



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la

Recherche Scientifique



Université De Constantine 3

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme

Docteur en Pharmacie

**MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES : ESSAI
PHARMACODYNAMIQUE COMPARATIF ENTRE UN
BIOSIMILAIRE ET UN BIOMEDICAMENT DE REFERENCE DE
L'ENOXAPARINE**

Réalisé par :

Z. ABAI

R. AIDOUNI

R. BENDJABALLAH

Encadré par :

Dr Med T T DEROUICHE

Année Universitaire 2020-2021

TABLE DES MATIERES :

INTRODUCTION :	1
PARTIE THEORIQUE	2
Chapitre I : Les biomédicaments et médicaments biosimilaires.....	3
1 Médicament biologique :	3
2 Médicament biosimilaire :	4
3 Etude comparative entre le biosimilaire et le médicament de référence :	5
Chapitre II : Points de différence entre un médicaments générique et biosimilaire.....	9
Chapitre III : Développement biotechnologique.....	12
Chapitre IV : Interchangeabilité et notion de Switch.	14
Chapitre V : Les héparines.....	20
1 Historique :.....	20
2 Héparine non fractionnée :	21
2.1 Activité anticoagulante de l'héparine :	21
2.1.1 Physiologie de l'hémostase.	21
2.2 Les méthodes de fabrication de l'héparine non fractionnée industrielle :.....	25
2.2.1 Collecte et stabilisation du matériel de départ :	25
2.2.2 Digestion et libération de l'héparine des protéoglycanes :	25
2.2.3 Capture de l'héparine :	26
2.2.4 Purification et blanchiment :	26
2.2.5 Isolement et séchage :	27
3 Héparine de bas poids moléculaire :.....	28
3.1 Mode d'action et Propriétés pharmacologiques :	29
3.2 Pharmacocinétique des HBPM :	31
3.3 Bioproduction des HBPM :	33
3.3.1 Etape de la dépolimérisation :	33
3.3.2 Techniques de purification des HBPM :	35
3.3.3 La lyophilisation :	35
Chapitre VI : Enoxaparine.....	36
1 Biomédicament de référence (LOVENOX®) :	36
1.1 Composition qualitative et quantitative :	37
1.2 Forme pharmaceutique :	37
1.3 Données cliniques :	37
1.3.1 Indications thérapeutiques :	37

1.3.2	Contre-indications :	39
1.3.3	Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :	39
1.3.4	Surdosage :	41
1.4	Propriétés pharmacologiques :	41
1.4.1	Propriétés pharmacodynamiques :	41
1.4.2	Propriétés pharmacocinétiques :	42
1.5	Données pharmaceutiques :	43
1.5.1	Liste des excipients :	43
1.5.2	Incompatibilités :	43
1.5.3	Durée de conservation :	44
1.5.4	Précautions particulières de conservation :	44
1.5.5	Nature et contenu de l'emballage extérieur :	44
2	Critères FDA et EMA pour la biosimilarité au Lovenox :	44
3	Biosimilaire (VARENOX®) :	45
Chapitre VII : Maladie veineuse thromboembolique et le COVID-19.		47
1	Epidémiologie et caractéristiques cliniques du COVID-19 :	47
2	Mécanisme de l'hypercoagulabilité :	48
3	Prévention et traitement de la MTEV :	49
PARTIE PRATIQUE		51
1.	Principe :	52
2.	Matériels et méthode :	52
2.1	Matériels :	52
2.1.1	Animaux :	52
2.1.2	Substances d'essais :	53
2.1.3	Verreries et instrumentations :	53
2.1.4	Matériel informatique :	54
3.	Mode Opérateur :	54
4.	Résultats :	56
5.	Traitement statistique :	56
6.	Discussion :	57
CONCLUSION :		58
Bibliographie :		59
Résumé :		62

Résumé :

Le médicament biosimilaire correspond à un médicament biologique déclaré comme similaire à un médicament biologique de référence et dont le plan de développement inclut des études de comparaison par rapport à la référence, afin de confirmer la similarité du produit au niveau de qualité, d'efficacité et de sécurité dont l'immunogénicité. Les biosimilaires sont différents des génériques, tant par leur complexité moléculaire que par leur réglementation. Ils représentent des enjeux économiques considérables avec l'expiration dans les prochaines années des brevets de nombreux biomédicaments couvrant des aires thérapeutiques majeures comme les thrombopathies qui repose principalement sur le traitement par l'énoxaparine qui est commercialisé en Algérie sous la forme de référence LOVENOX et son biosimilaire VARENOX. Dans notre étude, on a essayé de faire une étude comparative de l'effet pharmacodynamique de ces deux produits pour s'assurer des propriétés revendiqués en termes d'efficacité.

Mots clés : biosimilaire, biomédicament, développement biotechnologique, énoxaparine, comparabilité, efficacité.

ملخص:

البديل الحيوي هو منتج بيولوجي يعلن انه مشابه لمنتج طبي بيولوجي مرجعي وتتضمن خطة تطويره دراسات مقارنة مع المرجع من اجل تأكيد تشابه المنتج من حيث الجودة والفعالية والأمان بما في ذلك الاستمناع. تختلف البدائل الحيوية عن الادوية الجنيسة من حيث تعقيدها الجزيئي وتنظيمها. انها تمثل حصصا اقتصادية كبيرة مع انتهاء صلاحية براءات الاختراع في السنوات القليلة القادمة على العديد من الادوية الحيوية التي تغطي المجالات العلاجية الرئيسية مثل اعتلالات الخثرات والتي تعتمد بشكل أساسي على العلاج بواسطة اينوكسابارين الذي يتم تسويقه في الجزائر في شكل مرجعي فارينوكس وبديله الحيوي لوفينوكس.

حاولنا في دراستنا اجراء دراسة مقارنة للتأثير الديناميكي الدوائي لهذين المنتجين لضمان الخصائص المطالب بها من حيث الفعالية.

الكلمات المفتاحية: البدائل الحيوية، منتجات طبيه حيوية، تطوير التكنولوجيا الحيوية، اينوكسابارين، القابلية للمقارنة، الفعالية.

Abstract :

A biosimilar is a biological medicinal product that is declared to be similar to a reference biological medicinal product and whose development plan includes comparison studies with the reference in order to confirm the similarity of the product in terms of quality, efficacy and safety, including immunogenicity. Biosimilars are different from generics, both in terms of their molecular complexity and their regulation. They represent considerable economic stakes with the expiry in the next few years of patents on biomedicines covering major therapeutic areas such as thrombopathies, which is based mainly on the treatment by enoxaparin, marketed in Algeria in the reference form LOVENOX and its biosimilar VARENOX. In our study we tried to make a comparative study of the pharmacodynamic effect of these two products to ensure the properties claimed in terms of effectiveness.

Key words : biosimilar, biological medicinal product, biotechnological development, enoxaparin, comparability, efficacy.