



Alger, le 09 Janvier 2010

# Place pour les médicaments essentiels dans l'immunosuppression. Possibilités et alternatives

**A. Helali**

Pharmacologue clinicien

Membre permanent du Comité d'Experts de la Liste des Médicaments  
Essentiels à l'OMS

Centre National de Pharmacovigilance et de Matériovigilance. Alger

[www.cnpm.org.dz](http://www.cnpm.org.dz)

# Principaux points abordés par l'exposé

1. Quelles sont les tendances actuelles dans la thérapie par les immunosuppresseurs lors de transplantations ?
2. Quels sont les médicaments réunissant les preuves actualisées qui répondent aux critères d'inclusion à La Liste Modèle des Médicaments Essentiels de l'OMS ?
3. Quelle voie prendre pour passer du médicament essentiel au médicament générique ?

## Définition des médicaments essentiels

Les médicaments essentiels sont sélectionnés sur la base des preuves actualisées sur leur efficacité, leur innocuité, et leurs rapports coût – efficacité. Les médicaments essentiels doivent être disponibles à tout moment, en quantité suffisante, de bonne qualité, sous des formes pharmaceutiques et avec des dosages appropriés et à un prix abordable par l'individu ou sa collectivité

# Principaux problèmes posés par les immunosuppresseurs dans la transplantation

- Marge thérapeutique est réduite entre la dose pour l'effet antirejet d'une part, et la dose qui permet d'éviter la néphrotoxicité et la survenue d'infections opportunistes d'autre part.
- Le résultat de la transplantation dépend du contexte dans lequel se déroule la transplantation et du suivi du malade ainsi que du risque potentiel de survenue d'infections.
- Le coût ↑ des médicaments → Disponibilité et Accessibilité ↓ et donc un manque d'observance.

# La tendance actuelle dans le traitement immunosuppresseur

Elle repose sur 3 piliers :

1. Un traitement d'induction au moment de la transplantation pour réduire le risque de rejet (agents biologiques).
2. Un traitement d'entretien (agents pharmacologiques).
3. Un schéma thérapeutique adapté pour traiter les épisodes aiguës du rejet.

# Le traitement d'induction

(72% des transplantations rénales aux USA en 2004)

## Avantages :

- Meilleurs résultats dans la lutte contre le rejet lors de transplantations.
- Permet l'utilisation de doses modérées pendant le traitement d'entretien.
- Réduit le coût thérapeutique et diminue l'apparition de la néphrotoxicité.

## Inconvénients :

- Un coût supplémentaire se surajoutant à celui du traitement d'entretien .
- Survenue d'autres effets indésirables qu'il faudra gérer.

# Thymoglobuline (globuline antithymocyte de lapin)

Recommandée en association avec basiliximab pour diminuer les doses de thymoglobuline de  $\frac{1}{4}$  par rapport à la dose conventionnelle.

# Deux générations dans la thérapie d'induction

Première génération = **muromonab – CD3 ou OKT3**

- Utilisé jusqu' à l' horizon 2000
- Son utilisation a diminué après 2001 à cause de ses effets toxiques
- L' effet toxique principal est le « syndrome de libération des cytokines (SLC) »
- SLC : fièvre élevée, frissons, tremblements, myalgies, douleurs abdominales, asthénie généralisée, méningites aseptiques, troubles nerveux, OAP grave, collapsus..
- Recommandation : association de glucocorticoïdes pour prévenir SLC.



# Deux générations dans l'induction... (suite)

Deuxième génération = **daclizumab** et **basiliximab**

Médicaments	Demi-vie plasm (jours)	Association et traitement d'entretien	Toxicité
<b>daclizumab</b>	20	<ul style="list-style-type: none"><li>- cyclosporine</li><li>- azathioprine</li><li>- tacrolimus</li><li>- mycofenolate mofetyl (MMF)</li><li>- stéroïdes</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Equivalente à basiliximab durant la 1<sup>ère</sup> année post transplantation</li></ul>
<b>basiliximab</b>	7	<ul style="list-style-type: none"><li>- cyclosporine</li><li>- mycofenolate mofetyl (MMF)</li><li>- prednisone</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pas de SLC</li><li>- Choc anaphylactique</li></ul>



# Le traitement d'entretien

Comparaisons, Associations	Revue systématique des essais cliniques
azathioprine / mycophenolate mofetyl (MMF)	MMF > azathioprine durant les 6 premiers mois, MMF = azathioprine à 12 mois et 3 ans.
azathioprine + MMF / azathioprine	azathioprine + MMF = azathioprine dans prévention du rejet à 6 et 21 mois avec FGR similaires à 5 ans. Cependant le coût du traitement par azathioprine est 15 fois moindre par rapport au MMF. ● azathioprine est dans la liste de l'OMS
cyclosporine / tacrolimus	tacrolimus > cyclosporine en survie du greffon et en antirejet, mais avec une incidence élevée de diabète sucré dans le groupe tacrolimus. Cependant en cas VHC cyclosporine > tacrolimus. ● cyclosporine est dans la liste de l'OMS
a) ketoconazole (50 mg/j) + cyclosporine b) ketoconazole + tacrolimus	- 80% de réduction de la dose de cyclosporine - 50% réduction du coût du traitement - Diminution de la néphrotoxicité et amélioration de la FGR à 5 ans pour (a) et à 2 ans pour (b).

# Dans les pays en développement

L'induction par anticorps est susceptible de prévenir le rejet et de permettre par la même occasion d'obtenir l'effet avec de petites doses de cyclosporine et mycofenolate mofetyl (MMF) ou azathioprine en traitement d'entretien. Néanmoins, comme l'association de l'induction avec le traitement d'entretien est décisive dans l'évolution de la transplantation, d'autres études doivent être entreprises dans les PED en direction des médicaments cyclosporine et azathioprine.

# Passer des médicaments essentiels aux médicaments génériques

- Une substance de la thérapie d'induction doit figurer parmi la liste des médicaments essentiels de l'OMS pour augmenter sa disponibilité et entraîner l'apparition de son générique avec une diminution de son coût ;
- soumettre au Comité d'Experts de la Liste Modèle des Médicaments Essentiels (LMME) une demande d'examen en vue d'inclure tacrolimus et mycophenolate mofetyl (MMF) lors de sa prochaine session en 2011 ;
- La mise sur la LMME est la voie royale pour obtenir rapidement des génériques pré qualifiés par l'OMS.

# Le mot de la fin

La prévention de l'insuffisance rénale chronique par des programmes de dépistage et de traitement à temps (Diabète, HTA, pathologies CV, microprotéinurie) afin d'éviter l'évolution vers la maladie rénale terminale est une approche thérapeutique rationnelle qui peut épargner des vies et de l'argent.

***Merci  
de  
votre attention***