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

Seydou Camara*^{1,2,3,4,5,6,7}

¹Camara (S) – Hôpital Foch – Hôpital Foch, France

²Choquet (M) – Hôpital Bichat – Hôpital Bichat, France

³Gravisse (J) – Hôpital Foch – Hôpital Foch, France

⁴Vasse (M) – Hôpital Foch – Hôpital Foch, France

⁵Goudjo (A) – France Expertise Internationale – France Expertise Internationale, France

⁶Peytavin (G) – Hôpital Bichat – Hôpital Bichat, France

⁷Zucman (D) – Hôpital Foch – Hôpital Foch, France

Résumé

Introduction : La majorité des traitements antirétroviraux commercialisés dans les Pays à ressources limités sont des génériques, ils ont permis de sauver des millions de vies en Afrique. Pour garantir leurs qualités, l'OMS a établi une liste de préqualification des génériques.

Un sujet français en séjour en Afrique ayant reçu une prophylaxie post-exposition, suite à un rapport sexuel non protégé. Il a reçu une trithérapie de génériques aux doses habituelles contenant LPV/r (200/50 mg, Arga-L[®], McNeil & Argus, Inde).

De retour en France, son médecin hospitalier a prescrit des analyses pharmacologiques. Qui visaient à évaluer la qualité des comprimés et leur biodisponibilité par voie orale (mesure des concentrations plasmatiques résiduelles de LPV et RTV) chez le sujet puis chez les volontaires sains en comparaison du princeps Kaletra[®]

Méthodes : Les analyses pharmacologiques ont été réalisées par couplage LC-MS/MS après prétraitement des comprimés (écrasement et solubilisation) et du plasma (extraction liquide-liquide). Les volontaires sains ont été prélevés 12 heures après la dose unique par voie orale de Arga-L[®], puis une semaine plus tard de Kaletra[®] pris au milieu du diner.

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[®]

Conclusion : Malgré une composition qualitative et quantitative correcte, les C12h de LPV mesurées

*Intervenant

chez les 5 sujets sains suggèrent une biodisponibilité par voie orale du LPV générique très faible (environ 10%) comparée à celle 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 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.

Mots-Clés: OMS, Préqualification, Lopinavir, Ritonavir, Concentration Plasmatique, Arga, L®, Kaletra®