

Quelle vigilance face aux génériques d'antirétroviraux non pré-qualifiés par l'OMS mais commercialisés en Afrique ?

M-31

Camara S¹, Choquet M², Gravisse J¹, Vasse M¹, Goudjo A³, Peytavin G², Zucman D¹,
¹Hôpital Foch, ²Hôpital Bichat, ³France Expertise Internationale

Contexte

La majorité des traitements antirétroviraux commercialisés dans les Pays à ressources limitées sont des génériques. Depuis leurs mises à disposition, ils ont permis de sauver des millions de vies en particulier en Afrique. Pour garantir leurs qualités, l'OMS a établi une liste de préqualification des génériques de manière à faciliter le choix des Gouvernements à l'achat. Cependant, cette liste n'indique pas les causes de non inscription en particulier pour défaut de qualité ou absence d'étude de bioéquivalence disponible et comparative du produit princeps. Par ailleurs, la concurrence entre génériqueurs pour les marchés est telle qu'il faudrait organiser une surveillance dynamique sur le terrain de la qualité des médicaments génériques assortie d'évaluations *in vitro* et *in vivo* chez les patients.

Cas clinique

Le cas rapporté est celui d'un sujet Français d'origine sub-saharienne en séjour dans la capitale d'un pays d'Afrique centrale ayant reçu une prophylaxie post-exposition (PEP) à la suite d'un rapport sexuel non protégé. Admis dans le principal centre de prise en charge de l'infection VIH, il a reçu une trithérapie de génériques aux doses habituelles contenant AZT+3TC et LPV/r (200/50 mg, Arga-L®, McNeil & Argus, Inde), qui s'est révélé a posteriori non pré-qualifié par l'OMS. De retour en France et devant l'apparence macroscopique inhabituelle des comprimés (petits, plats, circulaires, blancs), le médecin hospitalier a prescrit des analyses pharmacologiques qualitatives et quantitatives. Celles-ci visaient à évaluer d'une part la qualité des comprimés (en termes d'identification de LPV et RTV) et d'autre part les mesures pondérales respectives des principes actifs ainsi que leur biodisponibilité par voie orale (mesure des concentrations plasmatiques résiduelles de LPV et RTV) chez le sujet PEP puis chez 4 volontaires sains après dose unique de 2 comprimés (soit 400/100 mg) en comparaison de la formulation galénique de référence Kaletra® (LPV/r 200/50 mg, Abbott, France).

Méthode

Les analyses pharmacologiques ont été réalisées par couplage LC-MS/MS après prétraitement des comprimés (écrasement et solubilisation dans un solvant approprié) et du plasma (extraction liquide-liquide). Les volontaires sains ont été prélevés 12 heures après la dose unique par voie orale de LPV/r générique (400/100 mg) puis, une semaine plus tard, de LPV/r princeps (400/100 mg) pris au milieu du repas du soir.

Résultats

- **Analyse qualitative du comprimé d'Arga-L®** : a permis d'identifier les bons principes actifs, **lopinavir et ritonavir**
- **Analyse quantitative du comprimé d'Arga-L®** : a permis de doser des masses unitaires de **lopinavir de 215 mg et de ritonavir de 50,8 mg** comparables à celles du princeps Kaletra®
- **Analyse quantitative du plasma du sujet PEP** : a révélé des concentrations indétectables de lopinavir et ritonavir laissant supposer soit des difficultés d'observance soit des problèmes d'absorption intestinale soit encore des problèmes de qualité du générique Arga-L®
- **Analyse quantitative des plasma des 4 sujets sains témoins** : a confirmé des concentrations insuffisantes de lopinavir et ritonavir après prise d'Arga-L® en comparaison de celles mesurées avec le princeps Kaletra®, **révélant des problèmes de qualité du générique Arga-L®**

Concentrations plasmatiques de lopinavir (LPV) et ritonavir (RTV) chez le sujet PEP et sujets témoins après administration d'Arga-L® puis de Kaletra®

Formulation	Générique Arga-L®		Princeps Kaletra®	
	LPV	RTV	LPV	RTV
C _{12h} (ng/ml)				
Sujet PEP	< 10	<10	ND	ND
Sujet n°2	108	13	3693	99
Sujet n°3	396	14	5882	96
Sujet n°4	158	20	4074	197
Sujet n°5	896	30	3289	67
Médiane (IQR)	158 (108-396)	14 (13-20)	3884 (3592-4526)	98 (89-124)

Conclusion

Malgré des compositions qualitative et quantitative correctes, les C_{12h} de LPV mesurées chez les 5 sujets (1 PEP + 4 témoins) suggèrent des biodisponibilités par voie orale du LPV et RTV génériques très faibles (< 10%) comparées à celles du princeps. Ces résultats laissent préjuger aussi la non validation probable des tests de bioéquivalence entre les deux formes galéniques. L'utilisation d'Arga-L® chez des patients infectés par le VIH (recommandations de l'OMS : utilisation de LPV/r en 2^{ème} ligne) pourrait ainsi favoriser les échecs virologiques avec émergence de mutations de résistance. L'achat des génériques antirétroviraux dans le respect de la liste de pré-qualification de l'OMS (www.who.int/prequal) est essentiel dans les pays d'Afrique au risque de conséquences désastreuses en termes de santé publique. L'absence de réglementation adaptée des Pays du Nord à une telle situation devrait justifier ce type d'évaluation des génériques non pré-qualifiés.