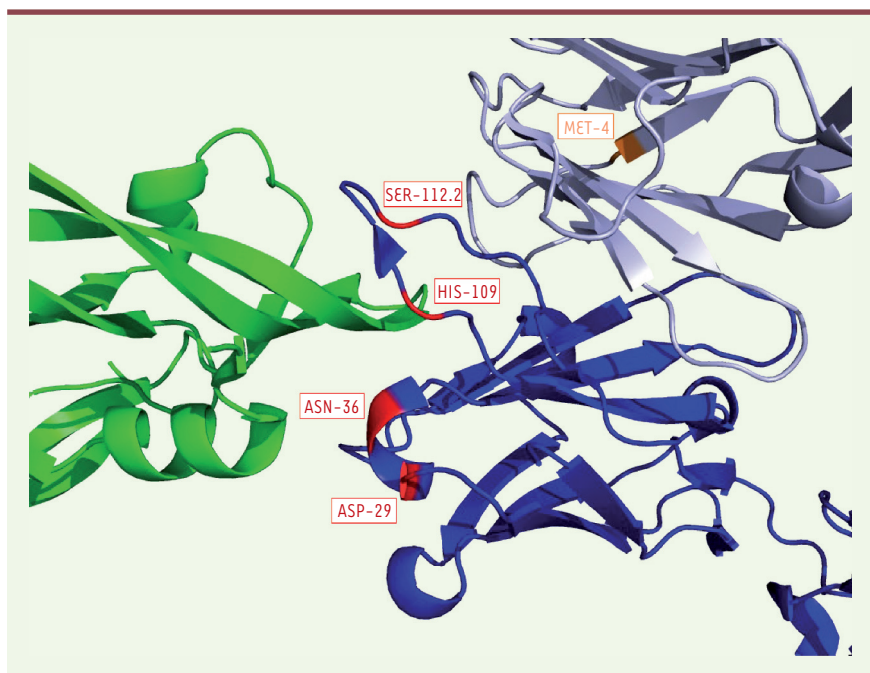


Figure 1. Interaction entre VEGF et bévacizumab/ranibizumab. Le VEGF (vascular endothelial growth factor) est représenté en vert, le domaine variable de la chaîne lourde de l'anticorps en bleu foncé et le domaine variable de la chaîne légère en gris. Les 4 acides aminés du VH qui diffèrent entre bévacizumab (ASP-29, ASN-36, HIS-109, SER-112.2) et ranibizumab (ASP-29, HIS-36, TYR-109 et THR-112.2), numérotés selon la nomenclature IMGT (*international ImMunoGeneTics information system*), sont figurés en rouge. L'acide aminé du Vk qui diffère entre le bévacizumab (MET-4) et le ranibizumab (LEU-4) est figuré en orange. Il n'est pas situé dans le paratope (d'après la structure 6bft de la PDB, *protein data bank*).

Face à ces décisions, la grande compagnie pharmaceutique qui produit et commercialise l'Avastin® a ouvert des procédures de contestation en France visant à empêcher l'utilisation de ce médicament dans la DMLA, mettant en avant le fait que l'efficacité et la tolérance de leur produit n'avaient jamais été étudiées en ophtalmologie. Cette requête a été rejetée par le Conseil d'État (ordonnance du 21 septembre 2015). Notons que le Lucentis® a été développé par le laboratoire américain filiale de cette compagnie, dont les droits ont été octroyés en Europe à une autre grande compagnie pharmaceutique européenne qui détient une participation dans le capital de la première ! Les dispositions prises par l'Italie en 2014 (amende d'un montant de 183 M€ aux deux compagnies) ont encouragé la Cour de Justice de l'Union européenne (CJUE) à statuer le 23 janvier 2018 sur les pratiques anticoncurrentielles entre ces deux grandes compagnies (mise en place d'une « différence artificielle » entre deux médicaments ayant des propriétés thérapeutiques équivalentes). Le 31 août 2018, la RTU établie pour l'Avastin® a été renouvelée pour 3 ans. Le Lucentis® représente une part importante des dépenses de l'Assurance maladie en France (en moyenne, plus de 300 millions d'euros par an), malgré des baisses de prix successives (– 30 % entre 2014 et 2019). En 2016, le prix de la seringue de 0,10 ml d'Avastin® préparée conformément à la RTU est passé de 10 à 100 €³. Malgré cette augmentation, les injections de ce produit restent nettement moins onéreuses que celles du Lucentis® (627 € par seringue). En 2018, la Cour des Comptes a encouragé la diffusion de l'Avastin® aux patients pris en charge en ville (économies annuelles envisagées de 500 M€) [23].

Conclusion

Ainsi, les stratégies commerciales développées autour des AcM thérapeutiques et appuyées sur les noms commerciaux (« nom de fantaisie »)⁴ sont des pratiques observées dans le milieu de l'industrie pharmaceutique. Dans les cas les plus prononcés, elles se confrontent à la réglementation européenne et représentent un coût considérable pour la collectivité, au regard du nombre de patients traités par les molécules concernées. ♦

SUMMARY

Names and indications of antibodies facing regulations and pharmaceutical company practices

The names and therapeutic indications of monoclonal antibodies must comply with current regulations, which does not prevent the development of commercial strategies around trade names. Some of these practices are based on territorial or legal considerations while others are motivated by real medical concerns. Finally, some of these have a significant financial impact on the community. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

³ Journal Officiel n° 0108 du 10/05/2016.

⁴ https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/.../d4cab7e61ee72dbff8b6f0aa4e8cda9f.pdf

RÉFÉRENCES

- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012 ; 380 : 1819-28.
- Editorial. Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Lancet* 2012 ; 380 : 1792.
- Montgomery SM, Kusel J, Nicholas R, et al. Costs and effectiveness of fingolimod versus alemtuzumab in the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK: re-treatment, discount, and disutility. *J Med Econ.* 2017 ; 20 : 962-973.
- Piena MA, Heisen M, Wormhoudt LW, et al. Cost-minimization analysis of alemtuzumab compared to fingolimod and natalizumab for the treatment of active relapsing-remitting multiple sclerosis in the Netherlands. *J Med Econ.* 2018 ; 21 : 968-976.
- Stanisic S, Bertolotto A, Berto P, et al. The cost-effectiveness of alemtuzumab in the management of relapse-remitting multiple sclerosis in Italy. *GRHTA.* 2019 ; 21 : S338.
- Marmor MF, Martin LJ, Tharpe S, et al. Osmotically induced retinal detachment in the rabbit and primate. Electron microscopy of the pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980 ; 19 : 1016-29.
- de Oliveira Dias JR, Badaró E, Novais EA, et al. Preclinical investigations of intravitreal ziv-aflibercept. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014 ; 45 : 577-84.
- Mansour AM, Ashraf M, Charbaji A, et al. Two-year outcomes of intravitreal ziv-aflibercept. *Br J Ophthalmol* 2018 ; 102 : 1387-90.
- Mansour AM, Chhablani J, Antonios RS, et al. Three-month outcome of ziv-aflibercept for exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2016 ; 100 : 1629-33.
- Chan EW, Eldeeb M, Govindhari V, et al. Treatment outcomes of ziv-aflibercept for treatment-naive polypoidal choroidal vasculopathy. *Acta Ophthalmol* 2018 ; 96 : e258-9.
- Chhablani J, Dedia CJ, Peguda HK, et al. Short-term safety of 2 mg intravitreal ziv-aflibercept. *Retina* 2017 ; 37 : 1859-65.
- Mansour AM, Al-Ghadban SI, Yunis MH, et al. Ziv-aflibercept in macular disease. *Br J Ophthalmol* 2015 ; 99 : 1055-9.
- Andrade GC, Dias JR, Maia A, et al. Intravitreal injections of ziv-aflibercept for diabetic macular edema : a pilot study. *Retina* 2016 ; 36 : 1640-5.
- Singh SR, Dogra A, Stewart M. Intravitreal ziv-aflibercept: clinical effects and economic impact. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017 ; 6 : 561-68.
- Magdelaine-Beuzelin C, Pinault C, Pintaud G, et al. Therapeutic antibodies in ophthalmology: old is new again. *MAbs* 2010 ; 2 : 176-80.
- CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ranibizumab and Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1897-908.
- Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. IVAN 2-years Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013 ; 2012 ; 382 : 1258-67.
- Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013 ; 97 : 266-71.
- Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL non-inferiority randomized trial. *Ophthalmol* 2013 ; 120 : 2300-9.
- Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, et al. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015 ; 122 : 146-52.
- Schauwvlieghe AM, Dijkman G, Hoymans JM, et al. Comparing the effectiveness of bevacizumab to ranibizumab in patients with exudative age-related macular degeneration. The BRAMD study. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0153052.
- Chast F. Coût du traitement de la DMLA : au cœur de la polémique. *Rev Prat (médecine générale)* 2017 ; 975 : 121-2.
- Rapport annuel de la cour des comptes. Paris, 2018 : p. 268.

TIRÉS À PART

L. Foucault

REVUES



SYNTHÈSE

m/s
médecine/sciences

**Avec m/s, vivez en direct
les progrès et débats
de la biologie et de la médecine**

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org



Tarifs d'abonnement m/s - 2019

**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

**Bulletin d'abonnement
page 1230 dans ce numéro de m/s**

