



HAL
open science

Utilisation des immunosuppresseurs génériques dans la transplantation rénale : quel avenir ?

Pierre-Alexandre Bourbon

► **To cite this version:**

Pierre-Alexandre Bourbon. Utilisation des immunosuppresseurs génériques dans la transplantation rénale : quel avenir ?. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00875797

HAL Id: dumas-00875797

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00875797>

Submitted on 23 Oct 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2013

N°

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE
HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Conformément aux dispositions du décret n°90-810 du 10 septembre 1990 tient lieu de

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

UTILISATION DES IMMUNOSUPPRESSEURS
GENERIQUES DANS LA TRANSPLANTATION
RENALE : QUEL AVENIR ?

Pierre-Alexandre BOURBON

Né le 18 janvier 1983 à La Tronche

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE
GRENOBLE*

Le : 14 Octobre 2013

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Docteur Benoit ALLENET

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Thierry ROMANET

Membres : Monsieur le Docteur Paolo MALVEZZI
Madame le Docteur Magali LARGER

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2012-2013

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=11)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle. Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEUR EMERITE (n=1)

GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)
----------------	-------	--

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=31)

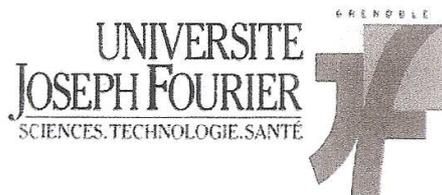
ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Bjologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)

Dernière mise à jour : 23/10/2012

Rédacteur : LANTOU FAURE : Secrétaire doyen Pharmacie

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Équipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

FITE	Andrée	P.R.C.E
GOUBIER	Laurence	P.R.C.E

UFR de Pharmacie de Grenoble



DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)
DON	Martin	Laboratoire TIMC-IMAG

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M.)
----------	---------------	----------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

SUEUR	Charlotte	Virologie (U.V.H.C.I)
VAN NOOLEN	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DBTP-BGM)

ATER (n= 6)

DAYDE David	ATER	Parasitologie Mycologie (J.R)
FAVIER Mathieu	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
HADDAD-AMAMOU Anis	ATER	Laboratoire de Pharmacie Galénique
HENRI Marion	ATER	Physiologie – Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)
REGENT-KLOEKNER Myriam	ATER	Biochimie (LECA-UJF)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=9)

CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2(JR)
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Pharmacochimie (DPM)
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire HP2 (JR)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse et Ontogénèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 23/10/2012

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

Remerciements

A **Benoit Allenet**, président du Jury

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et qui m'a beaucoup aidé durant cette période. Trouve ici toute ma reconnaissance.

A **Thierry Romanet**, directeur de thèse

Merci pour ton accueil en néphrologie, pour ta simplicité et ta grande gentillesse. Merci pour tout ce que tu m'as appris et apporté sur ces 6 mois.

Un grand merci pour avoir initié ce projet, pour m'avoir permis de faire cette thèse avec toi et j'espère que l'on aura l'occasion de travailler à nouveau ensemble.

A **Paolo Malvezzi**, membre du jury

Merci d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse.

Merci de ton accueil aussi bien dans le service que chez toi avec tous les autres internes.

Trouve ici mon profond respect.

A **Magali Larger**, membre du jury

Merci d'avoir accepté de lire et de juger mon travail.

Avec mes sincères remerciements.

A **ma famille**

A **Nathalie**, d'avoir été présente et de m'avoir aidé durant ce projet, à tout ce que tu as fait et que tu feras encore. Merci d'avance pour tout ce que l'on va réaliser ensemble.

A **mes parents**, pour m'avoir soutenu et supporté depuis 30 ans, pour tous ce que vous m'avez appris, c'est grâce à vous que j'en suis là. Vous savez que je n'ai pas besoin de plus de mots pour exprimer ce que vous représentez pour moi.

A ma sœur **Géraldine** et mon frère **Benjamin**, pour tout ce que l'on a vécu tous les 3. En espérant que l'on ne s'éloigne jamais.

A toute la **famille Bourbon** et la **famille Martin** pour tous ces bons moments passés à vos côtés.

A toute la **famille Haddad** qui m'a accueilli dès le premier jour comme un membre à part entière de la famille.

A **mes amis** de longue date du lycée et de la faculté: Thibaut, Adrien, Pierre, Mathieu, Pascal, Tchop, Christophe, Elliot, James, Jeff, Djé, Jordan, Nicolas G, Matt-Matt, Matteo, Simon, Tanguy, Victor et Brice.

A **mes amies** de la faculté: Audrey, Bénédicte, Chloé, Claire, Florence, Caroline, Let, Marjorie, Mimi, Nadège, Nelly, Roseline et Yaelle.

A tous mes amis que j'ai rencontrés durant mon internat :

Adrien, Anne-Cécile, Anne-Laure B., Anne-Laure P., Anne-Sophie, Bach, Bruno, Charles, David, Delphine, Gauthier, Guillaume, Josselin, Marion, Maryse, Mathias, Mélanie, Nathalie, Isabelle, Prudence, Sylvain, Valérie et Yvan.

A mes co-équipiers du LTMB et aux vétérans d'Eybens.

A mes relectrices : Audrey Lehmann-Feroli et Nathalie

A toutes les équipes avec qui j'ai eu l'occasion de travailler durant mes 4 ans d'internat :

A la **stérilisation** : Bernadette Valence, Christine Recoules, Marc Poulet ainsi que les préparatrices et les agents.

A la **nutrition parentérale** : Patrice Trouiller, Marie-José Robein-Dobremez et toutes mes préparatrices : Valérie, Elodie, Meulin, Laure et Fred.

Aux **dispositifs médicaux stériles** : Brigitte Sang, Delphine Schmitt, Fabienne Raymond, Isabelle Federspiel et tout le reste de l'équipe.

A l'équipe de **St Egreve** : Marie-Christine Alberto-Gondouin, Laurence Minischetti, Christine Lamy, les préparateurs surtout Georgette et Christophe.

Au service de **néphrologie** : Philippe Zaoui, Jocelyne Maurizi, Pierre-Louis Carron, Marc Padilla, Rachel Tetaz, Laure Croze, à mes co-internes Sandra, Anne-Sophie, David et Jean-Charles.

A l'**URCC** : Aude Lemoigne, Isabelle Federspiel, Nathalie Sylvoz, Marjorie Durand ainsi qu'à toute l'équipe des préparateurs : Audrey, Fabrice, Pascal, Martine, Denis, Claire et Elodie. Merci de m'avoir accueilli deux fois.

A la **PUI** : Luc Feroni, Etienne Brudieu, Caroline Trivin, Christine Chevalier, Audrey Lehmann, Françoise Colin, Prudence Gibert, Bruno Revol et aux préparateurs : Nathalie, Martine, Pascal, Virginie, Delphine et Beatrice.

A tous les autres pharmaciens avec qui je n'ai pas eu l'occasion de travailler : Marie-Dominique Desruet, Dominique Charlety, Magalie Baudrant, Claire Chapuis, Pierrick Bedouch, Catherine Guimier, Maxime Detavernier et Caroline Vincent.

Aux deux pharmacies qui m'ont accueilli durant mes études : à Agnès Blanc et Mireille Boisson de la pharmacie Bayard et à Fabienne Chambard de la pharmacie Chambard

Table des matières

Table des matières	8
Liste des abréviations	13
Liste des tableaux et des figures	15
Introduction	18
1. La législation régissant les génériques	20
1.1. La législation française	20
1.1.1. La définition d'un générique	20
1.1.2. Le développement d'un médicament princeps	21
1.1.2.1. La phase d'essais pré-cliniques	21
1.1.2.2. La phase d'essai clinique	21
1.1.2.3. La protection du princeps	22
1.1.3. Les exigences françaises pour le développement d'un générique	23
1.1.4. Les différences tolérées entre générique et princeps	26
1.1.5. Les différents types de générique	27
1.1.6. Le droit de substitution	27
1.1.6.1. La substitution	27
1.1.6.2. Le répertoire générique	28
1.1.7. Le prix et le remboursement des génériques	29
1.1.7.1. La fixation du prix des génériques	29
1.1.7.2. Le remboursement	30
1.2. La législation européenne	30
1.2.1. Le Royaume-Uni	31
1.2.2. L'Allemagne	31
1.2.3. Comparaison des législations européennes	32
1.3. Les législations étrangères	33
1.3.1. La législation américaine	33
1.3.2. La législation japonaise	34
1.3.3. La législation canadienne	34
1.4. L'harmonisation internationale	35

2. La notion de bioéquivalence	36
2.1. Définition	36
2.1.1. Les paramètres pharmacocinétiques	36
2.1.2. Les méthodes statistiques	37
2.1.2.1. Intérêts de la méthode ANOVA	37
2.1.2.2. Rappels statistiques	37
2.1.2.3. Application à la bioéquivalence	38
2.1.2.4. Représentations graphiques	40
2.2. Les études de bioéquivalence	41
2.2.1. La méthodologie des études de bioéquivalence	41
2.2.2. Les tests complémentaires	43
2.2.3. Le cas particulier des médicaments à marge thérapeutique étroite	43
2.3. Les limites des études de bioéquivalence	44
2.4. L'exemption des études de bioéquivalence	46
2.4.1. Les formes pharmaceutiques exonérées d'étude	47
2.4.2. Les cas des « biowaivers »	48
3. La transplantation rénale	51
3.1. La physiologie du rein	51
3.1.1. Rappel anatomique	51
3.1.2. Les fonctions des reins	53
3.1.2.1. La fonction d'épuration et d'excrétion	54
3.1.2.2. La fonction de régulation de la pression artérielle	55
3.1.2.3. La fonction endocrine	56
3.2. Généralités sur la greffe rénale	56
3.3. Les indications de la greffe rénale	58
3.4. Les protocoles d'immunosuppression	60
3.4.1. Rappel sur la réponse allo-immune	60
3.4.2. Les immunosuppresseurs disponibles	61
3.4.3. Les mécanismes d'action des immunosuppresseurs	62
3.4.3.1. Les anticalcineurines	62
3.4.3.2. Les inhibiteurs de la m-Tor	63
3.4.3.3. Les antimétabolites	63

3.4.3.4. Les glucocorticoïdes.....	64
3.4.3.5. Les anticorps.....	64
3.4.4. La stratégie thérapeutique.....	65
3.4.4.1. La phase d'induction.....	66
3.4.4.2. La phase d'entretien.....	66
3.4.4.3. Le traitement du rejet aigu.....	66
3.4.5. Les principaux effets indésirables des immunosuppresseurs.....	67
3.5. Le suivi post-transplantation.....	69
3.5.1. Le rythme des consultations.....	69
3.5.2. Le suivi du rein greffé.....	69
3.5.2.1. Le suivi biologique.....	69
3.5.2.2. Les actes techniques.....	70
3.5.3. Le suivi de l'efficacité et de la tolérance du traitement immunosuppresseur.....	70
3.5.3.1. Le suivi pharmacologique.....	70
3.5.3.2. Le suivi biologique.....	73
3.5.3.3. Les actes techniques.....	73
4. L'utilisation des génériques d'immunosuppresseurs.....	74
4.1. Le mycophénolate mofétil.....	75
4.1.1. La pharmacocinétique du mycophénolate mofétil.....	75
4.1.2. Les génériques disponibles en France.....	76
4.1.3. Les études menées sur les génériques Français.....	77
4.1.3.1. La méthodologie des études.....	77
4.1.3.2. Les résultats des études.....	79
4.1.3.3. Les autres résultats.....	81
4.1.3.4. Discussion.....	82
4.1.4. Les études menées sur des génériques étrangers.....	83
4.1.4.1. Les études de bioéquivalence.....	84
4.1.4.1.1. La méthodologie des études.....	84
4.1.4.1.2. Les résultats de bioéquivalence.....	85
4.1.4.1.3. Discussion.....	85
4.1.4.2. Les études cliniques.....	87
4.1.4.2.1. L'introduction <i>de novo</i>	88

4.1.4.2.2. L'introduction par conversion.....	89
4.1.4.2.3. Discussion.....	90
4.2. Les autres immunosuppresseurs.....	91
4.2.1. Le tacrolimus.....	91
4.2.1.1. Les différentes études sur les génériques du tacrolimus.....	91
4.2.1.2. Discussion.....	94
4.2.2. La ciclosporine.....	94
4.2.2.1. Les différentes études sur les génériques de la ciclosporine.....	94
4.2.2.2. Discussion.....	96
4.2.3. L'association de plusieurs immunosuppresseurs.....	97
5. La controverse autour des génériques.....	98
5.1. Les médicaments génériques controversés.....	98
5.1.1. Les antiépileptiques.....	98
5.1.2. La lévothyroxine.....	100
5.1.3. Le fentanyl.....	102
5.1.4. Les antibiotiques injectables.....	102
5.1.5. Discussion.....	105
5.2. L'observance des patients.....	105
5.2.1. L'adhésion thérapeutique en transplantation.....	105
5.2.2. Les causes de non-adhérence aux génériques.....	106
5.2.2.1. Les facteurs liés au patient.....	106
5.2.2.2. Les facteurs liés au traitement médicamenteux.....	109
5.2.2.3. Le contexte socio-économique et démographique.....	109
5.2.2.4. Les facteurs liés au système de soins.....	109
5.2.3. Discussion.....	110
5.3. L'intérêt des génériques.....	110
5.3.1. Intérêts économiques.....	110
5.3.2. Le cout de la substitution.....	111
5.3.3. Discussion.....	114

6. L'avis des sociétés savantes	115
6.1. Les sociétés françaises	115
6.1.1. La société française de transplantation	115
6.1.2. L'ANSM	116
6.1.3. Les autres institutions	117
6.2. Les sociétés étrangères	117
6.2.1. European Society for Organ Transplantation	117
6.2.2. American Society of Transplantation	118
6.2.3. National Kidney Foundation	119
6.2.4. The International Society for Heart & Lung Transplantation	121
6.2.5. American Society of Blood and Marrow Transplantation	121
6.3. Discussion	122
Conclusion	124
Références bibliographiques	127
Serment des apothicaires	146

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANOVA : ANalysis Of VARIance

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASBMT : American Society of Blood and Marrow Transplantation

AST : American Society of Transplantation

AUC: Area Under the Curve

BCS: Biopharmaceutics Classification System

CEPS : Comité Economique des produits de santé

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

C_{max} : Concentration plasmatique maximale

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CSP : Code de la Santé Publique

DCI: Dénomination Commune Internationale

DFG : Débit de filtration glomérulaire

EMA: European Medicines Agency

ESOT: European Society for Organ Transplantation

FDA: Food and Drug Administration

HAS: Haute Autorité de Santé

ICH: International Conference Of Harmonisation

ISHLT : International Society for Heart & Lung Transplantation

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

MMF: mycophénolate mofétil

MPA : acide mycophénolique

MTE : Marge thérapeutique étroite

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

SAMR: *Staphylococcus aureus* méticillino-résistant

SFT : Société Française de Transplantation

SMR : Service Médical Rendu

TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité

T_{\max} : Temps pour atteindre la C_{\max}

Liste des tableaux et des figures

Tableaux :

Tableau I : Données d'enregistrement exigées pour un princeps et pour un générique (p.24)

Tableau II : Groupe générique pour le mycophénolate mofétil 500mg comprimé (p.29)

Tableau III : Comparaison des différentes législations européennes pour les génériques (p.32)

Tableau IV : Bornes d'acceptation des intervalles de confiance en fonction du coefficient de variation interindividuelle (p.43)

Tableau V : Evolution du nombre de greffe rénale en Rhône-Alpes et en France de 2005 à 2010 (p.58)

Tableau VI : Classification du stade de l'insuffisance rénale en fonction du DFG (p.59)

Tableau VII : principaux effets indésirables des immunosuppresseurs (p.68)

Tableau VIII : Cibles thérapeutiques des immunosuppresseurs (p.71)

Tableau IX : Les différentes agences classant les immunosuppresseurs comme médicaments à marge thérapeutique étroite (p.74)

Tableau X : Classification des génériques du mycophénolate mofétil commercialisés en France selon leur laboratoire fabricant (p.77)

Tableau XI : Caractéristiques des études de bioéquivalence selon les critères de l'EMA (p.78)

Tableau XII : Comparatif des différents paramètres pharmacocinétiques entre le Cellcept® et les génériques au niveau du MPA pour la forme 250mg (p.79)

Tableau XIII : Comparatif des différents paramètres pharmacocinétiques entre le Cellcept® et les génériques au niveau du MPA pour la forme 500mg (p.80)

Tableau XIV : Comparatif des différents paramètres pharmacocinétiques entre le Cellcept® et les génériques au niveau du MMF (p.81)

Tableau XV : Caractéristiques des études de bioéquivalence des génériques étrangers (p.84)

Tableau XVI : Résultats et conclusion des études de bioéquivalence des génériques étrangers
(p.85)

Tableau XVII : Résultats des concentrations plasmatiques en tacrolimus des études de Marsen
et al. et de Momper et al. (p.92)

Tableau XVIII : Résultats des concentrations plasmatiques en tacrolimus de l'étude
d'Abdulnour et al. (p.93)

Tableau XIX : Résultats des concentrations plasmatiques en ciclosporine de l'étude de Qazi et
al. (p.95)

Tableau XX : Les médicaments à marge thérapeutique étroite (p.98)

Tableau XXI : Les antibiotiques injectables identifiés à risque par l'ANSM selon leur mode de
production (p.103)

Tableau XXII : Etudes économiques sur les génériques des antiépileptiques (p.113)

Figures :

Figure n°1 : Différentes étapes de la vie d'un médicament princeps (p.22)

Figure n°2 : Période d'exclusivité garantie aux nouveaux médicaments en Europe au titre de la
propriété intellectuelle (p.23)

Figure n°3 : Récapitulatif du cycle de vie administratif des médicaments (p.26)

Figure n°4 : Courbe d'une distribution normale centrée sur la moyenne (p.38)

Figure n°5 : Exemples de représentation de la concentration plasmatique en fonction du temps
(p.40)

Figure n°6 : Exemple de représentation gaussienne (p.40)

Figure n°7 : Exemple de représentation avec les intervalles de confiance des ratios (p.41)

Figure n°8 : Biopharmaceutics Classification System (p.48)

Figure n°9 : Eligibilité des classes BCS selon les différentes agences (p.49)

Figure n°10 : Anatomie du rein (p.51)

Figure n°11 : Coupe anatomique du rein (p.52)

Figure n°12 : Schéma d'un néphron (p.53)

Figure n°13 : Mouvement d'eau et d'ions au niveau du néphron (p.55)

Figure n°14 : Evolution de la liste d'attente et du devenir des candidats en greffe rénale entre 2007 et 2011 (p.58)

Figure n°15 : Répartition des causes d'insuffisance rénale chronique terminale en 2011 (p.60)

Figure n°16 : Représentation de la réponse allo-immune (p.61)

Figure n°17 : Mécanismes d'action des immunosuppresseurs (p.65)

Figure n°18 : Métabolisme du mycophénolate mofétil (p.76)

Figure n°19 : Essais de dissolution du MMF 250mg et du MMF 500mg (p.82)

Figure n°20 : Courbes individuelles des concentrations plasmatiques en MPA en fonction du temps (p.86-87)

Figure n°21 : Méthodologie de l'étude de Videla et al. (p.89)

Figure n°22 : Méthodologie de l'étude de Sunder-Plassmann et al. (p.90)

Figure n°23 : Place des génériques sur le marché pharmaceutique remboursable en 2011 (p.111)

Introduction

Dans le contexte économique actuel avec un déficit de la sécurité sociale atteignant les 13,3 milliards d'euros en 2012 et qui devrait atteindre les 14,3 milliards d'euros fin 2013, les médicaments génériques présentent un réel intérêt. En 2011, les génériques représentaient 3 médicaments vendus sur 4 au sein du répertoire générique et ont généré une économie de 1,92 milliards d'euros. Les pouvoirs publics incitent à la prescription de génériques par les médecins et à la substitution par les pharmaciens.

Mais les expériences passées nous rappellent que la substitution automatique n'est pas sans risques dans le cas de certains médicaments. L'arrivée sur le marché des génériques du mycophénolate mofétil a soulevé de nombreuses interrogations dans le domaine de la transplantation. La crainte était d'exposer les patients à des effets indésirables accrus ou de mettre en jeu la survie de leur greffon, deux risques à réellement prendre en compte dans la prise en charge clinique et thérapeutique des patients.

Dans ce mémoire, nous tenterons d'évaluer les éléments de controverse autour de l'utilisation des génériques immunosuppresseurs. Dans un premier temps, il sera abordé le développement du générique en France avec l'historique de la réglementation et les spécificités pour l'obtention de son autorisation de mise sur le marché comme les études de bioéquivalence qui seront détaillées dans une seconde partie. Il sera ensuite développé les spécificités de la transplantation rénale avec le traitement médicamenteux en découlant. Le premier immunosuppresseur à être générique en France : le mycophénolate mofétil sera étudié ainsi que les autres génériques immunosuppresseurs comme le tacrolimus et la ciclosporine qui sont déjà disponibles dans d'autres pays. Puis il sera discuté de la controverse autour de certains

génériques comme les médicaments à marge thérapeutique étroite avec le ressenti des patients et le véritable coût de la substitution. Les sociétés savantes concluront ce travail avec leur avis sur l'utilisation des génériques en transplantation.

1. La législation régissant les génériques

1.1. La législation française

1.1.1. La définition d'un générique

La toute première définition des génériques, leur donnant une existence légale, a été introduite par l'ordonnance n°96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise des dépenses de soins (1). Mais la définition actuelle d'un générique est donnée par l'article L.5121-1 du code français de la santé publique (CSP): « *une spécialité générique d'une spécialité de référence, est celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées* ». Le générique est un médicament identique au princeps mais commercialisé sous sa dénomination commune internationale (DCI), il doit avoir les mêmes indications, la même posologie, les mêmes contre-indications et les mêmes effets indésirables que le médicament de référence (2).

Les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. Il en est de même pour les différents sels, esters, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sauf si ces formes présentent des différences au regard de la sécurité et/ou de l'efficacité. Dans ce cas, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit fournir des informations complémentaires pour prouver la sécurité et l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée. Le regroupement du médicament de référence dit « princeps » et de ses génériques forme « le groupe générique » (2).

1.1.2. Le développement d'un médicament princeps

Le développement d'un nouveau médicament est un processus pouvant aller de dix à quinze ans. Le développement se compose de deux parties : la phase d'essais pré-cliniques et la phase de développement clinique. Ces deux phases font suite à la recherche exploratrice, phase durant laquelle des milliers de molécules sont testées et seule une centaine poursuivront le développement (figure n°1) (3).

1.1.2.1. La phase d'essais pré-cliniques

La phase d'essais pré-cliniques est une phase d'étude de différentes molécules sélectionnées faisant suite aux tests de pharmacologie expérimentale sur des cultures cellulaires et tissulaires. Les molécules sélectionnées sont testées chez l'animal afin d'évaluer leur toxicité (toxicité aiguë, chronique, tératogène, mutagène, cancérigène, pouvoir d'irritation locale) et le profil pharmacocinétique de la molécule (absorption, distribution, métabolisation et excrétion) (3).

1.1.2.2. La phase d'essais cliniques

Le développement clinique est mené chez l'homme. Il reprend une dizaine de « candidats médicaments » ayant montré les meilleurs résultats durant la phase pré-clinique. Le développement clinique se divise en quatre phases :

- phase 1 : essais sur des volontaires sains, évaluation de la sécurité, tolérance, pharmacocinétique, pharmacodynamie et de la relation dose-réponse.
- phase 2 : essais sur un petit groupe de malades, évaluation de l'efficacité et recherche de la dose optimale.

- phase 3 : essais thérapeutiques sur des centaines ou des milliers de malades, évaluation de l'efficacité réelle et de la tolérance. Le nouveau médicament est comparé au médicament de référence. A l'issue de cette phase la molécule peut obtenir l'AMM.
- phase 4 : essais effectués en post-AMM, durant la phase de commercialisation pour surveiller l'utilisation et confirmer l'utilité du médicament. Ces essais sont couplés à la pharmacovigilance qui est une étape obligatoire pour tout médicament après sa commercialisation. Elle permet l'enregistrement et l'évaluation des effets indésirables (3).

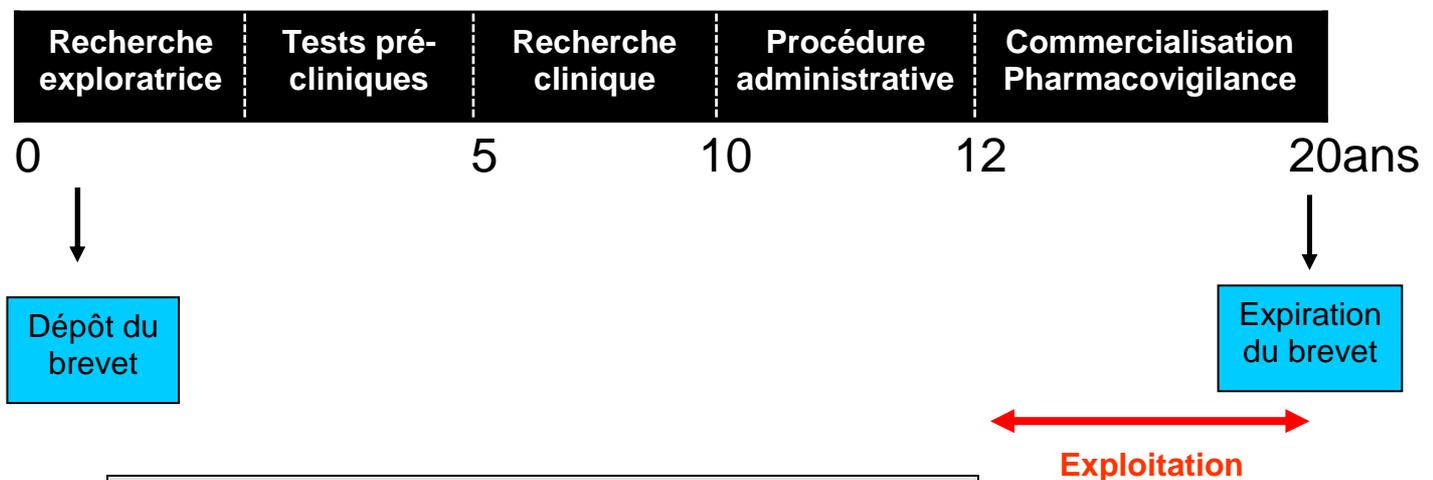


Figure n°1 : Différentes étapes de la vie d'un médicament princeps (3)

1.1.2.3. La protection du princeps

La protection d'un médicament princeps s'articule sur deux points : la protection intellectuelle et la protection administrative :

- La propriété intellectuelle est protégée par le dépôt de brevet et elle a une durée de vie limitée à vingt ans. L'obtention de l'AMM arrive entre huit à dix ans après le dépôt du brevet laissant une dizaine d'années de protection et d'exclusivité à la spécialité de référence. Différents brevets peuvent être déposés par le laboratoire : pour la molécule et / ou son procédé de synthèse, sa formulation, sa forme galénique et son indication thérapeutique. Un certificat complémentaire de protection (CCP) permet de rallonger de

cinq ans la protection commerciale pour une durée totale de quinze ans après l'obtention de l'AMM. Ce certificat doit être demandé dans les six mois suivant l'obtention de l'AMM. Dans ce cas, la période d'exclusivité du médicament s'étendra du dépôt de brevet jusqu'à l'expiration du CCP (Figure n°2) (4). Le brevet peut être rallongé de six mois lorsque le laboratoire réalise des études pédiatriques (5).

- o La protection administrative est la protection des données du dossier d'AMM. Les études menées et les résultats sont protégés durant une période de 8 ans. Si le laboratoire, grâce à de nouvelles études, obtient une extension d'AMM pour une nouvelle indication thérapeutique, la protection administrative peut être rallongée d'un an (6).

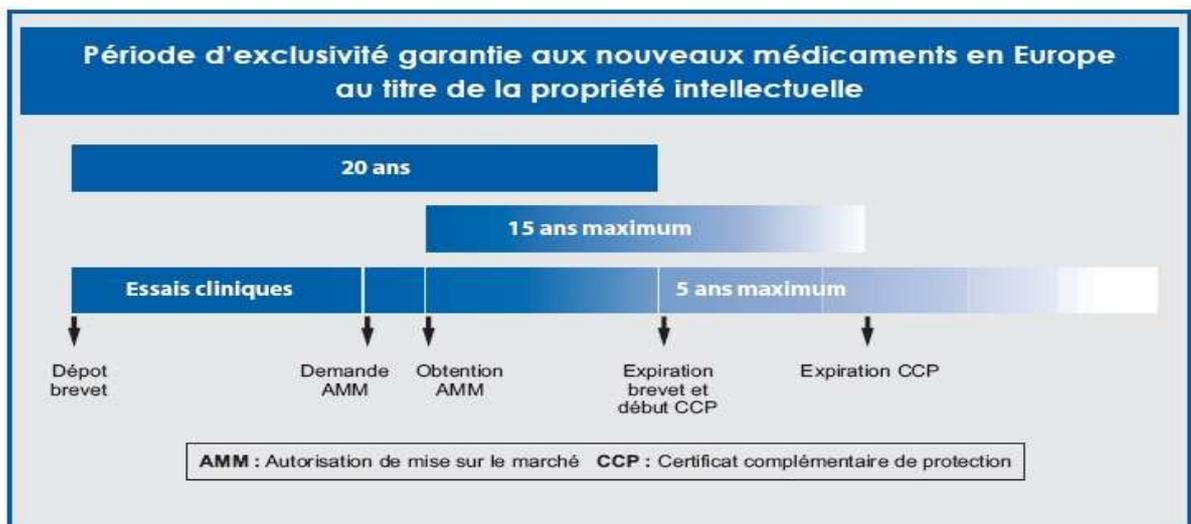


Figure n°2 : Période d'exclusivité garantie aux nouveaux médicaments en Europe au titre de la propriété intellectuelle (6)

1.1.3. Les exigences françaises pour le développement d'un générique

Par définition, un générique doit avoir une bioéquivalence démontrée par rapport au princeps. Selon l'article R5143-9 du CSP, la bioéquivalence est « *l'équivalence des biodisponibilités* » (7). La biodisponibilité est « *la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destiné à devenir disponible au niveau des sites d'action* » (7). Seules les

données chimiques, pharmaceutiques, biologiques et les études de bioéquivalence sont nécessaires pour le dépôt d'une demande d'AMM d'un générique (8) (Tableau I).

	Princeps	Générique
Données administratives (dont les autorisations d'ouverture des sites de fabrication et les certificats BPF)	✓	✓
Résumé des caractéristiques du produit, notice, étiquetage	✓	✓
Expertises	✓	✓
Composition de la spécialité, description du processus de fabrication	✓	✓
Contrôle des matières premières, contrôle du produit fini	✓	✓
Essais de stabilité	✓	✓
Profil de dissolution (comparer le produit générique au produit de référence)		✓
Documentation pré-clinique, documentation clinique	✓	
Résultats des études de bioéquivalence		✓

Tableau I : Données d'enregistrement exigées pour un princeps et pour un générique (9)

Le générique, étant dispensé des essais pré-cliniques et cliniques, ses frais de développement sont inférieurs aux frais de développement d'un médicament princeps. Ils répondent à une AMM dite « abrégée ». Il en découle un prix inférieur du générique par rapport au princeps.

Les études de biodisponibilité peuvent être exonérées par le directeur général de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) si (7):

- Le dossier du générique est une duplication de l'AMM de la spécialité référence, c'est-à-dire que la composition, les procédés de fabrication et l'origine du principe actif sont identiques à la spécialité de référence.
- La biodisponibilité du générique, compte tenu de sa forme pharmaceutique et de son mode d'administration, n'est pas susceptible d'être modifiée par rapport à la spécialité de référence.

Pour la commercialisation d'une spécialité générique, il est indispensable que les droits de propriété intellectuelle de la spécialité de référence (AMM et CCP) soient arrivés à expiration (10) (figure n°3) et que la spécialité de référence soit commercialisée au moins depuis 8 ans en France ou dans un pays membre de la communauté européenne (11).

Lors de la commercialisation d'un générique, le directeur de l'ANSM informe, dans un délai d'un mois, le détenteur de l'AMM pour la spécialité de référence, de la délivrance d'une AMM pour une spécialité générique. Après un délai de soixante jours suivant cette information, le directeur de l'ANSM inscrit la spécialité générique au répertoire des groupes génériques (12).

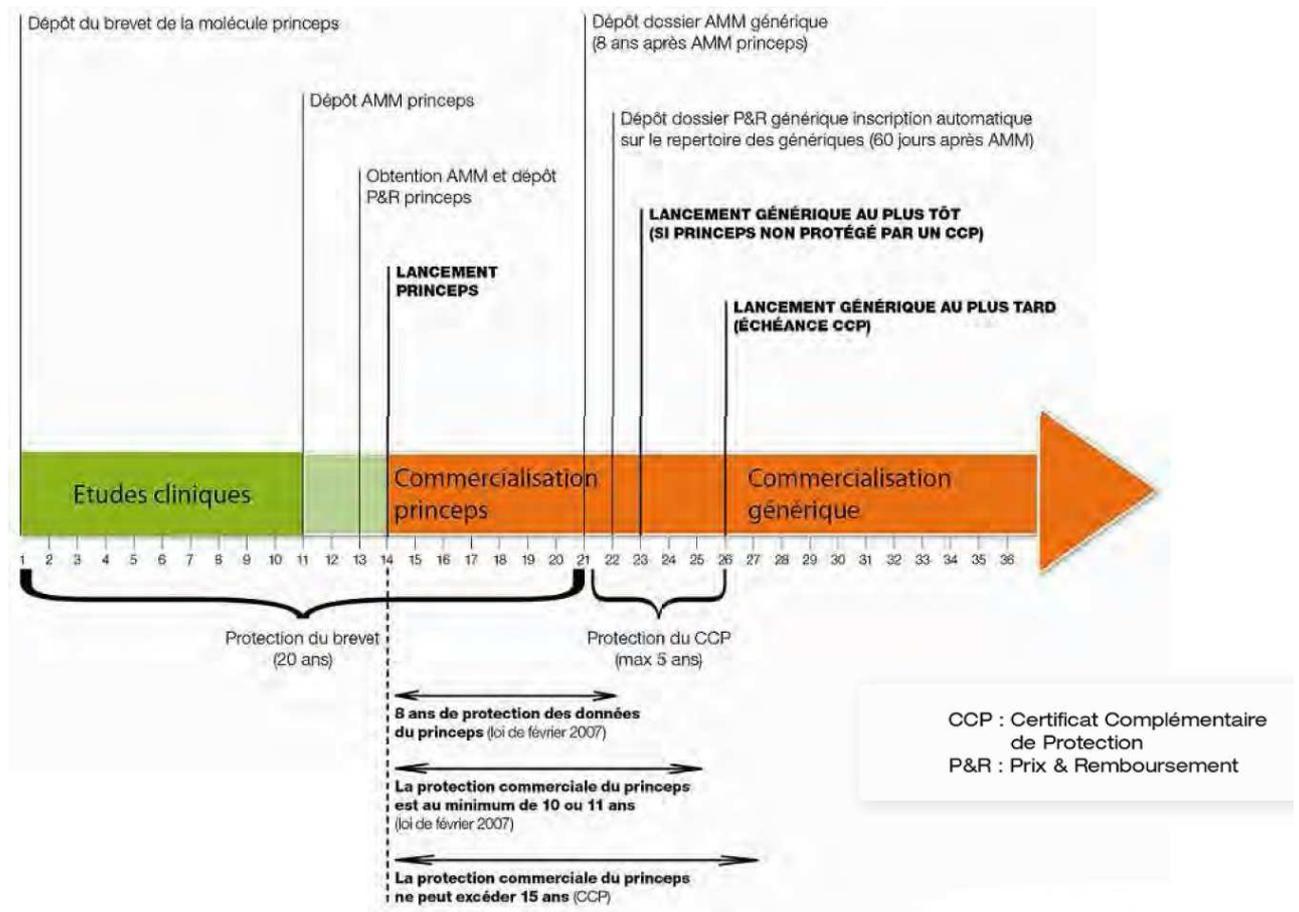


Figure n°3 : Récapitulatif du cycle administratif de vie des médicaments (13)

1.1.4. Les différences tolérées entre générique et princeps

Aucune différence de principe actif et de forme pharmaceutique ne sont tolérée entre un générique et un princeps. Seuls les excipients, la couleur, la taille, la présentation et le nom commercial peuvent différer. Sur ce dernier point, selon l'article L162-17-1 du code de la sécurité sociale (14), un générique doit être nommé par :

- o la dénomination commune assortie d'une marque ou du nom du fabricant ou,
- o une dénomination de fantaisie suivie d'un suffixe spécifique identifiant la nature générique de la spécialité

La composition en excipients peut être différente à condition que cela n'affecte pas la bioéquivalence. Un fois approuvé, le médicament est publié au journal officiel et est inscrit au

répertoire générique. Les excipients à effet notoire inclus dans la formule du générique seront mentionnés au répertoire (15).

1.1.5. Les différents types de générique

Il existe trois types de génériques : la copie-copie aussi appelée l'auto-générique, le similaire et l'assimilable (16).

- La copie-copie ou l'auto-générique est une copie conforme du princeps : il a le même principe actif, le même dosage, la même forme galénique et les mêmes excipients. Il est souvent fabriqué par le laboratoire qui commercialise le médicament princeps.
- Le similaire : il a le même principe actif, le même dosage et la même forme galénique. Par contre les excipients peuvent varier. Des études de bioéquivalence sont réalisées afin de prouver que ces nouveaux excipients ne modifient pas les caractères pharmacocinétiques.
- L'assimilable : il a le même dosage et principe actif mais sous une autre forme chimique (sels, esters, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif). La forme galénique se voit donc être modifiée. Pour ces génériques il est nécessaire de faire des études de bioéquivalence.

1.1.6. Le Droit de substitution

1.1.6.1. La substitution

La Loi du 23 décembre 1998 relative au Financement de la Sécurité Sociale accorde au pharmacien le droit et le devoir de substituer le princeps par le médicament générique inscrit au répertoire des génériques (17) à l'exception des cas suivants :

- Refus du médecin prescripteur par la mention « non-substituable » sur l'ordonnance,

- Refus du patient : dans ce cas là, le tiers-payant pourra être refusé au patient, qui devra avancer les frais et remplir une feuille de soins qu'il transmettra à sa caisse d'assurance maladie pour être remboursé. Il s'agit du dispositif tiers-payant contre générique lancé par la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) (18). Le patient sera remboursé sur la base du tarif forfaitaire de responsabilité (TFR). Le TFR est calculé à partir du prix du générique le moins cher.
- Si le médicament est retiré du dispositif tiers-payant contre générique. Le pharmacien n'est pas tenu de substituer par un générique les médicaments suivants : la L-Thyroxine, les anti-épileptiques, la buprénorphine, le fentanyl et récemment le mycophénolate mofétil (19).

1.1.6.2. Le répertoire générique

Le répertoire des génériques, diffusé sur l'ANSM, regroupe pour chaque groupe générique le médicament princeps (identifié par la lettre « **R** » pour référence) associé à ses génériques (identifiés par la lettre « **G** »). (Tableau II) (20). Lorsque la forme pharmaceutique diffère de celle du princeps, les spécialités génériques sont dites substituables (identifiées par la lettre « **S** »). C'est par exemple le cas de certaines spécialités génériques de l'Inexium® qui sont sous forme gélules et non comprimés comme le princeps. Les excipients à effet notoire y sont notifiés.

Au 02/05/2013, le répertoire des groupes génériques comprenait 1109 références, 8154 génériques et 53 substituables.

Dénomination commune : MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL

Voie orale

Groupe générique : MYCOPHENOLATE MOFETIL 500 mg - CELLCEPT 500 mg, comprimé

	Spécialités pharmaceutiques	Excipients à effet notoire
R	CELLCEPT 500 mg, comprimé pelliculé, ROCHE REGISTRATION LTD, ROCHE - NEUILLY SUR SEINE (exploitant).	
G	MYCOPHENOLATE MOFETIL ACCORD HEALTHCARE 500 mg, comprimé pelliculé, ACCORD HEALTHCARE Limited, ACCORD HEALTHCARE LIMITED - HARROW (exploitant).	
G	MYCOPHENOLATE MOFETIL ACTAVIS 500 mg, comprimé pelliculé, Actavis Group PTC ehf, ACTAVIS FRANCE - LE PLESSIS ROBINSON (exploitant).	
G	MYCOPHENOLATE MOFETIL ALKEM PHARMA 500 mg, comprimé pelliculé, ALKEM PHARMA GMBH, Non désigné (exploitant).	
G	MYCOPHENOLATE MOFETIL ARCHIE SAMUEL 500 mg, comprimé pelliculé, ARCHIE SAMUEL SRO, Non désigné (exploitant).	
G	MYCOPHENOLATE MOFETIL ARROW 500 mg, comprimé pelliculé, ARROW ApS, ARROW GENERIQUES - LYON (exploitant).	
G	MYCOPHENOLATE MOFETIL BIOGARAN 500 mg, comprimé pelliculé, BIOGARAN, BIOGARAN - COLOMBES (exploitant).	
G	MYCOPHENOLATE MOFETIL EG 500 mg, comprimé pelliculé, EG LABO - Laboratoires EuroGenerics, EG LABO - LABORATOIRES EUROGENERICS - BOULOGNE BILLANCOURT (exploitant).	
G	MYCOPHENOLATE MOFETIL MYLAN 500 mg, comprimé pelliculé, MYLAN SAS, MYLAN SAS - SAINT PRIEST (exploitant).	

Tableau II : Groupe générique pour le mycophénolate mofétile 500mg comprimé (20)

1.1.7. Le prix et le remboursement des génériques

1.1.7.1. La fixation du prix des génériques

Le prix d'un générique correspond au prix fabricant hors-taxe, fixé par convention entre le laboratoire et le comité économique des produits de santé (CEPS). Depuis début 2012, le CEPS exige une décote du prix du générique de 60% par rapport au princeps. Il applique ensuite une baisse du prix du princeps de 20% lors de la commercialisation du générique.

Dix huit mois plus tard, le groupe générique passe sous le TFR lorsque le taux de substitution du groupe générique est inférieur à 65%. Si, au contraire, le taux de substitution est

supérieur à 65%, une baisse de prix est appliquée par le CEPS de 12,5% pour le princeps et de 7% pour le générique (13).

1.1.7.2. Le remboursement

Le taux de remboursement d'un médicament dépend de son service médical rendu (SMR), il est fixé par la commission de transparence. Selon l'article R163-3 du code de la sécurité sociale, la présentation d'un dossier de transparence n'est pas nécessaire pour les génériques, ils sont présumés remplir la condition du SMR de leur spécialité de référence (21).

1.2. La législation européenne

Le 22 décembre 1986, le procès verbal de la réunion du conseil des communautés européenne définit le « médicament similaire » comme : « *une spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité originale lorsqu'elle satisfait aux critères de l'identité, de la composition qualitative et quantitative en principes actifs, de l'identité de la forme pharmaceutique et de la bioéquivalence* » (22). Ce n'est qu'à partir de 1998 par l'arrêté n°C-368/96 de cour de justice des communautés européennes du 3 décembre que les médicaments similaires sont dénommés génériques (23).

Par la Directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil (24), la définition du générique évolue pour devenir celle que reprendra le CSP. Cette directive précise aussi la procédure d'AMM à laquelle doivent répondre les génériques. La Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil (25) avait auparavant exempté les génériques des études toxicologiques, pharmacologiques et cliniques.

La définition du générique précise que la bioéquivalence entre le princeps et le générique doit être démontrée par des études appropriées de biodisponibilité qui doivent être réalisées

selon la note et le guide de l'European Medicines Agency (EMA) réalisés deux plus tôt (26) (27).

En 2012, sous la législation européenne sont regroupés cinq des huit principaux marchés mondiaux des génériques en valeur et en volume avec l'Allemagne, la France, l'Italie, le Royaume-Uni et l'Espagne (28). Chaque pays doit suivre ensuite sa propre législation sur les génériques.

1.2.1. Le Royaume-Uni

Le Royaume-Uni est l'un des plus gros marchés mondiaux du générique. Depuis 1997, les médecins disposent d'un budget incluant les prescriptions pharmaceutiques. Cela les encourage à prescrire les médicaments les moins chers. Ils sont d'autre part formés durant leurs études à l'utilisation de la DCI grâce à leur dictionnaire de spécialités : « British national formulary » qui inclut le coût des médicaments. Les pharmaciens sont incités à la substitution la moins chère grâce à une rétribution correspondant à l'écart entre le tarif de remboursement et le prix réel d'achat du générique. Les médicaments princeps sont remboursés au même niveau que les génériques (13).

1.2.2. L'Allemagne

L'Allemagne est également l'un des plus gros marchés mondiaux du générique. En 1989, la réforme Blum a instauré la mise en place de tarif de remboursement selon un système de prix de référence. Le médecin qui prescrit un médicament dont le prix est supérieur au tarif de référence, doit avertir son patient, cette différence de prix étant à la charge exclusive du patient. D'autre part, les médecins sont financièrement incités à prescrire les médicaments les moins chers par la mise en place de budgets limités de prescription au niveau individuel et régional. Si un dépassement est observé, le médecin doit reverser une partie de ses honoraires.

Les pharmaciens disposent du droit de substitution depuis 2002. Si le patient refuse le générique, la différence de prix sera à sa charge (13).

1.2.3. Comparaison des législations européenne

	France	Allemagne	Angleterre
Système de fixation des prix	Oui	Non mais système de tarif de remboursement	Non
Liste officielle des génériques	Oui (ANSM)	Non (classification de médicaments interchangeable)	Non
Système de tarif forfaitaire de remboursement	Oui (TFR)	Oui (par classe thérapeutique et pharmacologique)	Oui (prescription en DCI)
Droit de substitution par le pharmacien	Oui (répertoire générique)	Oui	Non
Système d'incitation pour les médecins	Oui (financière pour les médecins libéraux)	Oui (financière)	Oui (budget)
Système d'incitation pour les pharmaciens	Oui (marge préférentielle)	Non	Non
Système d'incitation pour les patients	Oui (tiers payant contre générique)	Non	Non

Tableau III : Comparaison des différentes législations européennes pour les génériques (13)

1.3. Les législations étrangères

1.3.1. La législation américaine

Aux Etats Unis d'Amérique, la US Food and Drug Administration (FDA) définit les génériques comme des médicaments comparables au médicament de référence dans sa forme, son dosage, sa voie d'administration, sa qualité et ses qualités d'action et d'intensité (29).

Ils représentent le premier marché mondial en termes de volume (2 boîtes sur 3 sont des génériques). La mise sur le marché des génériques est simplifiée depuis l'adoption de la loi Hatch-Waxman ou « drug price competition and patent term restoration act of 1984 » qui définit les règles de concurrence entre princeps et générique. Cette loi a permis la mise en place de : demande d'autorisation de commercialisation allégée appelée ANDA pour « Abbreviated New Drug Application ». Les ANDA sont à déposer à la FDA. Seules les études de bioéquivalence sont nécessaires pour cette demande de commercialisation. Ces dernières peuvent être réalisées avant l'expiration du brevet du princeps, ce qui permet la commercialisation immédiate du générique dès que le princeps n'est plus protégé. Enfin, le laboratoire qui commercialise le premier générique bénéficie d'une exclusivité d'exploitation pendant 6 mois par rapport aux autres laboratoires génériqueurs (6).

Les pharmaciens sont autorisés à substituer depuis 1978 et bénéficient d'une aide financière pour le faire. Les médecins sont encouragés à prescrire en DCI par les assurances privées. La régulation de la prescription, de la substitution et de la participation des patients est uniquement régie par les assureurs privés. Les médicaments génériques sont en moyenne 80% moins chers que leur princeps (6).

1.3.2. La législation japonaise

Au Japon, les génériques sont sous le contrôle de la « Pharmaceuticals and Medical Devices Agency » (PMDA). La PMDA dresse une définition du générique assez semblable à la définition de la FDA : les génériques sont comparables au médicament de référence vis-à-vis de la molécule active, la quantité, la voie d'administration et la dose, la forme galénique, les indications et ses effets thérapeutiques. Les tests demandés aux laboratoires pharmaceutiques par la PMDA pour la commercialisation d'un générique sont des tests bioéquivalence et une évaluation de la dissolution (30).

A la différence des pratiques européennes, le médecin japonais distribue lui-même les médicaments à ses patients malgré l'existence de pharmacie. Leur rémunération à l'acte peut les inciter à prescrire des médicaments plus onéreux (31).

1.3.3. La législation canadienne

Selon Santé Canada : « un médicament générique contient la même quantité d'ingrédients actifs qu'un produit de référence qui a fait l'objet d'un avis de conformité. Le produit générique doit être similaire au produit de référence » (32).

Selon l'article C.08.002.1 du règlement sur les aliments et drogues, il est nécessaire pour chaque générique, de proposer à Santé Canada une présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN) qui compare le produit princeps disponible sur le marché canadien au produit générique (33).

Les pharmaciens canadiens possèdent le droit de substitution. Ils doivent dès que possible substituer le princeps par le générique. En cas de refus du générique par le patient, ce dernier devra payer la différence de prix (34).

1.4. L'harmonisation internationale

Les procédures pour la commercialisation d'un médicament diffèrent d'un pays à l'autre. Devant la mondialisation et l'expansion des marchés du médicament, une harmonisation internationale est nécessaire. Les autorités industrielles de l'Europe, des États-Unis d'Amérique et du Japon ont créé l'International Conference of Harmonisation (ICH) en 1990. Son but est d'harmoniser les trois pharmacopées majeures, de contrôler des médicaments entre ses différents membres et l'enregistrement des médicaments auprès des agences.

Cela doit permettre d'éviter aux laboratoires de réaliser plusieurs travaux et études pour la préparation des dossiers d'enregistrement, de diminuer les coûts de la recherche pharmaceutique et d'accélérer la mise à disposition des médicaments.

En ce qui concerne les médicaments génériques, l'ICH a publié de nombreux documents afin d'harmoniser les pratiques. Elle a ainsi proposé des lignes directrices pour la conduite des études de bioéquivalence et des tests de stabilité des produits pharmaceutiques (35). D'autres recommandations ont été éditées au sujet de la recherche d'impuretés, des bonnes pratiques de production et de la conduite des essais cliniques (36).

2. La notion de bioéquivalence

2.1. Définition

Deux médicaments sont bioéquivalents si la quantité et la vitesse à laquelle le médicament sous sa forme active atteint la circulation générale après l'administration d'une même dose sont assez similaires pour conclure à une efficacité et une sécurité identiques (37). D'après la définition du générique donnée par le CSP : « *la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées* » (2) qui figurent dans le dossier d'enregistrement pour l'obtention de l'AMM.

Selon les consignes de l'EMA (26), les études de bioéquivalence sont obligatoires pour :

- les formes orales à libération immédiate et à action systémique
- les formes orales à libération immédiate à fenêtre thérapeutique étroite,
- les produits dont la pharmacocinétique est compliquée par une faible absorption, une absorption non linéaire, ou une élimination pré systémique importante,
- les substances à propriétés physicochimiques défavorables (instabilité, faible solubilité),
- les formes à libération modifiée à action systémique,
- les produits décrits comme posant des problèmes de biodisponibilité.

2.1.1. Les paramètres pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques suivants permettent de démontrer la bioéquivalence entre un princeps et son générique:

- La surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps appelé *Area Under the Curve* (AUC) mesure le taux d'absorption et d'exposition de la molécule
- La concentration plasmatique maximale (C_{max})

- Le délai pour atteindre la concentration plasmatique maximale ou T_{\max} permet de mesurer la vitesse d'absorption

La bioéquivalence est démontrée grâce à l'utilisation de tests statistiques pour comparer les paramètres pharmacocinétiques du médicament princeps à ceux du générique (37).

2.1.2. Les méthodes statistiques

La méthode statistique validée dans les consignes de l'EMA est la méthode d'analyse des variances (ANOVA pour ANalysis Of VAriance) avec un risque d'erreur à 10% (27). Cette méthode permet de comparer les moyennes entre deux groupes. Pour harmoniser les pratiques, l'EMA et l'ICH ont émis des notes pour la conduite des tests statistiques (38) (35).

2.1.2.1. Intérêts de la méthode ANOVA

La méthode ANOVA permet de conclure en un seul test statistique :

- Si l'ANOVA n'est pas significative, cela veut dire qu'au seuil α (risque d'erreur) choisi il n'y a pas de différences significatives entre les moyennes. Le générique est bioéquivalent au princeps.
- Si l'ANOVA est significative, cela veut dire qu'il y a une moyenne qui diffère de l'autre (39). Le générique n'est pas bioéquivalent au princeps.

2.1.2.2. Rappel statistiques

Pour utiliser le test ANOVA il faut, au préalable, calculer les moyennes des différents paramètres pharmacocinétiques. La moyenne (appelé « m ») est la somme des mesures (appelées « x ») divisée par le nombre de mesures (appelé « n »)

$$m = \frac{\sum x}{n} \quad (40)$$

Une fois les moyennes calculées, on calcule les variances (appelé « s^2 ») des différents paramètres pharmacocinétiques par la formule suivante :

$$s^2 = \frac{\sum (x - m)^2}{n - 1} \quad (40)$$

Pour l'application de la méthode ANOVA, il faut que les données soient distribuées normalement selon une loi normale N . C'est-à-dire que l'ensemble des mesures se distribue normalement autour de la moyenne (39) (figure n°4).. La loi normale est dite centrée quand la valeur de la moyenne « m » est ramené à 1.

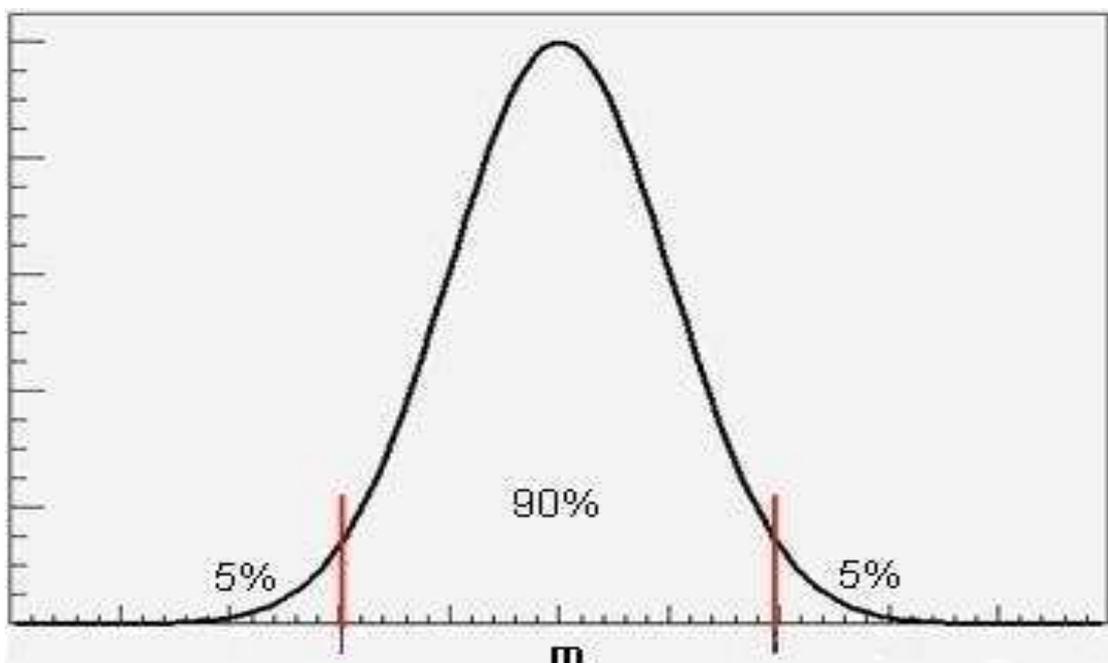


Figure n°4 : Courbe d'une distribution normale centrée sur la moyenne

2.1.2.3. Application à la bioéquivalence

La bioéquivalence est prouvée si les intervalles de confiance des **ratios** (rapport des moyennes = m_1/m_2) des paramètres pharmacocinétiques (AUC et C_{max}) entre le générique et le princeps sont inclus dans une fourchette de 80-125% (27). Les intervalles de confiance à 90% au risque d'erreur $\alpha = 10\%$ (IC 90) se calculent par la formule suivante :

$$IC = \left[m \pm U_{\alpha} \frac{s}{\sqrt{n}} \right]$$

Avec $s = \sqrt{s^2}$ et U_{α} est une valeur que l'on trouve dans des tables statistiques dépendant de n et du risque d'erreur souhaité (40).

Les intervalles de confiance des ratios se calculent par la formule :

$$0,8 < \left[\frac{m_{générique}}{m_{princeps}} \pm U_{\alpha} \frac{s_c}{\sqrt{n}} \right] < 1,25$$

Avec $s_c = \sqrt{s_c^2}$ (s_c^2 est variance commune calculée à partir de la variance du générique et du princeps, elle est toujours supérieure à 1), pour son calcul il faut comparer les 2 variances entre elles selon un test statistique.

Cela ne signifie pas que les paramètres pharmacocinétiques d'un générique peuvent varier de +/- 45% entre 80 et 125% (bornes de l'intervalle de confiance) avec le princeps. En théorie comme il s'agit d'intervalles de confiance de ratio, les paramètres pharmacocinétiques du générique présentent un écart de moins de 5% avec ceux du princeps (37). Une analyse statistique n'est pas nécessaire pour la Tmax (27).

La biodisponibilité est prouvée si et seulement si :

$$0,8 < \left[\frac{AUC_{générique}}{AUC_{princeps}} \pm U_{\alpha} \frac{s_c}{\sqrt{n}} \right] < 1,25 \quad \text{et}$$

$$0,8 < \left[\frac{C_{max}_{générique}}{C_{max}_{princeps}} \pm U_{\alpha} \frac{s_c}{\sqrt{n}} \right] < 1,25$$

2.1.2.4. Représentations graphiques

Les courbes de concentrations plasmatiques en fonction du temps (figure n°5) ne permettent pas de conclure à la bioéquivalence, ainsi que les représentations gaussiennes (figure n°6).

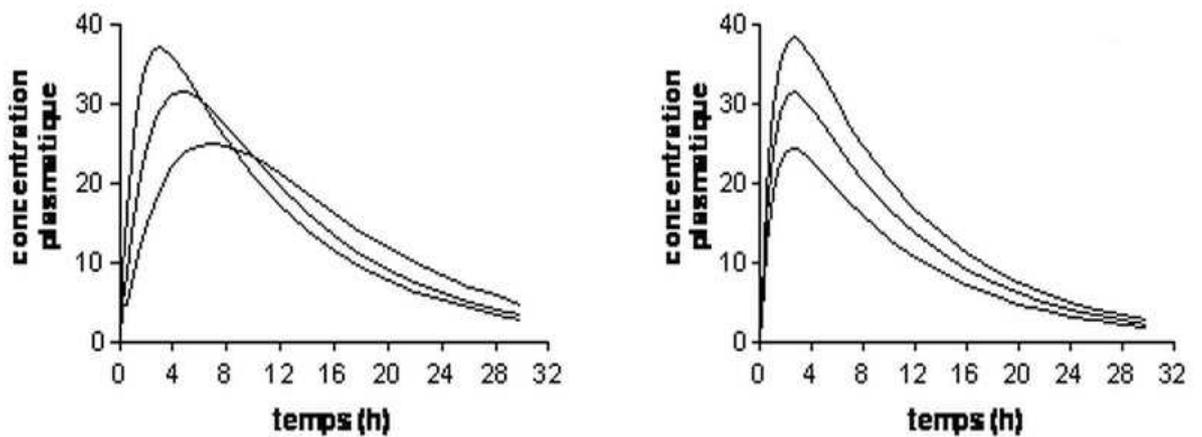


Figure n°5 : exemples de représentations de la concentration plasmatique en fonction du temps (41)

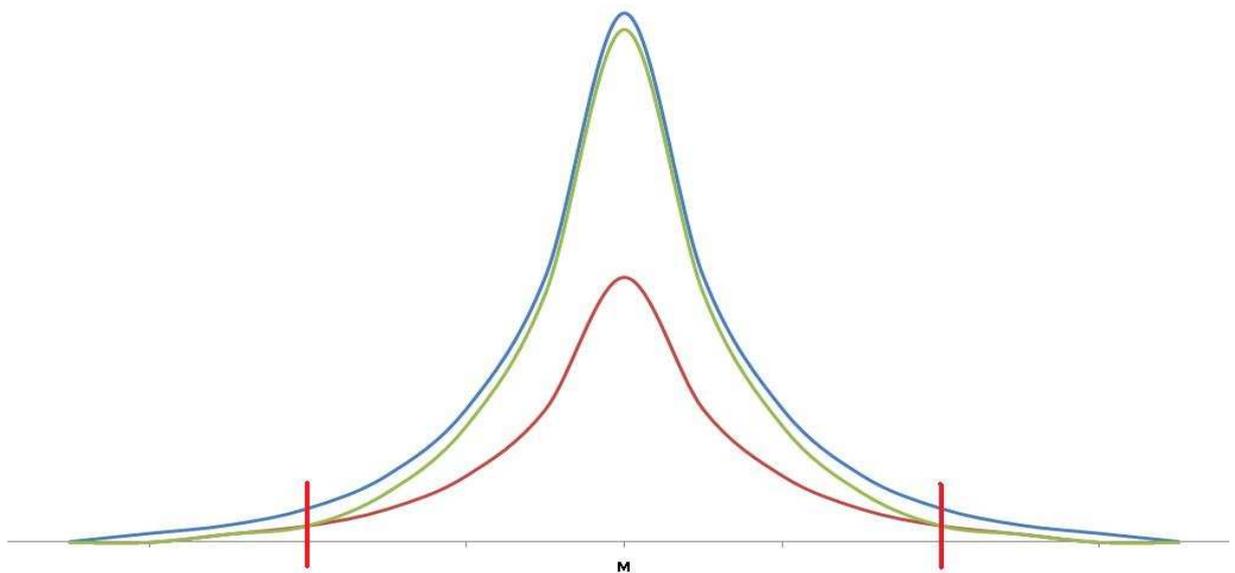


Figure n°6 : exemple de représentations gaussiennes (42)

Il faut une représentation graphique des intervalles de confiance à 90% des ratios des deux paramètres pharmacocinétiques (AUC et C_{max}) avec les bornes 80-125% (figure n°7) pour

conclure à la bioéquivalence : les médicaments A et B sont bioéquivalents. Les autres dépassent les limites des 80-125% (43).

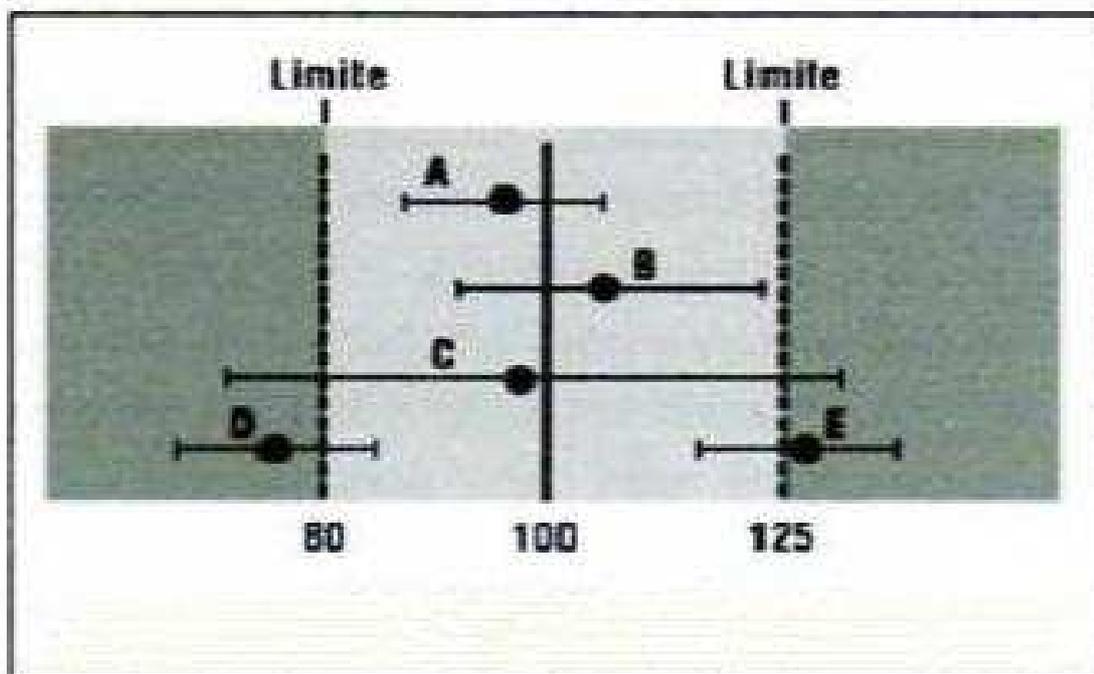


Figure n°7 : exemple de représentations avec les intervalles de confiance des ratios (43)

2.2. Les études de bioéquivalence

Afin de conclure sur la bioéquivalence, des études de comparaison princeps / générique doivent être menées. Ces études sont obligatoires pour l'obtention de l'AMM. Si la législation française précise que les études de comparaison sont nécessaires, elle ne définit pas la façon dont elles doivent être menées. En 2010, l'EMA, a émis des recommandations pour la conduite des études de bioéquivalence (27). Lorsque le princeps présente plusieurs dosages, il faudra un test de bioéquivalence pour chaque dosage.

2.2.1. La méthodologie des études de bioéquivalence

Selon les recommandations de l'EMA, les études de bioéquivalence doivent avoir la méthodologie suivante (27):

- Etudes randomisées comportant 2 séquences en cross-over
- Chaque patient recevra le générique et le princeps dans un ordre déterminé de façon aléatoire.
- Entre les 2 séquences une période de « wash-out » (période permettant à l'organisme d'éliminer complètement un médicament). Cette période est au minimum égale à 5 demi-vies d'élimination du principe actif car au bout de ce temps l'organisme aura éliminé plus de 97% du médicament.
- Le nombre minimum de sujet inclus dans l'étude est de 12.
- Les sujets doivent être des volontaires sains entre 18 et 55 ans, ils doivent être non fumeurs, ne pas avoir d'antécédents d'intoxication alcoolique, ni d'antécédents de consommation de drogue. Ils doivent être comparables dans chaque groupe de traitement au niveau de leur indice de masse corporelle et de leur origine ethnique.
- Les sujets ne doivent prendre aucun autre médicament durant l'étude.
- Durant l'étude, les apports en nourriture et en boisson seront standardisés pour l'ensemble des sujets. Avant la prise, les sujets seront à jeun ou tous auront reçu le même repas.
- L'ensemble des paramètres pharmacocinétiques $AUC_{0 \rightarrow t}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max} , T_{max} , sont mesurés pour chaque patient.
- Les analyses bioanalytiques respectant les bonnes pratiques de laboratoire sont utilisées avec comme méthode statistique de référence l'analyse des variances (ANOVA).
- Le suivi des concentrations sanguines en médicament doit se faire sur 24 à 72H afin de couvrir au minimum 80% de l' $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (il faut avoir 3 demi-vies terminales).

Pour qu'il y ait bioéquivalence, les intervalles de confiance des rapports des moyennes des différents paramètres pharmacocinétiques (AUC et C_{max}) doivent être inclus dans une fourchette de 80-125%. Cette fourchette peut être élargie selon les coefficients de variation interindividuelle des médicaments lorsque ces derniers sont supérieurs à 30% (tableau IV).

Coefficient de variation interindividuelle	Borne basse	Borne haute
30	80,00	125,00
35	77,23	129,48
40	74,62	134,02
45%	72,15	138,59
> 50%	69,84	143,19

Tableau IV : Bornes d'acceptation des intervalles de confiance en fonction du coefficient de variation interindividuelle (27)

2.2.2. Les tests complémentaires

La réalisation de test de dissolution *In vitro* est préconisée par l'EMA en complément des tests de bioéquivalence (27). Ils sont réalisés pour à 3 pH différents : 1,2 ; 4,5 et 6,8.

Les profils de dissolution du générique et du princeps sont comparés statistiquement avec des mesures réalisées toutes les 15 minutes ou toutes les 5 à 10 minutes pour les médicaments à dissolution rapide (médicament ayant une dissolution complète inférieur à 30 minutes).

La mesure de la $T_{1/2}$ ou demi-vie est non obligatoire mais conseillée pour l'obtention de l'AMM.

2.2.3. Le cas particulier des médicaments à marge thérapeutique étroite

Un médicament à marge thérapeutique étroite (MTE) est un médicament pour lequel la dose thérapeutique est proche de la dose toxique (dose toxique moins de 2 fois la dose thérapeutique). Pour ces médicaments, des différences de dose ou de concentration relativement faibles peuvent engendrer soit un échec thérapeutique soit des effets indésirables (44).

Aucune liste officielle de médicaments à marge thérapeutique étroite n'est officiellement publiée. La législation française dresse une liste en incluant les anticoagulants oraux, les anti-arythmiques, les digitaliques, l'insuline et les agonistes adrénergiques (45). L'ANSM précise

cette liste en ajoutant les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus) (46). A cette liste il faut ajouter certains antiépileptiques, hypoglycémiantes, antibiotiques et la levothyroxine (47) (48) (49).

Pour ces médicaments en particulier, l'EMA préconise de limiter la fourchette de bioéquivalence non pas entre 80-125% mais à une fourchette resserrée de 90-111% (27). Avec cette fourchette resserrée, utilisée uniquement en Europe et au Canada (50), les paramètres pharmacocinétiques du générique présentent un écart de moins de 3% avec ceux du princeps.

2.3. Les limites des études de bioéquivalence

Les études de bioéquivalence présentent quelques manques vis-à-vis d'une population particulière et vis-à-vis de situations non envisagées pouvant intervenir et modifier certains paramètres pharmacocinétiques:

- Etudes de bioéquivalence sur des volontaires sains et ne sont pas extrapolables aux populations particulières que sont les personnes âgées, les enfants, les afro-américains. On peut rajouter les différentes situations pathologiques pouvant modifier la pharmacocinétique des médicaments comme l'insuffisance rénale, hépatique, le diabète ou l'obésité. (51)
- Les volontaires ne prennent aucun autre médicament, l'application de ces études de bioéquivalence à la co-médication reste peu évidente car des interactions médicamenteuses peuvent intervenir surtout chez les transplantés rénaux qui sont polymédiqués. (51)
- Les essais sont en dose unique, y'a-t-il un effet de doses répétées ? (51)
- Les résultats d'une étude s'appliquent pour un générique vis-à-vis de son princeps, en revanche, ils ne s'appliquent pas pour un générique vis-à-vis d'un autre générique. C'est pour cette raison que le switch inter-génériques est déconseillé. (51)

- Les C_{\min} ne font pas partie des paramètres pharmacocinétiques mesurés lors des études de bioéquivalence. Cependant pour certains médicaments, tel que le tacrolimus, ce paramètre est la référence pour le monitoring du médicament. Il serait intéressant de comparer cette donnée entre le générique et le princeps. (51)
- Les essais de bioéquivalence sont menés sur un unique lot choisi par le producteur qui peut être différent du lot commercialisé car ils sont menés à un instant « t » avec une évolution industrielle possible. (51)

Des chercheurs parisiens ont analysé 215 études de bioéquivalence publiées entre début 2005 et fin 2008 (avant que l'EMA publie ses guidelines) (52).

Sur les 215 études présélectionnées, seules 134 études sont retenues par les auteurs. En effet dans les données présentées, 81 sont éliminées car 26 études comparent 2 princeps entre eux, 23 ne sont pas des études de bioéquivalence, 8 ne proposent que l'abstract, 8 sont des discussions sur les génériques, 6 comparent deux dosages différents, 4 sont sur des molécules non approuvées par la FDA ou l'EMA, 3 sont des études *In vitro*.

Encore 55 études sont écartées (41%) car il est impossible de savoir si le générique est comparé à un princeps ou à un autre générique.

Au total, sur les 79 études sélectionnées, 63 portent sur des médicaments à marge thérapeutique large et 16 sur des médicaments à marge thérapeutique étroite. Les auteurs décrivent les différentes caractéristiques ci-dessous :

- 73 sont des études à dose unique et 6 sont à dose multiple ;
- 62 sont publiées dans des journaux de pharmacologie;
- 78 études sont randomisées mais seulement 15% utilisent un processus centralisé qui limite le biais de sélection en assurant une randomisation correcte.

- la bioéquivalence est faite en moyenne sur 24 patients (supérieur aux recommandations de 12 patients l'EMA (27)).
- les méthodes statistiques utilisées sont décrites dans 73 publications et la méthode ANOVA est utilisée pour 67 articles.
- 44 publications citent le pays où elles sont réalisées
- 73 études enrôlent des volontaires sains et 62 précisent l'âge des sujets.
- 65 études concluent à la bioéquivalence du générique mais 33% qui ne répondent pas aux critères de la FDA et 20% qui ne répondent pas à ceux de l'EMA.

Cet article souligne l'importance de la standardisation des études de bioéquivalence faites dans le monde et la nécessité de mise en place de guidelines internationaux, comme par exemple ceux publiés par l'EMA.

Davit et al. (53) ont analysé rétrospectivement 2070 études de bioéquivalence de génériques approuvés par la FDA entre 1996 et 2007. Les études sont faites à dose unique, mesurant la C_{max} et l'AUC, sur 12 à 170 sujets. L'ensemble de ces études montre que les coefficients de variation pour la C_{max} et pour l'AUC sont respectivement $1,00 \pm 0,06$ et $1,00 \pm 0,04$. Les différences moyennes des C_{max} et des AUC sont respectivement 4,35% et 3,56%. Selon les auteurs, l'ensemble de ces études de bioéquivalence respectent les critères imposés par la FDA.

2.4. L'exemption d'études de bioéquivalence

L'exonération des études de bioéquivalence est étroitement liée à la forme pharmaceutique (ou forme galénique) du médicament.

2.4.1. Les formes pharmaceutiques exonérées d'étude

Il existe plusieurs cas pour lesquels les études de bioéquivalence ne sont pas réglementairement nécessaires. Ils sont donnés par le guide de l'EMA (26) et par l'article R-5121-29 du CSP (54):

- Les produits qui diffèrent du produit original uniquement par le dosage fabriqués par un même producteur sur la même chaîne de production et dont la pharmacocinétique, la composition qualitative, le ratio principe actif/excipient sont similaires,
- Les produits dont au moins un des dosages a subi une étude de biodisponibilité ou de bioéquivalence, et dont les résultats des études de dissolution dans les mêmes conditions sont similaires. Il s'agit là de la copie-copie ou auto-générique.
- Les produits destinés à être administrés par la voie parentérale et contenant le même principe actif à la même concentration.
- Les solutions orales contenant le même principe actif et dont les excipients ne risquent pas de modifier le passage gastrique ou l'absorption.
- Les formes non-orales à libération immédiate.
- Les formes transdermiques.
- Les formes gazeuses.
- Les formes à application locale (orale, nasale, inhalation, oculaire, cutanée, rectale, vaginale...) n'ayant aucune action systémique.

Il n'est pas encore statué sur les formes rectales mais elles peuvent répondre aux formes non-orales à libération immédiate.

2.4.2. Le cas des « Biowaivers »

On peut traduire en français le terme de « biowaiver » par « bio-dispensé ». Il s'agit de médicaments dispensés d'études de bioéquivalence car ils appartiennent à des classes particulières du Biopharmaceutics Classification System (BCS) (55) (56). Cette dispensation s'applique aux formes orales à libération immédiate sauf si le médicament est une marge thérapeutique étroite et si le médicament n'a pas d'absorption intestinale (57).

Le BCS est un cadre scientifique pour classer les substances pharmaceutiques actives sur les bases de leur solubilité dans l'eau et de leur perméabilité intestinale. Cette classification combine 2 facteurs physico-chimiques : la solubilité et la perméabilité intestinale et répartit les médicaments en 4 classes (figure n°8) (58):

- Classe I : haute solubilité, haute perméabilité
- Classe II : faible solubilité, haute perméabilité
- Classe III : haute solubilité, faible perméabilité
- Classe IV : faible solubilité, faible perméabilité

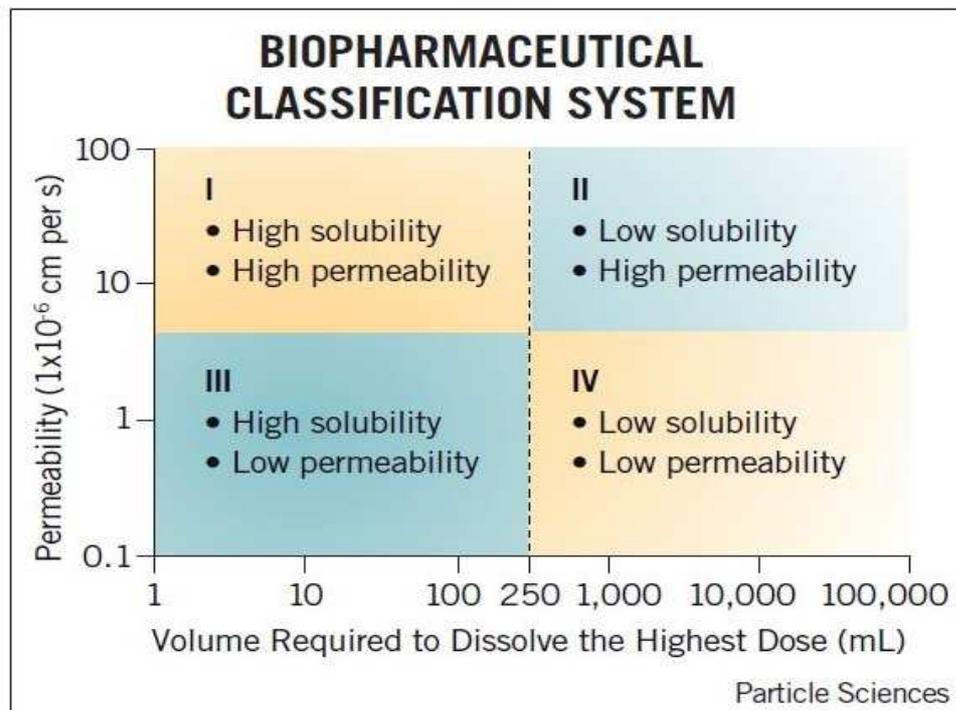


Figure n°8 : Biopharmaceutical Classification System (58)

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) la solubilité et la perméabilité sont considérées comme hautes si (59):

- pour la solubilité : si fraction soluble de la plus forte dose orale dans 250mL à un pH de 1 à 7,5 et à 37°C est complète ;
- pour la perméabilité : si 90% de la dose ou plus du produit administré par voie orale est absorbé à travers l'intestin grêle.

Une dissolution très rapide correspond à une dissolution de 85% ou plus en 15 minutes ou moins dans un milieu standard à pH 1,2 ; 4,5 et 6,8 sous agitation appropriée (59).

Il est à noter que les différentes agences du médicament ont édité l'éligibilité des classes BCS à l'exonération des études de bioéquivalence (figure n°9) (60). La FDA est la plus restrictive car elle n'autorise que la classe I. L'EMA quant à elle autorise la classe I et la classe III sous condition que la dissolution soit très rapide. L'OMS autorise la classe I, la classe II sous réserve qu'il s'agisse d'un acide faible se dissolvant à pH 6.8 et la classe III sous condition que la dissolution soit très rapide.

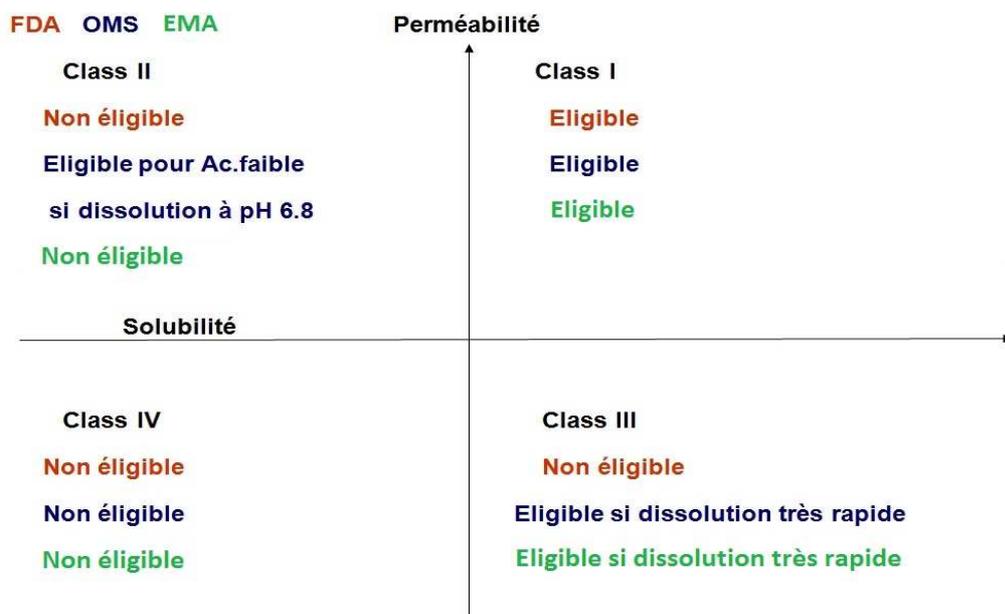


Figure n°9 : Eligibilité des classes BCS selon les différentes agences (27)(60)

Les molécules de la liste des médicaments essentiels de l’OMS ont été classées selon la BCS dans une publication (61). Le TSRL (therapeutic systems research laboratories) basé aux Etats-Unis propose sur son site internet un module permettant de connaître la classe BCS des molécules (62). Les immunosuppresseurs sont ainsi classés :

- Azathioprine : classe IV
- Ciclosporine : classe II
- Mycophénolate mofétil : classe II
- Tacrolimus : classe II/IV

Selon l’EMA et la FDA ces immunosuppresseurs ne sont pas éligibles pour être exemptés d’études de bioéquivalence.

3. La transplantation rénale

3.1. La physiologie du rein

3.1.1. Rappel anatomique

Les deux reins sont localisés dans la partie postérieure de l'abdomen, de chaque côté de la colonne vertébrale. Chaque rein mesure en moyenne 11-12cm de long, 6cm de large et a une épaisseur de 3cm (63). Ils sont reliés à l'aorte par l'artère rénale et à la veine cave inférieure par la veine rénale. Au niveau distal ils sont reliés à la vessie par l'uretère (64) (figure n°10).

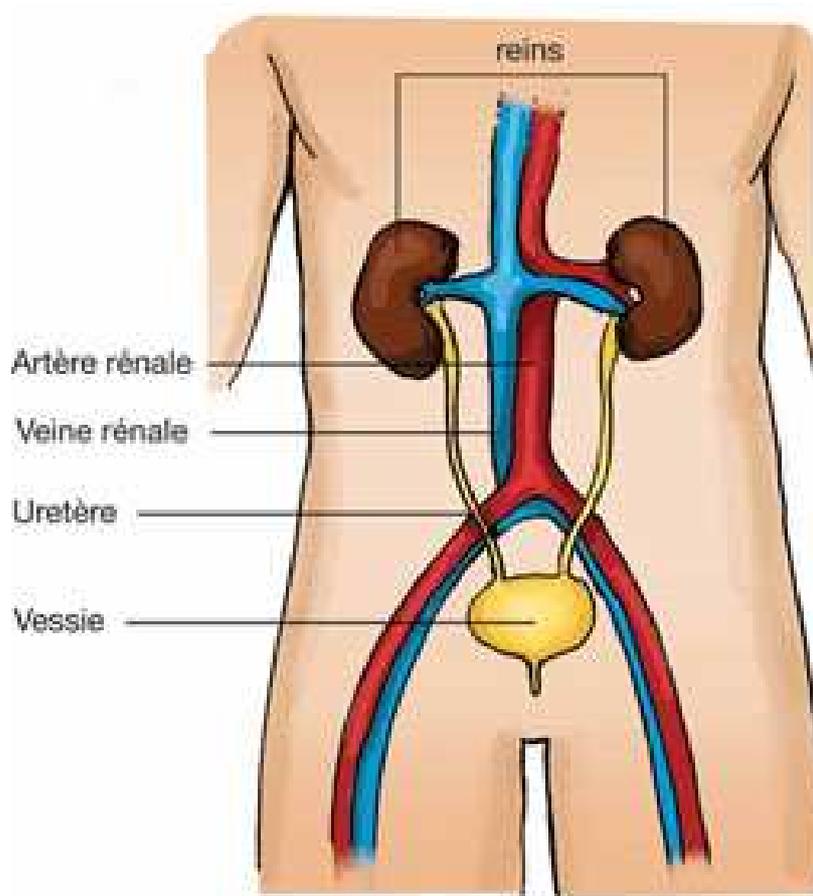


Figure n°10 : Anatomie du rein (65)

Le rein est composé de 2 parties : la zone médullaire centrale et le cortex périphérique (64) (figure n°11).

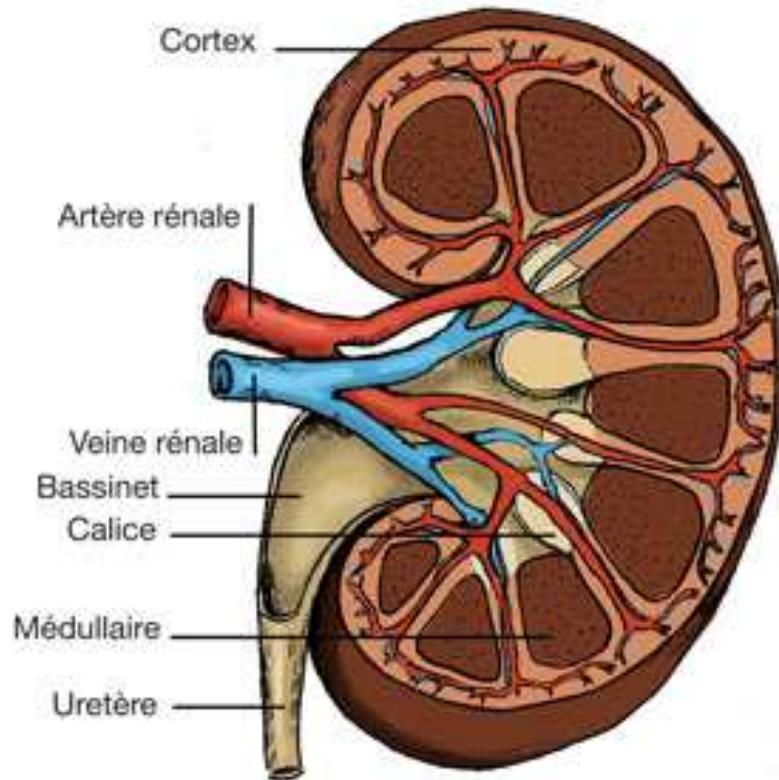


Figure n°11 : Coupe anatomique du rein (65)

- La médullaire est formée par les pyramides de Malpighi, dont les sommets sont dénommés papilles qui communiquent avec les calices.
- Le cortex coiffe la base des pyramides de Malpighi et passe entre ces mêmes pyramides en constituant les colonnes de Bertin.

L'unité fonctionnelle du rein est le néphron. Chaque rein comporte environ un million de néphrons situés dans la zone médullaire et dans le cortex. Chaque néphron est constitué d'un glomérule et d'un tubule (64) (figure n°12).

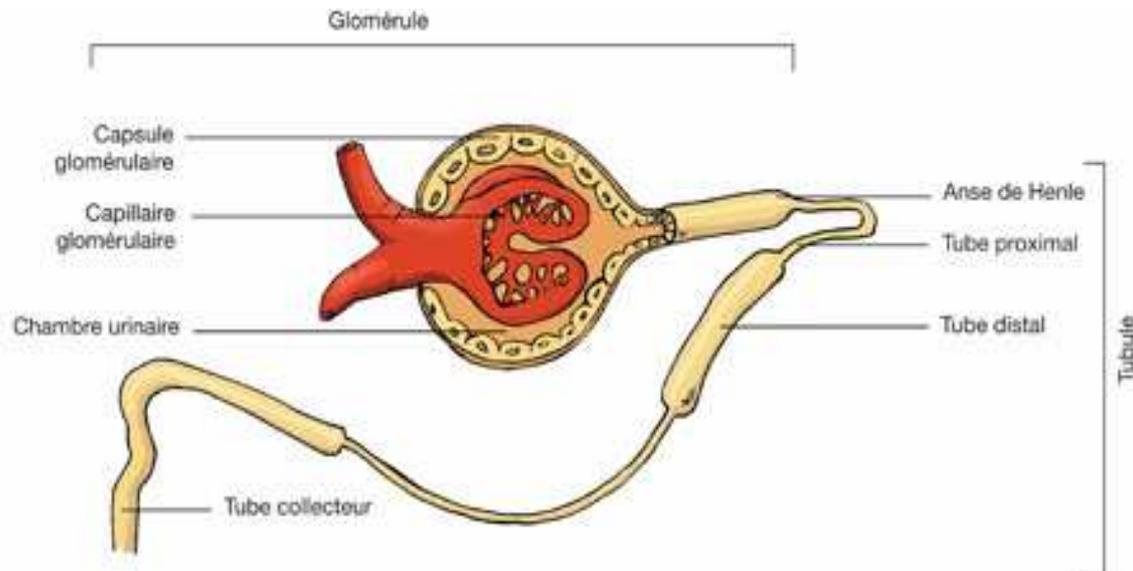


Figure n°12 : Schéma d'un néphron (65)

- Le glomérule est un réseau de petits vaisseaux sanguins entourés d'une structure appelée capsule glomérulaire. Le glomérule assure la fonction de filtration (63).
- Le tubule est composé de plusieurs parties : le tubule proximal (tubule contourné et tubule droit), le tubule intermédiaire (branche fine descendante et branche ascendante grêle de l'anse de Henle) et le tube distal (tube droit large constituant la branche ascendante large de l'anse de Henle et du tube contournée) relié à un canal collecteur (63).

Le cortex rénal contient les glomérules, le tube contourné proximal, le tube contourné distal. La zone médullaire contient le tube droit proximal, le tube intermédiaire et le tube droit distal (63).

3.1.2. Les fonctions des reins

Les reins assurent plusieurs fonctions : ils stabilisent les liquides corporels, ils excrètent les déchets métaboliques et ils secrètent plusieurs hormones (64).

3.1.2.1. La fonction d'épuration et d'excrétion

Chaque jour les reins filtrent 180 litres de sang et forment 1,5 à 2 litres d'urines grâce à leur fonction d'excrétion et d'épuration. La formation d'urine est réalisée en 2 étapes successives. Au niveau du glomérule, l'urine primitive est formée par ultrafiltration d'une grande quantité de liquide plasmatique des capillaires des glomérules vers l'espace urinaire : c'est la filtration glomérulaire

Au niveau tubulaire, des transferts tels que la réabsorption de la lumière tubulaire vers le tissu interstitiel et les capillaires ou la sécrétion des capillaires vers la lumière tubulaire permettent d'ajuster la composition de l'urine primitive sont réalisés pour former l'urine finale.

Cela permet l'élimination des déchets : urée, acide urique, créatinine, ions ammonium. Et cela permet le maintien de l'homéostasie au niveau de l'équilibre hydrominéral et acido-basique plasmatique en régulant les quantités d'eau dans l'organisme, les quantités de sodium, potassium, chlorures (figure n°13), l'osmolarité et le pH par l'excrétion / réabsorption les ions H⁺ et bicarbonates (64).

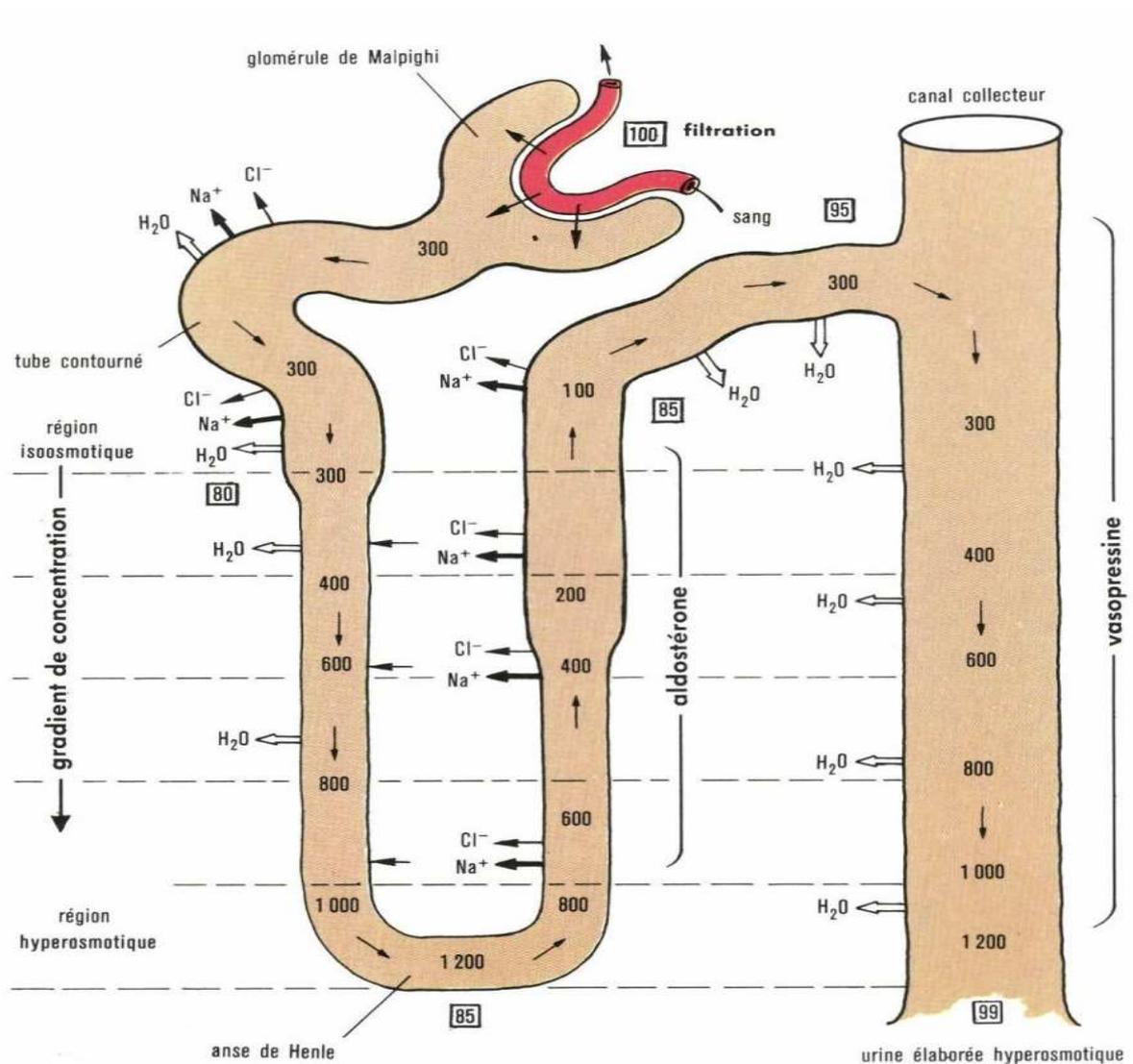


Figure n°13 : Mouvement d'eau et d'ions au niveau du néphron (66)

3.1.2.2. La fonction de régulation de la pression artérielle

La pression artérielle systémique est modulée par 3 mécanismes différents au niveau rénal: par la capacité des reins à ajuster les entrées / sorties de sodium influençant directement la volémie, par le système rénine-angiotensine créant une vasoconstriction artérielle et par la vasopressine modulant la réabsorption d'eau (64).

3.1.2.3. La fonction endocrine

Le rein intervient dans la production et la sécrétion de plusieurs hormones : l'érythropoïétine, la vitamine D, la rénine, la kinine et des prostaglandines.

L'érythropoïétine est synthétisée par les cellules endothéliales du cortex et de la zone médullaire externe. Elle agit sur la différenciation, la prolifération et la maturation des précurseurs des érythrocytes. Sa synthèse est stimulée par une baisse de la pression partielle en oxygène au niveau des cellules sécrétrices (63).

Le précurseur de la vitamine D est activé au niveau rénal par une α -hydroxylation sur le carbone n°1. La vitamine D intervient dans l'absorption intestinale du calcium (64).

La rénine intervient dans l'activation de l'angiotensine II régulant la pression artérielle en créant une vasoconstriction. La rénine est synthétisée par les cellules granulaires de l'artériole afférente (63).

Les kinines sont synthétisées par les cellules tubulaires distales, les prostaglandines sont synthétisées par le cortex et la zone médullaire, la kinine. Elles ont toutes un effet vasodilatateur (63).

3.2. Généralités sur la greffe rénale

La transplantation rénale est une intervention chirurgicale consistant à remplacer un ou deux reins défectueux, sans forcément les enlever, par un rein sain provenant d'un donneur. Le greffon est généralement disposé au niveau de la fosse iliaque et sera relié à l'artère rénale, la veine rénale et l'uretère. L'hospitalisation dure quelques jours et il faut quelques semaines de convalescence. Il s'agit de la seule alternative à la dialyse au long court (67).

En France, l'organisation générale du prélèvement et de transplantation d'organe est sous la responsabilité de l'agence de Biomédecine qui a pour mission la gestion des listes de patients

en attente d'une greffe, la répartition des greffons, la veille sanitaire et l'évaluation des résultats des transplantations (68).

L'inscription des patients sur les listes d'attente doit être validée par l'Etablissement français des greffes. L'attente avant une transplantation peut être longue en raison du nombre limité de greffons : attente médiane de 19,4 mois pour la région Rhône-Alpes (69).

Certains patients sont prioritaires par exemple les patients de moins de 16 ans et les patients hyperimmunisés c'est-à-dire des patients qui ont développé lors de grossesse ou de transfusion des anticorps anti-HLA. Dans les autres cas, les greffons sont répartis selon le degré de compatibilité (au niveau du système HLA et du système ABO) et la concordance d'âge entre le donneur et le receveur (68).

La greffe rénale présente un pourcentage de décès inférieur à 4% lors de la première année. La survie des greffons est de 90% à un an, au bout de 10 ans elle est de 80% si donneur vivant et 60% si donneur décédé (70).

Le donneur peut être un donneur vivant issu du cercle familial ou non-apparenté ou un donneur en état de mort cérébrale (68).

La greffe rénale est la greffe la plus fréquente. En 2011, sur l'ensemble du territoire français, la greffe rénale représente 60% des greffes d'organes devant les greffes de foie 23%, les greffes de cœur 8%, les greffes de poumons 6% et le pancréas 1,5% (68).

L'évolution de la liste d'attente depuis 2007 jusqu'à 2012 montre une augmentation du nombre de malades restant en attente au 1^{er} janvier alors que le nombre de nouveaux inscrits dans l'année reste stable. Le nombre de patients sortant de la liste, décédés dans l'année reste stable. Le nombre de personnes bénéficiant d'une greffe rénale reste sensiblement le même depuis 2007 (Figure n°14).

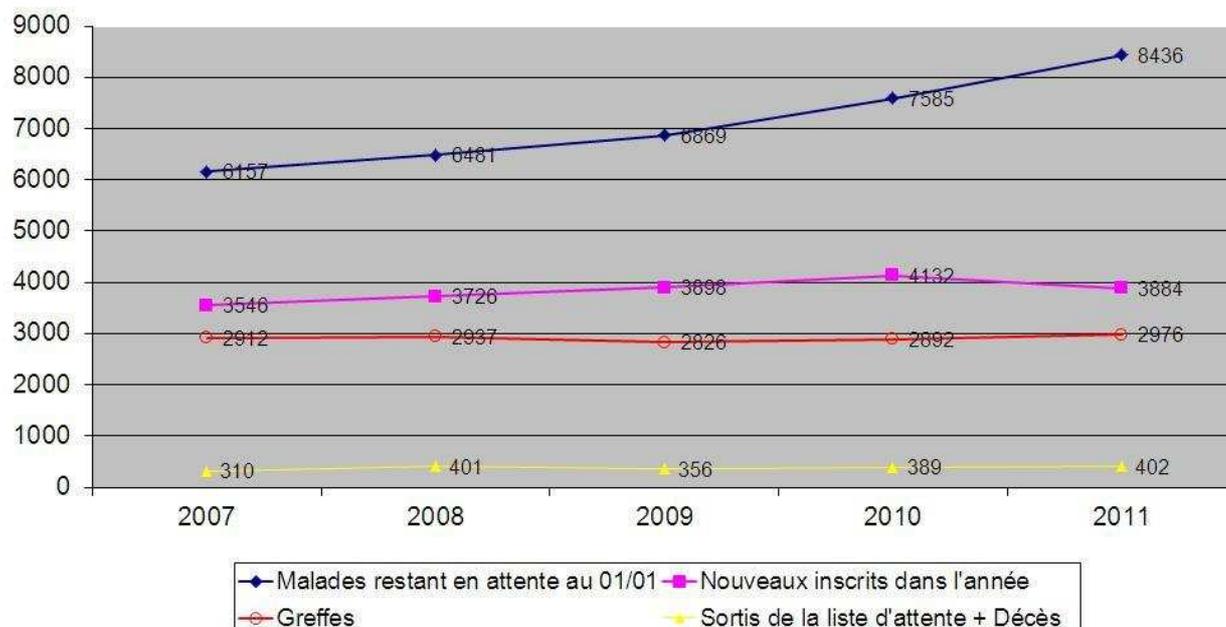


Figure n° 14 : Evolution de la liste d'attente et du devenir des candidats en greffe rénale entre 2007 et 2011 (68)

Au niveau de la région Rhône-Alpes, le nombre de greffes par an est en augmentation depuis 2005 et représente 9-10% de l'activité de la greffe rénale en France (tableau V).

	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Rhône-Alpes	248	246	286	266	272	317
France	2572	2731	2912	2937	2826	2892

Tableau V : Evolution du nombre de greffe rénale en Rhône-Alpes et en France de 2005 à 2010 (68)

3.3. Les indications de la greffe rénale

Toutes les causes d'insuffisance rénale chronique terminale sont éligibles soit à la dialyse chronique (hémodialyse ou dialyse péritonéale) soit à la greffe rénale.

L'insuffisance rénale chronique se caractérise par une atteinte irréversible de la fonction des reins par une altération progressive et permanente des néphrons (64). Le caractère chronique de l'insuffisance rénale se confirme par un examen à 6 mois. Le stade de l'insuffisance rénale est évalué par la mesure de la clairance à la créatinine par la méthode

MDRD ou par la méthode de Cockcroft et Gault, reflet du débit de filtration glomérulaire (DFG) (64) (Tableau VI). On parle d'insuffisance rénale terminale lorsque plus de 80% des néphrons sont détruits.

Stade	DFG	Définition
1	> 90 mL/min	Maladie rénale chronique avec DFG normal
2	60-89 mL/min	Maladie rénale chronique avec DFG légèrement diminué
3	30-59 mL/min	Insuffisance rénale chronique modérée
4	15-29 mL/min	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15 mL/min	Insuffisance rénale chronique terminale

Tableau VI : Classification du stade de l'insuffisance rénale en fonction du DFG (71)

Les causes d'insuffisance rénale chronique terminale sont nombreuses mais les plus importantes sont : les maladies vasculaires rénales (néphropathie ischémique, néphroangiosclérose), la glomérulonéphrite primitive, la glomérulonéphrite secondaire (à un diabète, à une infection ou à une maladie du système comme le lupus érythémateux disséminé), les néphropathies interstitielles (pyélonéphrite chronique, lithiase, toxicité médicamenteuse, uropathie malformative) (64). En 2011, la répartition des causes d'insuffisance rénale chronique terminale est donnée par la figure n°15.

La survie des greffons en post-greffe n'est possible qu'avec un traitement immunosuppresseur limitant les rejets, un suivi médical strict et à des règles hygiéno-diététiques.

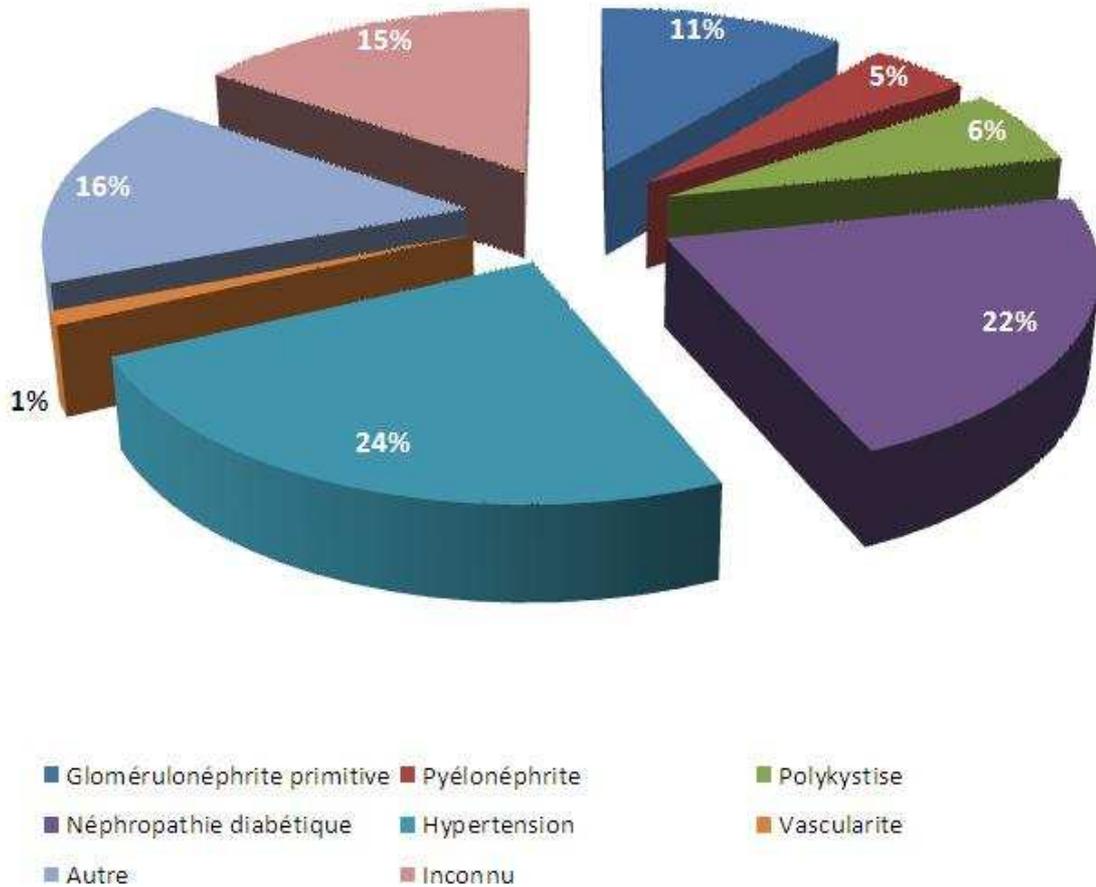


Figure n°15 : Répartition des causes d'insuffisance rénale chronique terminale en 2011 (72)

3.4. Les protocoles d'immunosuppression

Lors d'une greffe, l'introduction d'un organe étranger dans l'organisme va déclencher une réponse immunitaire visant à rejeter cet organe. Cette réponse immunitaire est appelée réponse allo-immune (73).

3.4.1. Rappel sur la réponse allo-immune

La réponse allo-immune conduit à la prolifération de lymphocytes T activés (Figure n°16). Cette activation nécessite 3 signaux (73):

- Signal 1 : reconnaissance d'un antigène porté par une cellule présentatrice de l'antigène par le récepteur T (TCR) du lymphocyte T naïf. Ceci induit par différentes voies de signalisation à l'activation des facteurs nucléaires de transcriptions NFκB, NFAT et AP-1.
- Signal 2 : il correspond à l'engagement des molécules de surface CD40-L et CD28 qui permet le renforcement du signal 1. Il aboutit à la formation d'IL-2 par le lymphocyte.
- Signal 3 : la liaison de l'IL-2 sur son récepteur entraîne la prolifération cellulaire des lymphocytes et à la sécrétion de cytokines.

La sécrétion de cytokines active les lymphocytes T cytotoxiques, les lymphocytes B, les macrophages, les cellules NK (natural killer) et les cellules endothéliales. L'ensemble de ces cellules va induire une destruction des tissus étrangers conduisant au rejet aigu (74)

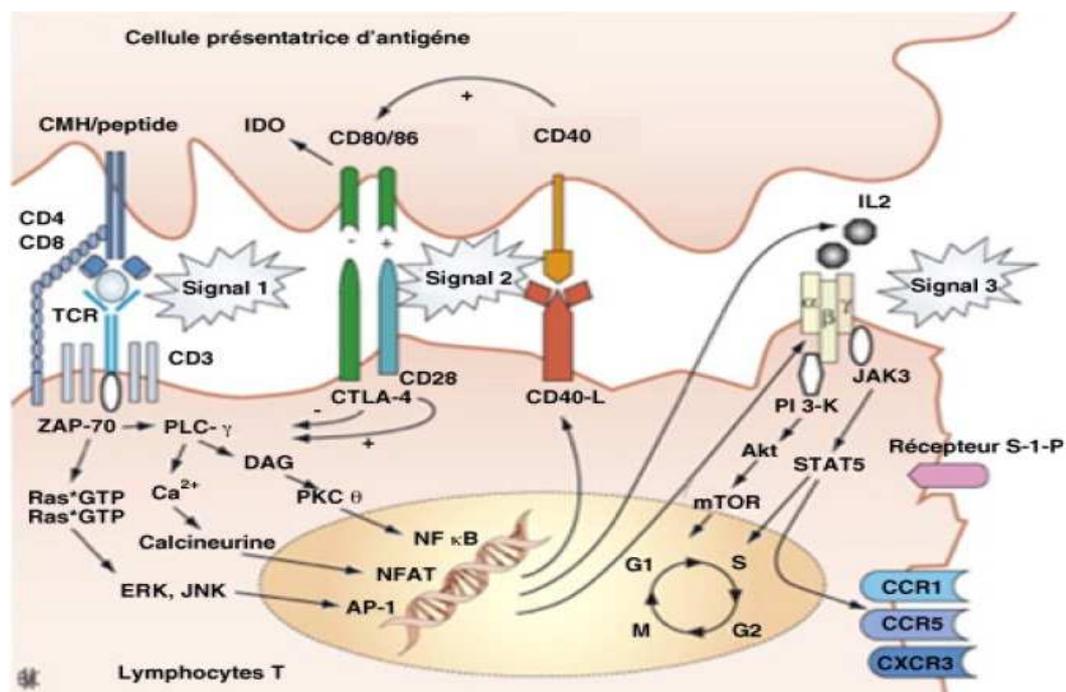


Figure n°16 : Représentation de la réponse allo-immune (73)

3.4.2. Les immunosuppresseurs disponibles

Il existe 5 classes d'immunosuppresseurs : les anticalcineurines, les inhibiteurs de la m-Tor, les antimétabolites, les glucocorticoïdes et les anticorps.

Ils ont pour but d'induire une immunosuppression pour prévenir les rejets de greffe. La gestion de l'immunosuppression consiste à trouver le bon équilibre entre la prévention des rejets et la minimisation des complications infectieuses et des effets indésirables.

3.4.3. Les mécanismes d'action des immunosuppresseurs

3.4.3.1. Les anticalcineurines

Les anticalcineurines qui inhibent la réponse immunitaire à médiation T dépendante sont représentées par 2 molécules : la ciclosporine (Sandimmun®, Neoral®) et le tacrolimus (Prograf®, Advagraf®).

La ciclosporine est un polypeptide produit par un champignon (*Tolypocladium inflatum*). En inhibant la synthèse d'interleukine 2 (IL-2) par les lymphocytes T helper activés et en agissant directement sur les précurseurs des lymphocytes T activés, la ciclosporine empêche la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques. De plus la ciclosporine empêche la sécrétion de diverses cytokines (IL-3, IL-4, IL-5, IFN γ).

Au niveau cellulaire, elle se lie à un récepteur endogène intracellulaire des lymphocytes : la cyclophiline. La formation du complexe ciclosporine-cyclophiline inhibe l'activité de la calcineurine et empêche son activité phosphatase. Ceci bloque la déphosphorylation d'un facteur de transcription (le NF-AT) intervenant dans la synthèse d'IL-2 et la stimulation des lymphocytes T (75) (76).

Le tacrolimus est isolé à partir d'un champignon (*Streptomyces tsukubaensis*). Son activité est proche de celle de la ciclosporine. Le tacrolimus se fixe au niveau du récepteur endogène intracellulaire des lymphocytes : la FKPB-12 (FK binding protein). Cette fixation a les mêmes propriétés que le complexe ciclosporine-cyclophiline (75) (76).

3.4.3.2. Les inhibiteurs de la m-Tor

Les inhibiteurs de la m-Tor sont représentés par le sirolimus aussi appelé rapamycine (Rapamune®) et l'everolimus (Certican®)

Ils agissent tous deux en se fixant sur le récepteur endogène intracellulaire des lymphocytes la FKPB-12. Cette liaison va inhiber une protéine kinase : la m-Tor (mammalian target of rapamycine) intervenant dans la prolifération cellulaire. Ils entraînent le blocage du cycle cellulaire en phase G1 (75) (76).

3.4.3.3. Les antimétabolites

Les antimétabolites sont représentés par l'azathioprine (Imurel®) et le mycophénolate mofétil (Cellcept®, Myfortic® quand il s'agit de l'acide mycophénolique).

L'azathioprine est un dérivé imidazolé de la 6-mercaptopurine qui est l'analogue d'une base purique : l'hypoxanthine. Son action porte sur les lymphocytes T plus que sur les B. L'azathioprine agit par inhibition de la synthèse de novo des purines et par perturbation de l'inter conversion de ces bases, bloquant ainsi la synthèse d'ADN et le passage du cycle cellulaire en phase S. L'azathioprine est métabolisé en acide thioinosinique et en nucléotides dérivés de la 6-thioguanine qui sont intégrés à l'ADN et entraînent des cassures chromosomiques ainsi que des anomalies des acides nucléiques (75) (76).

Le mycophénolate mofétil (MMF) est une pro-drogue rapidement hydrolysée en acide mycophénolique (MPA). Le MPA est un inhibiteur réversible spécifique et non compétitif de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), qui est une enzyme clé de la synthèse de novo des bases puriques. Il possède une action antiproliférative sur les lymphocytes T et B. Le MMF possède aussi une action anti-inflammatoire (75) (76).

3.4.3.4. Les glucocorticoïdes

En stratégie immunosuppressive, ce sont surtout la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone qui sont utilisées.

Leur action est multiple et non complètement élucidée. Ils empêchent la présentation de l'antigène aux lymphocytes et inhibent la production par les macrophages d'IL-1 et d'IL-6. Ils se fixent sur des récepteurs intracellulaires, ce qui va empêcher la translocation nucléaire de NF- κ B étant l'un des facteurs de transcription des cytokines. Ils diminuent aussi l'expression de l'IL-2 et de l'IFN γ

Ils possèdent aussi des effets anti-inflammatoires par inhibition de la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes (75) (76).

3.4.3.5. Les anticorps

Il existe deux types d'anticorps utilisés dans l'immunosuppression rénale : les anticorps anti-lymphocytaires et les anticorps anti-IL-2.

Les anticorps anti-lymphocytaires (Thymoglobuline®, Globuline anti-lymphocytaire®) sont des immunoglobulines anti-lymphocytaires T induisant une lyse des lymphocytes T. L'action se fait par opsonisation des lymphocytes T entraînant leur phagocytose.

L'anticorps anti-CD3 : le muromab-CD3 (Orthoclone OKT3®) est un anticorps anti-lymphocytaire dirigé contre l'antigène CD3 des lymphocytes T. Sa liaison à l'antigène CD3 provoque un recouvrement des lymphocytes devenant inactifs et une déplétion en lymphocyte T. Il s'agit d'un anticorps monoclonal murin (75) (76).

L'anticorps anti-IL2 est le basiliximab (Simulect®). C'est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le récepteur de l'IL-2. Il empêche sa fixation et bloque son action (75) (76).

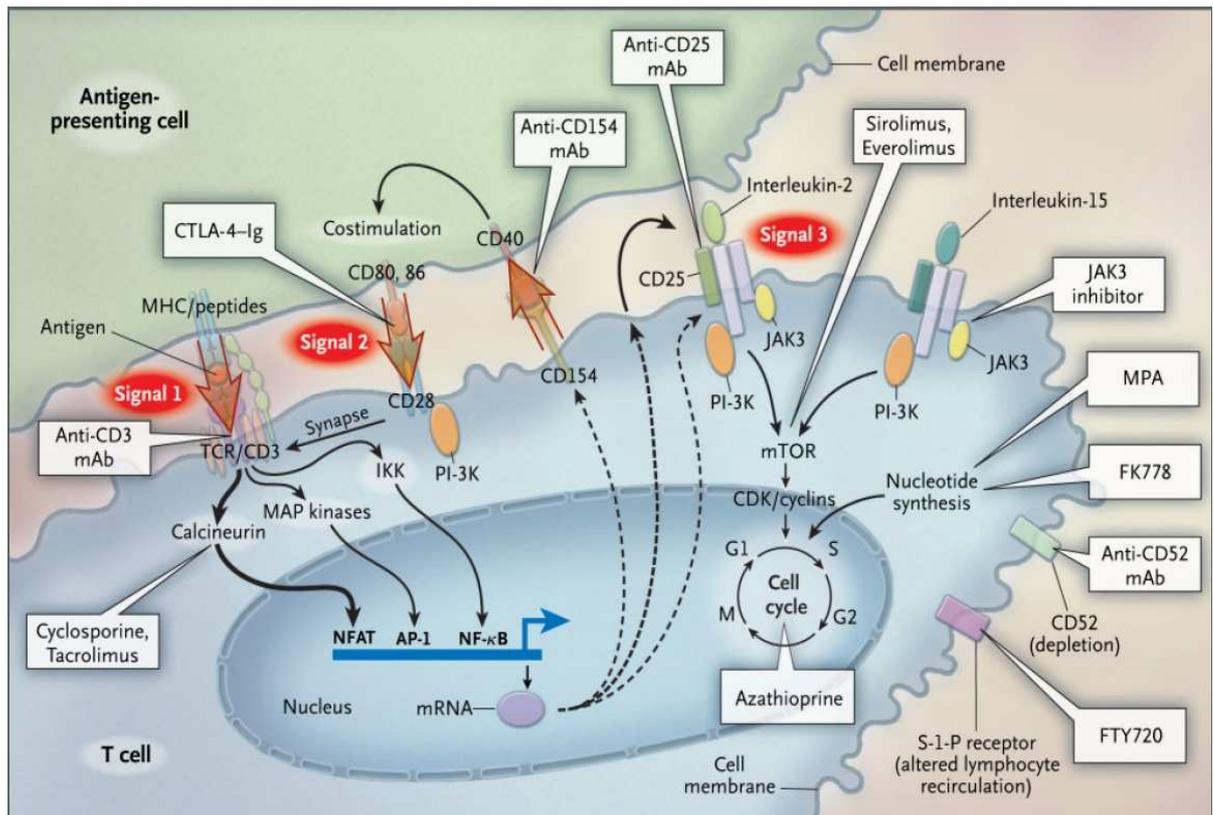


Figure n°17 : Mécanismes d'action des immunosuppresseurs (77)

3.4.4. La stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique comprend plusieurs phases : la phase d'induction, la phase d'entretien et la phase d'entretien à long terme.

Les recommandations les plus récentes retrouvées dans la littérature sont celles émises par le groupe Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) publiées en 2009 (78). Ces recommandations font suite à deux autres guides plus anciens émis par l'American Society Of Transplantation (AST) (79) et par un groupe d'experts européens (European Best Practice Guideline for renal transplantation) (80) (81) (82), publiés en 2000.

3.4.4.1. La phase d'induction (78)

Le groupe KDIGO recommande l'utilisation d'anticorps anti-IL-2 en première intention à l'exception des patients exposés à un risque élevé de rejet où les anticorps anti-lymphocytaires sont indiqués. D'autre part, une association d'immunosuppresseurs doit être initiée avant ou au moment de la greffe. L'association d'une anticalcineurine (de préférence la tacrolimus) avec un antimétabolite (de préférence le mycophénolate mofétil) avec ou sans corticoïde (prednisone) est recommandée.

Dans le cas où le choix se porterait sur l'utilisation d'un inhibiteur de la m-Tor à la place de l'anticalcineurine, l'introduction ne devra être réalisée qu'après la reprise de la fonction rénale et qu'après la cicatrisation.

Les anticorps seront arrêtés au bout de 1 à 3 semaines et laisseront la place au traitement d'entretien à base d'anticalcineurine (ou inhibiteur de la m-Tor) associé à un antimétabolite.

Pour les patients à bas risque immunologique, le groupe KDIGO suggère d'arrêter les corticoïdes durant la première semaine suivant la greffe.

3.4.4.2. La phase d'entretien (78)

Le groupe KDIGO préconise de diminuer les doses d'anticalcineurines 2 à 4 mois après la transplantation si aucun rejet aigu n'est survenu. Il n'est pas conseillé de les arrêter.

Si les corticoïdes n'ont pas été arrêtés lors de la première semaine, il est conseillé de les poursuivre au long terme.

3.4.4.3. Le traitement du rejet aigu (78)

Une biopsie est nécessaire avant tout traitement afin de confirmer le rejet aigu sauf si ce geste retarde substantiellement le traitement.

Le rejet à médiation cellulaire est traité par des injections intraveineuses de methylprednisolone puis d'introduire ou de réintroduire la prednisone dans le traitement d'entretien. Pour les rejets cortico-résistants ou récidivants, un traitement par des anticorps anti-lymphocytaire est administré.

Le rejet à médiation d'anticorps est traité par l'un ou plusieurs traitements suivants : échanges plasmatiques, immunoglobulines intraveineuses, anticorps anti-CD20 ou anticorps anti-lymphocytaires.

Par la suite, le groupe KDIGO préconise d'introduire le mycophénolate mofétil si le patient ne reçoit ni mycophénolate mofétil ni azathioprine. Si le patient reçoit de l'azathioprine, il est conseillé de le remplacer par le mycophénolate mofétil.

3.4.5. Les principaux effets indésirables des immunosuppresseurs

Le tableau VII résume les principaux effets indésirables des immunosuppresseurs avec en gras les plus fréquents (76).

Immunosuppresseur	Effets indésirables
Ciclosporine	Néphrotoxicité, hypertension artérielle , neurotoxicité (tremblements), hyperkaliémie, hyperglycémie, infections, augmentation du risque de cancer, hyperuricémie (goutte), hyperlipidémie, hypercholestérolémie, hypertrichose, hypertrophie gingivale , hépatotoxicité
Tacrolimus	Néphrotoxicité, hypertension artérielle , hyperkaliémie, hyperglycémie , infections, augmentation du risque de cancer, troubles gastro-intestinaux, neurotoxicité (tremblements)
Sirolimus	Infections, augmentation du risque de cancer, thrombocytopénie, anémie, trouble de la coagulation, hypercholestérolémie, hyperlipidémie , pneumonie, troubles gastro-intestinaux , hypokaliémie, tachycardie, arthralgie
Everolimus	Infections, augmentation du risque de cancer, thrombocytopénie, anémie, leucopénie , trouble de la coagulation, hypercholestérolémie, hyperlipidémie , pneumonie, troubles gastro-intestinaux, hypertension artérielle
Azathioprine	Leucopénie, thrombocytopénie, anémie, hépatotoxicité, troubles gastro-intestinaux , pancréatite, augmentation du risque de cancer, infections
Mycophénolate mofétil	Infections , augmentation du risque de cancer, troubles gastro-intestinaux , leucopénie, pancytopénie, neutropénie , acidose, trouble de la kaliémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypophosphatémie, hyperuricémie, anorexie, tremblements, vertiges, tachycardie, augmentation des enzymes hépatiques
Corticoïdes	Troubles métaboliques (rétention hydrosodée, hypokaliémie, hypercatbolisme protéique, ostéoporose, diabète), infections, ulcère, syndrome de Cushing , retard de cicatrisation, excitation, insomnie
Anticorps anti-lymphocytaire	Infections, augmentation du risque de cancer, libération de cytokines (fièvre, frissons, vertiges, nausées, érythème, prurit), allergie , choc anaphylactique, réactions allergiques retardées
Anticorps anti-IL-2	Apparition d'anticorps humains anti-murins, infections, augmentation du risque de cancer, hypersensibilité, troubles gastro-intestinaux

Tableau VII : Principaux effets indésirables des immunosuppresseurs (76)

3.5. Le suivi post-transplantation

3.5.1. Le rythme des consultations

Selon les recommandations de la haute autorité de santé (HAS) (83) (84), le suivi d'un patient est un suivi partagé entre le transplantateur au centre de transplantation, le néphrologue au centre de transplantation ou au centre périphérique proche du domicile du patient et le médecin généraliste. Le rythme de consultation est: toutes les semaines voir tous les 10 jours du 1^{er} au 3^{ème} mois au centre de transplantation ou à la consultation ambulatoire de néphrologie, toutes les 2 semaines du 4^{ème} au 6^{ème} mois suivant la transplantation, tous les mois entre le 7^{ème} mois et le 12^{ème} mois. Les consultations s'espacent de tous les mois à tous les 3 mois avec au minimum une consultation annuelle au centre de transplantation. Le suivi sera plus rapproché lors d'apparition de signes cliniques (fièvre non expliquée, tension ou douleur du greffon, hématurie, oligurie, anurie), de signes biologiques (élévation de la créatinine de plus de 20%, anémie, leucopénie, thrombopénie), de changements de posologie et de modification significative des concentrations sanguines d'immunosuppresseur.

3.5.2. Le suivi du rein greffé

3.5.2.1. Le suivi biologique

Selon les recommandations de l'HAS (84), le suivi biologique comprend la mesure lors de chaque consultation du ionogramme sanguin, de la calcémie et phosphatémie, de la créatinine avec l'estimation du DFG glomérulaire et de la protéinurie des 24H. Le dosage de la vitamine D en post-greffe est recommandé à 3 mois, à 12 mois puis tous les ans. Au minimum une fois par an, il faut mesurer l'uricémie et rechercher des anticorps anti-HLA. Pour ces derniers ils sont à rechercher en cas de rejet et en cas d'évènements immunisants comme la grossesse ou une transfusion.

3.5.2.2. Les actes techniques

Une échographie rénale est à réaliser tous les ans plus fréquemment en cas d'altération de la fonction rénale. Les autres actes tels que l'échographie de l'appareil urinaire, la biopsie rénale et la cystoscopie sont à faire sur décision du centre de transplantation devant des hématuries macroscopiques ou en cas d'altération de la fonction rénale.

3.5.3. Le suivi de l'efficacité et de la tolérance du traitement

immunosuppresseur

3.5.3.1. Le suivi pharmacologique

Le suivi pharmacologique des immunosuppresseurs repose principalement sur le dosage sanguin de la concentration d'immunosuppresseur. Il est à faire à chaque consultation, après chaque changement de posologie ou lors de l'introduction/arrêt d'un médicament susceptible d'interagir avec les immunosuppresseurs et donc de modifier leur concentration sanguine (78).

Selon l'HAS, les concentrations sanguines de la ciclosporine, du tacrolimus, du sirolimus et de l'everolimus sont à mesurer toutes les 2 semaines entre le 4^{ième} et le 6^{ième} mois, tous les mois entre le 7^{ième} et le 12^{ième} mois puis tous les 1 à 4 mois (83).

Immunosuppresseur	Concentrations sanguines	Mesure
Ciclosporine (85)	Phase aiguë : 150-300 ng/mL A long terme : 75 - 150 ng/mL	Mesure de la concentration résiduelle (C ₀)
Ciclosporine (85)	Phase aiguë > 1200 ng/mL A long terme : 600 - 900 ng/mL	Mesure de la concentration à 2H (C ₂)
Tacrolimus (86)	Jusqu'à 3 mois suivant la transplantation : 10-15 ng/mL puis 5-10 ng/mL	Mesure de la concentration résiduelle (C ₀)
Sirolimus (87)	Phase aiguë : 4-12 ng/mL A long terme : 12-20 ng/mL	Mesure de la concentration résiduelle
Everolimus (88)	entre 3-8 ng/mL	Mesure de la concentration résiduelle

Tableau VIII : Cibles thérapeutiques des immunosuppresseurs (78)

Selon les recommandations du groupe KDIGO (78), il faut mesurer les concentrations sanguines d'anticalcineurines : un jour sur deux directement en post-opératoire et jusqu'à obtention de 2 concentrations cibles. Les concentrations d'anticalcineurines doit être mesuré lors d'apparition de signes biologiques de diminution de la fonction rénale.

Le suivi pharmacologique du mycophénolate mofétil est une notion controversée selon le groupe KDIGO (78), c'est pour cela que la mesure de la concentration plasmatique de sa forme active, le MPA, n'est pas obligatoire mais suggérée. Le suivi pharmacologique du mycophénolate mofétil se fait par la mesure de son taux d'exposition (AUC) et non par concentration résiduelle (C₀) qui n'est pas représentative et ne permet pas d'extrapoler l'AUC (89). L'AUC_{0→12h} peut être extrapolé à partir de l'AUC réduit à l'AUC_{0→3h} avec comme prélèvement 0, 1 et 3h après la prise (90).

Plusieurs études se sont intéressées à la corrélation entre la fréquence des rejets aigus ou la survenue d'effets indésirables et l'AUC du MPA :

- Van Gelder et al. ont étudié la relation entre des AUC cibles de MPA (16,1 ; 32,2 et 60,6 $\mu\text{g.h.mL}^{-1}$) et des taux de rejet sur 150 adultes. L'AUC du MPA est corrélé statistiquement ($p < 0,001$) aux taux de rejet et la dose de MMF l'est pour les effets indésirables (91).
- L'étude de Cilia et al. montre l'intérêt du suivi pharmacologique du MPA. Un AUC du MPA effectué sur 12h ou à partir d'un nombre plus restreint de prélèvements (sur 6h ou sur 2h) entre 30 et 60 $\mu\text{g.h.mL}^{-1}$ diminue le nombre de rejets aigus en greffe rénale. Les auteurs concluent à l'utilité du dosage du MPA lors de circonstances cliniques particulières mais son dosage systématique n'est pas justifié (92).
- Le Meur et al. comparent l'apparition de rejets aigus et la survenue d'effets indésirables chez 130 patients randomisés ayant soit une dose fixe de MMF (2g/J) soit une dose de MMF adaptée à l'AUC du MPA (cible $> 30 \text{ mg.h.L}^{-1}$). Ils retrouvent :
 - Aux mois 1, 3 et 6 les patients avec des doses adaptées reçoivent des doses supérieures à 2g/J pour respectivement 82, 51, 52% des patients.
 - Le groupe à dose adaptée a significativement moins d'échec de traitement que le groupe à dose fixe ($p = 0,03$) et moins de rejet aigu ($p = 0,01$).
 - Pour les 2 groupes, il est trouvé que pour des AUC $< 30 \text{ mg.h.L}^{-1}$, entre 30-45 mg.h.L^{-1} et $> 45 \text{ mg.h.L}^{-1}$, le nombre de patients ayant développé un rejet aigu est respectivement de 10, 3 et 0.

Ils concluent que le monitoring par l'AUC du MPA peut réduire les risques d'échec de traitements et de rejets aigus sans augmentation des effets indésirables (93).
- Kuypers et al. reviennent sur un grand nombre d'études sur le MMF. Ils concluent que le taux d'exposition au MPA $< 30 \text{ mg.h.L}^{-1}$ est corrélé au risque de rejet aigu et à un taux $> 45 \text{ mg.h.L}^{-1}$ ce risque est faible. Des effets indésirables sont plus susceptibles de survenir avec un AUC $> 60 \text{ mg.h.L}^{-1}$ (82).

En synthèse, une AUC $< 30 \text{ mg.h.L}^{-1}$ est associée à un risque de rejet alors qu'une AUC $> 60 \text{ mg.h.L}^{-1}$ est associée à un risque d'effets indésirables.

Il en découle que même si le monitoring du MMF n'est pas obligatoire, il en demeure toujours intéressant dans certaines circonstances surtout pour l'adaptation posologique et la prévention du risque de rejet. D'autant plus que David-Neto et al. mesurent les AUC de 35 patients traités par mycophénolate mofétil. 12 d'entre eux ont une AUC en dessous 30 mg.h.L^{-1} et 9 autres sont en dessus de 60 mg.h.L^{-1} , ce qui représente 60% de patients en dehors de la zone thérapeutique (94).

Un monitoring de dosage est proposé par Shaw et al. Ils préconisent un dosage à J1, J7, J15, J30 et J60 puis lors de chaque changement thérapeutique immunosuppresseur et lors d'événements particuliers tels que l'apparition d'un rejet, d'une infection, d'une toxicité hématologique, d'une diarrhée rebelle ou lors de suspicion de mauvaise observance (95).

3.5.3.2. Le suivi biologique

L'HAS recommande la réalisation lors de chaque consultation de suivi de l'hémogramme, des transaminases (ASAT, ALAT) et des γ -GT ainsi que de la glycémie. Tous les 6 mois, un bilan lipidique est nécessaire (84).

3.5.3.3. Les actes techniques

Selon les recommandations de l'HAS (84), le suivi de la tolérance des traitements impose un électrocardiogramme et une échographie cardiaque réalisés dans le cadre du suivi annuel par un cardiologue, et d'une manière moins systématique un examen densitométrique osseux si le traitement immunosuppresseur contient des corticoïdes.

4. L'utilisation des génériques d'immunosuppresseurs

L'utilisation des génériques d'immunosuppresseurs en transplantation rénale est controversée car il s'agit de médicament à marge thérapeutique étroite. Les conséquences pour le patient sont double si les concentrations en immunosuppresseurs génériques ne sont pas dans la zone thérapeutique : soit un sous-dosage avec risque de rejet soit un surdosage avec risque de toxicité et d'infections (96)

Il n'existe aucune liste officielle de médicaments à marge thérapeutique étroite, seules certaines agences ont statué sur les immunosuppresseurs (tableau IX)

Immunosuppresseur	Classification comme MTE	Classification comme non-MTE
Ciclosporine	ANSM (46), Blix & al. (47), NCBOP (49), Texas State Board of Pharmacy (TSBP) (97)	ISMP (48)
Tacrolimus	ANSM (46), NCBOP (49), TSBP (97)	Blix & al. (47), ISMP (48)
Sirolimus	ANSM (46), TSBP (97)	Blix & al. (47), ISMP (48), NCBOP (49)
Mycophénolate mofétil	TSBP (97)	ANSM (46), Blix & al. (47), ISMP (48), NCBOP (49)

Tableau IX : Les différentes agences classant les immunosuppresseurs comme médicaments à marge thérapeutique étroite

En France, seuls les génériques du mycophénolate mofétil sont disponibles. Les génériques du tacrolimus et de la ciclosporine sont eux disponibles dans d'autres pays.

4.1. Le mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil est commercialisé sous le nom de Cellcept® par le laboratoire Roche® depuis février 1996. Il s'agit du premier immunosuppresseur à être génériqué en France. Son générique a été commercialisé en novembre 2010 soit 14 ans après la commercialisation du princeps.

Le mycophénolate mofétil est administré à dose fixe chez tous les patients greffés (la posologie recommandée est de 1g deux fois par jour) (98). Il n'est pas considéré comme un médicament à marge thérapeutique étroite bien :

- Que son efficacité et sa toxicité sont corrélées à son exposition,
- Qu'il existe une grande variabilité intra et interindividuelle,
- Qu'il s'agisse d'un traitement de première intention en immunosuppression de part son mécanisme d'action,
- Que son exposition soit mesurée et adaptée dans de nombreux centres cliniques.

Selon la Société Française de transplantation (SFT), ces arguments sont caractéristiques d'un médicament à marge thérapeutique étroite et le mycophénolate mofétil devrait être classé comme tel selon (99).

4.1.1. La pharmacocinétique du mycophénolate mofétil

Après une administration orale, le mycophénolate est rapidement et en grande partie absorbé. Il est complètement hydrolysé en moins de 30 minutes en acide mycophénolique qui est le métabolite actif. Le MPA est principalement transformé par une glucuronyl transférase en acide mycophénolique glucuronide inactif (figure n°18). Du fait du cycle entérohépatique, on observe 6 à 12h après l'administration, une augmentation des concentrations plasmatiques du MPA. Une faible quantité (< 1%) de MPA est excrétée dans les urines. Il est préférentiellement éliminé sous forme de MPAG à raison de 93% dans les urines et de 6% dans les fèces (100).

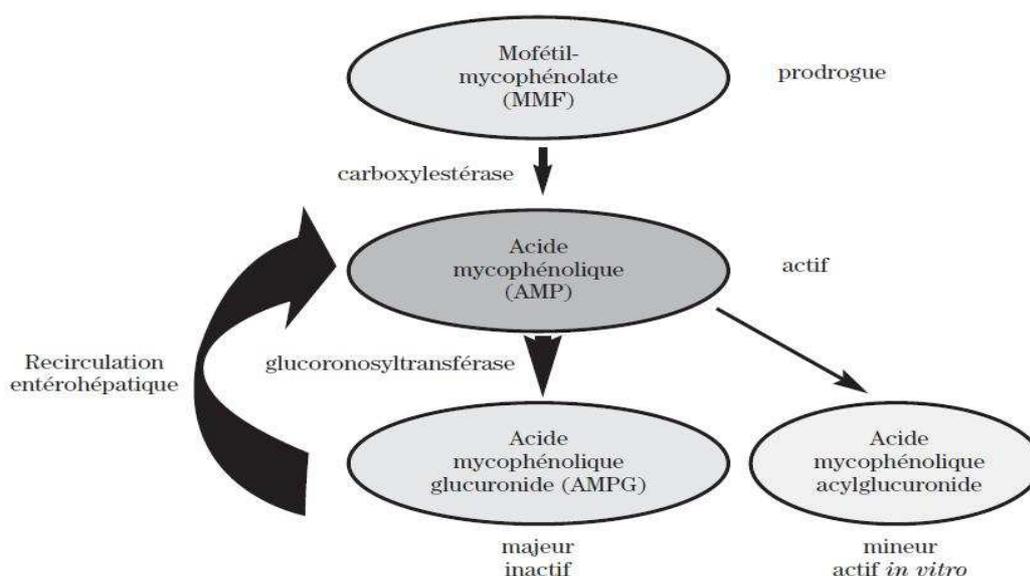


Figure n°18 : Métabolisme du mycophénolate mofétil (101)

La biodisponibilité de la forme orale par rapport au traitement intraveineux est de 94%. Le MPA se lie à 97% à l'albumine plasmatique. L'alimentation ne modifie pas l'absorption mais la Cmax est diminuée de 40% en cas de présence d'aliments. La demi-vie du mycophénolate mofétil est voisine de 16 heures.

Lors du premier mois en post-greffe, les valeurs moyennes de l'AUC et de la Cmax du MPA sont respectivement de 30% et 40% inférieures aux valeurs observées 3 à 6 mois après la greffe (98) (100).

4.1.2. Les génériques disponibles en France

En 2013, 33 génériques du mycophénolate mofétil possèdent une autorisation de commercialisation mais seuls 20 d'entre eux sont commercialisés. 11 laboratoires produisent ces génériques dont 2 réalisent uniquement la forme comprimé 500mg.

Laboratoire	Gélules 250mg	Comprimé 500mg
Accord®	✓	✓
Actavis®	✓	✓
Arrow®	✓	✓
Biogaran®	✓	✓
EuroGenerics® (EG labo)	✓	✓
Mylan®	✓	✓
Ranbaxy®		✓
Sandoz®		✓
Teva® / Ratiopharm®	✓	✓
Zentiva® (ex-Winthrop®)	✓	✓
Zydus®	✓	✓

Tableau X : Classification des génériques du mycophénolate mofétil commercialisés en France selon leur laboratoire fabricant (20) (102)

4.1.3. Les études menées sur les génériques Français

En France, les études réalisées sur les génériques sont exclusivement des études de bioéquivalence. Elles sont menées par les laboratoires fabricant et sont réservées à l'usage de l'ANSM. Sur les 20 génériques disponibles, 2 études ont été mises à disposition par un laboratoire et 11 autres études ont été publiées sur les sites des différentes agences européennes du médicament.

4.1.3.1. La méthodologie des études

Le tableau XI analyse les différentes études retrouvées selon les exigences de l'EMA pour la conduite d'essais de bioéquivalence (27).

	Randomisée, 2 séquences en cross-over, Cellcept® vs générique	Période de washout	Nombre de patients	Contrôle apport eau et nourriture	Mesure AUC, C _{max} , T _{max}	Mesure T _{1/2}	Respect ANOVA
Accord 250mg	Oui	11J	n = 54	Oui	Oui	NR	NR
Accord 500mg	Oui	17J	NR	Oui	Oui	Oui	Oui
	Oui	9J	n = 39	Oui	Oui	Oui	Oui
Actavis 250mg	Oui	8J	n = 54	Oui	Oui	Oui	NR
Actavis 500mg	Oui	7J	n = 45	Oui	Oui	NR	NR
	Oui	7J	n = 39	Oui	Oui	NR	NR
Arrow 250mg	Oui	7J	NR	NR	AUC + C _{max}	NR	NR
EG 250mg	Oui	14J	n = 38	Oui	Oui	Oui	Oui
EG 500mg	Oui	10J	n = 40	Oui	Oui	Oui	Oui
Mylan 500mg	Oui	7J	n = 33	Oui	Oui	Oui	NR
Sandoz 500mg	Oui	14J	n = 56	Oui	Oui	Oui	Oui
Teva 250mg	Oui	7J	n = 78	Oui	Oui	Oui	Oui
	Oui	7J	n = 38	Oui	Oui	Oui	Oui
Teva 500mg	Oui	7J	n = 77	Oui	Oui	Oui	Oui
	Oui	7J	n = 70	Oui	Oui	Oui	Oui
	Oui	7J	n = 120	Oui	Oui	Oui	Oui
Zentiva 250mg	Oui	11J	n = 52	Oui	Oui	Oui	Oui
Zentiva 500mg	Oui	17J	n = 48	Oui	Oui	Oui	Oui

NR : Non renseigné

Tableau XI : Caractéristiques des études de bioéquivalence selon les critères de l'EMA

La demi-vie du mycophénolate mofétil est d'environ 16h. Le temps pour que l'organisme l'élimine à 97% est de 5 demi-vies (80h ou 3,5 jours) et à 99% de 7 demi-vie (112h ou 4,5 jours) (103). Au minimum dans les études de bioéquivalence en cross-over, la période de wash-out est de 7 jours soit plus de 10 demi-vies, on considère donc que l'élimination du premier médicament est complète lors de la prise de la seconde spécialité.

L'ensemble des études respecte les critères préconisés par l'EMA. Il est quand même à noter certains points :

Le laboratoire Teva® a réalisé 2 études de bioéquivalence pour chaque dosage. Pour le dosage à 500mg, une deuxième étude est menée dans la continuité de la deuxième car les auteurs trouvent un coefficient de variabilité intra-individuelle trop élevé (43%) au niveau de la C_{max}. C'est pourquoi ils augmentent le nombre de volontaires à 120 alors que la première est réalisée sur 70 participants.

Le laboratoire Arrow®, certes communique son étude, mais ne donne pas la totalité des informations. Il est impossible de savoir si les mesures des autres paramètres (C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$) ont bien été faites ou non.

4.1.3.2. Les résultats des études

Les résultats des différentes études de bioéquivalence sont compilés dans les tableaux XII et XIII en ce qui concerne les dosages de MPA (forme active) et dans le tableau XIV pour les dosages de mycophénolate mofétil.

	IC 90 $AUC_{0 \rightarrow t}$	IC 90 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$	IC 90 C_{max}	Respect 80-125%	Respect 90-111%
Accord 250mg	98,02 – 105,19	97,64 – 104,88	93,46 - 110,67	Oui	Oui
Actavis 250 mg	98,02 – 105,19	97,64 – 104 ,88	93,46 – 110,67	Oui	Oui
Arrow 250mg	98,32 – 103,19	98,31 – 103,54	92,52 – 109,78	Oui	Oui
EG 250mg	97,60 – 105,73	96,94 – 105,02	93,02 – 111,88	Oui	Non
Teva 250mg	99,59 – 105,08	97,40 – 103,23	88,74 – 102,78	Oui	Non
	98,87 – 108,41	101,25 – 110,69	85,72 – 106,25	Oui	Non
Zentiva 250mg	98,02 – 105,19	97,64 – 104,88	93,46 – 110,67	Oui	Oui
	$AUC_{0 \rightarrow t}$ (Cellcept® / Générique)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (Cellcept® / Générique)	C_{max} (Cellcept® / Générique)	T_{max} (Cellcept® / Générique)	$T_{1/2}$ (Cellcept® / Générique)
Accord 250mg	11,99 / 12,18	12,73 / 12,88	10,16 / 10,34	NR	NR
Actavis 250mg	12,65 / 12,84	13,42 / 13,55	10,80 / 10,89	0,5 / 0,5	8,4 / 7,75
Arrow 250mg	12,50 / 12,41	13,71 / 13,59	8,74 / 8,68	NR	NR
EG 250mg	14,89 / 15,04	15,70 / 15,72	111,25 / 11,25	0,50 / 0,50	11,76 / 10,75
Teva 250mg	13,04 / 13,34	14,16 / 14,20	8,08 / 7,72	0,72 / 0,72	14,61 / 13,61
	15,02 / 15,55	16,12 / 17,52	3,46 / 3,30	2,03 / 2,12	15,96 / 17,84
Zentiva 250mg	13,93 / 15,69	1,55 / 1,82	2,4 / 2,27	0,50 / 0,33	0,71 / 0,73

NR : Non renseigné,

Tous les temps sont exprimés en heure, les concentrations en $\mu\text{g/mL}$ et les AUC en $\mu\text{g.h/mL}$

Tableau XII : Comparatif des différents paramètres pharmacocinétiques entre le Cellcept® et les génériques au niveau du MPA pour la forme 250mg

	IC 90 AUC _{0→t}	IC 90 AUC _{0→∞}	IC 90 C _{max}	Respect 80-125%	Respect 90-111%
Accord 500mg	95,65 – 102,26	95,69 – 102,11	96,06 – 118,03	Oui	Non
	102,7 – 110,4	102,3 – 110,1	85,5 – 128,8	Non	Non
Actavis 500 mg	95,65 – 102,26	95,69 – 102,11	96,06 – 118,03	Oui	Non
	102,7 – 110,4	102,3 – 110,1	85,5 – 128,8	Non	Non
EG 500mg	101,88 – 108,33	100,00 – 107,36	89,87 – 118,06	Oui	Non
Mylan 500mg	95,95 – 104,35	94,35 – 104,79	90,58 – 116,45	Oui	Non
Sandoz 500mg	92,20 – 100,30	93,00 – 100,08	94,20 – 107,92	Oui	Oui
Teva 500mg	95,45 – 101,70	95,59 – 101,41	87,40 – 112,80	Oui	Non
	96,44 – 102,43	95,93 – 101,94	77,79 – 98,16	Non	Non
	98,42 – 103,52	97,49 – 102,00	86,84 – 101,75	Oui	Non
Zentiva 500mg	95,65 – 102,56	95,69 – 102,11	96,06 – 118,03	Oui	Non
	AUC _{0→t} (Cellcept® / Générique)	AUC _{0→∞} (Cellcept® / Générique)	C _{max} (Cellcept® / Générique)	T _{max} (Cellcept® / Générique)	T _{1/2} (Cellcept® / Générique)
Accord 500mg	27,69 / 27,38	29,03 / 28,69	14,87 / 15,83	NR	NR
	26,61 / 24,98	28,25 / 26,63	12,73 / 12,13	0,66 / 0,66	10,0 / 10,6
Actavis 500mg	27,69 / 27,38	29,03 / 28,69	14,87 / 15,83	NR	NR
	26,61 / 24,98	28,25 / 26,63	12,73 / 12,13	NR	NR
EG 500mg	26,25 / 27,48	28,10 / 28,97	14,58 / 14,64	0,50 / 0,50	9,86 / 8,66
Mylan 500mg	58,71 / 58,82	65,07 / 64,23	25,08 / 26,72	0,99 / 0,89	12,67 / 14,09
Sandoz 500mg	65,77 / 63,13	68,92 / 66,62	19,87 / 19,96	0,95 / 0,96	16,49 / 16,90
Teva 500mg	25,82 / 25,37	28,01 / 25,58	11,68 / 11,60	0,75 / 0,81	13,49 / 13,30
	28,63 / 28,44	30,14 / 29,80	9,94 / 8,69	1,30 / 1,51	16,25 / 16,59
	27,81 / 28,07	29,44 / 29,36	7,77 / 7,30	1,49 / 1,79	17,12 / 16,84
Zentiva 500mg	27,69 / 27,38	29,03 / 28,69	14,9 / 15,8	NR	NR

NR : Non renseigné,

Tous les temps sont exprimés en heure, les concentrations en µg/mL et les AUC en µg.h/mL

Tableau XIII : Comparatif des différents paramètres pharmacocinétiques entre le Cellcept® et les génériques au niveau du MPA pour la forme 500mg

	IC 90 AUC _{0→t}	IC 90 AUC _{0→∞}	IC 90 C _{max}	Respect 80-125%	Respect 90-111%
Accord 250 mg	97,12 – 120,55	98,29 – 123,85	94,37 – 125,18	Non	Non
Arrow 250mg	86,48 – 108,84	85,01 – 106,34	90,35 – 123,92	Oui	Non
EG 250mg	94,14 – 114,99	92,09 – 114,19	96,62 – 129,72	Non	Non
EG 500mg	92,65 – 120,49	87,86 – 109,69	79,45 – 125,03	Non	Non
Sandoz 500mg	95,88 – 113,36	91,48 – 110,75	98,72 – 127,39	Non	Non
	AUC _{0→t} (Cellcept® / Générique)	AUC _{0→∞} (Cellcept® / Générique)	C _{max} (Cellcept® / Générique)	T _{max} (Cellcept® / Générique)	T _{1/2} (Cellcept® / Générique)
Accord 250mg	1,14 / 1,29	1,27 / 1,40	1,79 / 1,95	NR	NR
Accord 500mg	2,08 / 2,02	2,26 / 2,22	2,28 / 2,71	0,66 / 0,66	1,22 / 1,13
Arrow 250mg	0,74 / 0,76	0,85 / 0,90	1,44 / 1,36	NR	NR
EG 250mg	0,83 / 0,91	0,92 / 1,02	1,31 / 1,45	0,50 / 0,50	0,66 / 0,60
EG 500mg	5,47 / 2,25	2,32 / 2,37	2,51 / 2,18	0,50 / 0,50	1,38 / 1,20
Sandoz 500mg	5,54 / 5,17	5,36 / 5,18	4,27 / 4,78	1,00 / 1,12	3,87 / 3,93

NR : Non renseigné

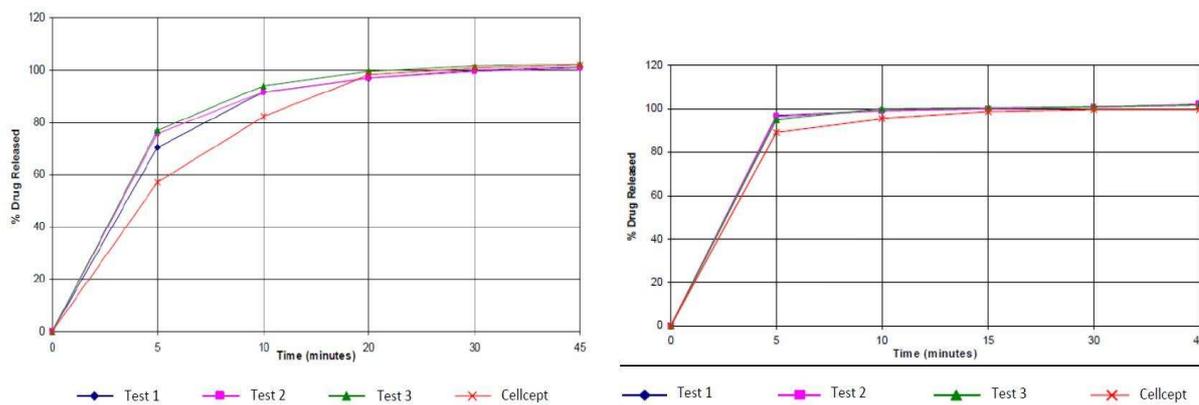
Tous les temps sont exprimés en heure, les concentrations en µg/mL et les AUC en µg.h/mL

Tableau XIV: Comparatif des différents paramètres pharmacocinétiques entre le Cellcept® et les génériques au niveau du MMF

4.1.3.3. Les autres résultats

L'EMA préconise la réalisation de test de dissolution *In vitro* afin de compléter les tests de bioéquivalence. Ces tests doivent être réalisés à 3 pH différents : 1,2 ; 4,5 et 6,8.

Un seul laboratoire a bien voulu communiquer ses études de dissolution *in-vitro*. Les essais concluent à une dissolution comparable entre leur générique et le Cellcept® mais ils ne sont réalisés qu'à un seul pH. Les résultats sont présentés sur la figure n°19.



MMF250mg

MMF 500mg

Figure n°19 : Essais de dissolution du MMF 250mg et du MMF 500mg

4.1.3.4. Discussion

L'ensemble des études conclue à la bioéquivalence entre le générique et le Cellcept®. Pour la majorité des études, les taux d'exposition de son métabolite actif sont comparables entre les génériques et le Cellcept® selon les recommandations de l'EMA (27) si on ne considère pas le MMF comme un médicament à marge thérapeutique étroite. Les intervalles de confiance à 90% des ratios $AUC_{0 \rightarrow t}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, sont bien compris dans la fourchette 80-125%. Pour 3 études les intervalles de confiance à 90% de la C_{max} en dehors de la fourchette 80-125%. Notamment celle du laboratoire Teva® qui présente un coefficient de variabilité intra-individuelle trop élevé (43%) au niveau de la C_{max} les obligeant à augmenter le nombre de volontaires ainsi que celle du laboratoire Actavis® et du le laboratoire Accord® qui se basent sur une fourchette de 75-133% (27) sans communiquer le coefficient de variabilité intra-individuelle.

Selon la plupart des classifications (46) (47) (48) (49), le mycophénolate mofétil n'est pas un médicament à marge thérapeutique. Les données des études de bioéquivalence vont dans se sens car seules 5 études sur 18 répondent à la fourchette référence des 90-111%.

Au niveau de la méthodologie utilisée et des paramètres mesurés, ces études de bioéquivalence répondent aux critères de l'EMA (27).

Sur les 5 études dosant aussi le mycophénolate mofétil dans le sang, il y a 4 études de bioéquivalence sur 5 qui montrent des intervalles de confiance à 90% des ratios $AUC_{0 \rightarrow t}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max} en dehors la fourchette 80-125%. Ceci s'explique par la pharmacocinétique du MMF, en effet il est complètement hydrolysé en MPA en moins de 30 minutes. (98) (100).

Les études de bioéquivalence des laboratoires Sandoz® et Mylan® ont été menées avec une dose unique de 1g et non de 500mg comme les autres laboratoires. Cela explique que les valeurs d' $AUC_{0 \rightarrow t}$, d' $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ et de C_{max} obtenues soient supérieures aux autres.

Pour les laboratoires Actavis® et Accord®, les résultats de leur étude de bioéquivalence de la forme comprimé à 500mg sont identiques au niveau de l' $AUC_{0 \rightarrow t}$, de l' $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ et de la C_{max} .

Sur les 11 laboratoires commercialisant le générique du mycophénolate mofétil, un seul a accepté de divulguer ses études de bioéquivalence.

4.1.4. Les études menées sur les génériques étrangers

5 études de bioéquivalence ont été réalisées entre le Cellcept® et des génériques sur des volontaires sains et 4 études comparatives ont été réalisées chez les patients greffés. Ces études sont faites avec des génériques possédant l'AMM.

4.1.4.1. Les études de bioéquivalence

4.1.4.1.1. La méthodologie des études

	Patel & al. (104)	Zhang et al. (105)	Masri et al. (106)	Masri et al. (107)	Almeida et al. (108)
Origine	Indienne	Chinoise	Tchèque & Libanaise	Tchèque & Libanaise	Canadienne
Générique	Indien (firme Intas®)	Chinois (firme Nanjing MeiRui Pharma®)	Tunisien (firme Medis Tunis®)	Américain (firme Ivax®)	Portugais (firme Tecnimede®)
Principes	Référence 500mg comprimé	Cellcept® 500mg comprimé	Cellcept® 500mg comprimé	Cellcept® 500mg comprimé	Cellcept® 500mg comprimé
Méthodologie	Randomisée, ouverte, 2 séquences en cross-over, dose unique 500mg	Randomisée, ouverte, 2 séquences en cross-over, dose unique 1g	Randomisée, double-aveugle, 2 séquences en cross-over, dose unique 500mg	Randomisée, ouverte, 2 séquences en cross-over, dose unique 1g	Randomisée, ouverte, 4 séquences en cross-over, dose unique 500mg
Nombre de patients	117	18	44	NR	103
Sexe (H/F)	H	H	20H / 4F	H	64H / 39F
Age	18 à 55 ans	22 à 30 ans	18 à 45 ans	18 à 45 ans	18 à 55 ans
Washout	14J	7J	8J	10J	14J
Contrôle des apports en eau et en nourriture	Oui	NR	Oui	Oui	Oui
t pour AUC_{0→t}	60h	48h	24h	12h	48h
Mesure AUC, C_{max}, T_{max}	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Mesure T_{1/2}	oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Analyse statistique	ANOVA	ANOVA	NR	ANOVA	ANOVA

NR : Non renseigné

Tableau XV : Caractéristiques des études de bioéquivalence des génériques étrangers

4.1.4.1.2. Les résultats de bioéquivalence

	Patel & al. (104)	Zhang et al. (105)	Masri et al. (106)	Masri et al. (107)	Almeida et al. (108)	
					1 ^{er} dose	2 nd dose
AUC_{0→t} (Cellcept® / Générique)	3,99 / 3,87	58,32 / 59,19	11,06 / 11,65	24,35 / 23,68	29,89 / 29,71	29,19 / 29,44
AUC_{0→∞} (Cellcept® / Générique)	4,37 / 3,78	62,41 / 63,28	NR	NR	33,19 / 33,11	33,35 / 32,19
C_{max} (Cellcept® / Générique)	4,03 / 4,23	26,47 / 25,58	11,68 / 12,20	18,91 / 19,83	15,88 / 14,96	14,68 / 14,55
T_{max} (Cellcept® / Générique)	0,50 / 0,50	0,81 / 0,68	0,77 / 0,70	0,63 / 0,57	NR	NR
T_{1/2} (Cellcept® / Générique)	1,18 / 0,91	16,04 / 15,12	NR	NR	16,29 / 16,33	16,19 / 15,88
IC 90 AUC_{0→t}	98,26 – 102,36	100,02 – 106,84	NR	NR	97,42 – 100,59	
IC 90 AUC_{0→∞}	97,85 – 101,99	101,24 – 105,93	NR	NR	96,96 – 100,90	
IC 90 C_{max}	94,13 – 116,46	85,73 – 102,59	NR	NR	92,03 – 105,82	
Respect 80-125%	Oui	Oui	NI	NI	Oui	
Respect 90-111%	Non	Non	NI	NI	Oui	
Conclusion	Bioéquivalent	Bioéquivalent	Bioéquivalent	Bioéquivalent	Bioéquivalent	

NR : Non renseigné, NI : Non interprétable

Tableau XVI : Résultats et conclusions des études de bioéquivalence des génériques étrangers

Patel & al. (104) ont testé la dissolution des 2 produits à pH = 1 ; 2 ; 4,5 et 7,5. A ces 4 pH le profil de dissolution du générique est comparable à celui du princeps.

Aucune différence significative sur la survenue d'effets indésirables n'a été retrouvée dans ces 5 études.

4.1.4.1.3. Discussion

L'ensemble des publications conclue à la bioéquivalence entre le générique testé et le médicament de référence malgré que :

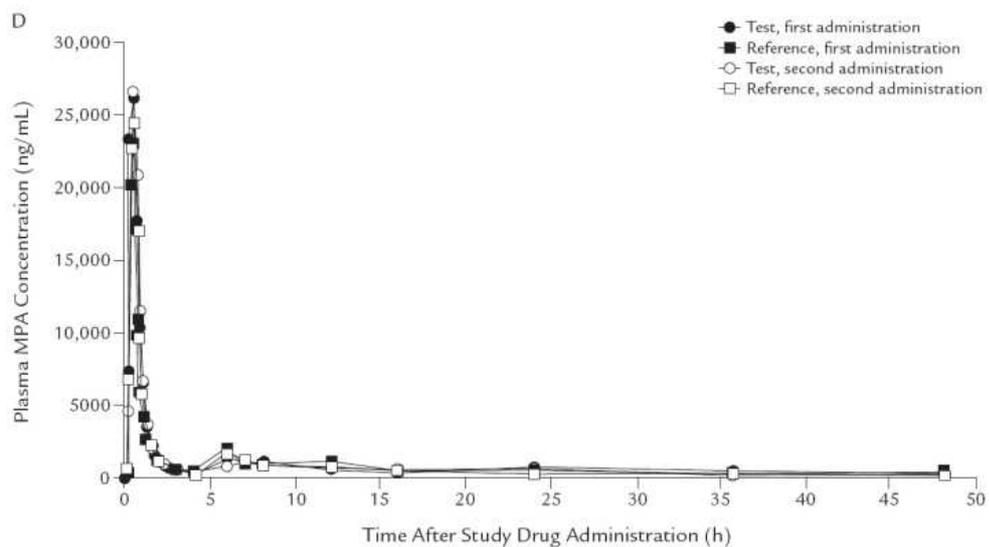
- o Patel et al. (104) ne mentionnent pas que la référence est le Cellcept®.

- Les intervalles de confiance à 90% ne sont pas notifiés dans les études de Masri et al. (106) (107).

L'étude réalisée par Zhang et al. (105) est difficilement extrapolable aux patients âgés et aux malades réels selon les auteurs du fait de l'effectif et de l'âge des volontaires sains.

Almeida et al. (108) analysent les concentrations en MPA en fonction du temps lors de des différentes administrations chez plusieurs patients (figure n°20). Il en ressort :

- Pour le patient D : une superposition des 4 courbes
- Pour le patient E : un retard d'absorption ou « lag time » visible sur 3 courbes (test n°1, référence n°1 et référence n°2), une ré-augmentation des concentrations après plusieurs heures correspondant au cycle entérohépatique visible sur les 4 courbes.
- Pour les patients E et F : une variabilité intra-individuelle lors des administrations successives.



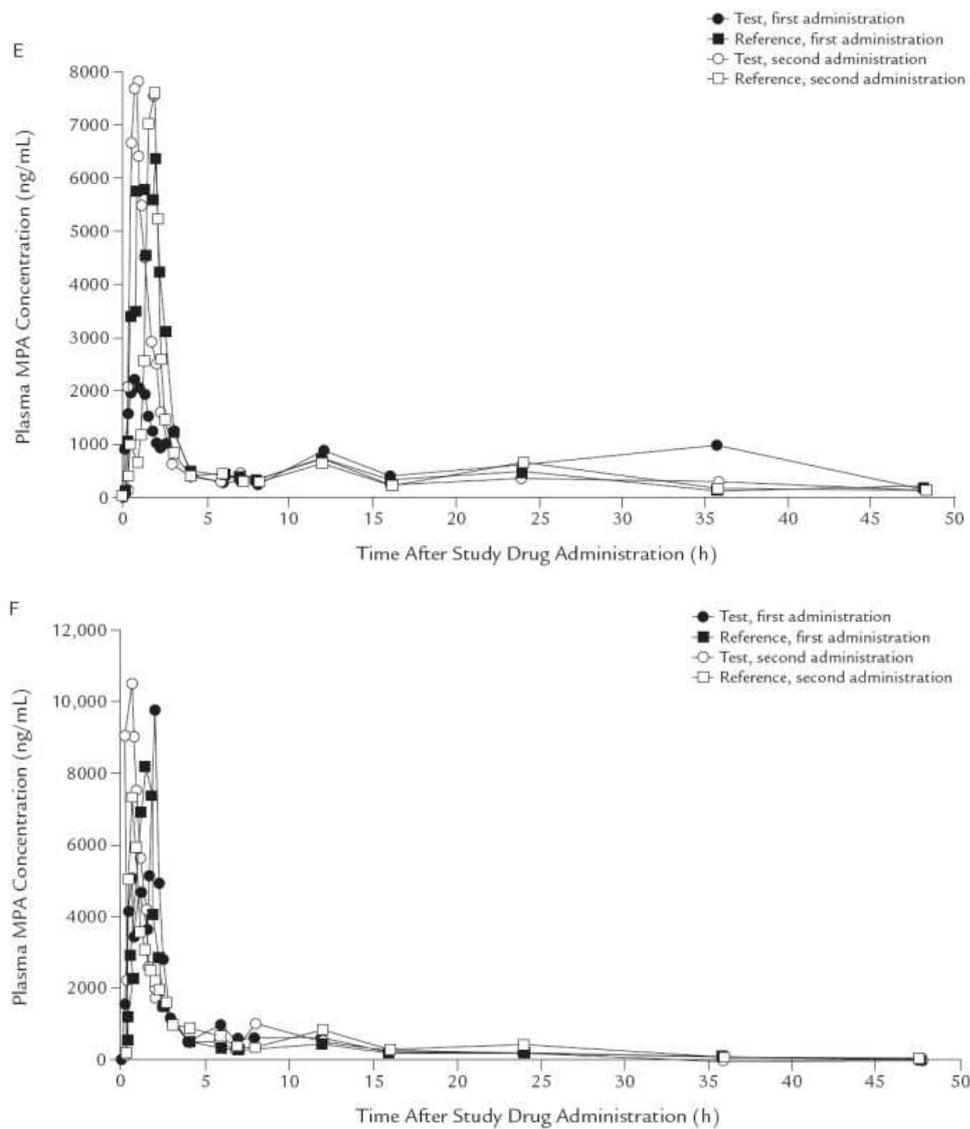


Figure n°20 : Courbes individuelles des concentrations plasmatiques en MPA en fonction du temps (108)

4.1.4.2. Les études cliniques

Il existe deux types d'études cliniques de comparaison menés chez les transplantés rénaux : les études de comparaison avec l'initiation du traitement immunosuppresseur par le générique et les études avec introduction du générique par switch du princeps.

4.1.4.2.1. L'introduction *de novo*

Abdallah et al. (109) ont mené une étude randomisée, prospective, incluant 18 patients greffés sur une période de 2 ans. Ils ont comparé l'introduction *de novo* du générique (n = 8) par rapport à l'introduction du Cellcept® (n = 10). Les patients ont reçu une posologie journalière de 2g et ont été suivis sur une période de 2 ans. Les critères analysés étaient l'apparition de rejet aigu, de nécrose tubulaire, d'effets indésirables, la concentration sanguine de créatinine, de leucocytes et des aminotransférases. Le générique utilisé est le générique tunisien de la firme Medis Tunis®.

A la fin de l'étude, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les deux groupes au niveau des paramètres analysés.

Rutkowski et al. (110) ont réalisé une étude auprès de 161 patients greffés sur une période de 2 ans. 34 d'entre eux ont reçu le générique (Myfenax® du laboratoire Teva®) et les 121 autres patients ont reçu le princeps (Cellcept® ou Myfortic®) directement en post-greffe. Les patients ont été suivis sur une période de 6 mois et les critères de jugement étaient l'apparition de rejet aigu, le retard de reprise de la fonction rénal, la perte du greffon ou le décès du patient.

Au bout de 6 mois d'observation, il n'y a aucune différence d'incidence des critères analysés entre les deux groupes.

Müller et al. (111) se sont focalisés sur une association de génériques. A J0 en post-greffe, 17 patients ont reçu un générique du mycophénolate mofétil (posologie de 1g par jour) et un générique du tacrolimus (posologie adaptée afin d'obtenir des concentrations sanguines entre 8-13 ng/mL). Le suivi était conduit sur une période de 2 à 15 mois.

Durant la période de suivi, aucun rejet aigu, aucune perte de greffon et aucun décès n'ont été observés. L'immunosuppression initiale par des génériques de MMF et de tacrolimus montre donc une bonne efficacité selon cette étude.

4.1.4.2.2. L'introduction par conversion

Videla et al. (112) ont réalisé le suivi et la comparaison des AUC du MPA de 13 transplantés rénaux sur une période de 9 mois et demi. 5 des 13 transplantés rénaux qui recevaient du Cellcept® depuis une période moyenne de 32 mois ont été switchés par le générique (Lifonex® de la firme CFR Pharmaceuticals®) durant une période de 60 jours. Puis l'ensemble des patients ont reçu de nouveau le Cellcept® durant 45 jours pour être tous switchés par le générique pour une période de 6 mois (figure n°21).

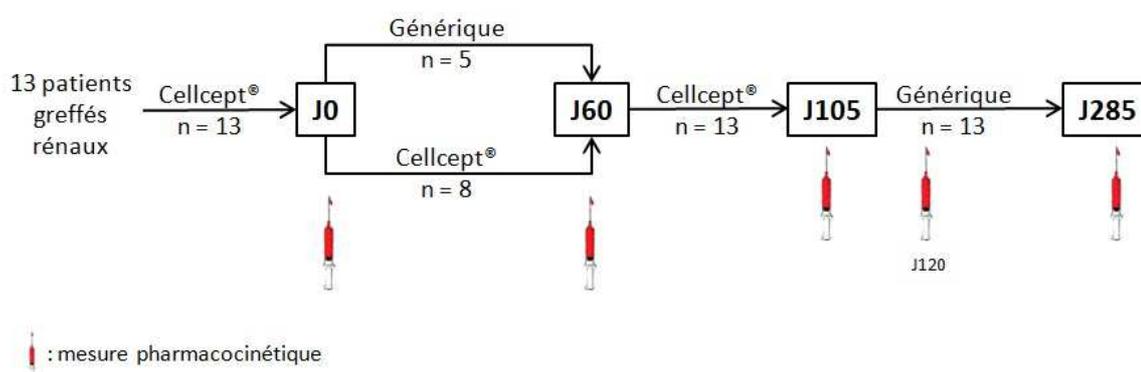


Figure n°21 : Méthodologie de l'étude de Videla et al. (112)

Aucune différence significative ($p < 0,05$) n'a été observée entre les AUC d'un même patient après les multiples switchs et aucun ajustement de dose n'a été nécessaire. A un an en post-conversion, la fonction rénale de ces patients est conservée et les auteurs concluent que la conversion du Cellcept® par un générique montre de bons résultats cliniques.

Sunder-Plassmann et al. (113) ont mené une étude de pharmacocinétique combinée à une étude clinique chez 43 patients greffés rénaux. Les 43 patients sont initialement traités par du

Cellcept® en association avec du Tacrolimus ou des corticoïdes. Le jour de la randomisation une partie des patients continue le Cellcept® alors que l'autre partie est switchée par le générique (Myfenax® du laboratoire Teva®). Les mesures pharmacocinétiques se déroulent au quatorzième jour après la randomisation. Lors de ce même jour, les deux groupes échangent de traitement et des nouvelles mesures pharmacocinétiques sont faites au vingt-huitième jour (figure n°22).

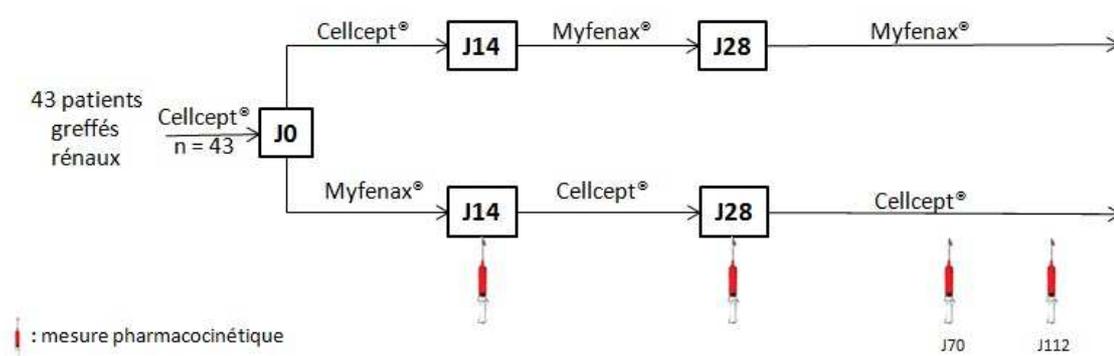


Figure n°22 : Méthodologie de l'étude de Sunder-Plassmann et al. (113)

Il n'est pas observé de différences statistiques entre le Cellcept® et le générique au niveau des différents paramètres pharmacocinétiques mesurés ($AUC_{0 \rightarrow t}$, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, C_{max}) ainsi qu'au niveau de la survenue d'effets indésirables.

4.1.4.2.3. Discussion

Les études menées sur des patients greffés vont dans la direction de l'efficacité et de la sécurité de l'utilisation des génériques du MMF qu'il soit introduit *de novo* (109) (110) (111) en switch (112) (113) après un traitement par Cellcept®. Des réserves sur ces résultats doivent être toutefois émises quant au faible nombre de patient inclus et à temps limité de suivi comme suggérées par certains auteurs (109) (111).

Durant ces études, les patients sont monitorés et sont suivis régulièrement permettant une réaction rapide en cas de survenue de problèmes. Il est cependant à noter que l'adhésion thérapeutique de ces patients peut être favorisée du fait de leur participation à une étude.

4.2. Les autres immunosuppresseurs

Si le Cellcept® est actuellement le seul immunosuppresseur pour lequel des génériques sont commercialisés en France, des génériques du tacrolimus et de la ciclosporine sont d'ores et déjà commercialisés à l'étranger et devraient être mis sur le marché français prochainement.

4.2.1. Le tacrolimus

Selon le groupe KDIGO, le tacrolimus est l'un des immunosuppresseurs de choix dans la stratégie d'immunosuppression rénale (78). Les génériques du Prograf® ont fait leur apparition d'abord aux USA en fin 2009 mais pour l'instant ils ne sont pas disponibles sur le marché français. L'étude de ces génériques est facilitée par des concentrations plasmatiques définies et à atteindre lors du traitement (86).

4.2.1.1. Les différentes études sur les génériques du tacrolimus

Marsen et al. (114) ont mené une étude observationnelle sur 14 patients initialement traités par Prograf® puis switchés par un générique allemand (firme Hexal®) dans le cadre de leur suivi néphrologique habituel. Les concentrations sanguines mesurées avant et après le switch restent stables pour la majorité des patients mais des ajustements de dose ont été nécessaires pour 5 patients après la conversion (3 augmentations et 2 diminutions). Aucun effet indésirable n'a été observé.

Les auteurs rapportent sur ces données observationnelles que la conversion par génériques est sécuritaire, efficace et peut s'intégrer dans le suivi normal des transplantés rénaux.

L'étude de Momper et al. (115) s'intéressait à 103 patients : 55 greffés rénaux et 48 greffés hépatiques. Les patients stabilisés par un traitement par Prograf® ont tous été switchés par le générique de la firme Sandoz®. Les concentrations en tacrolimus sont mesurées avant et après le switch. Une adaptation posologique a été nécessaire pour 43 des 103 patients (42%). 22 patients ont eu une augmentation de posologie et 21 une diminution.

Dans une autre étude, Momper et al. (116), ont suivi 25 patients greffés hépatiques et 29 patients greffés rénaux durant 3 mois après la conversion du princeps par un générique. Sur les 29 greffés rénaux, 10 patients ont une augmentation de la concentration plasmatique de tacrolimus et 19 patients ont une diminution. Sur les 25 greffés hépatiques, 10 patients ont une augmentation et 15 patients ont une diminution.

Pour ces deux études, aucun changement des marqueurs biologiques du rein et du foie et aucun cas de rejet aigu n'ont été observés. La conclusion est la même pour ces deux études de Momper et al. : la conversion par le générique peut être réalisée sans risque lorsque les concentrations en tacrolimus sont rigoureusement suivies lors du switch.

Les concentrations plasmatiques en tacrolimus de ces 3 études sont résumées dans le tableau XVII.

	Concentration en tacrolimus (pré-switch)	Concentration en tacrolimus (post-switch)	Pourcentage de modification	p
Marsen & al. (114)	6,23 ± 1,68 ng/mL	5,89 ± 1,15 ng/mL	5,78%	0,64
Momper et al. (115) Greffés rénaux	125,3 ± 92,7 (ng/mL)/(mg/kg/jour)	110,4 ± 79,2 (ng/mL)/(mg/kg/jour)	11,9%	< 0,05
Momper et al. (115) Greffés hépatiques	184,1 ± 123,2 (ng/mL)/(mg/kg/jour)	154,7 ± 87,8 (ng/mL)/(mg/kg/jour)	15,9%	< 0,05

Tableau XVII : Résultats des concentrations plasmatiques en tacrolimus des études de Marsen & al. et de Momper & al. (114) (115)

En pédiatrie, Abdunour et al. (117) ont réalisé une analyse rétrospective. Les concentrations plasmatiques de 4 enfants switchés du Prograf® à un générique sans l'avis préalable de leurs médecins sur cette conversion. Les concentrations plasmatiques en tacrolimus retrouvées sont dans le tableau XVIII.

	Concentration en tacrolimus (pré-switch)	Concentration en tacrolimus (post-switch)
Enfant 1	7,0 ± 0,69	9,7 ± 3,5
Enfant 2	4,7 ± 0,68	3,4 ± 0,84
Enfant 3	6,8 ± 0,17	6,6 ± 0,4
Enfant 4	5,4 ± 0,25	4,9 ± 1,4

Les concentrations sont exprimées en ng/mL

Tableau XVIII : Résultats des concentrations plasmatiques en tacrolimus de l'étude d'Abdunour & al. (117)

L'ensemble des patients était stable depuis plusieurs mois avec leur traitement par Prograf®. La créatinine et la clairance sont restées stables après la conversion excepté pour le patient 4 qui a fait un rejet aigu prouvé par biopsie précocement après le switch.

Face à ces résultats, les auteurs appellent à la prudence et rappellent l'importance d'un monitoring pour les patients pédiatriques qui sont switchés au générique du tacrolimus.

Alloway et al. (118) publient une étude pharmacocinétique prospective en deux séquences en cross-over, Prograf® versus générique (firme Sandoz®) sur 71 transplantés rénaux adultes. Les patients sont randomisés à J1 en deux groupes et reçoivent soit du Prograf® soit le générique. Au quatorzième jour les traitements sont inversés. L'intervalle de confiance à 90% est [97-108%] pour l'AUC_{0-12h} et [101-118%] pour la C_{max}.

Durant l'étude il n'y a pas eu de différences sur l'incidence d'effets indésirables entre les 2 groupes. Ils concluent que le générique est bioéquivalent au Prograf® selon les bornes d'acceptation fixées par la FDA (80-125%).

4.2.1.2. Discussion

Les résultats des études (114) (115) (116) rapportent l'efficacité et la sûreté du traitement à la suite d'un switch du Prograf® par un générique et rappellent l'importance d'accompagner cette conversion d'un monitoring car une adaptation posologique est nécessaire pour 36% à 42% (114) (115). Le monitoring est d'autant plus important que l'absence de surveillance peut conduire à un rejet comme le montre l'étude rétrospective réalisée sur une population pédiatrique (117).

4.2.2. La ciclosporine

La ciclosporine est un des plus anciens immunosuppresseurs, elle est utilisée depuis les années 1980. Elle est de moins au moins utilisée dans la stratégie d'immunosuppression au profit du tacrolimus (78). Ses génériques ont été commercialisés aux USA depuis les années 2000. L'étude de cette molécule est facilitée par la mesure directe de sa concentration sanguine par sa concentration à t=2h, la concentration résiduelle C_0 reflète mal l'exposition (85).

4.2.2.1. Les différentes études sur les génériques de la ciclosporine

Qazi et al. (119) ont réalisé une étude sur 82 patients greffés rénaux présentant une fonction rénale stable traités par le Neoral®. Sur les 82 patients, 73 sont switchés (posologie identique) par un générique : le Gengraf® (firme Teva®) et les 9 patients restants sont

maintenus sous Neoral®. Les concentrations plasmatiques (C_0) et la créatininémie sont dosées à J1, J14 et J28.

Un ajustement posologique a été nécessaire pour 13 des 73 patients switchés (18%) après le J14 pour obtenir les concentrations à J1.

Les résultats des différents groupes sont résumés dans le tableau XIX :

	n	J1	J14	J28
Groupe Neoral®	9	174 ± 97	185 ± 98	191 ± 113
Groupe Gengraf®	73	181 ± 72	195 ± 81	189 ± 95
Groupe Gengraf® sans adaptation	60	169 ± 59	172 ± 56	178 ± 70
Groupe Gengraf® avec adaptation	13	234 ± 96	289 ± 102	239 ± 151

Les concentrations sont exprimées en ng/mL

Tableau XIX : Résultats des concentrations plasmatiques en ciclosporine de l'étude de Qazi et al. (119)

Selon les auteurs, les résultats montrent que le Neoral® peut être converti par le générique dans la mesure où un suivi rapproché et un monitoring sont mis en place.

Carnahan et al. (120) s'intéressent aussi au Gengraf®. Ils ont étudié les concentrations en ciclosporine et la créatininémie de 41 transplantés rénaux switchés du Neoral® au générique (posologie égale). Aucune différence statistique n'a été retrouvée dans cette étude au niveau des concentrations en ciclosporine ($p = 0,085$) et en créatinine ($p = 0,447$). Aucune adaptation posologique n'a donc été nécessaire et aucun effet indésirable n'a été relevé.

Roza et al. (121) ont analysé les données pharmacocinétiques de 50 transplantés rénaux stabilisés par le princeps lors de la prise en alternance du Neoral® et du générique. De J1 à J14, les patients poursuivent le Neoral®, puis sont switchés par le Gengraf® jusqu'au J28 pour revenir au Neoral®. Les intervalles de confiance à 90% des ratios de l' $AUC_{0 \rightarrow 12h}$ et de la C_{max}

entre J28 et le J14 retrouvés dans cette étude sont respectivement 0,95-1,03 et 0,92-1,04. Il n'y a pas été observé de différences significatives au niveau de la C_0 .

Ces résultats répondent aux critères imposés par la FDA ainsi qu'aux critères restreints (90-111%) de l'EMA pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. Le générique n'a pas nécessité d'adaptation posologique et aucun effet indésirable n'a été relevé.

Ces deux études (120) (121) tendent à montrer que le Neoral® peut être interchangeable par le Gengraf®.

Taber et al. (122) ont réalisé une étude de bioéquivalence rétrospective pour comparer l'introduction *de novo* du Gengraf® chez 88 transplantés rénaux et l'introduction *de novo* du Neoral® chez 100 patients. Dans cette étude l'utilisation du Gengraf® est statistiquement corrélée ($p < 0,05$) à une plus grande occurrence de rejet aigu durant les 6 premiers mois en post-greffe par rapport au Neoral® (39% vs 25%).

Un autre générique de la ciclosporine : l'Equoral® (firme Ivax®) a été testé dans une étude de Vítko et al. (123) menée sur 99 patients. A la suite d'un suivi de 6 mois de patients sous Neoral®, un switch sous générique a été réalisé puis les patients ont été à nouveau monitorés durant 6 mois. Il n'a pas été observé de différences entre le Neoral® et le générique au niveau de la concentration en ciclosporine, de la concentration en créatinine et de la survenue d'effets indésirables, L'Equoral® est considéré comme similaire au niveau de la sûreté et de la tolérabilité par rapport au Neoral®.

4.2.2.2. Discussion

Si les résultats de la majorité de ces études montrent l'absence de rejet, d'effets indésirables et montrent l'efficacité du générique (119) (120) (121) (123). Taber et al. (122)

démontrent une association entre l'utilisation du générique et l'apparition de rejet aigu. Qazi et al. (119) suggèrent un monitoring à mettre en place sans préciser de fréquence.

La ciclosporine étant un médicament à marge thérapeutique étroite pour qui une faible variation de posologie peut avoir des conséquences cliniques sévères, une conversion par un générique nécessite un monitoring adéquat afin de s'assurer que la cible thérapeutique est bien atteinte (124) (125) (126).

4.2.3. L'association de plusieurs immunosuppresseurs

La ciclosporine, le tacrolimus et le sirolimus sont fortement métabolisés par les cytochromes et plus particulièrement le 3A4/5 (127). La ciclosporine est un inhibiteur puissant de cet enzyme. L'association ciclosporine-tacrolimus ou ciclosporine-sirolimus diminue la métabolisation du tacrolimus et du sirolimus et entraîne une augmentation de leur concentration plasmatique.

Kovarik et al. (128) ont étudié l'impact du switch de la ciclosporine par un générique sur les concentrations plasmatiques du sirolimus chez 28 volontaires sains. Les paramètres pharmacocinétiques du sirolimus ont été modifiés lors du switch : la C_{max} est réduite de 17% ($p = 0,0003$) et l'AUC est réduite de 11% ($p = 0,041$).

Cela suggère l'importance de surveiller non seulement le médicament remplacé par le générique lors d'une conversion mais aussi les autres immunosuppresseurs et les autres médicaments co-prescrits.

5. La controverse autour des génériques

Dans un contexte budgétaire de plus en plus restreint (129), les médicaments génériques, de part leur prix en moyenne 60% inférieur à ceux des princeps (13), présentent un réel intérêt économique. Cependant la politique de réduction des coûts de santé ne doit pas forcer à la substitution systématique au détriment de la sécurité des patients.

5.1. Les médicaments génériques controversés

L'utilisation des génériques dans le cas des médicaments à marge thérapeutique étroite est controversée. Certains médicaments génériques ont été identifiés par l'ANSM comme engendrant des difficultés lors de leur utilisation. C'est le cas des antiépileptiques, de la lévothyroxine, du fentanyl et des antibiotiques injectables qui ont été classés comme MTE par plusieurs agences (tableau XX).

Médicaments	Agences
Carbamazépine phénytoïne, phénobarbital	ANSM (46), Blix & al. (47), NCBOP (48), Texas State Board of Pharmacy (TSBP) (97)
Ethosuximide	NCBOP (48), Texas State Board of Pharmacy (TSBP) (97)
Levothyroxine	NCBOP (48), Texas State Board of Pharmacy (TSBP) (97)
Fentanyl	ANSM (46)
Erythromycine, clarithromycine, josamycine, télithromycine	ANSM (46)
Rifampicine	Blix & al. (47)

Tableau XX : Les médicaments à marge thérapeutique étroite

5.1.1. Les antiépileptiques

L'ANSM a statué en 2008 sur les génériques des antiépileptiques (130). Dans un contexte où la survenue de crises d'épilepsie est favorisée par des situations anxiogènes, l'ANSM ne

s'oppose pas à l'utilisation des génériques dans le traitement de l'épilepsie mais rappelle aux médecins prescripteurs l'importance du dialogue avec leur patient afin de bien expliquer la substitution et afin d'éviter que cette substitution de spécialité n'engendre un stress.

Cette décision fait suite à la réunion de la commission nationale de pharmacovigilance du 29 janvier 2008 sur l'enquête officielle relative aux médicaments génériques des antiépileptiques (131). Cette enquête s'intéresse à plusieurs antiépileptiques : le valproate de sodium, la carbamazépine, la lamotrigine, la gabapentine et le topiramate. Les conclusions de cette commission nationale de pharmacovigilance rapportent que la substitution princeps/générique est un facteur associé à la survenue de recrudescence de crises chez les patients épileptiques notamment avec l'acide valproïque et la lamotrigine. Néanmoins, les données analysées ne sont pas jugées comme suffisantes pour statuer scientifiquement sur une relation entre la substitution et le déséquilibre de la maladie épileptique. En raison de la spécificité de l'épilepsie, la commission, pour ne pas pénaliser les patients, leur accorde la possibilité de refuser. C'est pour cela que la CPAM a retiré les génériques des antiépileptiques du dispositif tiers-payant contre génériques (19).

La ligue française contre l'épilepsie recommande de ne pas substituer les antiépileptiques par des génériques sans l'accord du médecin traitant et du patient, surtout chez les patients équilibrés (132). Elle recommande aussi en cas de récurrence de crises chez les patients autrefois équilibrés, un dosage immédiat des médicaments, une enquête sur l'observance du patient et sur les modalités de substitution ainsi que de réaliser une déclaration à la pharmacovigilance.

L'American Academy of Neurology s'oppose totalement à la substitution par un générique d'un médicament antiépileptique sans l'accord préalable du prescripteur (133). Elle

évoque pour cause qu'une petite variation de concentration d'antiépileptique peut engendrer des effets toxiques et des crises d'épilepsie.

Dans la littérature, certaines études (134) (135) (136) (137) (138) montrent une augmentation des crises d'épilepsie lors de l'utilisation des génériques. En opposition, d'autres études (139) (140) (141) (142) (143) (144) concluent à l'équivalence entre le princeps et ses génériques.

5.1.2. La lévothyroxine

La lévothyroxine est un médicament à marge thérapeutique étroite (46) nécessitant des ajustements de posologie par palier pour obtenir un équilibre thérapeutique.

Les génériques ont démontré leur bioéquivalence sur la base de l'intervalle d'équivalence resserré à 90-111% et l'ANSM autorise la substitution et conseille une surveillance clinique et biologique par contrôle de la TSH après la substitution pour les patients traités dans le cadre de cancer thyroïdien, les patients atteints de troubles cardio-vasculaires, les femmes enceintes, les enfants et les sujets âgés (145).

Suite à une augmentation du nombre de notifications de perturbation de l'équilibre thyroïdien après une substitution du Levothyrox® par un générique une enquête officielle a été réalisée par la pharmacovigilance de Rennes (146). Elle révèle des différences de teneur en lévothyroxine entre génériques et princeps alors que les produits sont conformes aux spécifications. Cette même différence de teneur a été mise en évidence pour un patient stabilisé avec le princeps qui a présenté un hypothyroïdisme suite au switch par un générique (147). Après analyse du générique, il contenait 30% moins de principe actif que le princeps. Cette différence peut expliquer les déséquilibres thyroïdiens observés lors des substitutions.

Les écarts de teneur entre princeps et générique s'expliquent par les spécifications demandées par l'ANSM aux laboratoires fabricants:

- Lors de l'AMM du Levothyrox® en 1980, il a été demandé à Merck-Serono® (laboratoire commercialisant le Levothyrox®) que la teneur en principe actif soit comprise entre 100 et 110% de la teneur cible au moment de la libération des lots. Cette teneur s'altère avec le temps et elle doit être comprise entre 90% et 110% de la teneur cible initiale au moment de la péremption.
- Pour ses génériques, les spécifications requises de teneur sont resserrées à 95-105% de la teneur cible au moment de la libération et de 90-105% au moment de la péremption.

Les conséquences de ces écarts entre princeps et générique peuvent être illustrées par l'exemple suivant : un comprimé de Levothyrox® 100µg peut être dosé à 110µg en sorti de chaîne de production tandis qu'un comprimé de levothyroxine 100µg d'un laboratoire générique peut quant à lui être dosé à 95µg. Le delta des teneurs représente un palier de dose (148).

L'ANSM a alors demandé aux laboratoires une harmonisation des spécifications pharmaceutiques entre le princeps et les génériques et que les teneurs soient resserrées à 95-105% de la teneur théorique pendant l'ensemble de la durée de commercialisation du médicament (146). L'Académie de Médecine demande la publication des teneurs de levothyroxine contenu dans le princeps et les génériques (149).

Dans la littérature d'autres auteurs se sont intéressés au switch du princeps au générique de la levothyroxine. C'est le cas de Lomenick et al. (150) qui ne retrouvent pas de différences statistiques sur la variation de la TSH après un switch vers le générique. Les auteurs concluent à une équivalence entre les 2 produits.

En opposition, Carswell et al. (151) concluent à la non-équivalence chez les patients atteints d'hypothyroïdisme sévère. Ils retrouvent des concentrations de TSH plus élevés avec le traitement par générique.

Il est à noter que les études de bioéquivalence pour la levothyroxine ne sont pas aisées car les concentrations en levothyroxine endogène interfèrent avec le dosage de la levothyroxine exogène (152) (153) (154).

5.1.3. Le fentanyl

Le fentanyl est un médicament à marge thérapeutique étroite (46) présentant des variations interindividuelles. Lors de la substitution du dispositif transdermique de fentanyl par un générique, l'ANSM recommande de surveiller les patients s'ils présentent des pics fébriles dans la mesure où l'augmentation de la température corporelle peut augmenter l'absorption du fentanyl. Elle appelle à une surveillance stricte des patients âgés de plus de 65 ans et les enfants de 2 à 16 ans (155).

5.1.4. Les antibiotiques injectables

Selon les recommandations de l'EMA (27) et selon l'article R-5121-29 du CSP (156), il n'est pas nécessaire de mener des études de bioéquivalence pour les formes injectables.

Un point d'information concernant les génériques d'antibiotique injectable a été publié en 2012 par l'ANSM (157). Ce point d'information fait suite à une problématique concernant la vancomycine. En effet, une publication a mis en avant des différences d'activités antibactériennes entre les génériques de la vancomycine et le princeps (158). D'après les auteurs les génériques testés contiennent des substances inhibitrices ou activatrices à l'origine d'action agoniste ou antagoniste responsable de l'échec thérapeutique *in vivo* des génériques.

A la suite de cette publication, l'ANSM a identifié plusieurs génériques d'antibiotique injectable pouvant être concernés du fait de leur production par fermentation tels que la vancomycine et la teicoplanine (157).

En effet les médicaments produits par fermentation ne peuvent pas répondre aux spécifications qualitatives des produits obtenus par synthèse chimique et peuvent présenter des impuretés (157). Dans le cas de la teicoplanine, il est difficile de garantir la similarité des substances entre les différents laboratoires car elle se compose de 6 sous-composants (157).

Afin de répondre à ces différents problèmes, une étude sur l'activité antibactérienne des génériques de la vancomycine commercialisés en France par rapport au princeps est demandée par l'ANSM ainsi qu'un arbitrage au Comité des Spécialités Pharmaceutiques et à l'EMA pour évaluer la nécessité d'études complémentaires pour se positionner pour la teicoplanine.

Les différents antibiotiques produits par fermentation d'un micro-organisme et/ou composés de plusieurs sous-composants et pour lesquels des non équivalence entre générique et princeps peuvent être observées sont présentés dans le tableau XXI.

Mode de production	Antibiotiques
Fermentation à partir d'un microorganisme	acide fusidique, benzylpénicilline, colistine, daptomycine, erythromycine, fosfomycine, gentamicine, lincomycine, spectinomycine, spiramycine, streptomycine, teicoplanine, tobramycine, vancomycine
Fermentation et plusieurs sous-composants	Colistine, erythromycin, gentamicine, spectinomycine, spiramycine, teicoplanine

Tableau XXI : Les antibiotiques injectables identifiés à risque par l'ANSM selon leur mode de production (157)

Les résultats de l'étude menée à la demande de l'ANSM (159) publiés en décembre 2012 vont à l'encontre de l'étude de Vesga & al (158). En effet, les 6 génériques français de la vancomycine testés dans un modèle expérimental chez le lapin semblent aussi efficaces que le princeps sur les endocardites à SAMR.

En réponse à la publication de Vesga et al. (158), la FDA a réalisé une étude qualitative de ces génériques. Aucune impureté n'a été retrouvée en analysant par chromatographie liquide de haute performance les différents génériques (160).

L'étude de Vesga et al. (158) a été engagée à la suite d'un échec thérapeutique d'un générique de la vancomycine dans le traitement d'une péritonite et d'une bactériémie à *Staphylococcus aureus* méticillino-résistant (SAMR) traitées efficacement par le switch du générique par le princeps (161).

Pour la teicoplanine, Fujimura et al. (162) ont testé l'effet antibactérien de 7 génériques par rapport à la référence sur lesquels 2 génériques ont été identifiés comme n'ayant pas d'effet équivalent au princeps.

Zuluaga et al. ont proposé une méthode pour déterminer l'équivalence d'activité antimicrobienne des génériques d'antibiotique injectable en 2009 (163). Cette méthode basée sur la détermination de la variation de l'effet inhibiteur de l'antibiotique sur des bactéries de références est utilisée pour tester 22 génériques (4 génériques de l'amikacine, 15 de la gentamicine et 3 de la vancomycine). Les résultats montrent une équivalence d'activité antimicrobienne de 21 des 22 génériques d'antibiotique testés. Seul un générique de la vancomycine est retrouvé non-équivalent de par sa composition en principe actif 25% supérieur par rapport au princeps.

5.1.5. Discussion

L'ANSM procède depuis plusieurs années à des inspections des activités de fabrication, des contrôles sur les produits finis, des essais de bioéquivalence et des activités de pharmacovigilance afin de palier et d'anticiper les mises en garde publiées (55).

Dans leur rapport de 2012 sur les médicaments génériques, de part les inspections, l'ANSM dresse un constat satisfaisant pour la sécurité des génériques pour les patients (55).

Mais cela ne permet pas d'exclure totalement le risque de non équivalence.

5.2. L'observance des patients

La définition fondatrice de Haynes en 1979 décrit l'observance thérapeutique comme : *« l'importance avec laquelle les comportements d'un individu (en termes de prise de médicaments, de suivi de régime ou de changements de mode de vie) coïncident avec les conseils médicaux ou de santé »* (164). Cette notion a nettement évolué ces dernières années, passant de l'observance thérapeutique, synthétisée sous la forme d'un rapport entre « ce que le patient fait » et « ce que le médecin dit » (165), à l'adhésion thérapeutique qui implique en plus le point de vue du patient tel que la motivation, les attitudes et la compréhension (166) (167). L'adhésion thérapeutique peut être assimilée au rapport entre « ce que le patient fait de manière acceptée » et « ce que le médecin dit en essayant de convaincre » puis à l'alliance thérapeutique ou le rapport entre « ce que le patient fait » et « ce que le patient et le médecin ont décidé après négociation sans imposition » (165).

5.2.1. L'adhésion thérapeutique en transplantation

Le taux d'adhésion s'étend de 50 à 85% pour les patients transplantés toutes greffes confondues (cœur, foie, poumon, rein) (168) (169) (170) (171) (172) (173) (174).

En transplantation rénale, le taux d'adhésion est compris entre 60 à 90% selon les études (168) (175) (176) (177) (178) (179) (180) (181). Ces taux varient selon la définition de l'observance et les méthodes de mesures utilisées (182). Les conséquences d'une non-observance après une greffe peuvent être un rejet voire la perte du greffon, une augmentation de la morbidité et des coûts de prise en charge (179) (180) (183). Selon Denhaerynck et al. la non-adhésion retrouvée à 28% dans leur étude serait liée à 20% des rejets aigus et 16% des pertes de greffon observés (184).

5.2.2. Les causes de non-adhérence aux génériques

Selon l'OMS, le comportement du patient envers ses médicaments est soumis à de multiples influences et contraintes. Elles peuvent se modéliser selon 5 dimensions : la maladie (impact objectif sur le patient), le traitement médicamenteux (complexité de mise en œuvre), le patient (ressources cognitives et psychoaffectives), le contexte démographique et socioéconomique et le système de soins (relation patient soignant) (185)

5.2.2.1. Les facteurs liés au patient

Les résultats de l'étude PRATIS (Prédire l'Adhésion aux Traitements Immunosuppresseurs chez le patient transplanté) a été récemment réalisée au CHU de Grenoble sur 157 transplantés cardiaques, rénaux, hépatiques et pulmonaires (186). L'objectif principal était de tester si les variables de la théorie du comportement planifié (TCP), les croyances et la satisfaction envers les traitements pouvaient être des facteurs prédictifs de l'adhésion. Ces deux facteurs (croyance et satisfaction) ont été retrouvés associés à l'adhésion thérapeutique des patients transplantés quel que soit l'organe.

D'autres études ont été ciblées sur les croyances envers les génériques. Ainsi, Hulbert et al. (187) ont fait remplir un auto-questionnaire à 255 transplantés, dont 81 ont été switchés par un générique immunosuppresseur, afin d'évaluer la perception des patients sur les génériques. Les deux groupes ainsi formés (génériques/princeps) étaient comparables au niveau de l'âge, du sexe et du niveau d'éducation. Il ressort des questionnaires que 75% des patients sous génériques considèrent que les génériques et les princeps sont «équivalents» contre 54% des patients qui prennent le princeps. D'autre part, seuls 51% des patients sous génériques se disent prêts à recevoir le générique si le prix est équivalent au princeps contre 32% des patients sous princeps.

D'après les résultats de cette étude, l'origine ethnique, le revenu annuel et l'expérience avec un produit immunosuppresseur générique semblent contribuer à la bonne perception des médicaments génériques. Dans le cadre de cette étude, il est à noter que le centre de transplantation n'était informé des switchs sous générique que pour 31% des 81 patients concernés et que si 18% des patients sous génériques ont reporté un ou des effets indésirables, 10% ont vu leur dose ajustée suite au switch et 11% ont augmenté la fréquence de visite au laboratoire d'analyse

Al Ameri et al. (188) ont interrogé 163 transplantés rénaux en Angleterre à l'aide d'un auto-questionnaire afin de faire le point sur leurs connaissances et leurs perceptions. Sur les patients interrogés, 84% savent que les génériques immunosuppresseurs sont disponibles, 70% comprennent les termes «générique» et «princeps» et 54% connaissent la pratique de substitution, 75% des interrogés ne savent pas si ils prennent le générique ou le princeps, 84% pensent que le générique n'est pas équivalent et 37% refuseront la substitution de la ciclosporine lorsque le générique sera disponible alors que 23% l'accepteront, les 40% restant

n'ont pas d'avis sur la question. Les auteurs concluent sur la nécessité d'accompagner les patients pour le passage au générique.

Le même questionnaire a été soumis à 188 greffés rénaux aux Emirats arabes unis (189). Si les pourcentages sont proches pour la compréhension des génériques et de la pratique de substitution, 32% ne savent pas s'ils prennent le princeps ou le générique et seulement 31% ne croient pas en l'équivalence.

Parker et al. (190) ont quant à eux interrogé les centres de transplantation à propos de la confusion de leurs patients sur leur traitement. Les 4 causes les plus fréquentes de confusion retrouvées dans ce travail sont le changement de dosage, le switch entre princeps et générique, le nombre de médicament et le switch entre un générique et un autre. La confusion des patients entraîne une augmentation du temps pour rassurer les patients de la part des centres de transplantation avec une augmentation de leur charge de travail.

Le savoir et les croyances des patients impactant l'observance, les patients qui croient que les génériques ne sont pas efficaces semblent plus sujets à une non adhérence (191) (192).

La préférence d'un patient entre un princeps et un générique joue un rôle dans l'observance (193) et les patients ayant déjà eu une expérience de switch semblent plus aptes à accepter une future autre substitution (192) (194).

La substitution est un facteur anxiogène pour certains patients (195) (196) qui pourrait être amoindri par une bonne explication. La substitution peut engendrer un effet nocebo qui est une manifestation non spécifique du produit en rapport avec le seul fait que le patient sait qu'il prend tel ou tel médicament (51).

Un autre point peut influencer l'observance des patients, il s'agit du prix, certains patients pensent que les génériques sont contrefaits car ils sont moins chers (197) et l'étude de Himmel

et al. (198) révèle que 30% des patients soupçonnent une qualité moindre des génériques du fait de leur prix inférieur.

5.2.2.2. Les facteurs liés au traitement médicamenteux

Une substitution par un générique provoque un changement de dose dans 15% des cas, des tailles différentes de +/- 50% dans 3% des cas et des modalités de division du médicament dans 9% des cas. Ce qui représente pour les patients, une différence toutes les 2,3 substitutions (199). De même si les patients ont des difficultés dans la reconnaissance de leur médicament (191) (195) (200) même s'il s'agit d'un simple changement de couleur (200), ils présenteront plus de réticence et seront plus sujets à une non adhérence.

5.2.2.3. Le contexte socio-économique et démographique

L'âge et l'éducation des patients ont leur importance : les patients plus âgés et les patients scolairement les plus éduqués considèrent les génériques comme aussi efficaces que les princeps (201). D'autre part, d'après le résultat de l'étude d'Hulbert et al., l'origine ethnique et le revenu annuel contribuent à la bonne perception des médicaments génériques (187).

5.2.2.4. Les facteurs liés au système de soins

Le consentement des médecins et l'accord du patient lui-même améliorent le ressenti des patients sur la substitution par un générique (202). Le médecin a ainsi une place centrale dans l'acceptation des génériques il peut construire les croyances de ses patients (192) et éviter la survenue de l'effet nocebo (203) (51).

L'éducation thérapeutique et l'accompagnement du patient autour des médicaments génériques et de la substitution sont essentiels et primordiaux (191). Les patients seront plus sujets à une non-adhérence sans cet accompagnement personnalisé et sont à risque, non

seulement de ne pas prendre leur traitement mais aussi de prendre deux fois la même molécule sous deux formes différentes (197). Dans l'étude de Himmel et al. (198), un tiers des patients se dit non satisfait des informations données par leur médecin.

5.2.3. Discussion

Il apparaît comme primordiale qu'une substitution d'un princeps par un générique doit s'accompagner d'un dialogue entre le patient et les acteurs de santé (médecin et pharmacien) car de nombreux facteurs peuvent influencer l'adhérence thérapeutique des patients. Ce dialogue permettra d'une part d'expliquer l'intérêt et la sécurité de la substitution et d'autre part d'enlever la composante anxiogène et d'améliorer l'acceptation des patients.

5.3. L'intérêt des génériques

5.3.1. Intérêts économiques

Le générique est une copie d'un médicament princeps dont le brevet a expiré. Son prix est inférieur à celui du princeps car il est dispensé des essais pré-cliniques et cliniques. Ses coûts de développement sont inférieurs aux frais de développement du princeps (204).

Les génériques sont introduits sur le marché avec un prix de 30 à 60% inférieur au prix du princeps (204) (205).

En 2011, le répertoire générique représente 36,7% du marché pharmaceutique remboursable (figure n°23) et la substitution des princeps par des génériques s'élève à 76,3% (13). Ce taux est inférieur à l'objectif des 80% fixé par l'assurance maladie (206). Malgré un recul des ventes de génériques (-3,1%) en 2011, ces médicaments ont permis une économie de 1,92 milliard d'euros au système de santé français. En 2011, ce chiffre est en hausse par rapport aux années précédentes (206).

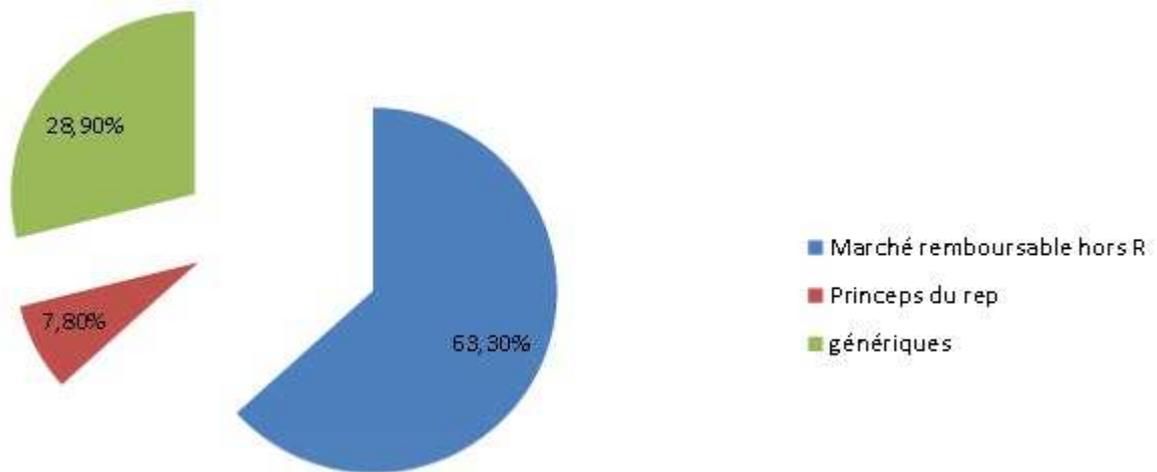


Figure n°23 : Place des génériques sur le marché pharmaceutique remboursable en 2011(206)

5.3.2. Le coût de la substitution

Les génériques permettent au système de santé français de réaliser des économies (206) mais la substitution automatique du princeps par un générique peut engendrer des surcoûts en cas d'adaptation posologique et de titration, de suivi et de surveillance du traitement (207) (208).

Helderman et al. (209) ont mené une étude rétrospective sur le coût d'un traitement immunosuppresseur. Ils ont étudié 227 transplantés rénaux initialement traités par le princeps de la ciclosporine en association avec d'autres immunosuppresseurs. Entre 1996 et 2004, 44 des 227 patients ont été switchés par un générique de la ciclosporine.

Il ressort que pour les patients switchés au générique, les doses des autres immunosuppresseurs ont du être augmentées (différence significative avec $p = 0,01$) par rapport aux patients traités par le princeps. Ceci a entraîné pour ces patients une augmentation significative des dépenses liés au traitement ($p = 0,04$).

Le tableau XXIII synthétise les différentes études réalisées sur les coûts engendrés par la substitution en dehors du cadre des immunosuppresseurs notamment pour les médicaments antiépileptiques.

Auteurs	Méthodologie utilisée	Molécule switchée	Economies réalisées	Coûts engendrés	Causes	Coût Réel
Gilman et al. (210)	Case report de 2 enfants switchés au générique	Carbamazepine	Economie de 3,25\$/semaine/patients grâce au prix inférieur du générique	Sur 1 an et pour 1 patient, les hospitalisations ont coutés près de 8000\$	Augmentation des concentrations plasmatiques en carbamazepine menant à des toxicités	
Duh et al. (211)	Calcul des coûts de santé avant et après un switch chez 1142 patients	Lamotrigine	Economie de 29,92\$ canadien (C\$)/mois/patient grâce au prix inférieur du générique	Coûts supplémentaires de 17,93C\$/mois/patients	Augmentation des posologies des autres antiépileptiques et des autres médicaments.	Economies de 11,98C\$/mois/patient
Duh et al. (212)	Comparaison des coûts de santé de 331 patients switchés par rapport à 875 non-switchés	Topiramate	Economie de 677\$/an/patient grâce au prix inférieur du générique.	Coûts supplémentaires de 1,087\$/an/patient	Augmentation de la prescription d'autres médicaments, de la posologie des autres antiépileptiques et du nombre et de la durée d'hospitalisation	Surcoût de 410\$/an/patient
	Comparaison des coûts de 99 patients multi-switchés par rapport à 875 non-switchés	Topiramate	Economie de 690\$/an/patient grâce au prix inférieur du générique	Coûts supplémentaires de 2,405\$/an/patient	Augmentation de la prescription d'autres médicaments, de la posologie des autres antiépileptiques et du nombre et de la durée d'hospitalisation	Surcoût de 1716\$/an/patient
Paradis et al. (213)	Comparaison des coûts de santé avant et après le switch chez 1164 patients au Canada et en Europe (France, Italie, Allemagne, Angleterre)	Topiramate			Augmentation de la prescription d'autres médicaments, de la posologie des autres antiépileptiques et du nombre et de la durée d'hospitalisation	Surcoûts de 1060C\$/an/patient au Canada et de 706 à 815€ dans les pays européens
LeLorier et al. (214)	Comparaison des coûts de santé avant et après le switch chez 671 patients	Lamotrigine	Economie de 1175\$/an/patient grâce au prix inférieur du générique	Coûts supplémentaire de 1868\$/an/patient	Augmentation de la prescription d'autres médicaments, de la posologie des autres antiépileptiques et du nombre d'hospitalisations	Surcoûts de 693\$/an/patient
Helmers et al. (215)	Comparaison des coûts de santé avant et après le switch chez 33625 patients	carbamazépine, gabapentine, phénytoïne, primidone et zonisamide	Economie de 278\$/an/patient grâce au prix inférieur du générique	Coûts supplémentaire de 3677\$/an/patient	Augmentation de la prescription d'autres médicaments, du nombre d'hospitalisations et de consultations externes	Surcoûts de 3398\$/an/patient

Tableau XXII : Etudes économiques sur les génériques des antiépileptiques

5.3.3. Discussion

De part ces études, il apparaît que le switch de certains princeps par les génériques peut augmenter les coûts de santé par augmentation de consommation d'autres médicaments, adaptation de la posologie des traitements associés, mais aussi du fait de la majoration du nombre et de la durée d'hospitalisation et du nombre de consultations externes. Les économies liées au prix moindre des génériques ne peuvent couvrir la totalité de ces coûts engendrés.

Il est à noter que les coûts des dosages sanguins de ces médicaments comme pour la carbamazépine ne sont pas mentionnés dans ces études, ce qui serait nécessaire à prendre en compte pour le calcul des coûts liés à la substitution.

Des études similaires seraient nécessaires pour étudier le coût réel de la substitution des immunosuppresseurs.

6. L'avis des sociétés savantes

Suite à la commercialisation du générique du Cellcept® en Novembre 2010, plusieurs sociétés ont émis des recommandations quant à l'utilisation des génériques d'immunosuppresseurs.

6.1. Les sociétés françaises

6.1.1. La société Française de Transplantation

La SFT classe la procédure de mise sur le marché des génériques du Cellcept® comme inappropriée car aucun spécialiste transplantateur, aucune société savante n'ont été consultés. Ils amplifient ainsi à l'hésitation quant à la substitution réalisée par les pharmaciens officinaux qui se retrouvent partagés entre les incitations à la substitution des caisses d'assurance maladie la sécurisation de leur patient qui est leur mission principale (99).

L'EMA n'a pas édité de liste définie de médicaments à marge thérapeutique étroite et ne retient pour l'instant que la ciclosporine et le tacrolimus parmi les immunosuppresseurs. La SFT rajoute pour sa part le mycophénolate mofétil du fait du lien entre son exposition et son efficacité et de sa variabilité intra et interindividuelle qui implique pour de nombreux centres de réaliser des analyses sanguines pour contrôler l'AUC (99).

La SFT ne s'oppose pas à l'utilisation des génériques mais se préoccupe de leur utilisation chez des patients fragiles et difficiles à équilibrer comme les transplantés rénaux. Pour sécuriser l'utilisation des génériques immunosuppresseurs, la SFT recommande de (99) :

- Considérer tous les immunosuppresseurs comme des MTE.
- Renforcer les règles de bioéquivalence avec ajout de critères de bioéquivalence utilisés pour réaliser l'adaptation posologique (C_0 , C_{2h} , AUC à l'inter-dose).
- Privilégier la réalisation de la substitution par le médecin transplantateur ou suite à sa validation.
- Autoriser le médecin transplantateur à continuer de prescrire le princeps s'il le souhaite.
- Prescrire les génériques sous leur nom commercial en précisant le laboratoire fabricant avec la mention non-substituable afin d'éviter les substitutions répétées entre plusieurs génériques.
- Réaliser pour chaque substitution des contrôles biologiques et un suivi clinique rapproché permettant une adaptation posologique.
- Informer et éduquer les patients lors du switch.
- Mettre en place une nouvelle surveillance pour compiler des données sur la substitution des immunosuppresseurs.

6.1.2. L'ANSM

Après avoir été sensibilisée par les médecins transplantateurs sur la problématique des génériques d'immunosuppresseurs, l'ANSM veut prendre des mesures afin d'améliorer l'information des professionnels de santé ainsi que des patients.

En parallèle, l'ANSM est en train d'étudier la faisabilité de recherches pharmaco-épidémiologiques visant à détecter une différence d'efficacité entre les génériques immunosuppresseurs et les princeps en vue de la commercialisation prochaine d'autres génériques immunosuppresseurs (55).

6.1.3. Les autres institutions nationales

L'académie nationale de pharmacie ne s'est pas positionnée sur le sujet des génériques en immunosuppressions. Cependant, dans un rapport sur le médicament générique, elle insiste sur la formation des professionnels de santé qui jouent un rôle central dans l'acceptation des génériques. L'académie nationale de pharmacie insiste également sur l'apport considérable du dossier pharmaceutique qui optimisera la substitution des génériques (216).

Comme l'académie nationale de pharmacie, l'ordre national des médecins ne donne pas d'avis sur les génériques immunosuppresseurs mais appelle à éviter que les patients prennent différentes marques de génériques et rappelle aux prescripteurs que l'utilisation des MTE doit être faite avec la plus grande prudence (217).

6.2. Les sociétés étrangères

6.2.1. L'European Society for Organ Transplantation (ESOT)

L'ESOT (218) n'est pas opposée à l'utilisation des génériques en immunosuppression. En 2011, elle a publié des recommandations pour leur bonne utilisation. Selon cette société, si un générique est bioéquivalent au princeps, il doit également être équivalent sur le plan thérapeutique. Pourtant pour les MTE et en particulier pour les immunosuppresseurs, il est nécessaire de s'interroger sur la sécurité de la substitution, un petit changement d'exposition au médicament peut mener à des conséquences cliniques en cas de sur ou sous-exposition.

L'ESOT rappelle la nécessité d'un monitoring lors de switch, pour contrôler la bioéquivalence et diminuer les risques de confusion des patients. Elle recommande également (218):

- l'utilisation des génériques les plus bioéquivalents au princeps,

- l'initiation de la substitution par un médecin transplanteur qui doit s'assurer d'un suivi des concentrations plasmatiques afin de vérifier la bonne exposition à l'immunosuppresseur,
- l'interdiction des substitutions qui pourrait être responsable d'une diminution ou d'une augmentation de l'exposition ainsi que d'une confusion supplémentaire pour les patients,
- les pharmaciens doivent prévenir les patients switchés au générique de la substitution,
- les patients doivent alerter leur médecin transplanteur lors de switch,
- les prescripteurs souhaitant la non-substitution pour leur patient doivent l'inscrire sur l'ordonnance,
- l'introduction *de novo* du générique immunosuppresseur doit être préférée à une substitution tardive,
- il est indispensable de récolter des informations sur l'efficacité et la sûreté de l'utilisation des génériques et de les mettre à disposition des acteurs de santé.

Toutes ces recommandations ont été reprises en 2012 par la Société Suisse de Transplantation (219) qui les complète en demandant une extension des études de bioéquivalence chez les insuffisants rénaux et hépatiques et chez les patients polymédicamentés. Elle participe d'ailleurs à la récolte de données de sécurité d'emploi des génériques en rendant obligatoire la saisie dans une base de donnée de chaque utilisation de génériques d'immunosuppresseurs afin que ces données puissent être analysées par la suite.

6.2.2. L'American Society of Transplantation (AST)

Lors d'une conférence de 2003, l'American Society of Transplantation (220) met les limites des génériques et les exigences nécessaires à leur commercialisation en exergue.

Dans le cadre de la ciclosporine, elle souligne qu'il n'existe pas pour le moment de données de suivi à long terme pour juger de la variabilité intra et interindividuelle. La stratégie de mise sur le marché des génériques ne prenant pas en compte les enfants de moins de 18 ans, elle expose ces derniers à des produits pour lesquels la bioéquivalence n'a pas été étudiée.

L'AST déplore l'insuffisance de données de l'utilisation des génériques immunosuppresseurs chez les populations à risques et demande une démonstration de bioéquivalence chez les enfants et les afro-américains dans le processus de mise sur le marché des génériques immunosuppresseurs.

Lors de cette conférence (220), l'AST est favorable à une introduction du générique immunosuppresseur *de novo* et si une conversion du princeps au générique est réalisée, celle-ci doit s'accompagner d'un suivi.

En conclusion, l'AST demande aux patients et aux pharmaciens de prévenir les médecins lors des switches et insiste sur l'importance de l'éducation thérapeutique des patients envers les génériques. Elle précise que l'utilisation de plusieurs génériques d'un même médicament est à proscrire et que des tests en laboratoire sont indispensables pour s'assurer de la bonne exposition à l'immunosuppresseur (220).

6.2.3. National Kidney Foundation

La National Kidney Foundation (221) a anticipé la substitution des médicaments en transplantation dès 1999. Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, elle demande à la FDA que des études soient incluses aux procédures de mise sur le marché pour déterminer la bioéquivalence chez d'autres populations que les volontaires sains.

Elle met également en avant 7 recommandations pour l'utilisation des génériques immunosuppresseurs :

- L'éducation des patients à propos des génériques doit être réalisée et la participation active des patients doit être favorisée pour dans le choix du générique ou du princeps.
- Les pharmaciens doivent informer les prescripteurs et leurs patients de l'introduction d'un générique immunosuppresseur et ces derniers doivent donner leur accord.
- Les génériques les plus bioéquivalents au princeps doivent être préférés.
- Les patients doivent pouvoir reconnaître les différents dosages et doivent prévenir leur médecin si une substitution est faite.
- La FDA doit demander aux laboratoires génériques une uniformité d'apparence des génériques afin de faciliter leur distinction par les patients.
- Les médecins doivent instaurer une surveillance étroite avec mesure des concentrations sanguines en immunosuppresseur adapté aux patients lors du switch du princeps au générique et d'un générique à un autre ou d'un générique au princeps afin d'anticiper les conséquences potentielles de la variabilité inter et intra-individuelle ainsi que la variabilité potentielle entre 2 génériques.
- Les effets indésirables doivent systématiquement être rapportés aux centres de pharmacovigilance.

Dans un consensus (222), la National Kidney Foundation ajoute que si la ciclosporine et le tacrolimus doivent figurer sur la liste des médicaments à marge thérapeutique étroite, les autres immunosuppresseurs devront être évalués pour déterminer s'ils remplissent les critères des MTE ou non.

6.2.4. The International Society for Heart & Lung Transplantation

(ISHLT)

La société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire a émis des recommandations pour l'utilisation des génériques en transplantation (223). Elle déplore en 2009 que les tests de bioéquivalence soient faits uniquement chez des volontaires sains car cela n'est pas représentatif des patients greffés qui sont exposés à de nombreux médicaments pouvant engendrer des interactions qui modifient les profils pharmacocinétiques des immunosuppresseurs. Les variations intra individuelles tels que les facteurs génétiques et physiologiques, l'âge, la consommation de tabac, l'ethnie et les facteurs chroniques ne sont pas pris en compte dans ces études. L'ISHLT appuie notamment son argumentaire sur le cas de la ciclosporine dont l'absorption est diminuée ou retardée en cas de diabète (224) (225).

En conséquent l'ISHLT recommande l'éducation thérapeutique des patients afin notamment que ceux-ci informent leur médecin si l'apparence de leur médicament est changée. L'ISHLT demande que cet accompagnement soit mis en place par les centres de coordinations et appelle les équipes à une grande vigilance et à un monitoring lors de switch jusqu'à ce que l'équilibre thérapeutique soit atteint. Elle insiste sur l'importance de la communication entre les acteurs de santé si une substitution est réalisée et souhaite que les agences nationales et internationales approuvent des génériques étudiés avec les circonstances les plus appropriées (co-médication, études chez les malades) (223).

6.2.5. American Society of Blood and Marrow Transplantation

(ASBMT)

La société américaine de greffe de cellules souches hématopoïétiques s'est positionnée en 2011 sur l'utilisation des génériques en immunosuppression (226). Elle recommande :

- de réaliser l'éducation thérapeutique des patients, à l'issue de laquelle ils doivent être en mesure de reconnaître si leur traitement immunosuppresseur est modifié et de prévenir leur médecin et connaître la notion de bioéquivalence dans le processus d'approuvement des médicaments,
- d'éviter le switch entre plusieurs formulations génériques et princeps,
- d'accompagner la substitution, si elle a lieu, d'un monitoring des concentrations sanguines d'immunosuppresseur sur une semaine,
- de réaliser des essais d'équivalence chez les malades greffés,
- d'analyser les « vrais » coûts de l'utilisation des génériques immunosuppresseurs en prenant compte non seulement le coût inférieur des génériques mais aussi les coûts engendrés par les effets indésirables potentiels et par la mise en place du suivi rapproché.

6.3. Discussion

Les différentes sociétés savantes émettent dans l'ensemble les mêmes recommandations pour l'utilisation des génériques immunosuppresseurs. Elles insistent notamment sur la prise en compte de tous les immunosuppresseurs comme des MTE, la réalisation de l'introduction du générique par le médecin transplantateur uniquement et de préférence *de novo*, la mise en place d'un monitoring lors du switch et d'un accompagnement éducatif des patients, l'exclusion des switches multiples avec la prescription d'un générique « non substituable », l'importance de la communication entre les différents acteurs de santé et la nécessité de réaliser des études de ces génériques non seulement sur des volontaires sains mais aussi dans le cas des patients de différentes populations notamment pédiatrique et de collecter des données sur leur utilisation.

Par contre, aucun mode opératoire précis du monitoring à effectuer lors de la substitution n'est décrit par ces sociétés savantes.

THESE SOUTENUE PAR : Pierre-Alexandre BOURBON

TITRE : UTILISATION DES IMMUNOSUPPRESSEURS GENERIQUES DANS LA TRANSPLANTATION RENALE : QUEL AVENIR ?

Conclusion

Les médicaments génériques ont pris une place importante dans le système de santé français ainsi que mondial. Dans un souci économique, leur utilisation est de plus en plus encouragée par les pouvoirs publics. Dans ce travail, il a été montré que la substitution systématique est sujette à controverse pour certains médicaments, comme les marges thérapeutiques étroites, obligeant l'agence française du médicament à prendre des mesures envers les fabricants et émettre des mises en garde destinées aux patients, médecins et pharmaciens.

Il est légitime de se demander si les seules études de bioéquivalence sont suffisantes pour conclure à une équivalence entre le princeps et le générique, surtout dans le cas des médicaments à faible index thérapeutique ou à dose critique comme les immunosuppresseurs, car les résultats sont ambigus, peu accessibles pour le corps médical et difficilement extrapolables à la population cible du médicament. Dès lors, il devient difficile aux médecins de prescrire le générique le plus bioéquivalent au princeps.

D'autres problèmes sont à prendre en compte dans la substitution. Il faut prescrire autant que possible le même générique pour le même patient, informer et éduquer les patients et établir un dialogue entre médecin et pharmacien.

La question se pose ici avec le premier immunosuppresseur générique en France : le mycophénolate mofétil car un certain nombre de points font débat. Les études de bioéquivalence des génériques permettent de conclure à leur équivalence avec le Cellcept®

malgré leurs limites méthodologiques et des données non divulguées. Il en va de même pour les études scientifiques post-AMM réalisées chez les greffés rénaux qui affirment la sécurité et l'efficacité du générique mais dans une population de faible nombre difficilement extrapolable et interprétable, surtout chez des patients minutieusement surveillés. Aucun consensus ne statue sur le caractère de marge thérapeutique étroite du mycophénolate mofétil, ce qui n'oblige pas les fabricants à utiliser la fourchette d'équivalence resserrée 90-111%, alors que la variabilité intra et interindividuelle est démontrée lors de la conversion princeps-générique, générique-générique ou générique-princeps. A cet égard le monitoring par la mesure de l'aire sous la courbe abrégée de l'acide mycophénolique est considéré comme utile pour tenir compte de ces variabilités pharmacocinétiques mais encore nullement validé. Par la suite, il faudra pondérer les économies réalisées par l'utilisation des génériques du mycophénolate mofétil avec le surcoût engendré par un suivi spécifique et par la potentielle survenue d'effets indésirables.

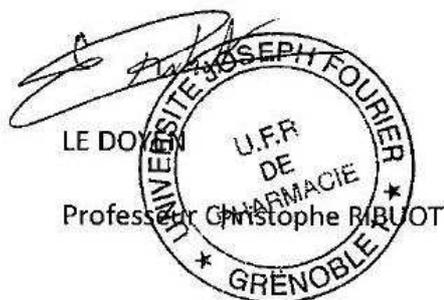
Le mycophénolate mofétil va servir de précurseur car des génériques d'autres immunosuppresseurs comme le tacrolimus et la ciclosporine seront, un jour, disponibles sur le marché français. Pour les immunosuppresseurs, des très faibles variations de la concentration plasmatique peuvent engendrer des conséquences graves comme des effets indésirables ou le rejet du greffon. Les études scientifiques ne démontrent pas de différences entre les génériques et les princeps mais, encore une fois, lors de ces études les patients sont sous étroite surveillance permettant une action rapide en cas de sous ou surdosage. L'utilisation des génériques de ces deux immunosuppresseurs sera moins problématique que pour le mycophénolate mofétil car la mesure de leurs concentrations plasmatiques a déjà sa place dans le suivi biologique du greffé rénal.

Dans l'attente d'une réelle marche à suivre pour l'utilisation des génériques en transplantation rénale et une validation du suivi thérapeutique et clinique, le mycophénolate mofétil est retiré du dispositif tiers payant contre générique laissant le libre choix de prescription aux médecins sans une augmentation des dépenses de leur patient.

L'introduction du générique *de novo* ne doit pas avoir de conséquences car le suivi reste identique à celui effectué avec le princeps mais la prudence et le respect des recommandations des sociétés savantes doivent être les piliers de la substitution.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 30/09/2013



C.H.U. de GRENOBLE
PÔLE PHARMACIE
Benoît ALLENET
Pharmacien PH
N° ordre section : 90767-H

LE PRESIDENT DE LA THESE

Docteur Benoît ALLENET

Références bibliographiques

1. Ordonnance no 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins.
2. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code Santé Publique.
3. Les Entreprises Du Médicament. Développement. [Internet]. [cité 2 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.leem.org/article/>
4. Règlement (CEE) n° 1768/92 du Conseil, du 18 juin 1992, concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments [Internet]. J. Off. N° 182 02071992 P 0001 - 0005. [cité 10 juill 2013]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/>
5. Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique [Internet]. [cité 10 juill 2013]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/>
6. Bulletin d'information en économie de la santé n°84, Octobre 2004 [Internet]. [cité 29 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes84.pdf>
7. Code de la santé publique - Article R5143-9. Code Santé Publique.
8. Code de la santé publique - Article R5141-20. Code Santé Publique.
9. Obligations princeps/génériques [Internet]. [cité 29 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.medicamentsgeneriques.info/http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2010/02/Obligations-princeps-gx1.pdf>
10. Code de la santé publique - Article L5121-10. Code Santé Publique.
11. Code de la santé publique - Article R5121-28. Code Santé Publique.
12. Code de la santé publique - Article R5121-5. Code Santé Publique.
13. La Mutualité Française. Rapport 2012 sur les médicaments génériques [Internet]. [cité 29 juill 2013]. Disponible sur: http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2009/12/2012_12_Médicaments-génériques.pdf
14. Code de la sécurité sociale. - Article L162-17-1. Code Sécurité Soc.
15. Décision du 24 juin 2011 portant modification au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R. 5121-5 du code de la santé publique.
16. Bagheri H. Points sur les médicaments génériques [Internet]. [cité 29 juill 2013]. Disponible sur: http://cerclepyreneen.free.fr/compte_rendu/generique.pps
17. Loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998 - Article Annexe.

18. L'Assurance Maladie. Avenant n°1 à l'accord local du 21 février 2007 relatif à la délivrance des médicaments génériques [Internet]. [cité 29 juill 2013]. Disponible sur: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Avenant_n_1_a_1_accord_local_du_21_fevrier_2007.pdf
19. L'Assurance Maladie. Dispositif tiers payant contre générique. Quelle facturation pour le pharmacien? [Internet]. [cité 29 juill 2013]. Disponible sur: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Memo_facturation_01.pdf
20. ANSM. Répertoire des groupes génériques [Internet]. [cité 29 juill 2013]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a7df68a4383f21deed4f6861948c37d3.pdf
21. Code de la sécurité sociale. - Article R163-3. Code Sécurité Soc.
22. Union européenne. Directive 87/21/CEE du Conseil du 22 décembre 1986 modifiant la directive 65/65/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques [Internet]. [cité 29 juill 2013]. Disponible sur: http://eur-lex.europa.eu/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexplus!prod!CELEXnumdoc&numdoc=387L0021&lg=fr
23. Union européenne. Arrêt de la Cour (cinquième chambre) du 3 décembre 1998 [Internet]. Recl. Jurisprud. 1998 Page -07967. [cité 29 juill 2013]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:61996CJ0368:FR:HTML>
24. Journal officiel de l'Union européenne. Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 [Internet]. [cité 29 juill 2013]. Disponible sur: https://www.edqm.eu/site/Directive_200427CE-en-8116-2.html
25. Union européenne. Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 [Internet]. [cité 29 juill 2013]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0067:FR:PDF>
26. EMEA. Committee for proprietary medicinal products. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence [Internet]. [cité 29 juill 2013]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf
27. EMEA. Committee for medicinal products for human use. Guideline on the investigation of bioequivalence [Internet]. [cité 29 juill 2013]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
28. Association des professionnels du médicament générique. Le marché mondial et européen - GEMME [Internet]. [cité 29 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.medicamentsgeneriques.info/son-marche/le-marche-mondial-et-europeen/>

29. FDA. Understanding Generic Drugs [Internet]. [cité 29 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/UnderstandingGenericDrugs/default.htm>
30. PMDA. Approval Review of Generic Drugs in Japan [Internet]. [cité 29 juill 2013]. Disponible sur: http://www.pmda.go.jp/regulatory/file/english_presentation/generic_OTC/GO-E1osa.pdf
31. Direction générale de la compétitivité de l'industrie et des services. L'originalité de la filière du médicament au Japon 20/10/1999 [Internet]. [cité 29 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.dgcis.gouv.fr/files/files/archive/www.industrie.gouv.fr/biblioth/docu/dossiers/sect/pharma/japon-01.html>
32. Santé Canada. Médicaments et produits de santé [Internet]. [cité 29 juill 2013]. Disponible sur: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/vet/part/glossary_terms_glossaire-fra.php
33. Gouvernement Canada. Article C.08.002.1 Règlement sur les aliments et drogues [Internet]. 2013 [cité 29 juill 2013]. Disponible sur: http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/page-296.html#h-309
34. Ordre des pharmaciens du Québec. Role 6: Gérer les médicaments.pdf [Internet]. [cité 29 juill 2013]. Disponible sur: <http://guide.opq.org/documents/ROLE6.PDF>
35. ICH. Guidelines on drug bioequivalence requirements in the GCC countries [Internet]. [cité 16 août 2013]. Disponible sur: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ABOUT_ICH/Organisation/GCC/Topics_under_Harmonisation/Bioequivalence.pdf
36. ICH Official web site: ICH [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.ich.org/>
37. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Sécurité, efficacité et bioéquivalence [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: http://www.fagg-afmps.be/fr/items-HOME/Generiques/Securite_efficacite_bioequivalence/
38. EMEA. Note For Guidance On Statistical Principles for Clinical Trials [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf
39. Debat V. ANalysis Of Variance [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.mnhn.fr/mnhn/bpy/ponger/anova2009.pdf>
40. World Health Organization. Annexe: Calcul de la moyenne et de l'écart-type [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: http://www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/7_c_annex_quant_qc_fr.pdf
41. Verbeeck RK. La Bioéquivalence [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.gbs-vbs.org/lms/ms2004/ms0402/ms0402-04.asp>

42. Cours de statistique - Statistiques descriptives - Loi normale (de Gauss ou de Laplace-Gauss) [Internet]. [cité 19 août 2013]. Disponible sur: http://untori2.crihan.fr/unsfp/2010_Limoges_Vignoles_StatsDescriptives/co/04-3-2%20loi%20normale.html
43. Desmeules J. Les médicaments génériques: panacée ou illusion? Pharma-Flash, 2003, Vol.30 n°1 [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: http://pharmacoclin.hugge.ch/_library/pdf/2003_30_1.pdf
44. Guzman F. Therapeutic index. CME at Pharmacology Corner [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: <http://pharmacologycorner.com/therapeutic-index/>
45. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
46. ANSM. Interactions médicamenteuses et cytochromes [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
47. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Drugs with narrow therapeutic index as indicators in the risk management of hospitalised patients. *Pharmacy Practice* 2010 Jan-Mar;8(1):50-55. [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: <http://pharmacypractice.org/vol08/pdf/050-055.pdf>
48. Institute for Safe Medication Practices. ISMP's list of high-alert medications 2012 [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf>
49. NCBOP - List of North Carolina NTI Drugs [Internet]. [cité 20 août 2013]. Disponible sur: http://www.ncbop.org/faqs/Pharmacist/faq_NTIDrugs.htm
50. Research C for DE and. Development & Approval Process (Drugs) - Orange Book Preface [Internet]. [cité 14 août 2013]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/ucm079068.htm>
51. Mallaret M. Les Génériques: Mythes et réalités. Octobre 2012 [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: http://cmj.ujf-grenoble.fr/pages/Presentation__M_Mallaret_2012.pdf
52. Van der Meersch A, Dechartres A, Ravaud P. Quality of reporting of bioequivalence trials comparing generic to brand name drugs: a methodological systematic review. *PLoS One*. 2011;6(8):e23611.
53. Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother*. oct 2009;43(10):1583-1597.
54. Code de la santé publique - Article R5121-29. Code Santé Publique.

55. ANSM. Rapport Generiques Decembre 2012 [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2009/12/Ansm_Rapport-Generiques_Decembre2012.pdf
56. Rohilla S, Rohilla A, Nanda A. Biowaivers: Criteria and Requirements. International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives 2012; 3(4):727-731 [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.ijpba.info/ijpba/index.php/ijpba/article/download/723/487>
57. FDA. Guidance for Industry. Waiver of In Vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System. 08/2000 [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070246.pdf>
58. Biopharmaceutics Classification System and formulation development. Particle Sciences. Technical Brief, Vol.9 2011 [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: http://www.particlesciences.com/docs/technical_briefs/TB_2011_9.pdf
59. OMS. Les médicaments multisources, nouvelles directives de l'Organisation Mondiale de la Santé. Journée DPM. 27/06/2007 [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.dpm.tn/Francais/alertes/Diaporama/OMS%20GENERIQUES%20TUNIS%2027%20JUN%202007.pps>
60. World Health Organization. Annex 8: Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO model list of essential medicines immediate-release, solid oral dosage forms. WHO Technical Report Series, n°937, 2006 [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__annex8_eng.pdf
61. Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Für Pharm Verfahrenstechnik EV. sept 2004;58(2):265-278.
62. Biopharmaceutics Classification System [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: <http://166.78.14.201/tsrlinc.com/services/bcs/search.cfm>
63. Gougoux A. La physiologie du rein et des liquides corporels. Gaetan Morin;
64. Querin S, Valiquette L. L'essentiel sur la néphrologie et l'urologie. 2ieme éd. Maloine;
65. Renaloo - Les reins [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.renaloo.com/infos-sante2/les-reins/a-quoi-servent-les-reins?showall=&start=1>
66. La grande encyclopédie. la physiologie rénale. Edition 1971-1976.p.10646 [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/archives/grande-encyclopedie/page/10646>

67. Association Française d'Urologie. La transplantation rénale [Internet]. [cité 22 août 2013]. Disponible sur: <http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/FI/2010/FI-2010-00060001-3/TEXF-FI-2010-00060001-3.PDF>
68. Agence de la Biomédecine. Rapport annuel 2011 [Internet]. [cité 22 août 2013]. Disponible sur: http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/ra_biomed_2011_bd_web.pdf
69. Agence de la Biomédecine. Synthèse de l'activité régionale de prélèvement et de greffe en Rhône-Alpes 2010 [Internet]. [cité 22 août 2013]. Disponible sur: <http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rhone-alpes3.pdf>
70. Société Française de Transplantation. Texte d'information sur la greffe rénale destiné aux adultes et aux enfants (1999) [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.soc-nephrologie.org/epublic/information/transplantation.htm>
71. Groupe de travail de la Société de Néphrologie. [Evaluation of glomerular filtration rate and proteinuria for the diagnosis of chronic kidney disease]. *Néphrologie Thérapeutique*. juill 2009;5(4):302-305.
72. Agence de la biomédecine. Rapport annuel 2010 du Réseau, Epidémiologie, Information, Néphrologie [Internet]. [cité 4 sept 2013]. Disponible sur: http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2012_rapport_annuel_rein.pdf
73. Balssa L, Bittard H, Kleinclauss F, Comité de transplantation de l'Association française d'urologie. [Immunosuppression in kidney transplantation]. *Progrès En Urol J Assoc Française Urol Société Française Urol*. avr 2011;21(4):250-253.
74. Legendre C, Thervet E. La pharmacologie des immunosuppresseurs actuels. *Médecine Thérapeutique*. 3 mars 1999;5(2):101-7.
75. Thervet E, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. [Immunosuppressive treatments: mechanisms of action and clinical use]. *Néphrologie Thérapeutique*. déc 2011;7(7):566-581.
76. Loichot C. Les immunosuppresseurs [Internet]. [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap13-Immunosuppresseurs_2009.pdf
77. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 23 déc 2004;351(26):2715-2729.
78. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. nov 2009;9 Suppl 3:S1-155.

79. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, et al. Recommendations for the Outpatient Surveillance of Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 10 janv 2000;11(suppl 1):S1-S86.
80. European best practice guidelines for renal transplantation. Section III.3 Prophylactic immunosuppression with biological agents (also called induction therapy). *Nephrol Dial Transplant*. 12 févr 2000;15(suppl 7):60-63.
81. European best practice guidelines for renal transplantation. Section III.4 Initial and maintenance immunosuppressive treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 12 févr 2000;15(suppl 7):63-67.
82. European best practice guideline for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant*. 4 janv 2012; 17 (suppl 4):3-3
83. HAS. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation [Internet]. [cité 2 août 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal_-_argumentaire.pdf
84. HAS. Affection de longue durée. Suite de transplantation rénale de l'adulte [Internet]. [cité 2 août 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/ald_28_lap_suite_transplantation_web.pdf
85. Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique: pour l'adaptation de posologie des médicaments. Elsevier; 2004.
86. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit*. avr 2009;31(2):139-152.
87. HAS. Commission de la Transparence. Avis du 16 juillet 2008. Rapamune [Internet]. [cité 3 sept 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-08/ct-3455_rapamune_.pdf
88. HAS. Dosage sanguin de l'évérolimus. Février 2006. [Internet]. [cité 3 sept 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_dosage_sanguin_de_leverolimus_2007_05_16__13_55_39_991.pdf
89. Van Gelder T, Le Meur Y, Shaw LM, Oellerich M, DeNofrio D, Holt C, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther Drug Monit*. avr 2006;28(2):145-154.

90. Knight SR, Morris PJ. Does the evidence support the use of mycophenolate mofetil therapeutic drug monitoring in clinical practice? A systematic review. *Transplantation*. 27 juin 2008;85(12):1675-1685.
91. Van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, Weimar W, de Fijter JW, Squifflet JP, et al. A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 27 juill 1999;68(2):261-266.
92. Cilia A, Costa N, Durand A, Pisano P. Intérêt du suivi thérapeutique du mycophénolate mofétil. *Lett Pharmacol*. 16(1):5-11.
93. Le Meur Y, Büchler M, Thierry A, Caillard S, Villemain F, Lavaud S, et al. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. nov 2007;7(11):2496-2503.
94. David-Neto E, Pereira LM, Kakehashi E, Sumita NM, Mendes ME, Castro MC, et al. The need of mycophenolic acid monitoring in long-term renal transplants. *Clin Transplant*. févr 2005;19(1):19-25.
95. Shaw LM, Figurski M, Milone MC, Trofe J, Bloom RD. Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid. *Clin J Am Soc Nephrol*. 9 janv 2007;2(5):1062-1072.
96. Coursol C. La substitution générique présente-t-elle un danger chez le patient greffé? [Internet]. [cité 29 août 2013]. Disponible sur: http://www.conseiller.ca/files/2011/09/5_mi2011_Christian-Coursol.pdf
97. Crowther B. The Skinny on Narrow Therapeutic Index Drugs Used in Transplantation: A Brand vs. Generic Debate.
98. Résumé des caractéristiques du produit. Cellcept 500mg comprimés. Mise à jour le 06/08/2012 [Internet]. [cité 6 août 2013]. Disponible sur: http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche_fr/doc/CELLC500CP_200712rcp.pdf
99. Le Meur Y, Sebbag L, Anglicheau D, Kamar N, Billaud E, Hulin A, et al. SFT - Recommandation de la SFT sur l'utilisation des génériques des immunosuppresseurs. - Actualités: site de la SFT [Internet]. [cité 14 août 2013]. Disponible sur: <http://www.transplantation-francophone.org/modules/news/index.php?storytopic=26>
100. Résumé des caractéristiques du produit. Cellcept 250mg gélules. Mise à jour le 06/08/2012 [Internet]. [cité 6 août 2013]. Disponible sur: http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche_fr/doc/CELLC250GE_200712rcp.pdf
101. Therrien R. Sastre T. Pharmacocinétique du mofétilmycophénolate en greffe hématopoïétique: étude d'un cas pédiatrique. *Pharmactuel Vol.41 n°2 Mars – Avril 2008* [Internet]. [cité 6 août 2013]. Disponible sur: <http://www.pharmactuel.com/sommaires%5C200802pa.pdf>

102. ANSM. Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques [Internet]. [cité 27 août 2013]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>
103. Aiache JM, Besner JG, Buri P, Blanc PPL, Lesne M. Traité de biopharmacie et pharmacocinétique. Vigot; 1985.
104. Patel S, Chauhan V, Mandal J, Shah S, Patel K, Saptarshi D, et al. Single-dose, two-way crossover, bioequivalence study of Mycophenolate mofetil 500 mg tablet under fasting conditions in healthy male subjects. *Clin Ther.* mars 2011;33(3):378-390.
105. Zhang Q, Tao Y, Zhu Y, Zhu D. Bioequivalence and pharmacokinetic comparison of two mycophenolate mofetil formulations in healthy Chinese male volunteers: an open-label, randomized-sequence, single-dose, two-way crossover study. *Clin Ther.* janv 2010;32(1):171-178.
106. Masri MA, Rizk S, Attia MLE, Barbouch H, Rost M. Bioavailability of a new generic formulation of mycophenolate mofetil MMF 500 versus CellCept in healthy adult volunteers. *Transplant Proc.* mai 2007;39(4):1233-1236.
107. Masri MA, Andrysek T, Rizk S, Matha V. The role of generics in transplantation: TM-MMF versus Cellcept in healthy volunteers. *Transplant Proc.* févr 2004;36(1):84-85.
108. Almeida S, Filipe A, Neves R, Spínola ACF, Tanguay M, Ortuño J, et al. Mycophenolate mofetil 500-mg tablet under fasting conditions: single-dose, randomized-sequence, open-label, four-way replicate crossover, bioequivalence study in healthy subjects. *Clin Ther.* mars 2010;32(3):556-574.
109. Abdallah TB, Ounissi M, Cherif M, Helal I, Karoui C, Mhibik S, et al. The role of generics in kidney transplant: mycophenolate mofetil 500 versus mycophenolate: 2-year results. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* déc 2010;8(4):292-296.
110. Rutkowski B, Bzoma B, Dębska-Ślizień A, Chamienia A. Immunosuppressive regimens containing generic mycophenolate mofetil (Myfenax) in de novo renal transplant recipients--preliminary results of 6-month observation. *Ann Transplant Q Pol Transplant Soc.* déc 2011;16(4):74-80.
111. Müller H, Solari S, Zuñiga C, Pedreros C, Troncoso J, Morente C, et al. Immunosuppression with generic tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal transplant recipients: preliminary report in Chile. *Transplant Proc.* avr 2008;40(3):705-707.
112. Videla C, Godoy C. Converting to a generic formulation of mycophenolate mofetil in stable kidney transplant recipients: 1 year of drug surveillance and outcome. *Transplant Proc.* avr 2007;39(3):602-605.

113. Sunder-Plassmann G, Reinke P, Rath T, Wiecek A, Nowicki M, Moore R, et al. Comparative pharmacokinetic study of two mycophenolate mofetil formulations in stable kidney transplant recipients. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. juin 2012;25(6):680-686.
114. Marsen TA. How Safe Is Conversion from Tacrolimus to Its Generic Drug?—A Single Center Experience. *Open J Nephrol*. 2012;02(04):72-77.
115. Momper JD, Ridenour TA, Schonder KS, Shapiro R, Humar A, Venkataramanan R. The Impact of Conversion From Prograf to Generic Tacrolimus in Liver and Kidney Transplant Recipients With Stable Graft Function: Generic Substitution of Tacrolimus in Transplant. *Am J Transplant*. sept 2011;11(9):1861-1867.
116. Momper J, Fontes P, DeVera M, Humar A, Shapiro R, Venkataramanan R. Generic substitution of tacrolimus appears to be safe in the short term in clinically stable liver and kidney transplant patients, but monitoring of tacrolimus blood concentrations in individual patients is essential. [cité 14 août 2013]. Disponible sur: http://www.tts.org/index.php?option=com_tts&view=presentation&id=2651
117. Abdulnour HA, Araya CE, Dharnidharka VR. Comparison of generic tacrolimus and Prograf drug levels in a pediatric kidney transplant program: brief communication. *Pediatr Transplant*. déc 2010;14(8):1007-1011.
118. Alloway RR, Sadaka B, Trofe-Clark J, Wiland A, Bloom RD. A randomized pharmacokinetic study of generic tacrolimus versus reference tacrolimus in kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. oct 2012;12(10):2825-2831.
119. Qazi YA, Forrest A, Tornatore K, Venuto RC. The clinical impact of 1:1 conversion from Neoral to a generic cyclosporine (Gengraf) in renal transplant recipients with stable graft function. *Clin Transplant*. juin 2006;20(3):313-317.
120. Carnahan W, Cooper TY. Neoral-to-Gengraf conversion in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. juin 2003;35(4):1308-1313.
121. Roza A, Tomlanovich S, Merion R, Pollak R, Wright F, Rajagopalan P, et al. Conversion of stable renal allograft recipients to a bioequivalent cyclosporine formulation. *Transplantation*. 15 oct 2002;74(7):1013-1017.
122. Taber DJ, Baillie GM, Ashcraft EE, Rogers J, Lin A, Afzal F, et al. Does bioequivalence between modified cyclosporine formulations translate into equal outcomes? *Transplantation*. 15 déc 2005;80(11):1633-1635.
123. Vítko S, Ferkl M. Interchangeability of ciclosporin formulations in stable adult renal transplant recipients: comparison of Equoral and Neoral capsules in an international, multicenter, randomized, open-label trial. *Kidney Int Suppl*. mars 2010;(115):S12-16.

124. Singh AK, Narsipur SS. Cyclosporine: A Commentary on Brand versus Generic Formulation Exchange. *J Transplant*. 2011;2011:480642.
125. Olyaei AJ, deMattos AM, Bennett WM. Switching between cyclosporin formulations. What are the risks? *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. juin 1997;16(6):366-373.
126. Pollard S, Nashan B, Johnston A, Hoyer P, Belitsky P, Keown P, et al. A pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of cyclosporin A. Berlin, Germany, November 19, 2001. *Clin Ther*. juin 2003;25(6):1654-1669.
127. Interactions médicamenteuses et cytochromes P450 [Internet]. [cité 14 août 2013]. Disponible sur: http://pharmacoclin.hug-ge.ch/_library/pdf/cytp450.pdf
128. Kovarik JM, Noe A, Wang Y, Mueller I, DeNucci G, Schmouder RL. Differentiation of innovator versus generic cyclosporine via a drug interaction on sirolimus. *Eur J Clin Pharmacol*. mai 2006;62(5):361-366.
129. Cour des comptes. Rapport 2012 sur l'application des lois de financement de la Sécurité sociale. Cour des comptes, septembre 2012 [Internet]. [cité 24 août 2013]. Disponible sur: http://www.ccomptes.fr/content/download/48294/1346358/version/7/file/rapport_securite_sociale_2012_version_integrale.pdf
130. ANSM. Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie [Internet]. [cité 24 août 2013]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/13516/164346/version/1/file/ddl-antiepileptiques-072008-prescripteurs.pdf>
131. Commission Nationale de Pharmacovigilance. Enquête officielle relative aux médicament génériques des antiépileptiques [Internet]. [cité 24 août 2013]. Disponible sur: http://www.club-epilepsies.asso.fr/Documents/AFSSAPS/anti_epileptiq_extrait_crpv.pdf
132. Ligue Française Contre l'Epilepsie. Communiqué de presse 3 juillet 2007. Recommandations de la LFCE concernant l'usage des médicaments antiépileptiques génériques chez les patients souffrant d'épilepsie [Internet]. [cité 24 août 2013]. Disponible sur: <http://www.club-epilepsies.asso.fr/Documents/LFCE/2007/Communiqu%8E%20de%20Presse%20LFCE.pdf>
133. American Academy of Neurology. Position statement of the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. November 2006 [Internet]. [cité 24 août 2013]. Disponible sur: http://www.aan.com/uploadedfiles/website_library_assets/documents/6.public_policy/1.stay_informed/2.position_statements/3.pdfs_of_all_position_statements/anticonv.pdf
134. Mintzer S. Brand spanking? The presumptive risks of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Curr Am Epilepsy Soc*. mars 2011;11(2):54-55.

135. Chaluvadi S, Chiang S, Tran L, Goldsmith CE, Friedman DE. Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy. *Epilepsia*. avr 2011;52(4):810-815.
136. Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, Zingaro WM, Haskins LS. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology*. 12 août 2008;71(7):525-530.
137. Fitzgerald CL, Jacobson MP. Generic substitution of levetiracetam resulting in increased incidence of breakthrough seizures. *Ann Pharmacother*. mai 2011;45(5):e27.
138. Makus KG, McCormick J. Identification of adverse reactions that can occur on substitution of generic for branded lamotrigine in patients with epilepsy. *Clin Ther*. févr 2007;29(2):334-341.
139. Kinikar SA, Delate T, Menaker-Wiener CM, Bentley WH. Clinical outcomes associated with brand-to-generic phenytoin interchange. *Ann Pharmacother*. mai 2012;46(5):650-658.
140. Buck TC, Schmedes A, Brandslund I. [Does generic lamotrigine lead to larger variations in plasma concentrations?]. *Ugeskr Laeger*. 21 mai 2007;169(21):2013-2015.
141. Talati R, Scholle JM, Phung OP, Baker EL, Baker WL, Ashaye A, et al. Efficacy and safety of innovator versus generic drugs in patients with epilepsy: a systematic review. *Pharmacotherapy*. avr 2012;32(4):314-322.
142. Yamada M, Welty TE. Generic substitution of antiepileptic drugs: a systematic review of prospective and retrospective studies. *Ann Pharmacother*. nov 2011;45(11):1406-1415.
143. Hartung DM, Middleton L, Svoboda L, McGregor JC. Generic substitution of lamotrigine among medicaid patients with diverse indications: a cohort-crossover study. *CNS Drugs*. 1 août 2012;26(8):707-716.
144. Kesselheim AS, Stedman MR, Bubrick EJ, Gagne JJ, Misono AS, Lee JL, et al. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Drugs*. 26 mars 2010;70(5):605-621.
145. ANSM. Recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique [Internet]. [cité 24 août 2013]. Disponible sur: <http://www.anism.sante.fr/content/download/26054/344426/version/1/file/lp-100524-Levothyroxine.pdf>
146. Commission nationale de pharmacovigilance. Compte rendu de la réunion du mardi 27 mars 2012 [Internet]. [cité 24 août 2013]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4e4d2a70e5dddff150fe87360d6b13dd.pdf

147. Dong BJ, Brown CH. Hypothyroidism resulting from generic levothyroxine failure. *J Am Board Fam Pr Am Board Fam Pr.* juin 1991;4(3):167-170.
148. Bagouet V. APM International - L'ANSM a demandé à Merck Serono une adaptation de la teneur en principe actif de Levothyrox [Internet]. 2012 [cité 29 août 2013]. Disponible sur:
<http://www.apmnews.com/story.php?mots=Merck+Serono+une+adaptation+de+la+teneur+en+principe&numero=227603&ctx=3a15aaa3ac4c08d52b35688eb02bdf2b>
149. Académie Nationale de Médecine. Pénurie de Levothyrox. Communiqué du 17 août 2013 [Internet]. [cité 20 sept 2013]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/Upload/ComSubstitution%20Levothyrox.doc>
150. Lomenick JP, Wang L, Ampah SB, Saville BR, Greenwald FI. Generic levothyroxine compared with synthroid in young children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2013;98(2):653-658.
151. Carswell JM, Gordon JH, Popovsky E, Hale A, Brown RS. Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2013;98(2):610-617.
152. Bolton S. Bioequivalence studies for levothyroxine. *AAPS J.* 2005;7(1):E47-53.
153. Gibaldi M. Bioequivalence of thyroid preparations: the final word? *AAPS J.* 2005;7(1):E59-60.
154. Blakesley V, Awni W, Locke C, Ludden T, Granneman GR, Braverman LE. Are bioequivalence studies of levothyroxine sodium formulations in euthyroid volunteers reliable? *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* mars 2004;14(3):191-200.
155. ANSM. Substitution des dispositifs transdermiques à base de fentanyl [Internet]. [cité 24 août 2013]. Disponible sur:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3827e4c839256037b84387930530a3f3.pdf
156. Code de la santé publique - Article R5121-29. Code Santé Publique.
157. ANSM. Point d'information sur les actions de l'Afssaps concernant les génériques d'antibiotiques par voie injectable. Mars 2012 [Internet]. [cité 29 août 2013]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/40496/527662/version/1/file/Point-info_120322_antibiotiques-injectables-annexe.pdf
158. Vesga O, Agudelo M, Salazar BE, Rodriguez CA, Zuluaga AF. Generic vancomycin products fail in vivo despite being pharmaceutical equivalents of the innovator. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2010;54(8):3271-3279.
159. Tattevin P, Saleh-Mghir A, Davido B, Ghout I, Massias L, Garcia de la Maria C, et al. Comparison of Six Generic Vancomycin Products for Treatment of Methicillin-

Resistant *Staphylococcus aureus* Experimental Endocarditis in Rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2013;57(3):1157-1162.

160. Hadwiger ME, Sommers CD, Mans DJ, Patel V, Boyne MT. Quality Assessment of U.S. Marketplace Vancomycin for Injection Products Using High-Resolution Liquid Chromatography-Mass Spectrometry and Potency Assays. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2012;56(6):2824-2830.
161. Rodriguez CA, Agudelo M, Cataño JC, Zuluaga AF, Vesga O. Potential therapeutic failure of generic vancomycin in a liver transplant patient with MRSA peritonitis and bacteremia. *J Infect.* oct 2009;59(4):277-280.
162. Fujimura S, Fuse K, Takane H, Nakano Y, Gomi K, Kikuchi T, et al. Antibacterial effects of brand-name teicoplanin and generic products against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* févr 2011;17(1):30-33.
163. Zuluaga AF, Agudelo M, Rodriguez CA, Vesga O. Application of microbiological assay to determine pharmaceutical equivalence of generic intravenous antibiotics. *BMC Clin Pharmacol.* 2009;9:1.
164. Haynes RB, Sackett DL. *Compliance in Health Care.* Johns Hopkins University Press; 1979.
165. Baudrant-Boga M, Lehmann A, Allenet B. Penser autrement l'observance médicamenteuse : d'une posture injonctive à une alliance thérapeutique entre le patient et le soignant – Concepts et déterminants. *Ann Pharm Françaises.* janv 2012;70(1):15-25.
166. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. [Compliance, therapeutic observance and therapeutic adherence: what do we speak about?]. *Rev Mal Respir.* févr 2005;22(1 Pt 1):31-34.
167. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 4 août 2005;353(5):487-497.
168. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, Myaskovsky L, Steel J, Unruh M, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation.* 15 avr 2007;83(7):858-873.
169. Burra P, Germani G, Gnoato F, Lazzaro S, Russo FP, Cillo U, et al. Adherence in liver transplant recipients. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* juill 2011;17(7):760-770.
170. Dew MA, Dimartini AF, De Vito Dabbs A, Zomak R, De Geest S, Dobbels F, et al. Adherence to the medical regimen during the first two years after lung transplantation. *Transplantation.* 27 janv 2008;85(2):193-202.

171. De Geest S, Dobbels F, Fluri C, Paris W, Troosters T. Adherence to the therapeutic regimen in heart, lung, and heart-lung transplant recipients. *J Cardiovasc Nurs.* oct 2005;20(5 Suppl):S88-98.
172. O'Brien RA, Aslani P, Ciccia MA, Brien J-AE. Medication adherence among heart and/or lung transplant recipients: An exploratory study. *Patient Prefer Adherence.* 2008;2:115-120.
173. Korb-Savoldelli V, Sabatier B, Gillaizeau F, Guillemain R, Prognon P, Bégué D, et al. Non-adherence with drug treatment after heart or lung transplantation in adults: a systematic review. *Patient Educ Couns.* nov 2010;81(2):148-154.
174. Germani G, Lazzaro S, Gnoato F, Senzolo M, Borella V, Rupolo G, et al. Nonadherent behaviors after solid organ transplantation. *Transplant Proc.* févr 2011;43(1):318-323.
175. Chisholm-Burns M, Pinsky B, Parker G, Johnson P, Arcona S, Buzinec P, et al. Factors related to immunosuppressant medication adherence in renal transplant recipients. *Clin Transplant.* oct 2012;26(5):706-713.
176. Kuypers DRJ, Peeters PC, Sennesael JJ, Kianda MN, Vrijens B, Kristanto P, et al. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation.* 27 janv 2013;95(2):333-340.
177. Terebelo S, Markell M. Preferential adherence to immunosuppressive over nonimmunosuppressive medications in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* nov 2010;42(9):3578-3585.
178. Sankaranarayanan J, Collier D, Furasek A, Reardon T, Smith LM, McCartan M, et al. Rurality and other factors associated with adherence to immunosuppressant medications in community-dwelling solid-organ transplant recipients. *Res Soc Adm Pharm RSAP.* juin 2012;8(3):228-239.
179. Ortega F, Otero A, Crespo JF, Delgado JF, Borro JM, Cuervo J, et al. Satisfaction and adherence with immunosuppressant treatment in renal transplant patients living with a working graft. *J Nephrol.* avr 2013;26(2):297-305.
180. Ortega Suárez FJ, Sánchez Plumed J, Pérez Valentín MA, Pereira Palomo P, Muñoz Cepeda MA, Lorenzo Aguiar D, et al. Validation on the simplified medication adherence questionnaire (SMAQ) in renal transplant patients on tacrolimus. *Nefrol Publicación Of Soc Española Nefrol.* 2011;31(6):690-696.
181. Ponticelli C, Graziani G. Education and counseling of renal transplant recipients. *J Nephrol.* déc 2012;25(6):879-889.

182. De Bleser L, Dobbels F, Berben L, Vanhaecke J, Verleden G, Nevens F, et al. The spectrum of nonadherence with medication in heart, liver, and lung transplant patients assessed in various ways. *Transpl Int*. 2011;24(9):882-91.
183. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, Myaskovsky L, Steel J, Unruh M, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation*. 15 avr 2007;83(7):858-873.
184. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, Desmyttere A, Schäfer-Keller P, Schaub S, et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. oct 2005;18(10):1121-1133.
185. Sabate E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action [Internet]. [cité 21 sept 2013]. Disponible sur: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>
186. Hugon A. Prédire l'adhésion aux traitements immunosuppresseurs chez le patient transplanté: étude PrATIS. 26 sept 2011 [cité 21 sept 2013]; Disponible sur: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00685250>
187. Hulbert AL, Pilch NA, Taber DJ, Chavin KD, Baliga PK. Generic immunosuppression: deciphering the message our patients are receiving. *Ann Pharmacother*. mai 2012;46(5):671-677.
188. Al Ameri MN, Whittaker C, Tucker A, Yaqoob M, Johnston A. A survey to determine the views of renal transplant patients on generic substitution in the UK. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. août 2011;24(8):770-779.
189. Al Ameri MN, Mohamed W, Makramalla E, Shalhoub B, Tucker A, Johnston A. Renal patients' views on generic prescribing and substitution: example from the United Arab Emirates. *East Mediterr Heal J Rev Santé Méditerranée Orient Al-Majallah Al-S.h.Hīyah Li-Sharq Al-Mutawassit*. avr 2013;19(4):373-381.
190. Parker K, Zagadailov EA, Bruno AS, Wiland AM. Transplant Coordinators' Perceived Impact of Availability of Multiple Generic Immunosuppression Therapies on Patients, Workload, and Posttransplant Maintenance Therapy. *J Transplant* [Internet]. 8 janv 2013 [cité 29 août 2013];2013. Disponible sur: <http://www.hindawi.com/journals/jtran/2013/897434/abs/>
191. Harrison JJ, Schiff JR, Coursol CJ, Daley CJA, Dipchand AI, Heywood NM, et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective. *Transplantation*. 15 avr 2012;93(7):657-665.
192. Allenet B, Golay A. [What are patients' attitudes towards generic drugs? The example of metformin]. *Rev Médicale Suisse*. 8 mai 2013;9(385):1005-1009.
193. Shrank WH, Hoang T, Ettner SL, Glassman PA, Nair K, DeLapp D, et al. The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves

medication adherence for chronic conditions. *Arch Intern Med.* 13 févr 2006;166(3):332-337.

194. Rathe J, Larsen P, Andersen M, Paulsen M, Jarbøl D, Thomsen J, et al. Associations between generic substitution and patients' attitudes, beliefs and experiences. *Eur J Clin Pharmacol.* 14 juin 2013;
195. Janse-de Hoog T. Interchangeability of generics [Internet]. [cité 29 août 2013]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/06/WC500107873.pdf
196. Håkonsen H, Eilertsen M, Borge H, Toverud E-L. Generic substitution: additional challenge for adherence in hypertensive patients? *Curr Med Res Opin.* oct 2009;25(10):2515-2521.
197. Håkonsen H, Toverud E-L. Special challenges for drug adherence following generic substitution in Pakistani immigrants living in Norway. *Eur J Clin Pharmacol.* févr 2011;67(2):193-201.
198. Himmel W, Simmenroth-Nayda A, Niebling W, Ledig T, Jansen RD, Kochen MM, et al. What do primary care patients think about generic drugs? *Int J Clin Pharmacol Ther.* oct 2005;43(10):472-479.
199. Pruszydlo MG, Quinzler R, Kaltschmidt J, Haefeli WE. [Medical problems and risks of switching drugs according to legal requirements of drug discount contracts in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. juill 2008;133(27):1423-1428.
200. Kesselheim AS, Misono AS, Shrank WH, Greene JA, Doherty M, Avorn J, et al. Variations in pill appearance of antiepileptic drugs and the risk of nonadherence. *JAMA Intern Med.* 11 févr 2013;173(3):202-208.
201. Figueiras MJ, Alves NC, Marcelino D, Cortes MA, Weinman J, Horne R. Assessing lay beliefs about generic medicines: Development of the generic medicines scale. *Psychol Health Med.* mai 2009;14(3):311-321.
202. Ngo SNT, Stupans I, McKinnon RA. Generic substitution in the treatment of epilepsy: patient attitudes and perceptions. *Epilepsy Behav EB.* janv 2013;26(1):64-66.
203. Weissenfeld J, Stock S, Lungen M, Gerber A. The nocebo effect: a reason for patients' non-adherence to generic substitution? *Pharm.* juill 2010;65(7):451-456.
204. Les Entreprises Du Médicament. Les génériques sont-ils un facteur d'économies pour l'Assurance Maladie? Fiche 65 [Internet]. [cité 7 sept 2013]. Disponible sur: http://www.leem.org/sites/default/files/100questions_Leem_Fiche-65.pdf
205. Lesur R. Le médicament générique: des attentes à la réalité. *Réalités Ind. (FEV)*:66-68.

206. GEMME. Du potentiel d'économies. Avril 2013. [Internet]. [cité 7 sept 2013].
Disponible sur: <http://www.medicamentsgeneriques.info/wp-content/uploads/2013/07/gemme-du-potentiel-dconomie-avril-2013.pdf>
207. Hadaya K. Les génériques en immunosuppression. [Internet]. [cité 7 sept 2013].
Disponible sur: <http://vincentbourquin.files.wordpress.com/2012/02/gc3a9nc3a9rique-champc3a9ry-2012.pdf>
208. Cutler C, Kesselheim A, Gabardi S, Andersson BS, Carpenter P, Khoury HJ, et al. Generic immunosuppressants in hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mars 2011;17(3):285-290.
209. Helderman JH, Kang N, Legorreta AP, Chen JY. Healthcare costs in renal transplant recipients using branded versus generic ciclosporin. *Appl Health Econ Health Policy*. 2010;8(1):61-68.
210. Gilman JT, Alvarez LA, Duchowny M. Carbamazepine toxicity resulting from generic substitution. *Neurology*. déc 1993;43(12):2696-2697.
211. Duh MS, Andermann F, Paradis PE, Weiner J, Manjunath R, Crémieux P-Y. The economic consequences of generic substitution for antiepileptic drugs in a public payer setting: the case of lamotrigine. *Dis Manag DM*. août 2007;10(4):216-225.
212. Duh MS, Paradis PE, Latrémouille-Viau D, Greenberg PE, Lee SP, Durkin MB, et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology*. 16 juin 2009;72(24):2122-2129.
213. Paradis PE, Latrémouille-Viau D, Moore Y, Mishagina N, Lafeuille M-H, Lefebvre P, et al. Projected economic impact of clinical findings of generic entry of topiramate on G4 European countries. *Curr Med Res Opin*. juill 2009;25(7):1793-1805.
214. LeLorier J, Duh MS, Paradis PE, Latrémouille-Viau D, Lefebvre P, Manjunath R, et al. Economic impact of generic substitution of lamotrigine: projected costs in the US using findings in a Canadian setting. *Curr Med Res Opin*. avr 2008;24(4):1069-1081.
215. Helmers SL, Paradis PE, Manjunath R, Duh MS, Lafeuille M-H, Latrémouille-Viau D, et al. Economic burden associated with the use of generic antiepileptic drugs in the United States. *Epilepsy Behav*. août 2010;18(4):437-444.
216. Académie nationale de Pharmacie. Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie sur les médicaments génériques du 24 Octobre 2012 [Internet]. [cité 10 sept 2013].
Disponible sur:
http://www.acadpharm.org/dos_public/RAPPORT_GEnEriques_VF_2012.12.21.pdf
217. Ordre National des Médecins. Le médicament générique [Internet]. [cité 10 sept 2013].
Disponible sur: <http://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/generiques.pdf>

218. Van Gelder T. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee Recommendations on Generic Substitution of Immunosuppressive Drugs. *Transpl Int.* 2011;24(12):1135-41.
219. Société Suisse de Transplantation. Utilisation de médicaments génériques pour l'immunosuppression après greffe d'organes [Internet]. [cité 10 sept 2013]. Disponible sur: http://www.chu-nantes.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHER=1366188296252&ID_FICHE=16438&INLINE=FALSE
220. Alloway RR, Isaacs R, Lake K, Hoyer P, First R, Helderman H, et al. Report of the American Society of Transplantation conference on immunosuppressive drugs and the use of generic immunosuppressants. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* oct 2003;3(10):1211-1215.
221. Sabatini S, Ferguson RM, Helderman JH, Hull AR, Kirkpatrick BS, Barr WH. Drug substitution in transplantation: a National Kidney Foundation White Paper. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* févr 1999;33(2):389-397.
222. National Kidney Foundation. NKF releases findings of consensus conference on drug substitution in transplantation. [Internet]. [cité 10 sept 2013]. Disponible sur: <http://www.kidney.org/news/newsroom/newsitemArchive.cfm?id=138>
223. Uber PA, Ross HJ, Zuckermann AO, Sweet SC, Corris PA, McNeil K, et al. Generic drug immunosuppression in thoracic transplantation: an ISHLT educational advisory. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* juill 2009;28(7):655-660.
224. Deierhoi MH, Haug M 3rd. Review of select transplant subpopulations at high risk of failure from standard immunosuppressive therapy. *Clin Transplant.* oct 2000;14(5):439-448.
225. Schroeder TJ, Hariharan S, First MR. Variations in bioavailability of cyclosporine and relationship to clinical outcome in renal transplant subpopulations. *Transplant Proc.* févr 1995;27(1):837-839.
226. Cutler C, Kesselheim A, Gabardi S, Andersson BS, Carpenter P, Khoury HJ, et al. Generic immunosuppressants in hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* mars 2011;17(3):285-290.



Serment des Apothicaire

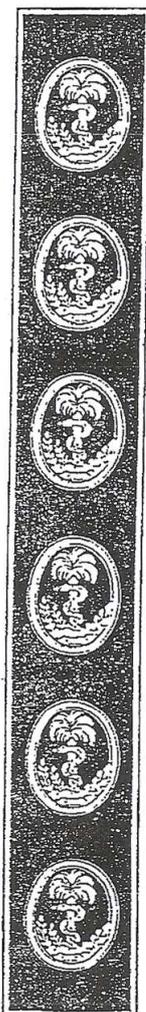
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



THESE SOUTENUE PAR PIERRE-ALEXANDRE BOURBON LE 14 OCTOBRE 2013

UTILISATION DES IMMUNOSUPPRESSEURS GENERIQUES DANS LA
TRANSPLANTATION RENALE : QUEL AVENIR ?

RESUME :

Les médicaments génériques occupent une place importante dans le système de santé français ainsi que mondial. Les pouvoirs publics incitent à leur prescription car ils permettent de réaliser des économies chaque année. Cette incitation ne doit pas forcer à la substitution systématique dans le cas où la santé des patients peut être mise en jeu. C'est le cas notamment des médicaments à marge thérapeutique étroite comme les immunosuppresseurs.

Ainsi l'utilisation en transplantation rénale du premier générique d'immunosuppresseur disponible en France : le mycophénolate mofétil, est sujette à controverse. Seules des études de bioéquivalence menées chez des volontaires sains sont suffisantes pour que ces médicaments obtiennent l'autorisation de mise sur le marché. Ces études sont difficilement extrapolables à la population cible du médicament. Surtout dans le cas du mycophénolate mofétil qui présente des variabilités intra et interindividuelle, pour qui une modification minime de l'exposition peut engendrer des conséquences pour les patients, tel que des effets indésirables médicamenteux et tel que des rejets pouvant aboutir à la perte du greffon.

Les sociétés savantes émettent des recommandations pour l'utilisation des génériques d'immunosuppresseurs mais la prudence et la mise en place d'un suivi médical, biologique et thérapeutique rapproché est nécessaire dans les premiers temps de la substitution du Cellcept® par ses génériques afin de garantir la sécurité de nos patients.

Dans un second temps, il faudra mesurer le réel coût / économie engendré par leur utilisation, évaluer la sécurité de leur prescription et en tirer des enseignements pour les futurs génériques d'immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus qui sont déjà commercialisés dans d'autres pays.

MOTS-CLES : médicaments génériques, immunosuppresseurs, transplantation rénale

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur le Docteur Benoît ALLENET

Directeur : Monsieur le Docteur Thierry ROMANET

Membres : Monsieur le Docteur Paolo MALVEZZI

Madame le Docteur Magali LARGER