

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2019

THESE 2019/TOU3/2052

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

GICQUEL CELINE

REVUE SYSTEMATIQUE TRAITANT DE LA BIOEQUIVALENCE DES
ANTIBIOTIQUES

Vendredi 13 Septembre 2019

Directeur de thèse : Sommet Agnès

JURY

Président : Sallerin Brigitte
1^{er} assesseur : Sommet Agnès
2^{ème} assesseur : Grellet Jean
3^{ème} assesseur : Duhalde Véronique
4^{ème} assesseur : Labadens Isabelle

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAÈVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. Olichon A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Assistant Associé des Universités

Mme MARTINI H	Physiologie
---------------	-------------

Remerciements

A mon jury :

Madame Brigitte Sallerin, professeur à la faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse et pharmacien praticien hospitalier au CHU de Toulouse. Je te remercie de présider à ma thèse. Merci pour ton accueil lorsque je suis arrivée en 1^{er} semestre d'internat dans ton service et merci de me faire l'honneur de conclure ces belles années d'internat.

Madame Agnès Sommet, professeur à la faculté de médecine de Toulouse et médecin pharmacologue du CHU de Toulouse. Merci à toi, Agnès, d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse pour mener à bien la fin de mes études. Je te remercie tout particulièrement pour tes conseils et ton accompagnement à l'élaboration de cette thèse.

Monsieur Jean Grellet, professeur à la faculté de pharmacie de Bordeaux et pharmacien praticien hospitalier au CHU de Bordeaux. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Mesdames Véronique Duhalde et Isabelle Labadens, pharmaciens praticiens hospitaliers au CHU de Toulouse. Je vous remercie toutes les deux de me faire le plaisir de faire partie de mon jury de thèse, j'ai vraiment apprécié de travailler avec vous deux durant mon internat où vous m'avez énormément appris. Encore merci pour tout.

A mes collègues de travail :

Merci à tous mes co-internes, au pôle CVM, à toute l'équipe de Rodez, à toute l'équipe de l'UMFA, à l'équipe du CRPV, au pôle uro-digestif, à la radiopharmacie et médecine nucléaire de Toulouse et de Guadeloupe et à l'équipe du CHCB. Un grand merci à vous tous, j'ai passé 8 semestres formidables grâce à la bonne humeur et gentillesse de tout le monde.

A ma famille :

Papa, Maman, et le frérot, merci pour votre soutien et d'avoir supporté mon sale caractère durant toutes ces années.

A tous mes grands-parents, merci pour votre soutien. Une pensée toute particulière à mon Daddy qui nous a quitté l'année dernière et à ma Mout-mout chérie qui est toujours débordante d'énergie et d'amour malgré tous ces moments difficiles.

A mes oncles et tantes, à mes cousins, merci à vous d'être là.

A mes amis :

A tous les Treilliérains : Xou', Tampax, Kaka, Flo, Marloune... On ne se voit plus beaucoup mais vous êtes toujours là dans mon cœur et je suis toujours aussi contente de vous revoir !

Aux copains du lycée Aksel, Adrien, Alan, Colas, et ma chère et tendre Anta/Baba/Bitchee ! Quel plaisir de vous revoir quand je remonte sur Nantes, Paris ou Barcelone !

La team des 5 de la fac de pharma, un grand merci à Anne, Marie, Valentine et Hélène pour votre bonne humeur et motivation pour ce concours de l'internat qui m'a permis d'arriver jusqu'ici !

Mais aussi Alexis (Lilo) pour être toujours présent pour moi peu importe les problèmes. Et à tous les copains qui vont avec : Alexis, Jordan, Raoul, Paul, ...

Un grand merci à tous ceux de l'internat, lorsque je suis arrivée à Toulouse je ne connaissais personne et là vous m'avez accueilli les bras ouverts, je me suis sentie comme dans une deuxième famille. Je garde de très bons souvenirs de tous ces semestres avec vous.

Ma plus belle rencontre : ma Charlotte d'amour. Je suis tellement contente de t'avoir rencontrée, tu es une personne en or, et j'espère que tu ne sortiras jamais de ma vie ! Merci à toi d'avoir été là toutes ces années d'internat, pour les rires, les pleurs, les conneries, la fête, les cours, les voyages, les férias, le DESC et maintenant la thèse. Toujours présente pour tous ces moments importants.

Juju La Praline, toi aussi tu fais partie de mes plus belles rencontres, toujours là pour moi jusqu'à ce que nos chemins divergent mais je garde des souvenirs mémorables de ces débuts d'internat avec toi. Je te souhaite tout le bonheur du monde, tu le mérites.

Panpan, oh toi ma dentaire préférée, ce fut un plaisir de te rencontrer et de partager tous ces moments avec toi, j'espère qu'on continuera toujours de se voir malgré la distance !

Au bureau de Ranguel, plus particulièrement à Titi (Caro), Gros minet (Chloé), Gauthier, Aurélie et le meilleur pour la fin Juju La praline ou ma perruche. Merci à vous pour ce premier semestre de folie et toute cette bonne humeur dans le bureau. Je suis très heureuse de vous avoir rencontrés !

Justine, merci à toi pour avoir rendu mes soirées Ruthénoises plus vivantes ! J'espère vite avoir l'occasion de finir une bouteille de plus avec toi !

A la PV, de nouveau Julien et Chloé mais également Joris et Justine, les petites bouffes du midi au soleil vont me manquer.

Lolotte et Barsagol, merci de m'avoir fait rire durant ce semestre à l'UMFA. Lolotte saches que j'ai toujours ta tasse auprès de moi elle me suit dans chaque stage depuis et je compte bien l'emmener partout avec moi !

Aux bureaux des équipes de pôle Ranguel/Purpan, à Julien D. pour ce partage de bureau Purpanais, on aura bien rigolé, mais je retiens surtout que tu as été mon petit externe et que tu me dois à vie le respect... A Rémy toujours dans les couloirs pour raconter une blague... A Sara ma co-interne Ranguilloise, Anne-So, Rémi, J-B, et Mégane ! Un bureau rempli de belles personnes.

Merci à Margaux pour ce premier semestre de radiopharmacie, pour avoir tant bien que mal essayé de me défendre avec ta pipette d'eau ! Merci à Mathieu et Kévin d'ailleurs pour m'avoir mise sous la douche... J'ai passé un super semestre avec toute l'équipe de radiopharmacie/médecine nucléaire, merci à vous tous.

A tous ceux de Gwada, tout particulièrement à Elie et Maeva, à toutes les préparatrices, aux MER, aux médecins nucléaires et radiopharmaciens. Vous m'avez tous accueillie avec votre gentillesse et bonne humeur, j'ai passé de très bons moments avec vous tous.

Merci à mon Pumba ou mon Timon c'est comme tu préfères... Merci Céline pour ce semestre à Bayonne où on se soutient mutuellement pour notamment cette magnifique thèse ! Je suis vraiment heureuse de t'avoir rencontrée, tu es une fille géniale. J'espère qu'on gardera contact par la suite.

Aux colocos de l'internat de Bayonne, je ne vous remercierais pas de m'avoir élu présidente ou maître des clés, mais merci pour votre gentillesse, pour vos délires, et bonne humeur. Merci surtout à votre talent pour me faire sortir au lieu de travailler ma thèse !

Merci à mes copains du DESC de radiopharmacie, tout particulièrement les zigotos de Sacha, Thomas et Adrien ! Évidemment, toujours toi ma Cha d'amour, tu es partout dans ma vie !

Merci à tous, et à tous ceux que je n'ai pas cité mais qui sont bels et bien présents sur mon parcours.

Table des matières

Remerciements	3
Table des matières	7
Liste des figures	9
Liste des tableaux	10
Abréviations	12
1. Contexte	14
1.1 Définitions	15
1.1.1 Médicament générique	15
1.1.2 Bioéquivalence	17
1.1.3 Les antibiotiques	19
1.1.3.1 Concentration minimale inhibitrice.....	19
1.1.3.2 Concentration minimale bactéricide.....	20
1.1.3.3 Antibiotiques temps-dépendants	21
1.1.3.4 Antibiotiques concentration-dépendants	22
1.1.3.5 Les résistances	23
1.2 Objectifs.....	24
2. Partie 1 : Revue de la littérature.....	25
2.1 Matériels et méthodes	25
2.2 Résultats.....	26
2.2.1 Etudes de pharmacocinétiques et études in vitro.....	27
2.2.1.1 Les β -lactamines	28
2.2.1.2 Les macrolides - lincosamides	29
2.2.1.3 Les aminosides.....	30
2.2.1.4 Les glycopeptides	30
2.2.1.5 Les quinolones	31
2.2.1.6 Les autres antibiotiques	32
2.2.2 Etudes cliniques chez l'animal	32
2.2.2.1 Les β -lactamines	33
2.2.2.2 Les Macrolides – Lincosamides	36
2.2.2.3 Les aminosides.....	37
2.2.2.4 Les glycopeptides	38
2.2.2.5 Les autres antibiotiques	41

2.2.3	Etudes cliniques chez l'homme.....	43
2.2.3.1	Les β -lactamines.....	43
2.2.3.2	Les macrolides - lincosamides	51
2.2.3.3	Les aminosides.....	53
2.2.3.4	Les glycopeptides.....	55
2.2.3.5	Les autres antibiotiques	57
2.3	Discussion.....	58
3.	Partie 2 : Comparaison de deux génériques : ceftazidime	62
3.1	Matériels et méthodes	62
3.1.1	Design de l'étude.....	62
3.1.2	Choix de l'antibiotique.....	63
3.1.3	Patients	63
3.1.4	Statistiques	64
3.2	Résultats.....	64
3.3	Discussion.....	68
4.	Discussion	69
5.	Conclusion	72
	Annexe 1 : Tableau récapitulatif des études de pharmacocinétique et in vitro.....	75
	Annexe 2 : Tableau récapitulatif des études cliniques chez l'animal.....	83
	Annexe 3 : Tableau récapitulatif des études cliniques chez l'Homme.....	84
	Bibliographie.....	86

Liste des figures

Figure 1 : ANSM - Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015.	14
Figure 2 : ANSM - Evolution des molécules développées en France entre 2000 et 2015.....	15
Figure 3 : Schéma récapitulatif du concept de la bioéquivalence.	18
Figure 4 : Détermination de la CMI.	20
Figure 5 : Détermination de la CMB.....	20
Figure 6 : Courbe représentant l'évolution de la concentration plasmatique des antibiotiques temps-dépendants.	21
Figure 7 : Antibiotiques concentration-dépendants.	22
Figure 8 : Pharmacocinétique des antibiotiques : concentration-dépendant versus temps- dépendant.	23
Figure 9 : Histogramme comparant les 7 génériques de lincomycine au princeps.	37
Figure 10 : Schéma d'étude pour la comparaison de 6 génériques de vancomycine chez des lapins infectés à Staphyloques dorés résistants à la méticilline.	40
Figure 11 : Diagramme comparatif de l'effet maximal en logCFU/g de végétation en fonction du médicament..	41
Figure 12 : Histogrammes et courbes de survie comparant le princeps de l'amphotéricine B et un générique à deux dosages différents 0,5 et 1 mg/kg à un groupe contrôle n'ayant pas reçu de traitement antifongique.	42
Figure 13 : Schéma de la modalité d'administration du générique ou du princeps de l'étude..	44
Figure 14 : Schéma du déroulement de l'étude croisée.....	53
Figure 15 : Histogramme représentant la réduction du nombre log ₁₀ des colonies (CFU) bactériennes de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en fonction de la phase 1 (treatment 1) et de la phase 2 (treatment 2).	54
Figure 16 : Histogramme représentant l'augmentation du VEF en % en fonction de la phase 1 (treatment 1) et de la phase 2 (treatment 2).....	55
Figure 17 : Relation dose-effet de la vancomycine contre une souche <i>S. aureus</i> sauvage chez des souris neutropéniques qui ont reçu des doses sous-cutanées toutes les heures pendant 24h de vancomycine générique ou princeps.....	56

Figure 18 : Etude sur l'apparition de résistance à la vancomycine chez <i>Staphylococcus aureus</i>	73
Figure 19 : Graphique représentant le nombre de CFU/mL en fonction de la concentration en vancomycine.....	74

Liste des tableaux

Tableau 1 : Nombre et pourcentage d'études de pharmacocinétique et/ou de test in vitro mettant en évidence une différence entre les génériques/princeps des bêta-lactamines.	29
Tableau 2 : Nombre et pourcentage d'études de pharmacocinétique et/ou de test in vitro mettant en évidence une différence entre les génériques/princeps des macrolides/lincosamides.....	29
Tableau 3 : Nombre et pourcentage d'études de pharmacocinétique et/ou de test in vitro mettant en évidence une différence entre les génériques/princeps des glycopeptides.	31
Tableau 4 : Nombre et pourcentage d'études de pharmacocinétique et/ou de test in vitro mettant en évidence une différence entre les génériques/princeps des quinolones.....	31
Tableau 5 : Nombre et pourcentage d'études de pharmacocinétique et/ou de test in vitro mettant en évidence une différence entre les génériques/princeps.....	32
Tableau 6 : Evaluation de l'efficacité des génériques de l'oxacilline par rapport au princeps.	34
Tableau 7 : Evaluation de l'efficacité des génériques de la gentamicine par rapport au princeps.	38
Tableau 8 : Evaluation de l'efficacité des génériques de la vancomycine par rapport au princeps.	39
Tableau 9 : Comparaison des infections post-opératoires dans les deux groupes de patients.	45
Tableau 10 : Résultats obtenus des différentes études comparant les carbapénèmes en analysant l'évolution favorable, la mortalité et les effets indésirables.....	46
Tableau 11 : Nombre et pourcentage de prescriptions récurrentes chez des enfants ayant reçu le générique ou le princeps des 4 antibiotiques considérés.....	49
Tableau 12 : Nombre et pourcentage d'admissions à l'hôpital d'enfants ayant reçu le générique ou le princeps des 4 antibiotiques considérés.....	50
Tableau 13 : Comparaison de l'évolution favorable, de la mortalité et des effets indésirables selon la prise de pipéracilline-tazobactam générique ou princeps..	51
Tableau 14 : Résultats de l'analyse des taux d'échecs de traitement.....	58

Tableau 15 : Caractéristiques démographiques.....	64
Tableau 16 : Tableau récapitulatif des différentes indications de la ceftazidime pour chaque groupe.....	65
Tableau 17 : Comparaison des facteurs de risque d'infection et/ou de complication entre les deux groupes..	66
Tableau 18 : Comparaison des durées de traitement et de séjour de chaque groupe...	67
Tableau 19 : Résultats de l'analyse des ré-hospitalisations, de l'évolution favorable et du nombre de décès liés à l'hospitalisation.....	67

Abréviations

nLKD : dose tuant le n^{ème} log₁₀ de l'inoculum bactérien (n log kill dose)

AEM/EMA : Agence Européenne du Médicament

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Santé du Médicament

AUC : Aire sous la courbe

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BLSE : β-lactamase à spectre étendu

BPCO : broncho-Pneumopathie Obstructive Chronique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

C_{max} : Concentration maximale

C_MB : Concentration Minimale Bactéricide

C_MI : Concentration Minimale Inhibitrice

C_PM : Concentration de Prévention des Mutants résistants

DB : Dose bactériostatique

DDJ : Dose définie journalière

E : dose efficace

ED₅₀ : dose efficace médiane

E_{max} : dose efficace maximale

FDA : Food and Drug Administration

FEVG : Fonction d'Ejection du Ventricule Gauche

IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95%

IV : Intra-veineux

OMS/WHO : Organisation Mondiale de la Santé

PLP : Protéine liée à la Pénicilline

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

QI : Quotient Inhibiteur

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

Tmax : Temps après injection où la concentration plasmatique est maximale

VEF : Volume d'expiration forcée

1. Contexte

Les antibiotiques représentent en moyenne 4% des médicaments consommés en ville en 2015. À l'hôpital, la consommation d'antibiotiques représente 7% de la consommation totale. (1)

Suite aux mésusages des antibiotiques et aux phénomènes de résistance, divers plans d'actions ont été mis en place afin de diminuer leur consommation. Depuis quelques années cette consommation s'est stabilisée et tend à réaugmenter légèrement (*Figure 1*). En 2015, la consommation moyenne estimée est de 32,1 doses définies journalières (DDJ).

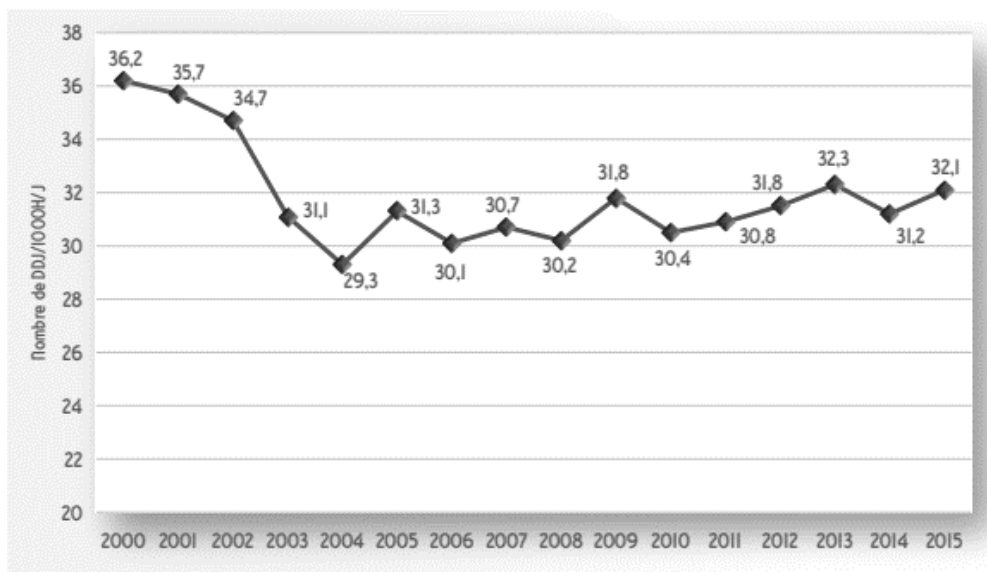


Figure 1 : ANSM 2017 - <http://ansm.sante.fr/> - Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015.

L'usage accru des génériques est observé dans la plupart des classes médicamenteuses et contribue à la maîtrise des dépenses de santé (1,3 milliards d'euros économisés en France entre 2008 et 2013). En 2015, les génériques d'antibiotiques ont représenté 84,5 % de la consommation d'antibiotiques en ville.

L'apparition de nouveaux antibiotiques est en décroissance, en revanche, l'apparition de génériques est en augmentation. Actuellement, il est recensé plus de médicaments génériques d'antibiotiques commercialisés que de nouveaux médicaments antibiotiques (*Figure 2*).

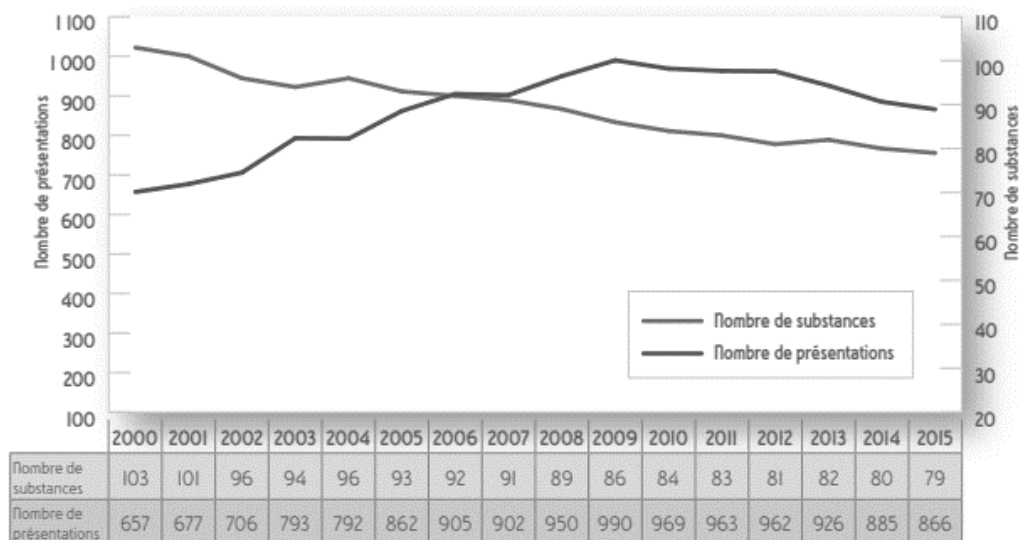


Figure 2 : ANSM 2017 - <http://ansm.sante.fr/> - Evolution des molécules développées en France entre 2000 et 2015.

1.1 Définitions

1.1.1 Médicament générique

Le Code de la Santé Publique [article L. 5121-1 5° a)] définit la spécialité générique comme ayant 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 appropriées de biodisponibilité. Il découle de la définition du médicament générique que la composition en excipients peut être différente entre générique et princeps. (2)

Le générique doit répondre à certaines exigences pour l'autorisation de mise sur le marché (AMM) : comme pour tout médicament, un médicament générique doit faire l'objet, avant sa commercialisation, d'une AMM délivrée par l'ANSM et/ou l'EMA au terme d'une évaluation de données permettant de garantir la qualité pharmaceutique et la similarité à son princeps (garantissant indirectement l'efficacité et la sécurité d'emploi de celui-ci). Un dossier pharmaceutique générique comporte :

- Des éléments permettant de justifier de la qualité du médicament (origine et spécifications des matières premières, méthodes de fabrication et de contrôle du produit fini) ;

- La reproductibilité de cette qualité d'un lot à l'autre (validation des méthodes de fabrication et de contrôle) et le maintien de cette qualité au cours du temps (études de stabilité) ;
- Des éléments permettant de justifier de la similarité du médicament générique à la spécialité de référence (par des études comparatives des compositions, des caractéristiques physico-chimiques, et pharmacotechniques).

Les critères de pureté des matières premières et les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle sont définis par la Pharmacopée sous forme de monographies. Le rôle de la Pharmacopée est de participer à la protection de la santé publique en élaborant des spécifications communes et reconnues pour les matières premières à usage pharmaceutique. La Pharmacopée constitue un référentiel scientifique opposable régulièrement mis à jour.

Les dossiers pharmaceutiques des spécialités génériques sont soumis aux mêmes degrés d'exigences et de précisions que ceux des spécialités de référence.

Si pour un médicament de référence, le dossier d'AMM doit être « complet » (article R. 5121-25 du Code de la Santé Publique), comprenant notamment les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques ainsi que les résultats des essais précliniques et cliniques, le dossier d'AMM d'un médicament générique peut être « abrégé ».

En effet, en tenant compte de l'identité de la composition en substance active et de la forme pharmaceutique du générique par rapport de la spécialité de référence (définition du générique), le demandeur d'AMM d'un générique peut s'exonérer, par dérogation prévue par le Code la Santé Publique (article R. 5121-28 1°) de la présentation d'un dossier « complet », sur la base de la soumission d'une étude de bioéquivalence permettant de prédire une même efficacité et la sécurité d'emploi en sus du dossier pharmaceutique décrit ci-dessus, du générique par rapport à la spécialité de référence.

Les modalités de l'étude de bioéquivalence sont précisément décrites dans la ligne directrice CPMP/EWP/QWP/1401/98 révisée en date du 20 janvier 2010 intitulée « Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence », de l'Agence européenne des médicaments. (3)

Cas particulier du générique d'une spécialité de référence administrée par voie injectable :

Selon le Code de la Santé Publique (article R.5121-29 2°), aucune étude de bioéquivalence n'est requise pour une spécialité injectable administrée par voie IV sous forme d'une solution aqueuse lorsque la substance active est identique à celle de la spécialité de référence.

Pour les médicaments injectables, les garanties de la similarité du médicament générique au médicament de référence sont apportées par des études comparatives des compositions, des caractéristiques physico-chimiques et pharmacotechniques avec la spécialité de référence. En effet, après administration, contrairement aux formes orales solides (comprimé, gélule), les médicaments injectables ne peuvent pas subir de dégradation avant d'atteindre leur cible et n'ont pas à libérer la substance active à partir de la forme pharmaceutique. Deux médicaments, équivalents en termes de composition et de caractéristiques physico-chimiques, offriront par conséquent une mise à disposition équivalente de la substance active dans l'organisme.

Le concept de bioéquivalence est international, les définitions retrouvées au niveau de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), de l'Agence Européenne des Médicaments (AEM) et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) sont identiques.

1.1.2 Bioéquivalence

La bioéquivalence consiste à considérer que la pharmacocinétique du principe actif dans le sang reflète l'efficacité du médicament (*Figure 3*).

En effet, lors d'études de bioéquivalence, il est cherché à démontrer la similarité entre les concentrations plasmatiques en principe actif ainsi que la vitesse de distribution plasmatique : comparaison de la concentration maximale (C_{max}) en fonction du temps (T_{max}) ainsi que de l'aire sous la courbe (AUC). (2),(3),(4)

Concept de la bioéquivalence

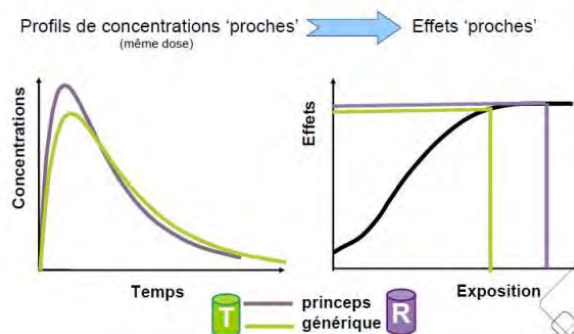


Figure 3 : Schéma récapitulatif du concept de la bioéquivalence. ANSM - <http://ansm.sante.fr/> - Qu'est-ce qu'un médicament générique ?

Selon les principes actifs et les voies d'administration, les objectifs de similarité sont variables. Usuellement, pour un médicament qui n'est pas administré par voie intra-veineuse, la tolérance de différence au risque $\alpha = 5\%$, est comprise entre 80 et 125%. Cet intervalle de [80 % ; 125 %] a été défini au niveau international en considérant qu'une variation du ratio des moyennes jusqu'à 20% n'a que peu de conséquences cliniques (efficacité/sécurité). La FDA a constaté, dans une analyse rétrospective incluant 2 070 études de bioéquivalence soumises entre 1996 et 2007 dans des dossiers de médicaments génériques que la différence des AUC et Cmax entre médicament générique et médicament princeps était en moyenne inférieure à 5 %. (5)

Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (concentrations toxiques proches des concentrations efficaces), de faibles variations de dose ou de concentrations peuvent être à l'origine de différences importantes d'efficacité ou d'effets indésirables. C'est pourquoi, pour ces médicaments, l'intervalle d'acceptabilité de la bioéquivalence est resserré : [90 % ; 111 %]. Parmi ces médicaments, on retrouve principalement les anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium, primidone), les digitaliques (digoxine, digitaline), la théophylline, les quinidiniques, les anticoagulants oraux, les diurétiques, la ciclosporine et le lithium (6). Les antibiotiques ne font généralement pas partie des médicaments à marge thérapeutique étroite lors de la mise en place d'un dossier générique et il n'existe pas de liste exhaustive des médicaments à considérer comme à marge thérapeutique étroite.

Les essais de bioéquivalence sont réalisés généralement chez des volontaires sains (en général, 12 à 36 sujets), issus d'un groupe homogène à qui l'on administre une dose unique de médicament générique et de médicament de référence dans des conditions standardisées. La plupart du temps, chaque sujet va recevoir successivement le médicament générique et le

médicament de référence en respectant un temps de latence entre les deux prises (phase de « washout »). Ainsi chaque patient sera son propre témoin : on parle d'essais croisés (cross-over). Après l'administration du médicament, plusieurs prélèvements sanguins sont effectués avec une fréquence et une durée définie afin de déterminer la concentration plasmatique en substance active au cours du temps. Les échantillons plasmatiques sont analysés suivant des méthodes analytiques validées. A partir de ces résultats de dosages plasmatiques, des paramètres pharmacocinétiques sont déterminés pour comparer les biodisponibilités du médicament générique et du médicament de référence. Il s'agit de :

- ✓ La concentration maximale dans le plasma en principe actif atteinte (notée C_{max}) après administration orale, au temps T_{max} (temps de la C_{max}),
- ✓ L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en principe actif au cours du temps (notée AUC pour Area Under the Curve) qui reflète la dose totale qui a atteint la circulation.

1.1.3 Les antibiotiques

1.1.3.1 Concentration minimale inhibitrice

La concentration minimale inhibitrice (CMI) est la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute culture visible d'une souche bactérienne après 18h à 37°C. Elle met en évidence un effet bactériostatique.

Pour la déterminer, on met en culture un inoculum défini (10⁶ bactéries/mL) dans des solutions de concentrations croissantes en antibiotique (*Figure 4*). Les différents échantillons sont mis à incuber pendant 24h, puis une analyse visuelle est réalisée. La CMI correspondra à la plus petite concentration où l'on ne voit plus de croissance bactérienne à l'œil nu, c'est-à-dire le premier tube où la solution n'est pas trouble. (7)

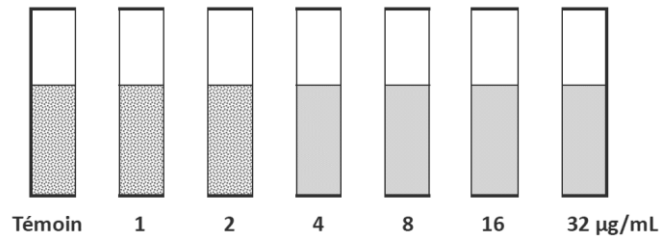


Figure 4 : Détermination de la CMI. Concentrations croissantes d'antibiotique (0 ; 1 ; 2 ; 4 ; 8 ; 16 et 32 µg/mL) ; inoculum identique connu dans chaque tube. Mise en culture pendant au moins 18h à 37°C. Croissance bactérienne visible dans les 3 premiers tubes, on estime donc la CMI à 4 µg/mL.

1.1.3.2 Concentration minimale bactéricide

La concentration minimale bactéricide (CMB) est la plus petite concentration d'antibiotique ne laissant subsister 0,01% ou moins de survivants de l'inoculum initial après 18h à 37°C. Elle met en évidence un effet bactéricide (Figure 5).



Figure 5 : Détermination de la CMB. La CMB correspond à la plus petite concentration d'antibiotique qui a permis d'obtenir l'élimination de 99,9% ou plus de l'inoculum bactérien, ici la CMB est de 16 mg/mL.

D'après l'exemple de la figure 4 et 5, le rapport $CMB/CMI = 16/4 = 4$. Ce rapport permet de caractériser l'action de l'antibiotique sur le germe en question : effet bactériostatique ou bactéricide.

En effet, un rapport $CMB/CMI \leq 2$ indique une action bactéricide de l'antibiotique, c'est le cas des aminosides, β -lactamines, quinolones et glycopeptides.

Un rapport CMB/CMI compris entre 4 et 16 indique un effet bactériostatique de l'antibiotique, c'est le cas des macrolides, tétracyclines, rifamycines et sulfamides.

Si le rapport est supérieur à 16, alors la bactérie est dite tolérante à l'antibiotique. (8)

1.1.3.3 Antibiotiques temps-dépendants

Les antibiotiques temps-dépendants sont des antibiotiques dont l'effet bactéricide/bactériostatique se fait en fonction du temps d'exposition au médicament à une certaine concentration (*Figure 6*). L'effet est indépendant de la dose maximale (la C_{max} n'est pas proportionnelle à la bactéricidie), en revanche, importance de la concentration minimale qui doit toujours être au-dessus du seuil d'efficacité au cours du temps. On considère que la concentration plasmatique minimale doit être au moins supérieure à 4 fois la CMI (8 fois la CMI permettrait d'obtenir 100% de résolution clinique), on parle de quotient inhibiteur (QI) qui correspond à la concentration plasmatique sur la CMI. Pour les antibiotiques temps-dépendants, c'est le QI résiduel qui nous intéresse avec un objectif entre 4 et 8. L'intérêt d'être 4 à 8 fois au-dessus de la CMI est d'éviter l'apparition de résistance bactérienne, en effet, une concentration comprise entre la CMI à 4 fois la CMI peut favoriser la sélection de mutants résistants, on parle de concentration de prévention des mutants résistants (CPM) (*Figure 8*).

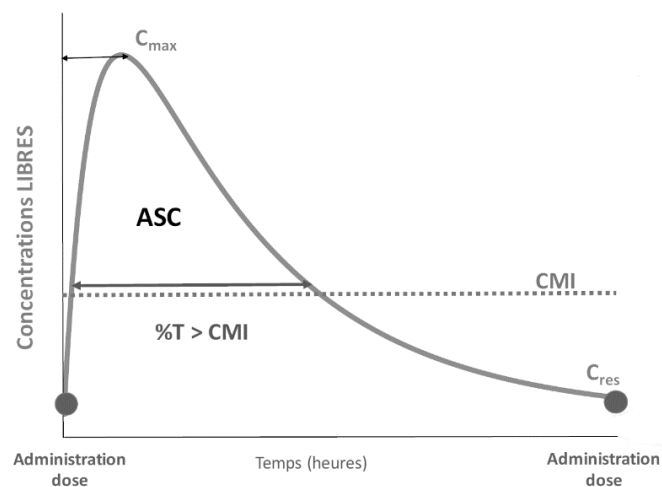


Figure 6 : Courbe représentant l'évolution de la concentration plasmatique des antibiotiques temps-dépendants.

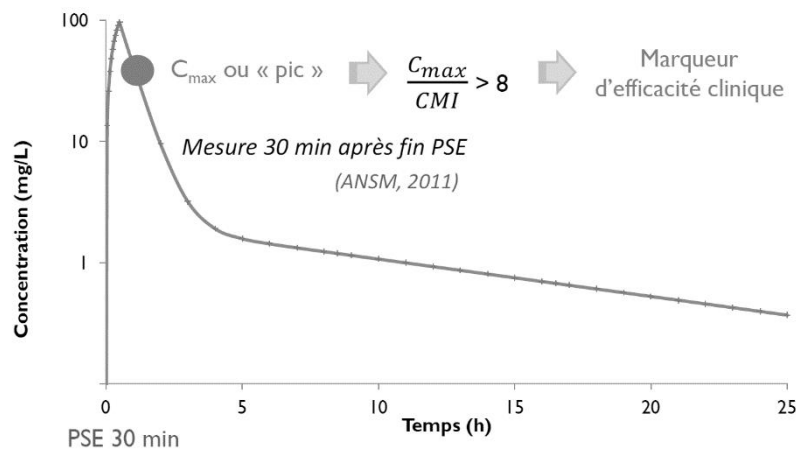
Les antibiotiques temps-dépendants sont des antibiotiques à effet bactéricide plus lent que ceux concentration-dépendants. (9)

Parmi ces antibiotiques, nous retrouvons deux grandes classes :

- ✓ Les glycopeptides
- ✓ Les β -lactamines.

1.1.3.4 Antibiotiques concentration-dépendants

Les antibiotiques concentration-dépendants sont des antibiotiques dont l'effet bactéricide/bactériostatique dépend de la concentration du principe actif dans le plasma ou du site infecté. Plus la concentration plasmatique est élevée, plus l'antibiotique sera efficace. On a une importance du pic plasmatique (C_{max}) par rapport la durée d'exposition et la concentration minimale qui ont moins d'importance pour ces antibiotiques : un effet post-antibiotique permet de conserver une efficacité malgré des concentrations inférieures à la CMI (*Figure 7*). La durée de concentration comprise entre la CMI et la CPM est relativement courte et donc négligeable, on s'intéresse au QI maximal pour ces antibiotiques. (9)



Ces médicaments ont un effet bactéricide plus rapide que les antibiotiques temps-dépendants. Il n'y a pas d'intérêt à la perfusion en continue puisque leur efficacité est lié à la C_{max} à un temps T_{max} (*Figure 8*).

Parmi ces antibiotiques, nous retrouvons deux grandes classes :

- ✓ Les aminosides
- ✓ Les quinolones.

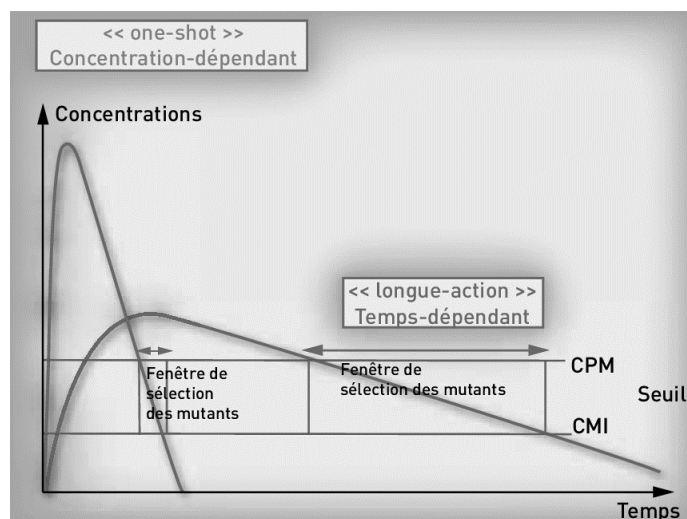


Figure 8 : Pharmacocinétique des antibiotiques : concentration-dépendant versus temps-dépendant.
<https://www.researchgate.net> – Janvier 2012

Les macrolides, tétracyclines et les glycopeptides sont généralement considérés comme des antibiotiques à la fois concentration-dépendant et temps-dépendant.

1.1.3.5 Les résistances

La résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, la sécurité alimentaire et le développement de nouveaux antibiotiques. La résistance aux antibiotiques est un phénomène naturel mais le mauvais usage des antibiotiques chez l'Homme et l'animal accélère le processus. Un nombre croissant d'infections, comme les pneumonies, les tuberculoses, les gonorrhées ou les salmonelloses, deviennent de plus en plus difficiles à traiter. Les antibiotiques actuellement utilisés pour les soigner perdent de plus en plus leur efficacité contre les germes en cause. La résistance aux antibiotiques entraîne une prolongation des hospitalisations, une augmentation des dépenses médicales et une hausse de la mortalité. (10)

Il existe 2 grands types de résistance :

- ✓ Résistance naturelle : caractéristique d'une espèce, d'un groupe ou d'un genre (exemple : tous les entérocoques sont résistants aux céphalosporines),

- ✓ Résistance acquise : apparition d'une résistance à un ou plusieurs antibiotiques chez une bactérie auparavant sensible.

Parmi ces résistances, 4 grands mécanismes sont décrits :

- ✓ Enzymatique : production de β -lactamases (pénicillinases, céphalosporinases, etc.), production d'aminoside acétyltransférases, etc. ;
- ✓ Modification de la cible : PLP2A (gène *mecA*), PLP5, méthylation de l'ARN 23S, etc. ;
- ✓ Imperméabilité : modification de la paroi bactérienne qui empêche la pénétration de l'antibiotique ;
- ✓ Efflux : augmentation des porines qui éliminent rapidement l'antibiotique.

Ces différentes mutations peuvent être présentes au niveau chromosomique, plasmidique ou portées par des transposons. Les gènes mutés peuvent être transmis d'une bactérie à une autre et entraîner l'émergence de résistances qui sont de plus en plus multiples.
(11)

Ces résistances apparaissent d'autant plus lors de la prise d'antibiotique inadapté ou lors d'une posologie insuffisante qui sélectionne les mutants résistants. Il est donc important d'éviter d'être dans la zone sous la CPM tout particulièrement lors de l'utilisation d'antibiotiques temps-dépendants.

1.2 Objectifs

Les génériques d'antibiotiques sont de plus en plus nombreux, la définition de bioéquivalence prend en compte uniquement la C_{max} et l'AUC dans le sang chez un patient sain avec des marges d'erreur comprises entre 80% et 125%. La détermination des concentrations au niveau du site infectieux et les concentrations minimales inhibitrices et bactéricides des génériques ne sont généralement pas comparées lors du dossier d'AMM simplifié.

Les antibiotiques ne sont pas indiqués uniquement pour des infections hématogènes mais peuvent également être prescrits pour des infections organiques (infections osseuses, infections de la peau et des tissus mous, etc.) où la concentration sanguine n'est pas toujours

représentative de la concentration au niveau du site infectieux. La présence d'un excipient différent ou en quantité différente pourrait faire varier la concentration au niveau du site infection par un phénomène de distribution, d'absorption, de métabolisme et/ou d'élimination modifié.

Les antibiotiques sont des médicaments qui peuvent avoir de nombreux effets indésirables pour certains, d'autres moins. Cependant, pour tous, particulièrement les antibiotiques temps-dépendants, la posologie administrée en fonction de la CMI est primordiale pour l'efficacité du traitement et d'un point de vue de santé publique afin d'éviter l'émergence de germes résistants.

L'objectif de ce travail est de comparer les antibiotiques génériques et princeps en termes de pharmacocinétique, de différents tests *in vitro* (CMI, CMB, test de dissolution, etc.) et d'efficacité clinique chez l'animal ainsi que chez l'Homme. La première partie est une revue de la littérature sur ces éléments. Une seconde partie est dédiée à une étude rétrospective réalisée au CHU de Toulouse afin de comparer l'efficacité clinique chez l'Homme entre deux génériques de la ceftazidime provenant de deux laboratoires différents.

2. Partie 1 : Revue de la littérature

2.1 Matériels et méthodes

Concernant la revue de la littérature, elle a été réalisée sur la période de juillet 1992 à janvier 2018. Une recherche sur Pubmed de différentes combinaisons de mots clés a été réalisée : « drugs, generic » et « generic products » avec « antibacterial », « antibacterial agent », « antibiotic », « betalactam agent », « penicillin », « cephalosporin », « penem », « fluoroquinolone », « aminoglycoside », « macrolide », « cycline », « glycopeptide », et « vancomycin ».

Une lecture de tous les résumés a été effectuée afin d'identifier les articles nécessitant une lecture complète pour décider de leur inclusion ou non dans l'analyse. Les articles ne comparant pas de génériques n'ont pas été inclus.

Les articles ont été classés selon le type de comparaison, c'est-à-dire : études *in vitro*, études pharmacodynamiques chez des sujets sains, études cliniques chez l'animal, études cliniques chez l'Homme.

Pour chaque article ont été extraits la méthode de l'étude, les objectifs, et les résultats.

Ont été exclus, les articles des comparaisons pharmacocinétiques afin de constituer le dossier d'AMM, les études comparant le goût des différents génériques ou encore des études comparant des formes différentes ne répondant pas à la définition d'un générique.

2.2 Résultats

Plus de 200 articles ont été analysés suite aux différentes recherches. De nombreux articles ont été exclus car ils ne comparaient pas le générique et le princeps ou plusieurs génériques entre eux, d'autres comparaient une différence de goût, ou encore certaines études consistaient en des études de phase III pour valider la bioéquivalence du générique et permettre sa mise sur le marché ou non. Au total 91 articles ont été retenus.

78 articles font des comparaisons génériques-princeps *in vitro* ou de pharmacocinétique c'est-à-dire principalement des études comparant la concentration maximale plasmatique, l'aire sous la courbe, la CMI et la CMB mais également des tests de dissolution, la recherche d'impuretés, etc. Un tableau récapitulatif de toutes ces études est disponible en *Annexe 1*.

8 études ont été réalisées chez l'animal dans le but de mettre en évidence ou non une différence d'efficacité clinique d'un antibiotique générique par rapport au princeps (*Annexe 2*). La mise en évidence de l'efficacité est réalisée de différentes manières selon les études : détermination et comparaison de la dose efficace pour éliminer 50% de l'inoculum bactérien initial sur un temps donné, de la dose maximale permettant d'éliminer la totalité de l'inoculum sur un temps donné, comparaison de la régression de l'inoculum bactérien après un temps donné (détermination des logCFU/g de tissu) ainsi que la recherche de la dose bactériostatique. 2 études (25%) portent sur les β -lactamines, une étude traite des macrolides (lincomycine), une porte sur les aminosides (gentamicine), deux autres comparent différents génériques de vancomycine (glycopeptide), et enfin deux études étudient des antibiotiques variables (l'une le métronidazole et l'autre amphotéricine B).

Enfin 14 études cliniques chez l'Homme ont été retenues pour la comparaison de l'efficacité clinique entre le princeps et le générique. Un tableau récapitulatif des 14 études est disponible en *Annexe 3*. La majorité des études sélectionnées portent sur les β -lactamines (10 études, 71%), on retrouve ensuite 2 études avec un macrolide (clarithromycine), une autre étude avec un aminoside (tobramycine), une étude avec un glycopeptide (vancomycine) et une dernière étude portant sur le cotrimoxazole.

2.2.1 Etudes de pharmacocinétiques et études *in vitro*

Après lecture des abstracts puis des articles répondant aux critères de sélection, 78 articles ont été retenus : des études *in vitro* et/ou de pharmacocinétiques comparant un ou plusieurs génériques entre eux ou au princeps ayant déjà l'AMM. Afin de mieux analyser ces articles un tableau (*Annexe 1*) reprend les différents éléments nous intéressants : la concentration maximale, l'aire sous la courbe, ainsi que concentration minimale inhibitrice et bactéricide selon qu'elles soient semblables ou non. Une colonne supplémentaire détaille les autres points comparatifs abordés dans chaque article.

Au total, 30 articles (39,0%) retrouvent des divergences entre les génériques et le princeps, tous tests confondus.

Sur ces 77 articles, 45 étudient l'aire sous la courbe (AUC) et 10 (22,2%) d'entre eux ne retrouvent pas une AUC répondant à la définition de bioéquivalence, c'est-à-dire avec un intervalle de confiance 90% compris entre [80% ; 125%] par rapport au princeps.

Parmi les 77 articles retenus, 49 étudient la concentration maximale (C_{max}) et 11 (22,5%) d'entre eux ne retrouvent pas une C_{max} répondant à la définition de bioéquivalence, c'est-à-dire avec un intervalle de confiance 90% compris entre [80% ; 125%] par rapport au princeps.

24 articles étudient la concentration minimale inhibitrice (CMI) et/ou la concentration minimale bactéricide (CMB), 6 (25,0%) d'entre eux retrouvent une différence significative entre les différents génériques/princeps.

D'autres études *in vitro* ont également été réalisées (test de dissolution, dureté, teneur en principe actif, hydratation, impuretés, etc.), 18 articles ont cherché à mettre en évidence une

différence significative ou non sur ces différents tests et 13 (72,2%) d'entre eux mettent en évidence une différence significative sur certains de ces tests.

Une analyse de ces résultats par classe d'antibiotique a été réalisée.

2.2.1.1 Les β -lactamines

Pour ce qui concerne les β -lactamines, 34 articles cherchent à comparer différentes β -lactamines d'un point de vue pharmacocinétiques et/ou sur des caractères étudiés *in vitro* (CMI, CMB, test de dissolution, etc.).

Parmi ces articles, 18 étudient l'AUC, 19 la Cmax, 14 la CMI/CMB et 9 évoquent d'autres tests *in vitro*.

22,2% (4 articles) des articles mettent en évidence une différence significative de l'AUC entre les différents génériques et princeps étudiés de β -lactamines. (12), (13), (14), (15)

21,1% (4 articles) mettent en évidence une différence significative de la Cmax entre les différents génériques et princeps étudiés de β -lactamines. (12), (13), (15), (16)

35,7% (5 articles) mettent en évidence une différence significative de la CMI et/ou CMB entre les différents génériques et princeps étudiés de β -lactamines. (17), (18), (19), (20), (21)

66,7% (6 articles) retrouvent des différences significatives en termes de qualité du médicament (test de dissolution et/ou pureté et/ou stérilité et/ou hydratation, etc.) ou en termes de sensibilité à la déshydropeptidase-I. (22), (23), (24), (25), (26), (27)

Au total sur les 34 articles, 16 (47,1%) retrouvent des différences en termes de tests *in vitro* et/ou de pharmacocinétique. On peut remarquer qu'il y a environ 1,6 fois plus de différences sur les tests de détermination de la CMI/CMB que sur ceux de pharmacocinétiques (35,7% *versus* environ 21,6%), cette différence met en avant qu'il n'y a pas forcément une corrélation entre bioéquivalence et efficacité *in vitro*. De la même façon, on retrouve 3 fois plus de différences entre les génériques et leur princeps sur les autres tests *in vitro* par rapport aux tests de pharmacocinétiques (66,7% *versus* 21,6%).

	AUC (n = 18)	Cmax (n = 19)	CMI/CMB (n = 14)	Autres tests <i>in vitro</i> (n = 9)
Nombre d'études non conformes (%)	4 (22,2)	4 (21,1)	5 (35,7)	6 (66,7)

Tableau 1 : Nombre et pourcentage d'études de pharmacocinétique et/ou de test *in vitro* mettant en évidence une différence entre les génériques/princeps des bêta-lactamines.

2.2.1.2 Les macrolides - lincosamides

12 articles portent sur les macrolides et/ou lincosamides pour ce qui concerne les études pharmacocinétiques et/ou *in vitro*.

Parmi ces articles, 10 étudient l'AUC, 11 la Cmax, 1 étude comparant la CMI et la CMB et 1 étude comparant différents tests de qualité *in vitro*.

Uniquement 1 article (10%) met en évidence une différence significative de l'AUC et 1 article (9,1%) une différence significative de la Cmax. (13)

Il n'y a pas de différence significative retrouvée pour l'article comparant la CMI et CMB de 7 génériques au princeps de la lincomycine. (28)

Pour ce qui concerne l'article relatif aux différents critères de qualité, il met en avant des différences en termes de teneur et d'impuretés ainsi que des différences sur les différents tests de dissolution qui sont non conformes aux recommandations de la Pharmacopée. (29)

Le nombre d'articles étudiant les similitudes *in vitro* étant très restreint il est difficile d'interpréter ces résultats.

	AUC (n = 10)	Cmax (n = 11)	CMI/CMB (n = 1)	Autres tests <i>in vitro</i> (n = 1)
Nombre d'études non conformes (%)	1 (10,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (100,0)

Tableau 2 : Nombre et pourcentage d'études de pharmacocinétique et/ou de test *in vitro* mettant en évidence une différence entre les génériques/princeps des macrolides/lincosamides.

2.2.1.3 Les aminosides

Deux articles font référence aux aminosides, celui de Sands et al. (30) et celui de Zuluaga et al. (31)

Concernant celui de Sands et al., il est décrit dans la partie dédiée aux études cliniques chez l'Homme. Les tests de pharmacocinétique réalisés ne mettent pas en évidence de différence entre les deux médicaments.

Pour ce qui est de celui de Zuluaga et al., il est décrit dans la partie dédiée aux études cliniques chez l'animal. Des tests de pharmacocinétique et *in vitro* ont également été réalisés, concernant l'AUC et la C_{max}, il n'y a pas de différence significative retrouvée entre les génériques et le princeps ; en revanche, pour ce qui concerne la CMI, une différence est retrouvée pour un des 20 génériques étudiés.

2.2.1.4 Les glycopeptides

12 articles portent sur les glycopeptides pour ce qui concerne les études pharmacocinétiques et *in vitro*.

Parmi ces articles, 3 étudient l'AUC et la C_{max}, 6 la CMI/CMB et 3 évoquent d'autres tests *in vitro*.

Un article met en évidence une différence significative de l'AUC entre les différents génériques et princeps étudiés des glycopeptides. C'est également le cas pour la C_{max} (article différent de celui de l'AUC). (32), (33)

Aucun article ne met en évidence une différence significative de la CMI et/ou CMB entre les différents génériques et princeps étudiés.

1 article sur 3 montre une différence en termes de composition de la teicoplanine (existence de différentes formes en quantité variable), les 2 autres études montrent une stabilité chimique, une concentration en principe actif et des taux d'impuretés semblables. (34)

	AUC (n = 3)	Cmax (n = 3)	CMI/CMB (n = 6)	Autres tests <i>in vitro</i> (n = 3)
Nombre d'études non conformes (%)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0,0)	1 (33,3)

Tableau 3 : Nombre et pourcentage d'études de pharmacocinétique et/ou de test *in vitro* mettant en évidence une différence entre les génériques/princeps des glycopeptides.

2.2.1.5 Les quinolones

10 études traitent des quinolones pour ce qui concerne les études pharmacocinétiques et *in vitro*.

Parmi ces articles, 5 étudient l'AUC, 6 la Cmax, 1 la CMI/CMB et 5 évoquent d'autres tests *in vitro*.

2 articles (40,0%) mettent en évidence une différence significative de l'AUC entre les différents génériques et princeps étudiés. (13), (35)

2 articles (33,3%) mettent en évidence une différence significative de la Cmax entre les différents génériques et princeps étudiés. (13), (35)

Aucun article ne met en évidence une différence significative pour ce qui concerne la CMI/CMB.

Tous les articles traitant d'autres test *in vitro* mettent en évidence des différences : 2 articles mettent en évidence une différence de temps de dissolution, un autre met en avant une variation de poids et de friabilité, un 4^{ème} article retrouve une différence de viscosité et enfin, le dernier retrouve des concentrations dans les collyres de ciprofloxacine variables de façon significative entre les différents génériques analysés. (36), (37), (38), (39), (40)

	AUC (n = 5)	Cmax (n = 6)	CMI/CMB (n = 1)	Autres tests <i>in vitro</i> (n = 5)
Nombre d'études non conformes (%)	2 (40,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	5 (100,0)

Tableau 4 : Nombre et pourcentage d'études de pharmacocinétique et/ou de test *in vitro* mettant en évidence une différence entre les génériques/princeps des quinolones.

2.2.1.6 Les autres antibiotiques

12 études traitent également d'autres antibiotiques, notamment les antituberculeux (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, rifaximine et éthionamide), mais également des antiviraux (zidovudine), des antifongiques (amphotéricine B), des antiparasitaires (sulfadoxine-pyriméthamine et métronidazole) ainsi que d'autres antibactériens (minocycline).

Parmi les 9 articles comparant l'AUC, 4 (44,4%) retrouvent des différences significatives. (41), (42), (43), (44)

Parmi les 10 articles comparant la Cmax, 5 (50,0%) mettent en évidence des différences significatives. (41), (42), (43), (44), (45)

Pour ce qui concerne la comparaison de la CMI/CMB, 1 seul article a été retrouvé et il ne retrouve pas de différence entre les CMI/CMB (article relatif au métronidazole). (46)

Enfin, 2 articles comparent également le temps de dissolution et retrouvent tous les deux une différence significative entre les différents médicaments. (25), (27)

Le nombre d'articles étudiant les similitudes *in vitro* étant très restreint il est difficile d'interpréter ces résultats.

	AUC (n = 9)	Cmax (n = 10)	CMI/CMB (n = 1)	Autres tests <i>in vitro</i> (n = 2)
Nombre d'études non conformes (%)	4 (44,4)	5 (50,0)	0 (0,0)	2 (100,0)

Tableau 5 : Nombre et pourcentage d'études de pharmacocinétique et/ou de test *in vitro* mettant en évidence une différence entre les génériques/princeps.

2.2.2 *Etudes cliniques chez l'animal*

Pour ce qui concerne les études cliniques chez l'animal 8 articles ont été retrouvés (Annexe 2). Parmi ces 8 études, 5 (62,5%) retrouvent une différence d'efficacité entre les génériques et le princeps.

Ce sont toutes des études prospectives cherchant à mettre en évidence des différences ou non d'efficacité des génériques par rapport au princeps grâce à différents critères :

- Efficacité *in vivo* (E) : $E = \frac{E_{max} \times D}{ED_{50} + D}$ équation corrigée par le facteur N (coefficient de Hill déterminé par la pente de la courbe effet-dose).
- Efficacité maximale (E_{max}) : plus petit nombre de colonies compté après mise en place du traitement.
- Dose efficace moyenne (ED₅₀) : dose pour laquelle 50% des sujets ont répondu au traitement.
- Dose bactériostatique (DB) : dose d'antibiotique nécessaire pour ne plus avoir de croissance bactérienne.
- Dose tuant le 1^{er} log₁₀ de bactéries (\Leftrightarrow diminution de 1logCFU/g = 1LKD), dose tuant les deux premiers log₁₀ de bactéries (2LKD), voire la dose tuant les trois premiers log₁₀ de bactéries (3LKD).

2.2.2.1 Les β-lactamines

2 études comparent des β-lactamines : l'une l'oxacilline et l'autre le méropénème. Ces deux études mettent en évidence une différence significative entre les génériques et le princeps.

Oxacilline

C'est une étude réalisée par Rodriguez et al. comparant 9 génériques de l'oxacilline au princeps. Etude prospective où une comparaison des CMI/CMB est réalisée. Lors de l'étude de ces paramètres, il n'y a pas de différence significative mise en évidence entre les différents génériques : les CMI, CMB et le ratio CMB/CMI sont tous semblables, en revanche, le calcul du quotient inhibiteur (C_{plasmatique}/CMI) est différent pour 5 des génériques. Cette étude, pour aller plus loin, recherche également à comparer l'efficacité des différents antibiotiques chez l'animal. (47)

Pour déterminer l'efficacité de chaque médicament, des souris neutropéniques infectées par une souche de *Staphylococcus aureus* sont traitées par des doses d'oxacilline variables : 2,93 ; 11,7 ; 46,9 ; 187,5 et 750 mg/kg/j (10 souris au total, 2 pour chaque dose injectée). L'inoculation de la souche bactérienne se fait 2 heures avant le début du traitement antibiotique puis les souris seront euthanasiées 24h après la mise en place du traitement.

Afin de déterminer l'efficacité du traitement, plusieurs paramètres sont étudiés : E, E_{max}, ED₅₀, DB et 1LKD.

Seulement l'E_{max} a été comparée statistiquement et une différence d'efficacité est retrouvée pour tous les traitements génériques. Lorsque l'on regarde les autres paramètres on peut également observer une différence de tous les génériques par rapport au princeps. En effet, si on prend la dose nécessaire pour tuer le 1^{er} log de l'inoculum bactérien, tous les antibiotiques génériques ne permettent pas d'atteindre cette diminution avec la dose maximale de 750 mg/kg alors que le princeps permet l'obtention de cette diminution dès 108 mg/kg. Concernant la dose bactériostatique, 6 génériques sur 8 n'atteignent également pas la dose nécessaire pour cet effet ; les 2 autres génériques atteignent cette dose à 98 mg/kg et 132 mg/kg alors que pour le princeps la dose bactériostatique est obtenue dès 62 mg/kg (*Tableau 6*).

OXACILLIN (OXA) PRODUCTS	E _{max} (log ₁₀ CFU/g)	SEM	N	SEM	ED ₅₀ (mg/kg)	SEM	BD (mg/kg)	SEM	1 LKD (mg/kg)	SEM	Adj. R ²	S _{y x}	P (CFA)
OXA-BMS (innovator)	5.42	0.08	1.73	0.13	45.19	2.32	62.24	3.07	108.36	7.32	0.99	0.23	NA
OXA-BLA	3.38	0.10	3.29	0.79	19.38	2.65	>750.00	-	>750.00	-	0.98	0.21	<0.0001
OXA-CAR	3.69	0.10	1.81	0.20	25.44	2.20	97.61	16.13	>750.00	-	0.99	0.17	<0.0001
OXA-COL	3.14	0.12	1.93	0.36	35.41	3.71	132.29	33.04	>750.00	-	0.98	0.20	<0.0001
OXA-MEM	3.51	0.12	2.09	0.32	23.07	2.65	>750.00	-	>750.00	-	0.96	0.32	<0.0001
OXA-OPH	3.11	0.15	NS	-	NS	-	>750.00	-	>750.00	-	0.96	0.31	<0.0001*
OXA-QIM	2.22	0.10	2.72	0.60	25.00	3.95	>750.00	-	>750.00	-	0.96	0.20	<0.0001
OXA-SCA	3.66	0.17	2.03	0.46	19.31	3.02	>750.00	-	>750.00	-	0.95	0.31	<0.0001
OXA-SER†	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NA
OXA-VIT	3.01	0.12	1.55	0.26	18.51	2.50	>750.00	-	>750.00	-	0.97	0.20	<0.0001

Abbreviators: E_{max}: maximum effect; N: Hill's slope; ED₅₀: effective dose to reach 50% of E_{max}; BD: bacteriostatic dose; 1LKD: 1 log kill dose; Adj. R²: adjusted coefficient of determination; S_{y|x}: standard error of the estimate; SEM: standard error of the mean; NA: not applicable; **Bold numbers:** not statistically different from zero, invalid parameter. * CFA comparison of E_{max} only. † Pharmacodynamic profile fits to Gaussian instead of Hill's model.

Tableau 6 : Evaluation de l'efficacité des génériques de l'oxacilline par rapport au princeps (OXA-BMS).

Méropénème

Etude reposant sur le même principe que celle décrite plus haut de Rodriguez et al. Elle compare 3 génériques du méropénème et le princeps. Il a d'abord été vérifié les bioéquivalences de chaque générique d'un point de vu pharmacocinétique (comparaison de la Cmax et de l'AUC) ainsi que pharmacologique (pureté et impureté vérifiées), mais également avec une CMI et CMB semblables. Le but de cette étude est de mettre en évidence une différence d'efficacité *in vivo* malgré des tests *in vitro* mettant en évidence la similitude des différents génériques.

Etude prospective en double aveugle réalisée sur deux modèles animaux différents : des souris neutropéniques (*Mus musculus*) et des cochons neutropéniques (*Cavia porcellus*). 3 types d'infections chez les souris ont été simulés : infection de la cuisse, pour modéliser un sepsis ; infection du cerveau, pour modéliser une méningo-encéphalite ; infection pulmonaire, pour modéliser une pneumonie. Pour les cochons, injection de l'inoculum au niveau des cuisses (jarrets) afin de représenter un sepsis. Pour les sepsis et méningites des souches diverses de *Pseudomonas aeruginosa* ont été administrées à t = - 2h ; alors que pour les pneumonies, une souche de *Klebsiella pneumoniae* a été inhalée durant 45 minutes.

L'injection de méropénème se fait à t = 0h pour tous sauf pour les pneumonies où l'on attend un délai de 12h avant de traiter. Puis un délai de 24h est respecté avant d'euthanasier les animaux afin de déterminer l'inoculum bactérien restant. Différents dosages sont testés et notamment l'association à la cilastine chez les souris qui sont fortes productrices de déshydropeptidase I (DHP-I) responsable de la lyse des carbapénèmes et pouvant donc impacter sur l'efficacité du traitement. La DHP-I est une enzyme présente dans les reins et pouvant hydrolyser les carbapénèmes les rendant alors inactifs.

Une comparaison de l'efficacité est réalisée par la détermination de l'Emax, l'ED50 et la dose bactériostatique.

Cette étude ne met pas en évidence de différence significative sur l'Emax en revanche, une différence est retrouvée sur la dose bactériostatique où un générique est plus puissant que le princeps (seulement 91% de la dose est suffisante pour avoir le même effet bactériostatique que le princeps) et où un autre générique est plus faible que le princeps (nécessité de mettre 122% de la dose pour avoir le même effet bactériostatique que le princeps).

Il n'a pas été mis en évidence de différence de réponse selon la présence ou non de cilastine, la DHP-I ne semble pas être néfaste pour ces infections, d'autant plus qu'une sensibilité augmentée à la DHP-I est retrouvée pour le générique qui semble être plus bactériostatique que le princeps.

Cette étude est cependant fortement limitée par les effectifs, en effet, seulement 2 à 3 souris ont été analysées par dose de méropénème, par souche bactérienne injectée et par type d'infection.

2.2.2.2 Les Macrolides – Lincosamides

Un poster a été retrouvé traitant de la lincomycine (28), il traite d'une étude réalisée de la même façon que celles menées précédemment concernant les β -lactamines et a été rédigé par les mêmes auteurs (26),(48). Les auteurs ont étudié la pharmacocinétique (AUC, Cmax), ainsi que les CMI/CMB, le quotient inhibiteur puis ont réalisé une étude d'efficacité *in vivo* chez l'animal (souris neutropéniques avec une injection d'inoculum bactérien au niveau de la cuisse) en recherchant les paramètres suivants : E, Emax, ED50, DB, 1LKD.

Cette étude retrouve des paramètres pharmacocinétiques et *in vitro* non différenciables. En revanche, tous les paramètres d'efficacité semblent différents. Seule l'efficacité maximale est statistiquement analysée et retrouve une différence d'efficacité pour les 7 génériques étudiés par rapport au princeps (*Figure 9*). En effet, une diminution d'environ 5logCFU/g/24h est retrouvée avec le princeps, alors qu'une diminution entre 1,47logCFU/g/24h et 3,56logCFU/g/24h est retrouvée pour les génériques. Les génériques semblent donc être significativement moins efficaces que le princeps sur la réduction du nombre de colonies bactériennes.

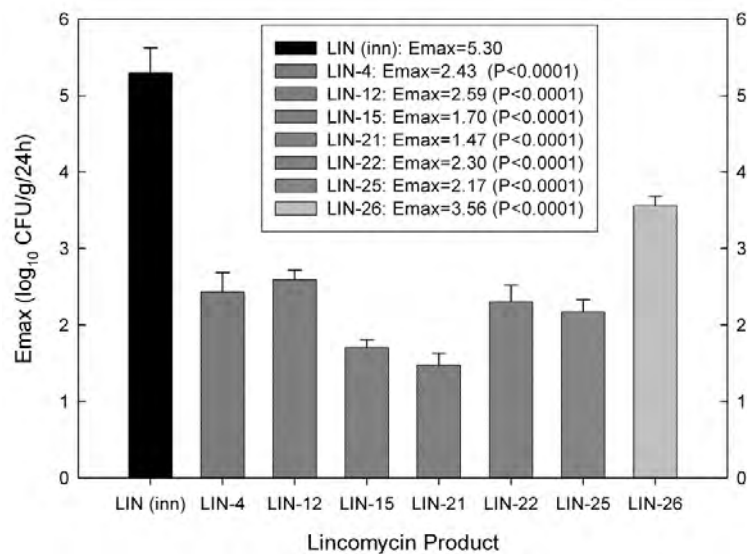


Figure 9 : Histogramme comparant les 7 génériques de lincomycine au princeps. Différence statistiquement significative ($p < 0,0001$) pour tous les génériques.

2.2.2.3 Les aminosides

Uniquement un article traite des aminosides (31), il repose sur les mêmes principes que les articles précédemment décrits. La pharmacocinétique (AUC, Cmax) est semblable pour les 20 génériques étudiés ; la CMB et le QI sont également semblables, en revanche un des génériques met en évidence une CMI significativement différente de celle du princeps.

Concernant la partie efficacité *in vivo* chez l'animal, l'Emax, ED50, DB, 1LKD, 2LKD et 3LKD sont comparés. Seulement 10 génériques sur 20 sont semblables à la gentamicine princeps au risque $\alpha = 5\%$ de se tromper ; 14 génériques sur 20 sont semblables au princeps au risque $\alpha = 1\%$ de se tromper (Tableau 7).

Gentamicin	Adj. R ²	E _{max}	SE	ED ₅₀	SE	N	SE	BD	SE	1LKD	SE	2LKD	SE	3LKD	SE	P value (CFA)
S Plough*	0.97	5.99	0.23	55.75	6.44	1.20	0.12	33.77	2.67	59.71	4.45	107.43	9.52	243.05	29.41	NA
Abbott	0.98	5.21	0.11	27.26	2.47	1.99	0.25	22.65	2.02	33.51	2.87	53.62	5.80	NS	-	0.001
Anglopharma	0.90	4.81	0.30	27.82	6.92	1.67	0.54	24.03	5.50	40.11	9.80	80.43	28.97	NS	-	0.022
AZ pharma	0.98	5.45	0.26	58.04	7.43	1.59	0.29	44.80	4.27	71.43	7.58	122.00	18.18	365.41	141.17	0.187
Biochemie	0.98	4.86	0.15	38.14	4.25	1.42	0.18	31.45	2.99	56.79	5.71	124.69	17.37	NS	-	0.001
Biogenta	0.98	6.44	0.42	74.87	13.56	1.06	0.15	40.09	3.44	73.52	6.42	134.31	15.31	285.50	42.63	0.577
Colmed	0.99	5.21	0.13	27.73	2.24	1.82	0.20	21.56	1.63	33.04	2.36	54.00	4.90	165.81	50.94	0.004
Gencol	0.96	5.26	0.37	59.55	11.72	1.43	0.33	45.49	6.29	77.91	12.14	147.38	31.56	NS	-	0.043
Genfar	0.99	5.40	0.16	37.49	3.03	1.86	0.26	28.80	2.38	43.17	3.05	67.76	6.40	157.75	33.38	0.144
Lab America	0.98	5.91	0.29	47.33	7.12	1.21	0.17	29.91	3.18	53.00	5.53	96.67	12.68	232.64	44.94	0.814
Labinco	0.99	4.84	0.09	36.07	1.89	2.27	0.26	31.41	1.76	45.48	2.07	73.73	5.42	NS	-	0.004
La Sante	0.99	5.71	0.23	43.21	5.08	1.43	0.21	28.82	2.84	47.59	4.35	80.77	9.51	179.79	33.20	0.639
Memphis	0.99	5.55	0.21	52.94	5.47	1.55	0.22	36.76	3.07	59.06	4.80	98.16	10.87	222.54	40.48	0.479
Merck	0.94	5.07	0.23	27.42	5.14	1.61	0.38	21.24	3.75	34.98	6.09	63.30	14.62	NS	-	0.025
MK	0.99	5.10	0.14	26.18	2.44	1.66	0.19	20.20	1.67	32.64	2.70	57.52	6.34	NS	-	0.004
Ophalac	0.98	6.46	0.63	97.56	29.2	0.93	0.16	45.59	5.69	91.36	11.33	180.73	25.78	416.96	71.50	0.067
Pentacoop	0.98	5.68	0.27	38.50	5.82	1.32	0.21	27.13	3.21	46.59	5.24	84.56	11.25	231.68	50.87	0.258
Rande	0.99	6.02	0.16	46.35	4.09	1.09	0.08	28.32	1.78	52.82	3.08	101.76	6.78	261.75	23.48	0.392
Recipe	0.99	5.32	0.13	48.53	4.28	1.22	0.11	34.62	2.45	64.45	4.59	132.45	12.23	672.49	220.61	0.022
Servipharm	0.97	5.56	0.32	41.25	7.56	1.24	0.22	29.37	3.88	52.94	7.33	103.05	18.76	NS	-	0.519
Sigma	0.97	5.07	0.29	72.71	10.94	2.19	0.54	59.49	6.38	85.77	11.95	132.01	25.78	NS	-	0.000

*Innovator product; Adj R²: adjusted coefficient of determination; E_{max}: maximum effect; SE: standard error; ED₅₀: effective dose to kill 50% of E_{max}; N: slope; BD: bacteriostatic dose; 1LKD, 2LKD, 3LKD: 1, 2, or 3 log kill dose, respectively; CFA: curve fitting analysis; NS: parameter value not significantly different from zero. doi:10.1371/journal.pone.0010744.t003

Tableau 7 : Evaluation de l'efficacité des génériques de la gentamicine par rapport au princeps (S Plough).

2.2.2.4 Les glycopeptides

Deux études ont été réalisées, comparant toutes des génériques de vancomycine. Une étude colombienne (32) qui est basée sur les mêmes méthodes que les études citées précédemment et une étude française (49) reprenant globalement les mêmes méthodes mais avec cependant quelques différences. Sur ces deux études, une seule retrouve des différences entre les génériques de vancomycine sur l'efficacité/sécurité chez l'animal.

Pour ce qui concerne l'étude colombienne, l'étude de pharmacocinétique retrouve une différence significative de l'AUC pour un des trois génériques, cette différence est corrélée à une concentration en principe actif plus élevée que dans les autres après dosage par HPLC. Concernant les comparaisons de la CMI et de la CMB, il n'y a pas de différence significative entre les médicaments. L'étude de l'E_{max}, ED₅₀, DB et 1LKD a été réalisée (Tableau 8), des différences significatives sont retrouvées pour tous les génériques, notamment sur l'E_{max} et l'ED₅₀. (32)

Model PDP (unit) or statistical test	Vancomycin product PDP magnitude \pm SE				P value by CFA (IP vs GP)
	Lilly	Abbott	APP	Proclin	
Hill's E_{max} (\log_{10} CFU/g) ^c	5.65 \pm 0.07 ^b	2.04 \pm 0.07 ^b	2.59 \pm 0.18 ^b	3.48 \pm 0.27 ^b	<0.0001 (all GP)
Gaussian E_{max} (\log_{10} CFU/g) ^c	6.70 \pm 0.29 ^b	2.30 \pm 0.17 ^b	3.28 \pm 0.13 ^b	5.07 \pm 0.39 ^b	<0.0001 (all)
Hill's ED ₅₀ (mg/kg/day)	62.7 \pm 1.61 ^b	NS	58.6 \pm 7.17 ^b	NS	0.57 (APP)
Gaussian logED ₅₀	1.90 \pm 0.04 ^b	1.75 \pm 0.09 ^b	1.82 \pm 0.02 ^b	1.80 \pm 0.04 ^b	0.14 (all)
Hill's slope (N)	5.60 \pm 0.70 ^b	NS	6.32 \pm 2.78	NS	0.72 (APP)
Gaussian slope	0.92 \pm 0.06 ^b	0.91 \pm 0.11 ^b	0.43 \pm 0.02 ^b	0.45 \pm 0.04 ^b	<0.001 (APP, Proclin)
Hill's BD (mg/kg/day)	68.2 \pm 1.26 ^b	NC	No bacteriostatic effect	NC	NA
Hill's 1LKD (mg/kg/day)	79.6 \pm 1.54 ^b	NC	No bactericidal effect	NC	NA
Adjusted R ²	0.99	0.94	0.96	0.85	NA
S _{yjc}	0.24	0.25	0.25	0.74	NA
Model probability of being correct	Hill, >0.9999	Hill, >0.9999	Gaussian, >0.9999	Gaussian, 0.9793	NA

^a Simple nonlinear regression analysis of each product based on the pharmacodynamic equation (Hill or Gaussian) best fitting its dose-effect relationship (all equations passed normality and constant variance tests). Abbreviations: GP, generic product; IP, innovator product; NA, nonapplicable; NC, not computable; NS, nonsignificant PDP (the PDP value was not significantly different from zero). Data in bold refer exclusively to the model best fitting each vancomycin product.

^b $P < 0.0001$ (other PDP had P values between 0.0001 and 0.050).

^c E_{max} values are negative because they represent a decrease in the number of microorganisms. The minus sign is eliminated to facilitate reading.

Tableau 8 : Evaluation de l'efficacité des génériques de la vancomycine par rapport au princeps (Lilly).

Concernant l'étude française, elle compare 6 génériques de vancomycine entre eux. Le princeps n'étant plus commercialisé depuis 2005 l'étude n'a pas pu l'utiliser comme comparatif. L'expérience est réalisée chez des lapins : 7 groupes de 10 (un groupe contrôle ne recevant pas de traitement et un groupe pour chaque générique) qui 12 heures après la pose d'un cathéter sont injectés d'une souche de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. Ils seront tous (sauf le groupe contrôle) traités par 60mg/kg de vancomycine deux fois par jour pendant 4 jours. Un prélèvement sanguin est réalisé 45 minutes après la dernière injection pour mesurer le pic plasmatique et un autre est réalisé 12 heures après pour mesurer la concentration résiduelle. Les lapins sont euthanasiés directement après cette dernière prise de sang afin de récolter un homogénat de la rate et de la valve aortique pour mesurer le nombre de colonies bactériennes par gramme de tissu (Figure 10). (49)

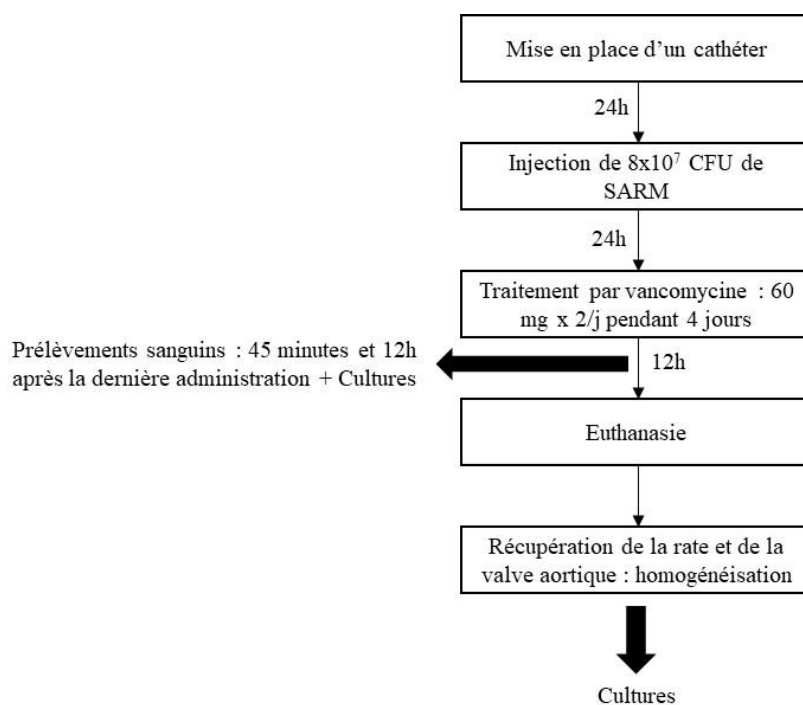


Figure 10 : Schéma d'étude pour la comparaison de 6 génériques de vancomycine chez des lapins infectés à *Staphyloques dorés* résistants à la méticilline.

Dans cette étude, le pic plasmatique et la concentration résiduelle de vancomycémie sont semblables entre tous les groupes. Une comparaison de l'effet bactéricide a également été réalisée : dépôt d'une concentration de vancomycine correspondant à 10 fois la CMI et vérification de l'effet bactéricide (diminution $\geq 3\log\text{CFU}$). Les 6 génériques ont eu un effet bactéricide. Enfin, pour ce qui concerne l'efficacité chez l'animal, une comparaison de l'efficacité maximale est réalisée (détermination des $\log\text{CFU/g}$ de tissu dans la rate et au niveau de la valve aortique), malgré des différences pour certains antibiotiques sur la valeur moyenne de l' E_{max} , il n'y a pas de différence significative mise en évidence (Figure 11).

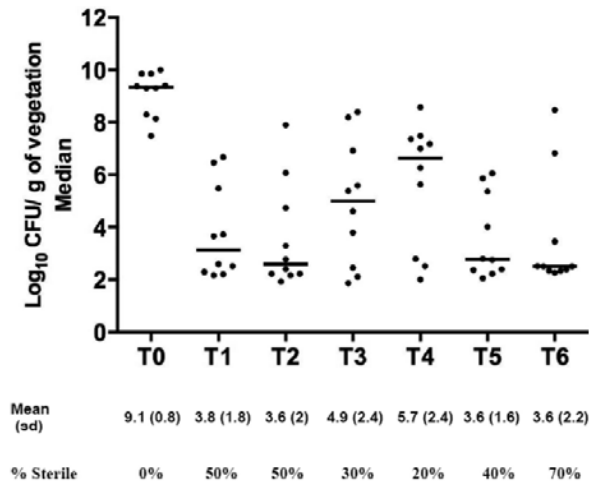


Figure 11 : Diagramme comparatif de l'effet maximal en logCFU/g de végétation en fonction du médicament. Pas de différence significative entre les différents générique (T1 à T6). Efficacité de tous les génériques comparés au groupe contrôle (T0).

2.2.2.5 Les autres antibiotiques

Deux autres études sont retrouvées, l'une traitant du métronidazole et l'autre de l'amphotéricine B. Ces deux études ne retrouvent pas de différence significative en termes d'efficacité chez l'animal. (46),(50)

Pour l'étude de l'efficacité du métronidazole, c'est une étude colombienne menée de la même façon que la plupart des autres études chez l'animal, avec une recherche d'équivalence pharmacocinétique (AUC et Cmax), une comparaison de la CMI/CMB et la comparaison de l'efficacité reposant sur la comparaison de l'Emax, de la DB, de la dose tuant 1logCFU/g et 2logCFU/g. Pour cette étude tous les paramètres comparés ne retrouvent pas de différence significative entre le princeps et le générique étudié. (46)

Concernant l'étude de l'amphotéricine B, il s'agit d'une comparaison d'un princeps et d'un générique chez des lapins neutropéniques atteints d'aspergillose pulmonaire invasive. Ces lapins sont traités durant 12 jours consécutifs puis euthanasiés. Différents paramètres sont utilisés afin de déterminer l'évolution : score prédictif d'embolie pulmonaire, poids des poumons, Emax (logCFU/g de tissu pulmonaire après 12 jours de traitement), survie, antigénémie du galactomannane. (50)

D'après la *Figure 12*, la diminution du poids du poumon semble être un critère d'efficacité pour tous les traitements quelques soient leurs dosages. Pour ce qui concerne le score prédictif d'embolie pulmonaire et la diminution du nombre de colonies aspergillaires, tous les traitements diminuent significativement ces paramètres, et selon le dosage ils semblent comparables. Pour ce qui est de la courbe de survie, tous les antifongiques sont efficaces, en revanche on peut remarquer une mortalité plus importante avec la Fungizone dosée à 1 mg/kg, nous n'avons pas de comparaison statistique cependant on peut émettre une hypothèse que cette survie plus faible que dans les autres groupes peut être liée à une toxicité plus accrue de celle-ci. Une étude de la pharmacocinétique a également été faite ne retrouvant pas de différence significative entre l'AUC et la Cmax de chacun des deux médicaments.

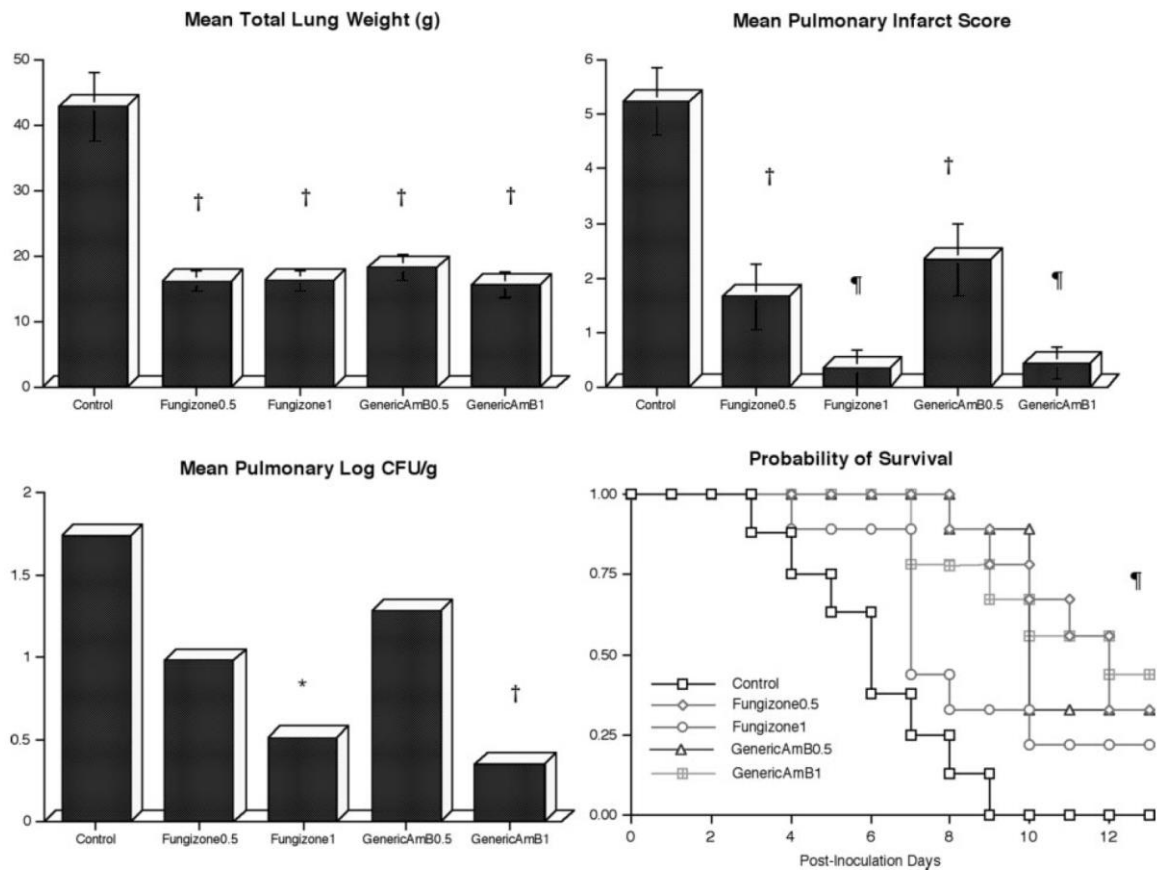


Figure 12 : Histogrammes et courbes de survie comparant le princeps de l'amphotéricine B (Fungizone0,5 et Fungizone1) et un générique (GenericAmB0,5 et GenericAmB1) à deux dosages différents 0,5 et 1 mg/kg à un groupe contrôle n'ayant pas reçu de traitement antifongique (control). * : $p < 0,05$; † : $p < 0,01$; ‡ : $p < 0,001$. Concernant la courbe de probabilité de survie en fonction du temps, tous les traitements ont une différence significative par rapport au contrôle avec $p < 0,001$.

2.2.3 Etudes cliniques chez l'homme

14 études cliniques chez l'Homme ont été retrouvées dont 1 case-report qui sera uniquement décrit mais dont on ne tiendra pas compte puisqu'il n'y a pas de notion d'effectif possible et donc pas de notion de significativité (*Annexe 3*). Parmi les 13 autres études retrouvées, 4 études (30,8%) mettent en évidence une différence d'efficacité entre le générique et le princeps. Différents paramètres sont étudiés selon chaque article : évolution favorable, ré-hospitalisation, hospitalisation, mortalité, échec du traitement (notion de modification de l'antibiothérapie, entrée aux urgences post-traitement, hospitalisation post-traitement), durée du traitement, récurrence, effets indésirables, négativation des hémocultures et/ou apparition d'une infection post-opératoire pour les traitements prophylactiques.

Un détail des différents articles a été réalisé par classe d'antibiotique.

2.2.3.1 Les β -lactamines

10 études portant sur la comparaison de différentes β -lactamines ont été publiées, parmi ces 10 études, seulement 3 (30%) mettent en évidence une potentielle différence d'efficacité entre le générique et le princeps.

Parmi ces 10 études, 7 articles ne sont pas disponibles en entier, seul le résumé a pu être étudié. Ils ne mettent pas en évidence de différence significative entre le princeps et le générique. Ils sont peu interprétables par le manque d'informations. Seuls des tableaux récapitulatifs de ces études ont pu être faits (*Tableau 10 et 13*).

Céfuroxime

Une étude relativement bien menée comparant un générique de céfuroxime (Normafenac®, laboratoire Norma) au princeps (Zinacef®, laboratoire GlaxoSmithKline AG) a été réalisée par Mastoraki E. et al. (51)

Cette étude se déroule sur un total de 16 semaines selon un schéma particulier décrit sur la figure ci-dessous (*Figure 13*). Pour ce qui concerne la sélection des patients qui vont bénéficier d'une chirurgie par bypass de l'artère coronaire pour lesquels une antibioprophylaxie

par 3g de cefuroxime IV en dose unique est justifiée. Ces patients seront ensuite suivis jusqu'à 3 mois post-intervention afin d'étudier l'apparition de complications infectieuses post-opératoires.

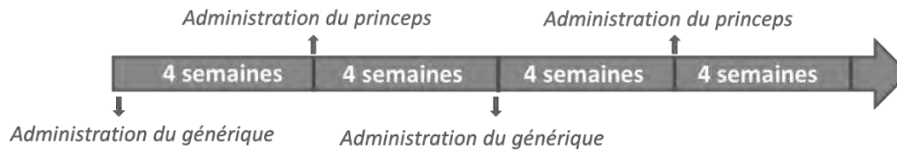


Figure 13 : Schéma de la modalité d'administration du générique ou du princeps de l'étude. Les 4 premières semaines, les patients hospitalisés ne recevront que le générique, les 4 semaines suivantes, les patients hospitalisés, ne recevront que le princeps, répétition de ce schéma une deuxième fois.

618 patients ont été inclus : 313 patients ont reçu le princeps et 305 le générique. Les deux groupes sont comparables sur toutes les caractéristiques démographiques et sur les facteurs de risque d'infections post-opératoires étudiés (sexe, âge, FEVG, insuffisance cardiaque de classe III ou IV, diabète, fumeur, BPCO, obésité, insuffisance rénale chronique, cathéter Swan-Ganz, transfusion de sang, ré-exploration, ballonnet intra-aortique per-opératoire).

La comparaison des complications infectieuses post-opératoires met en évidence une différence significative d'efficacité entre les deux antibiotiques. En effet, on retrouve 6 (1.9%) infections du site opératoire chez les patients ayant eu l'antibioprophylaxie par le princeps alors qu'on retrouve 31 (10%) infections du site opératoire chez les patients ayant reçu le générique. Une p-value < 0.0001 est retrouvée. Il y aurait 5 fois plus d'infections du site opératoire dans les 3 mois suivant la chirurgie chez les patients ayant bénéficié d'une antibioprophylaxie par le cefuroxime générique (Tableau 9).

Pour la bactériémie post-chirurgicale, on retrouve plus de bactériémies chez les patients ayant reçu le générique (2 (0.6%) versus 8 (2.6%), p = 0.10), mais cette différence n'est pas statistiquement significative (Tableau 9).

On retrouve également plus de chocs septiques chez les patients ayant reçu le générique : 0 (0%) versus 6 (12.8%) p = 0.04), résultats significativement différents au risque $\alpha = 5\%$ de se tromper (Tableau 9).

Infections post-opératoires	Patients qui ont reçu le princeps n = 313 (n, (%))	Patients qui ont reçu le générique n = 305 (n, (%))	p-value
Infection du site chirurgical	6 (1.9%)	31 (10.1%)	<0.0001
Bactériémie	2 (0.6%)	8 (2.6%)	0.10
Choc septique	0 (0,0%)	6 (12.8%)	0.04
Total	8 (2.5%)	39 (12.8%)	<0.001

Tableau 9 : Comparaison des infections post-opératoires dans les deux groupes de patients.

En conclusion, il y aurait plus de complications infectieuses post-opératoires chez les patients ayant bénéficié de l'antibioprophylaxie par le générique que par ceux ayant reçu le princeps ($p < 0.001$), un facteur 5 est retrouvé (*Tableau 9*).

Cette étude prospective, avec un grand nombre de patients, est intéressante car elle permet de comparer une population semblable (mêmes facteurs de risque, pas d'infection donc pas de germes différents, même posologie d'antibiotique). Cependant, elle présente également quelques biais, en effet, c'est une étude non randomisée qui se déroule sur des périodes différentes. De plus, c'est une étude sur l'efficacité de l'antibioprophylaxie, l'interprétation reste donc différente de celle de l'efficacité d'un traitement curatif. Il n'y a pas d'insu pour cette étude, malgré l'absence de conflit d'intérêt déclaré, l'objectivité peut tout de même être biaisée. Il aurait été intéressant de réaliser une étude de pharmacocinétique et une comparaison des CMI/CMB pour établir un lien ou non avec cette différence d'efficacité.

Carbapénèmes

6 études sont relatives aux carbapénèmes : 4 étudient le méropénème et 2 l'imipénème.

5 études ne retrouvent pas de différences significatives, ces 5 études ont seulement le résumé de disponible. Elles ont l'avantage d'avoir des effectifs importants (données de l'assurance maladie, etc.), cependant, du fait que seul l'abstract soit disponible, nous avons une perte d'informations sur les données. Ce sont des études recherchant à mettre en évidence une infériorité et non une différence du générique par rapport au princeps diminuant donc la possibilité de retrouver une différence entre les deux médicaments. De plus, ce sont toutes des études rétrospectives monocentriques augmentant le risque de manque d'information et d'avoir des critères sur l'évolution du patient biaisés. De par le manque d'information et les biais

(études monocentriques et études d'infériorité), ces études sont difficilement interprétables. Pour ces études, il a été principalement comparé l'évolution clinique du patient, la mortalité et les effets indésirables. Un tableau récapitulatif a été réalisé (*Tableau 10*).

Concernant le résumé d'Angkasekwinaï N. (52), un test d'infériorité du générique a été réalisé, or on remarque que dans cette étude, le générique semble être plus efficace que le princeps, il aurait été plus intéressant de faire une étude bilatérale, et peut être qu'une différence aurait été mise en évidence puisque nous obtenons un $p = 0,07$ en unilatéral (*Tableau 10*).

Etudes concernant le méro-pénème/imipénème	Générique	Princeps	p-value / IC95%
Punpanich W., 2012 (53) (n)	180	180	-
Evolution favorable (n, (%))	133 (73.9%)	129 (71.7%)	2.2% [-6.9% ; 11%]
Effets indésirables	-	-	Non significatif
Piyasirisilp S., 2010 (54) (n)	300	300	-
Evolution favorable (n, (%))	176 (58.7%)	195 (65%)	6.3% [1.4% ; 14%]
Mortalité (n, (%))	135 (43%)	106 (35.3%)	-7.7% [-15.3% ; 0.1%]
Effets indésirables	-	-	Non significatif
Angkasekwinaï N., 2011 (55) (n)	300	300	-
Evolution favorable (n, (%))	189 (63%)	211 (70.4%)	$p = 0.07$
Mortalité (n, (%))	114 (38%)	96 (32%)	$p = 0.17$
Effets indésirables	-	-	Non significatif
Tansuphasawadikul S., 2011 (56) (n)	207	190	-
Evolution favorable (n, (%))	-	-	$p > 0.05$
Mortalité (n, (%))	-	-	$p > 0.05$
Effets indésirables	-	-	$p > 0.05$
Angkasekwinaï N., 2012 (52) (n)	273	275	-
Evolution favorable (n, (%))	198 (72.5%)	181 (65.8%)	$p = 0.108$
Mortalité (n, (%))	105 (38.6%)	108 (39.3%)	$p = 0,918$
Effets indésirables	-	-	-
Araya I., 2015 (57) (n)	37	75	-
Evolution favorable (n, (%))	-	-	Non significatif

Tableau 10 : Résultats obtenus des différentes études comparant les carbapénèmes en analysant l'évolution favorable, la mortalité et les effets indésirables.

Concernant la 6^{ème} étude (57), dont l'article est disponible, elle analyse plusieurs β -lactamines : céfoperazone-sulbactam, imipénème-cilastine et pipéracilline-tazobactam. Pour chaque antibiotique est analysé la durée d'hospitalisation du patient et la durée de traitement. Une sommation des 3 antibiotiques est également réalisée où est recherché le taux de succès de l'antibiothérapie et le nombre de jours en soins intensifs.

Les résultats de cette étude retrouvent une durée de séjour équivalente pour l'imipénème-cilastine ($p = 0,11$) ainsi qu'une durée de traitement équivalente ($p = 0,87$).

Il en est de même pour la cefoperazone-sulbactam ($p = 0,65$ et $p = 0,23$ respectivement).

En revanche, pour la pipéracilline-tazobactam, la durée de séjour semble différente selon que les patients aient reçu le générique ou le princeps, au risque $\alpha = 5\%$ de se tromper ($p = 0,03$). D'après les résultats, la durée d'hospitalisation serait supérieure chez les patients ayant reçu le princeps (21,55 jours en moyenne *versus* 15,24 jours). Concernant la durée de traitement elle est équivalente entre les deux antibiotiques ($p = 0,33$).

Céfoperazone-sulbactam

L'étude précédemment décrite compare le générique *versus* princeps de la céfoperazone-sulbactam (57) où il n'est pas retrouvé de différence significative sur la durée de séjour des patients, il est donc conclut que les deux médicaments ont une efficacité équivalente.

Une seconde étude, dont seul le résumé est disponible est également incluse (58), c'est une étude rétrospective monocentrique qui recense 229 patients ayant reçu le générique ou le princeps. L'évolution est favorable pour 72,9% des patients ayant reçu le princeps et 72,2% des patients ayant reçu le générique ($p = 1,00$). La mortalité liée à l'infection est de 4,7% chez les patients ayant reçu le princeps et de 11,1% chez les patients ayant reçu le générique ($p = 0,16$). D'après cette étude, il n'y a pas de différence d'efficacité entre le générique et le princeps lorsqu'on compare l'évolution favorable et la mortalité liée à l'infection. Cette étude n'étant pas disponible au complet, la présence de biais est probable.

Amoxicilline / Amoxicilline-acide-clavulanique / Céfaclor

Une étude italienne de Piovani D. et al. (59) a été réalisée afin de comparer différents génériques et leurs princeps. C'est une étude rétrospective multicentrique, utilisant les données de l'assurance maladie sur une période de 3 mois. Cette étude d'efficacité se fait uniquement sur des patients de moins de 18 ans. L'objectif de cette étude est de comparer les récurrences de prescription d'antibiotiques, c'est-à-dire la prescription d'une 2^{ème} ligne d'antibiothérapie dans les 28 jours suivant la première prescription ; ainsi que de comparer le taux d'admission à l'hôpital des patients au cours des 3 mois. Des groupes d'âges ont été réalisés pour effectuer les comparaisons : [0-5 ans], [6-11 ans], [12-17 ans] et [0-17 ans] (*Tableau 11 et 12*).

67 107 prescriptions d'amoxicilline générique ont été faites entre février et avril 2010 et 28 281 prescriptions d'amoxicilline princeps durant cette même période. La comparaison du taux de prescriptions récurrentes chez des enfants ayant eu le générique ou le princeps en 1^{ère} ligne ne montre pas de différence significative entre les deux groupes (*Tableau 11*).

77 657 et 112 483 prescriptions d'amoxicilline associée à l'acide clavulanique générique et princeps ont été prescrites durant cette même période. La comparaison du taux de prescriptions récurrentes chez des enfants ayant eu le générique ou le princeps en 1^{ère} ligne montre une différence significative entre les deux groupes. D'après le tableau, il y aurait moins de nouvelles prescriptions chez le groupe ayant reçu le générique (*Tableau 11*).

7 369 et 13 865 prescriptions de céfaclor générique et princeps ont été réalisées durant les 3 mois étudiés. La comparaison du taux de prescription récurrente chez des enfants ayant eu le générique ou le princeps en 1^{ère} ligne ne montre pas de différence significative entre les deux groupes (*Tableau 11*).

Lorsqu'on additionne tous les traitements, on retrouve une différence significative entre les deux groupes. La tendance serait en faveur du générique qui semblerait être responsable de moins de re-prescriptions que le princeps (*Tableau 11*).

	Age	Recurrent prescription				χ^2 (generic versus brand name)	
		Generic formulation		Brand name formulation		OR	95%CI
		N	%	N	%		
Amoxicillin	0-5	6732/45 597	14.8	1769/11 615	15.2	0.96	0.80-1.16
	6-11	1874/17 172	10.9	1109/10 103	11.0	0.99	0.70-1.41
	12-17	358/4338	8.3	598/6563	9.1	0.90	0.33-2.48
	0-17	8964/67 107	13.4	3476/28 281	12.3	0.97*	0.91-1.02
Amoxicillin clavulanate	0-5	6076/43 507	14.0	8602/56 563	15.2	0.91	0.87-0.94
	6-11	2637/23 964	11.0	4783/39 333	12.2	0.89	0.85-0.94
	12-17	1004/10 186	9.9	1737/16 587	10.5	0.94	0.86-1.02
	0-17	9717/77 657	12.5	15 122/11 248	13.4	0.91*	0.87-0.94
Cefaclor	0-5	832/5193	16.0	1328/8 515	15.6	1.03	0.94-1.14
	6-11	252/1980	12.7	598/4530	13.2	0.96	0.82-1.12
	12-17	29/196	14.8	96/820	11.7	1.31	0.84-2.05
	0-17	1113/7369	15.1	2022/13 865	14.5	1.02*	0.93-1.12
Clarithromycin	0-5	340/2118	16.1	2265/16 150	14.0	1.17	1.04-1.33
	6-11	305/2372	12.9	1590/12 475	12.8	1.01	0.89-1.15
	12-17	285/2750	10.4	794/7736	10.3	1.01	0.88-1.16
	0-17	930/7240	12.9	4649/36 361	12.8	1.07*	0.96-1.19
Overall	0-5	13 980/96 415	14.5	13 964/92 848	15.0	0.96	0.93-0.98
	6-11	5068/45 488	11.1	8080/66 441	12.1	0.91	0.87-0.94
	12-17	1676/17 470	9.6	3225/31 706	10.2	0.94	0.88-1.00
	0-17	20724/159 373	13.0	25 269/190 995	13.2	0.96*	0.93-0.98

Tableau 11 : Nombre et pourcentage de prescriptions récurrentes chez des enfants ayant reçu le générique ou le princeps des 4 antibiotiques considérés. En gras, différence significative entre les deux groupes.

57 844 enfants ont reçu l'amoxicilline générique et 25 503 autres ont reçu l'amoxicilline princeps entre février et avril 2010 en Lombardy. Le taux d'hospitalisations des enfants ayant reçu cet antibiotique semble être plus élevé chez ceux ayant reçu le générique mais n'est significativement pas différent (Tableau 12).

64 900 enfants ont reçu l'amoxicilline associée à l'acide-clavulanique générique et 93 507 ont reçu le princeps. Le taux d'hospitalisations des enfants ayant reçu cet antibiotique semble être plus faible chez ceux ayant reçu le générique. La comparaison du taux d'admissions à l'hôpital est significativement différente pour les enfants âgés entre 0 et 5 ans et si on regarde la globalité des enfants (0 à 17 ans) (Tableau 12).

6 710 et 12 537 enfants ont reçu le céfaclor, le générique et le princeps respectivement. Le taux d'hospitalisations semble être légèrement plus faible chez ceux ayant reçu le générique, mais on ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes (Tableau 12).

Lorsqu'on additionne tous les traitements, il n'y a pas de différence significative retrouvée concernant le taux d'hospitalisations entre les enfants ayant eu le générique et ceux ayant eu le princeps (Tableau 12).

	Age	Hospital admission				χ^2 (generic versus brand name)	
		Generic formulation		Brand name formulation		OR	95%CI
		N	%	N	%		
Amoxicillin	0-5	556/39 931	1.39	132/10 475	1.26	1.11	0.91-1.34
	6-11	79/13 872	0.57	40/8 860	0.45	1.26	0.86-1.85
	12-17	27/4 041	0.67	28/6 168	0.45	1.48	0.87-2.51
	0-17	662/57 844	1.14	200/25 503	0.78	1.16*	0.96-1.41
Amoxicillin clavulanate	0-5	443/35 754	1.24	688/46 043	1.49	0.83	0.73-0.93
	6-11	122/19 690	0.62	231/32 280	0.72	0.87	0.69-1.08
	12-17	75/9 456	0.79	118/15 184	0.78	1.02	0.76-1.37
	0-17	640/64 900	0.99	1037/93 507	1.11	0.86*	0.76-0.96
Cefaclor	0-5	49/4 784	1.02	81/7 800	1.04	0.99	0.69-1.41
	6-11	9/1 756	0.51	14/4 030	0.35	1.48	0.64-3.42
	12-17	1/170	0.59	3/707	0.42	1.39	0.14-13.4
	0-17	59/6 710	0.88	98/12 537	0.78	1.05*	0.74-1.50
Clarithromycin	0-5	26/2 109	1.23	224/15 544	1.44	0.85	0.56-1.28
	6-11	10/2 262	0.44	74/11 499	0.64	0.69	0.35-1.32
	12-17	13/2 622	0.50	34/7 171	0.47	1.05	0.55-1.99
	0-17	49/6 993	0.70	332/34 214	0.97	0.85*	0.57-1.26
Overall	0-5	1074/82 578	1.30	1125/79 862	1.41	0.92	0.85-1.00
	6-11	220/37 580	0.59	359/56 669	0.63	0.92	0.78-1.09
	12-17	116/16 289	0.71	183/29 230	0.63	1.14	0.90-1.44
	0-17	1410/136 447	1.03	1667/165 761	1.01	0.94*	0.87-1.02

Tableau 12 : Nombre et pourcentage d'admissions à l'hôpital d'enfants ayant reçu le générique ou le princeps des 4 antibiotiques considérés. En gras, différence significative entre les deux groupes.

En conclusion pour cette étude, on ne retrouve globalement pas de différence entre les génériques et les princeps, cependant, parfois une différence peut être retrouvée, que ce soit en faveur ou en défaveur du générique. Cette différence est principalement retrouvée pour les enfants de bas âges (0-5 ans) ce qui peut laisser supposer une importance plus grande d'avoir une équivalence plus stricte pour ces âges où les doses sont plus faibles et où une différence de dose peut entraîner plus facilement une différence d'efficacité.

Pipéracilline-tazobactam

Une dernière étude concernant les β -lactamines a été réalisée, étude thaïlandaise, dont seul le résumé est disponible. (60)

Cette étude, inclut cependant un effectif important : 600 patients (300 ayant reçu le générique et 300 le princeps). L'évolution clinique, le taux de mortalité et les effets indésirables sont analysés et ne montrent pas de différence significative entre les deux groupes (Tableau 13).

Etudes	Générique	Princeps	p-value
Evolution favorable (n, (%))	222 (74,0%)	224 (74,7%)	0,93
Mortalité (n, (%))	55 (18,3%)	54 (18,0%)	1,0
Effets indésirables	-	-	Non significatif
Nombre de patients	300 (100%)	300 (100%)	-

Tableau 13 : Comparaison de l'évolution favorable, de la mortalité et des effets indésirables selon la prise de piperacilline-tazobactam générique ou princeps. Pas de différence significative.

2.2.3.2 Les macrolides - lincosamides

Seulement 2 études recensées portant toutes les deux sur la clarithromycine. 1 étude sur 2 montre une différence significative sur l'efficacité du générique par rapport au princeps.

D'après l'étude italienne ci-dessus de Piovani D. et al. (59), comparant le taux d'admission à l'hôpital des enfants ayant reçu de la clarithromycine générique (6 993 enfants) ou princeps (34 214 enfants), il n'y a pas de différence significative retrouvée entre les deux groupes (Tableau 12). Concernant la comparaison du nombre de nouvelles prescriptions d'antibiotiques chez ces enfants, on ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes à l'exception de la tranche d'âge 0-5 ans où l'on retrouve une légère augmentation des nouvelles prescriptions chez les enfants ayant eu le générique comparé à ceux ayant reçu le princeps (Tableau 11).

Une seconde étude a été réalisée en Afrique du Sud (61), c'est une étude présentant de nombreux avantages car elle est prospective, multicentrique, en double-aveugle et randomisée incluant 277 patients, cependant un conflit d'intérêt est présent puisque le laboratoire du générique a subventionné cette étude. En effet, c'est une étude qui compare la clarithromycine générique du laboratoire Ranbaxy (Inde) au princeps Klacid XL® du laboratoire Abbott (USA).

La clarithromycine est intéressante à étudier car les recommandations de son utilisation en Afrique du Sud sont pour des patients jeunes, sans ou avec peu d'antécédents n'ayant pas reçu de traitement antibiotique au préalable (dans les 21 jours). Cet antibiotique est utilisé en traitement empirique de courte durée dans les sinusites, pharyngites et pneumonies. Ces

différents choix permettent d'avoir une population relativement homogène et comparable en réduisant au maximum les biais. Tous les patients ayant moins de 18 ans ou ayant reçu des antibiotiques dans les 21 jours, ou présenté une sévérité, ou un antécédent de fièvre, ou fait une hypersensibilité aux macrolides, ou ayant d'autres médicaments susceptibles d'interagir avec l'étude ou ayant des maladies chroniques, ont été exclus de l'étude.

Les patients ayant un diagnostic de pharyngite ont reçu de la clarithromycine 500mg/j pendant 5 jours et ceux ayant une pneumonie ou une sinusite : 2 fois 500mg/j pendant 10 jours.

Le but de cette étude est de démontrer que le générique n'est pas inférieur en termes d'efficacité et de sécurité par rapport au princeps.

136 patients ont reçu le princeps et 141 ont reçu le générique. Parmi ces patients, 95 avaient une sinusite, 108 une pharyngite et 74 une pneumonie. 26 ont été perdus de vue et 11 autres patients ont été finalement exclus pour diverses raisons (germes résistants dès le 1^{er} jour, changement de traitement du fait de la présence de *Mycobacterium tuberculosis*, hospitalisation pour effet indésirable sévère). Toutes les caractéristiques démographiques sont comparables.

Afin d'évaluer l'efficacité du traitement, le taux de résolution clinique et de résolution bactériologique a été déterminé. D'après l'article, il n'y a pas de différence statistiquement significative pour les deux taux : 115 (95,8%) succès cliniques pour le groupe ayant reçu le princeps versus 113 (94,2%) pour le groupe ayant reçu le générique (p -value = 0,769). Concernant le succès bactériologique (négativisation des cultures bactériennes), 37 (84,1%) des cultures positives sont devenues négatives pour les patients ayant reçu le princeps et 31 (81,6%) pour les patients ayant reçu le générique (p = 0,778).

Concernant les effets indésirables, 42 effets ont été reportés sur les 277 patients : 17,6% des patients ayant reçu le princeps ont présenté au moins un effet indésirable et 13,5% des patients ayant reçu le traitement générique (pas de différence significative).

L'étude ne montre pas de différence statistiquement significative entre princeps et générique en termes d'efficacité et de sécurité.

2.2.3.3 Les aminosides

Une seule étude concernant les aminosides est retrouvée et elle ne retrouve pas de différence entre les deux tobramycine comparées. C'est une étude croisée, prospective, randomisée, ouverte et multicentrique. Elle compare deux tobramycine (tobramycine 170 mg/1,7mL du laboratoire PARI Pharma GmbH et la tobramycine 300mg/5mL du laboratoire Novartis) mais également le système d'inhalation (système eFlow versus système classique à la main). (30)

Le schéma de l'étude consiste à traiter des patients ayant une fibrose cystique à *Pseudomonas aeruginosa* confirmée par un des deux médicaments cités ci-dessus sur une période de 4 semaines, puis une fenêtre thérapeutique (wash-out) de 4 semaines est réalisée et s'ensuit de 4 semaines de traitement avec le 2^{ème} traitement (*Figure 14*).

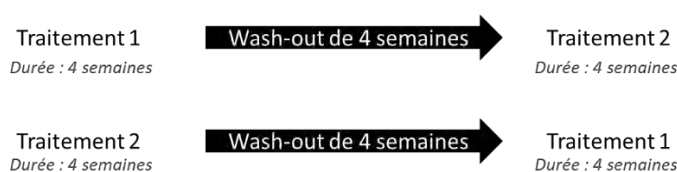


Figure 14 : Schéma du déroulement de l'étude croisée. Traitement 1 : tobramycine 170mg/1,7mL avec nébuliseur eFlow du laboratoire PARI Pharma GmbH (T100) ; traitement 2 : tobramycine 300mg/5mL avec nébuliseur standard du laboratoire Novartis (TNS).

Une étude pharmacocinétique a été réalisée évaluant la concentration en tobramycine dans le sang et les crachats au cours du temps afin de déterminer la C_{max}, le T_{max} et l'AUC. Mais également une étude de la réduction du nombre de colonies de *P. aeruginosa* et de l'augmentation du volume d'expiration forcée (VEF) a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité du traitement. La sécurité du traitement est également étudiée.

L'étude pharmacocinétique au niveau du plasma et des crachats ne montre pas de différence significative entre les deux traitements avec un intervalle de confiance à 90%.

Concernant l'étude d'efficacité des traitements déterminée par la réduction du nombre de colonies de *Pseudomonas aeruginosa* : lors des 4 premières semaines, les deux traitements réduisent de façon significative le nombre de colonies ($p = 0,0049$ pour T100 et $p = 0,0020$ pour TNS) avec une réduction qui semble plus importante avec la TNS. Lors de la 2^{ème} phase, la réduction du nombre de colonies est significative uniquement avec le T100 ($p = 0,012$ pour le T100 vs $p = 0,7341$ pour le TNS). Cela permet de supposer une meilleure efficacité du T100,

cependant il est difficile de savoir si l'efficacité meilleure est liée au nébuliseur ou à l'antibiotique. De plus, le TNS est moins efficace sur la seconde période c'est-à-dire après utilisation du T100 et une période de wash-out, une résistance du *Pseudomonas* a pu se développer lié à une efficacité insuffisante du T100, d'autant plus que sur la première période, le TNS semblait plus efficace que le T100 (Figure 15).

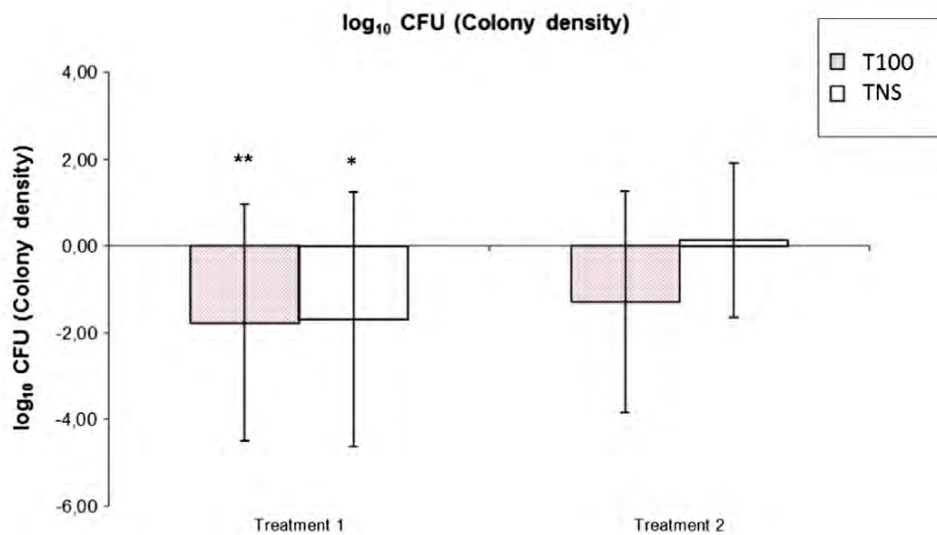


Figure 15 : Histogramme représentant la réduction du nombre \log_{10} des colonies (CFU) bactériennes de *Pseudomonas aeruginosa* en fonction de la phase 1 (treatment 1) et de la phase 2 (treatment 2). * $p < 0,05$ et ** $p < 0,01$.

Concernant l'étude du volume d'expiration forcée, ils étaient comparables pendant la phase 1 ($p \leq 0,0001$ avec T100 et $p = 0,0132$), avec le T100 qui semble permettre une meilleure amélioration de la fonction ventilatoire. Lors de la 2^{ème} phase, les deux traitements n'améliorent plus significativement la ventilation, en effet, l'amélioration principale a eu lieu pendant les 4 premières semaines. On obtient une p-value égale à 0,24 pour le T100 et une p-value égale à 0,79 pour le TNS, il semblerait toujours avoir une amélioration de la fonction ventilatoire meilleure pour le T100. Pas de différence significative démontrée entre les deux traitements pour ce qui est de l'amélioration de la fonction ventilatoire. (Figure 16).

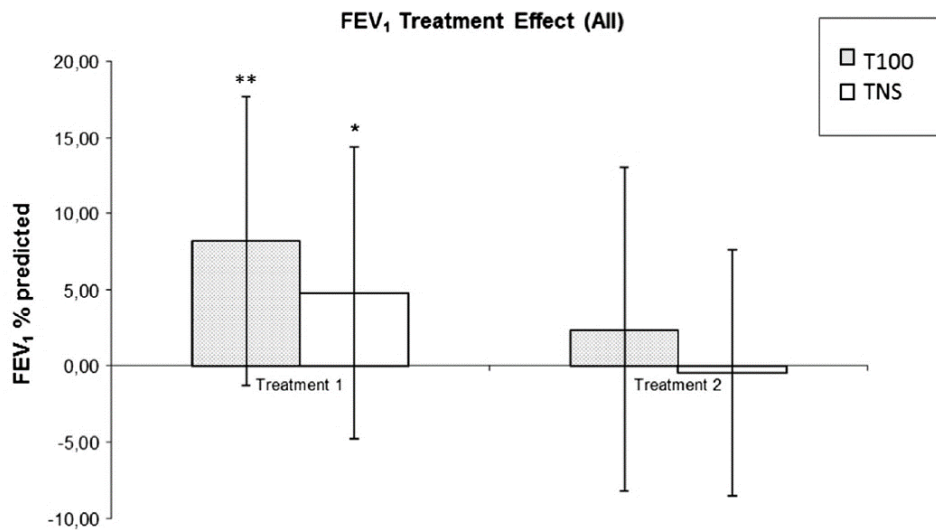


Figure 16 : Histogramme représentant l'augmentation du VEF en % en fonction de la phase 1 (treatment 1) et de la phase 2 (treatment 2). * $p < 0,05$ et ** $p < 0,01$.

Pour ce qui est de l'étude de la sécurité, 76 effets indésirables ont été recensés correspondant à 29 patients différents (50% de tous les patients inclus). Ils sont tous classés comme faibles à modérés mis à part 3 étiquetés sévères. Pas de différence significative entre les deux groupes.

2.2.3.4 Les glycopeptides

Un case-report (62) a été réalisé en 2009 portant sur la vancomycine générique du laboratoire Abbott et de la vancomycine princeps du laboratoire Lilly.

Il s'agit d'un patient de 53 ans ayant bénéficié d'une 2^{ème} transplantation hépatique en 2004. 5 jours après cette transplantation, le patient a des douleurs dorsales et une distension abdominale. L'échographie met en évidence un hématome et l'hémoculture est négative. Au 7^{ème} jour post-transplantation, une aspiration transpariétale retrouve un *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), avec une CMI pour la vancomycine de 2mg/L. Un traitement par vancomycine (générique de chez Abbott) est introduit à 1g 2 fois par jours en IV. Au 9^{ème} jour, un drainage chirurgical de l'hématome est réalisé et le prélèvement du liquide péritonéal retrouve toujours une croissance d'un SARM qui est résistant à l'oxacilline, l'érythromycine, la clindamycine et la gentamicine. Entre le 12^{ème} jour et le 16^{ème} jour, plusieurs lavages péritonéaux sont réalisés, il n'y a plus d'abcès, cependant les cultures du liquide péritonéal sont

toujours positives au SARM aux jours 14 et 17 post-transplantation. L'équipe spécialisée des maladies infectieuses a été consultée au 18^{ème} jour : la source infectieuse a été éliminée, pas de source de bactériémie incontrôlée, changement de la vancomycine générique par le princeps (Vancocin CP®, laboratoire Lilly) du 18^{ème} jour au 32^{ème} jour post-greffe. Les cultures du liquide péritonéal reviennent stériles après 24h et 48h suivant le switch du générique au princeps.

Afin de confirmer leur supposition sur une moins bonne efficacité de la vancomycine générique, les auteurs de l'étude ont réalisé une expérience chez la souris décrite dans la partie concernant l'efficacité chez l'animal. (32) Cette étude retrouve une différence d'efficacité clinique chez l'animal (E_{max} différentes avec une p -value < 0.0001). On obtient une courbe de décroissance logarithmique représentant l'effet antibactérien de la vancomycine (Figure 17). Les paramètres pharmacodynamiques qui sont l'effet maximal (E_{max}) et la dose bactériostatique (DB) ont été obtenus en adaptant les données au modèle sigmoïde de Hill par la régression non linéaire de la méthode des moindres carrés. On retrouve la vancomycine générique comme 1000 fois moins efficace que le princeps. En effet, on retrouve une $E_{max} = 2.04 \pm 0.07 \log_{10} \text{ CFU/g}$ pour le générique et une $E_{max} = 5.65 \pm 0.07 \log_{10} \text{ CFU/g}$ avec une p -value < 0.0001 . En ce qui concerne la dose bactériostatique on ne retrouve pas de différence entre le générique et le princeps.

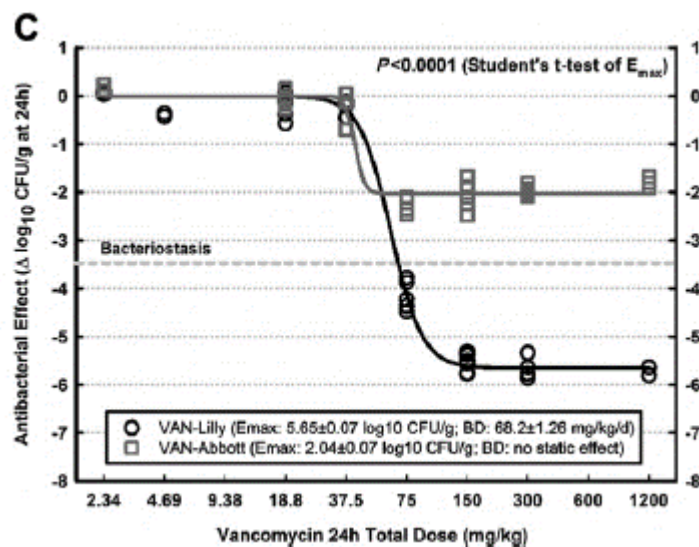


Figure 17 : Relation dose-effet de la vancomycine contre une souche *S. aureus* sauvage chez des souris neutropéniques qui ont reçu des doses sous-cutanées toutes les heures pendant 24h de vancomycine générique (carrés) ou princeps (ronds).

2.2.3.5 Les autres antibiotiques

Une seule étude retrouvée n'évoquant pas de différence d'efficacité entre les génériques et le princeps.

Cotrimoxazole

Une dernière étude clinique chez l'Homme a été répertoriée, elle concerne la comparaison du sulfaméthoxazole-triméthoprim (SMX-TMP) entre des génériques et le princeps. (63) Cette étude reprend les données de l'assurance maladie de Taiwan entre janvier 2010 et octobre 2011. Elle inclut des patients de 20 ans et plus ayant eu une infection urinaire non compliquée sur cette période et reçu une prescription de SMX-TMP. Ont été exclus les patients ayant des antécédents d'infection urinaire dans l'année, ayant reçu une antibiothérapie large spectre, ayant un cathéter urinaire, ayant eu une prescription d'antibiotique pendant plus de 15 jours, et/ou ayant reçu le générique et le princeps sur la même période.

L'objectif de cette étude est notamment d'évaluer le taux d'échec de traitement en considérant une hospitalisation ou une nouvelle consultation liée à l'infection urinaire dans les 42 jours suivant la prescription de SMX-TMP comme un échec de traitement.

2294 patients ont reçu le princeps et 6900 un générique. Les caractéristiques des patients (âge, sexe, score de Charlson, facteurs de risque d'infection, etc.) de chaque groupe ne sont pas comparables et consistent en un premier biais important de cette étude. Un score de propension a été réalisé afin d'avoir deux groupes comparables.

Les résultats obtenus sur la comparaison du taux d'échec du traitement ne retrouvent pas de différence significative entre les deux groupes que ce soit avec la cohorte entière (non équivalente caractéristiquement) et la cohorte réajustée, de même qu'il a été testé d'exclure les patients hospitalisés et de ne prendre en compte qu'une nouvelle consultation (*Tableau 14*).

Treatment failure rates*	Entire cohorts					Propensity score 1:1 matched samples				
	Brand-name drug users n = 2294 (25.0%)	Generic drug users n = 6900 (75.0%)	OR	(95% CI)	P value**	Brand-name drug users n = 1217 (50.0%)	Generic drug users n = 1217 (50.0%)	OR	(95% CI)	P value**
Primary analysis										
ER or hospitalization due to UTI and required antibiotics	78 (3.4)	142 (2.1)	0.954	(0.584, 1.557)	0.8502	38 (3.1)	33 (2.7)	0.917	(0.441, 1.906)	0.8167
Required broad-spectrum antibiotics	31 (1.4)	50 (0.7)	0.844	(0.366, 1.943)	0.6899	16 (1.3)	12 (1.0)	0.853	(0.257, 2.827)	0.7947
Further outpatient visit due to UTI and required antibiotics	351 (15.8)	1.096 (16.2)	0.936	(0.770, 1.137)	0.5052	174 (14.7)	179 (15.1)	0.897	(0.688, 1.170)	0.4238
Required broad-spectrum antibiotics	66 (3.0)	103 (1.5)	0.757	(0.446, 1.285)	0.3031	25 (2.1)	21 (1.8)	0.996	(0.450, 2.206)	0.9917
Excluding subjects who visited the ER or were hospitalized 2 days after index consultation										
ER or hospitalization due to UTI and required antibiotics	50 (2.2)	85 (1.2)	0.865	(0.445, 1.683)	0.6700	24 (2.0)	22 (1.8)	0.984	(0.421, 2.301)	0.9702
Required broad-spectrum antibiotics	19 (0.8)	24 (0.4)	0.731	(0.262, 2.040)	0.5496	11 (0.9)	6 (0.5)	0.599	(0.138, 2.592)	0.4926
Further outpatient visit due to UTI and required antibiotics	351 (15.8)	1.096 (16.2)	0.936	(0.770, 1.137)	0.5052	174 (14.7)	179 (15.1)	0.897	(0.688, 1.170)	0.4238
Required broad-spectrum antibiotics	66 (3.0)	103 (1.5)	0.757	(0.446, 1.285)	0.3031	25 (2.1)	21 (1.8)	0.996	(0.450, 2.206)	0.9917
Excluding subjects who received additive or revised antibiotic agents before the completion of index antibiotic therapy										
ER or hospitalization due to UTI and required antibiotics	66 (3.1)	127 (2.0)	0.952	(0.567, 1.597)	0.8508	32 (2.9)	27 (2.4)	0.887	(0.404, 1.949)	0.7658
Required broad-spectrum antibiotics	26 (1.2)	43 (0.7)	0.835	(0.335, 2.082)	0.6992	13 (1.2)	7 (0.6)	0.568	(0.148, 2.184)	0.4099
Further outpatient visit due to UTI and required antibiotics	303 (14.7)	995 (15.6)	0.940	(0.762, 1.159)	0.5624	146 (13.4)	147 (13.3)	0.990	(0.708, 1.384)	0.9534
Required broad-spectrum antibiotics	54 (2.6)	80 (1.3)	0.660	(0.367, 1.186)	0.1643	19 (1.7)	18 (1.6)	0.984	(0.391, 2.479)	0.9731

Tableau 14 : Résultats de l'analyse des taux d'échecs de traitement. ER : Emergency département ; UTI : Urinary Tract Infection ; OR : Odds ratio ; CI : Intervalle de confiance ; un réajustement des multivariabiles a été réalisé pour calculer la p-value.

Compte-tenu des nombreuses variables de ce test, il est difficile de pouvoir mettre en évidence une quelconque différence. Cependant cette étude regroupe une population importante et grâce à un score de propension qui lisse au maximum le biais de chaque groupe il est en conclu une absence de différence entre les génériques et le princeps dans le cadre des infections urinaires chez des patients traités par le SMX-TMP.

2.3 Discussion

De nombreuses études ont été retrouvées avec des méthodes et résultats variables. Elles sont difficilement comparables et ont toutes des biais divers et variés. Cependant, quelques points clés peuvent être mis en avant, notamment la présence en quantité non négligeable d'études retrouvant des différences de pharmacocinétiques entre les génériques et les princeps. Ces études sont toutes conformes aux procédés, normalement réalisés lors de la mise sur le marché des génériques, permettant de définir l'intervalle de confiance à 90% de l'AUC et de la Cmax. Ces différences retrouvées, qui sont tout de même de l'ordre de 22%, ne sont pas normales, et font remettre en question l'effectif à utiliser lors de la comparaison de la bioéquivalence des génériques au princeps. En effet, l'effectif utilisé est généralement faible

(souvent autour de 20 volontaires sains), peut-être faudrait-il envisager de réaliser des cohortes plus importantes lors des études de mise sur le marché d'un générique.

Pour ce qui est des tests réalisés *in vitro*, on s'aperçoit que si l'on prend en compte toutes les études que ce soit celles qui traitent des CMI/CMB ou celles qui traitent d'autres tests *in vitro*, sur les 39 articles, 48,7% mettent en évidence des différences entre les génériques et le princeps, c'est deux fois plus que pour les tests de pharmacocinétiques. On pourrait alors avoir tendance à penser qu'il serait plus pertinent de devoir également réaliser ces tests lors de la constitution d'un dossier d'AMM d'un générique. Cependant, certains articles ne mettent pas en relation une différence d'AUC ou de Cmax ou de CMI/CMB et l'efficacité clinique. (31), (28), (47), (46)

Les autres tests *in vitro* mettent en évidence des différences de temps de dissolution pour la plupart ainsi que des différences de viscosité, ces deux paramètres influencent l'absorption du principe actif pouvant donc modifier l'efficacité du traitement. Malheureusement aucune de ces études, mettant en évidence ces différences de dissolution ou de viscosité, ne comparent la pharmacocinétique ou l'efficacité clinique des médicaments testés.

Une autre étude *in vitro* est intéressante puisqu'elle met en évidence une différence de sensibilité d'un des génériques du méropénème à la DHP-I, cette enzyme produite par nos reins n'intervient généralement pas mais pourrait être produite par des bactéries comme mécanisme de défense. Cette différence de sensibilité pourrait être retrouvée sur d'autres antibiotiques et relative à d'autres enzymes produites par les bactéries pouvant être responsable de phénomène de résistance. C'est une partie qui pourrait être intéressante lors de la constitution d'un dossier AMM d'antibiotique, rechercher la sensibilité à des enzymes de résistance connues selon la classe d'antibiotique.

Les études d'efficacité chez l'animal sont intéressantes car elles permettent de réaliser des études prospectives avec des individus et des infections le plus semblables possibles. Elles ont également l'avantage de permettre d'analyser l'efficacité biologique au site d'infection par récolte des organes cibles après euthanasie des animaux. Dans un problème d'éthique ces études sont en quantité limitées, seulement 8 études rapportées. Toujours dans ce même souci d'éthique, l'effectif reste très faible, il y a dans chacune des études entre 2 et 10 animaux par groupe, ce qui rend les résultats plus difficilement interprétables. De plus, nous avons

uniquement une interprétation de l'efficacité sur des résultats de biologie pour la quasi-totalité des études, et en effet, il est difficile de juger de l'évolutivité clinique symptomatique chez un animal. Enfin, la durée de traitement pour la plupart des études n'est pas représentative des traitements chez l'homme qui est généralement de plus d'une semaine dans les infections modélisées, en effet, la majorité des études ont un traitement de 24h, 4 jours pour l'une et une seule 12 jours.

Ces modèles animaux, malgré de nombreuses limites énumérées ci-dessus, restent intéressants et ont permis de mettre en évidence des différences d'efficacité entre génériques et princeps. Elles sont de l'ordre de 62,5% *versus* 39,0% pour les tests de pharmacocinétiques et *in vitro* regroupés. C'est-à-dire que 23,5% des antibiotiques qui ont réussi l'étape des tests de pharmacocinétiques et autres tests *in vitro* sont susceptibles de ne pas être de la même efficacité que le princeps.

Si l'on prend en compte uniquement ce qui est obligatoire dans les textes, la pharmacocinétique, on pourrait dire que 37% des génériques validant la bioéquivalence ne seraient finalement pas de la même efficacité. Les tests *in vitro* permettraient donc d'améliorer la correspondance des génériques de 13,5%.

Cependant ces valeurs sont à relativiser puisqu'il n'existe que 8 études chez l'animal dont 6 réalisées par le même groupe de recherche sur des effectifs faibles.

Pour ce qui concerne les études d'efficacité chez l'Homme, on retrouve moins de différence d'efficacité que chez l'animal (30,8% *versus* 62,5%). Ces études sont toutes difficiles d'interprétation par la présence de nombreux biais.

En effet, différents paramètres sont étudiés pour définir l'efficacité du traitement et aucun de ces paramètres est parfait. Nous avons tout d'abord **l'évolution favorable**, qui est définie de différente manière selon les études et qui est également difficile à jauger lorsqu'on est en étude rétrospective, ce qui est le cas la plupart du temps. **Le taux d'(e) (ré-)hospitalisation** est également un critère de non efficacité, or une (ré)hospitalisation peut être liée à un contexte indépendant de l'infection. **La mortalité** est également dépendante des comorbidités des patients qui ne sont parfois pas analysées dans les études. **L'échec du traitement** qui est également un critère parfois subjectif et est variable selon les études, un

changement d'antibiothérapie est-il vraiment un échec de traitement et pas simplement une adaptation du traitement à l'antibiogramme ? Tout comme **la durée du traitement**, elle peut être plus longue selon le type d'infection et donc ne pas être pour autant un signe d'une mauvaise réponse au traitement. Une **récidive** de l'infection peut effectivement faire penser à un échec de traitement cependant les récurrences ne sont pas forcément répertoriées dans les bases de données de l'assurance maladie si le patient ne retourne pas à l'hôpital ou ne reprend pas d'antibiotique car il lui en reste à son domicile. Enfin, la **négativation des hémocultures** est un signe de succès du traitement cependant dans de nombreux cas les hémocultures sont négatives malgré une infection toujours en cours (endocardite par exemple).

De plus, la plupart des études chez l'Homme sont des études rétrospectives ne permettant pas de vérifier l'observance du patient et de perdre certaines informations sur les antécédents, les résultats biologiques fait en dehors de l'hôpital, l'évolution finale, etc.

Les cohortes de patients sont généralement variées, avec des co-morbidités aléatoires, des infections plus ou moins sévères et co-infections, il est difficile de pouvoir juger de l'efficacité de chaque médicament de par la variabilité inter-individuelle importante. C'est d'ailleurs l'avantage premier des études chez l'animal qui permettent d'avoir une cohorte la plus semblable possible et donc d'être plus justement comparée.

En revanche, contrairement aux études chez l'animal, la plupart des cohortes ont un effectif relativement important de patients, permettant d'avoir une meilleure puissance statistique.

Au total, de nombreux biais sont présents dans les différentes études, variables selon les études, mais on ne peut nier la présence de différences significatives pharmacologiques, *in vitro* et surtout *in vivo*, avec une notion de différence d'efficacité clinique, entre génériques et princeps.

Afin d'obtenir une étude clinique supplémentaire, nous avons réalisé notre propre étude, comparant deux génériques, cette étude est présentée dans la partie 2 de ce document.

3. Partie 2 : Comparaison de deux génériques : ceftazidime

3.1 Matériels et méthodes

3.1.1 Design de l'étude

Etude rétrospective observationnelle monocentrique analysant tous les patients ayant reçu de la ceftazidime lors de leur hospitalisation au CHU de Toulouse entre le 1^{er} Novembre 2016 et le 30 avril 2017.

Une extraction a été réalisée à partir du logiciel Orbis® (logiciel de prescription utilisé au CHU de Toulouse) grâce à une requête permettant d'obtenir tous les patients ayant reçu de la ceftazidime Mylan sur les dates définies ci-dessus. Une deuxième requête a été effectuée pour les patients ayant reçu de la ceftazidime Panpharma. Un fichier Excel récapitulant les informations de base du patient (le numéro de séjour et la date de naissance du patient) ainsi que les dates d'administration de l'antibiotique est obtenu. A partir de ces données sont également calculé l'âge, la durée de séjour et la durée du traitement pour chaque patient.

Une étude de chaque dossier patient a ensuite été réalisée afin de recueillir diverses informations : sexe, indication de l'antibiothérapie, germes identifiés selon la date et la nature du prélèvement, sensibilité du germe aux antibiotiques, évolution clinique dans le service, la présence de ré-hospitalisation dans les trois mois suivant le séjour étudié, facteurs de risque infectieux du patient et/ou facteurs de risque de résistance (antécédents d'hospitalisation de moins de 6 mois, antécédents de prise d'antibiotiques dans les 6 derniers mois, patient de plus de 75 ans, immunodépression, monoantibiothérapie), et facteurs de risque de complications (accident vasculaire cérébral (AVC), prothèses orthopédiques, autres prothèses, sonde urinaire ou autre matériel des voies urinaires, diabète, pontages coronariens et/ou pacemaker, polytraumatisme, transplantés, chimiothérapies, aplasie, chirurgies, mucoviscidose, intubation ou ventilation mécanique, pathologies en lien avec l'infection (cancers, emphysème,...)).

Concernant l'immunodépression, le patient sera considéré comme immunodéprimé s'il présente une ou plusieurs caractéristiques suivantes : patients transplantés, immunodépresseurs prescrits, aplasie, chimiothérapie en cours.

L'évolution dans le service a été décrite selon 5 modalités possibles : favorable, pas d'amélioration, décès, ré-hospitalisation, changement d'antibiotique. C'est le premier critère qui sera utilisé pour évaluer l'efficacité des génériques. Le changement d'antibiotique pouvant être une cause d'inefficacité mais également le résultat d'une adaptation de l'antibiothérapie après l'obtention d'un antibiogramme, ne sera pas pris en compte pour la comparaison et les patients concernés seront exclus de l'étude. Afin de comparer l'efficacité des deux médicaments nous comparerons le taux d'évolution favorable dans les deux groupes mais également le taux de décès.

Le second critère utilisé pour comparer l'efficacité sera de comparer le taux de ré-hospitalisation dans les 3 mois suivant la sortie du patient.

3.1.2 Choix de l'antibiotique

L'antibiotique analysé dans cette étude est la ceftazidime. Céphalosporine de 3^{ème} génération largement utilisée dans les infections sévères à germes résistants. Elle est indiquée dans de nombreux types d'infections : pulmonaires, ORL, urinaires, peau et tissus mous, os et articulaires, méningites et péritonites. Lors du changement de marché du CHU de Toulouse en Janvier 2017, la ceftazidime du laboratoire Panpharma a été remplacée par la ceftazidime du laboratoire Mylan. Ce changement de marché va permettre une étude rétrospective sur l'évolution clinique des patients à l'hôpital sur une période de 6 mois : 3 mois avec l'utilisation de la ceftazidime du laboratoire Panpharma puis 3 mois avec l'utilisation de la ceftazidime Mylan.

3.1.3 Patients

L'étude inclut tous les patients ayant reçu de la ceftazidime 1G Mylan ou Panpharma au cours de la période étudiée. Seuls les patients âgés de 18 ans ou plus ont été retenus pour cette étude. Si des patients ont reçu les deux génériques au cours de la période étudiée, ils sont exclus de l'étude. Les patients ayant changé d'antibiotique au cours de l'épisode seront également exclus.

3.1.4 Statistiques

Des tests de Student, des tests du χ^2 et des tests de Fischer ont été réalisés à l'aide du site biostatTGV afin de déterminer la significativité des résultats obtenus. Une différence significative sera considérée si $p < 0,05$.

3.2 Résultats

98 patients ont reçu de la ceftazidime entre le 1^{er} novembre 2016 et le 30 avril 2017 sur le CHU de Toulouse. Tous les patients avaient 18 ans ou plus, aucun n'a donc été exclu pour l'âge. 42 d'entre eux ont reçu la ceftazidime du laboratoire Mylan, les 56 autres ont reçu celle du laboratoire Panpharma. Ont été exclus, les patients pour lesquels un changement d'antibiothérapie a été effectué après la mise en place de la ceftazidime ainsi que les patients pour lesquels l'information sur la résolution n'est pas du tout connue par un défaut d'information sur le dossier du patient. Au final, un total de 83 patients a été sélectionné, 37 d'entre eux ayant reçu la ceftazidime du laboratoire Mylan et 45 ayant reçu celle du laboratoire Panpharma.

Une comparaison de l'âge et de la répartition des sexes pour les deux groupes a été réalisée, ne mettant pas en évidence de différence significative entre les deux groupes (*Tableau 15*).

Caractéristiques démographiques	Mylan (n = 37)	Panpharma (n = 45)	p-value
Age (moyenne \pm écart-type [min ; max])	58,7 \pm 17,0 [20 ; 89]	65,0 \pm 17,1 [18 ; 93]	0,15
Sexe (nombre d'hommes (%))	25 (55,6%)	28 (62,2%)	0,61

Tableau 15 : Caractéristiques démographiques. Comparaison de la moyenne d'âge par un test de t-Student et comparaison du ratio des sexes par un test du χ^2 . Pas de différence significative sur ces deux paramètres.

Un tableau récapitulatif des différentes infections a été réalisé (*Tableau 16*). On remarque qu'il y a principalement des infections à type de pneumopathies (40,2%), de septicémies (29,3%) et d'infections urinaires (22,0%). Les autres infections sont beaucoup moins fréquentes (chocs septiques, endocardites, infections cutanéomuqueuses, infections digestives, infections ostéoarticulaires, infections péritonéales, périchondrites, ou encore en prophylaxie), elles représentent toutes ensemble environ 10% des infections traitées. Toutes les infections semblent réparties de façon homogène dans les deux groupes puisque toutes les p-values sont supérieures à 0,05.

Indication de la ceftazidime	Mylan (n = 37)	Panpharma (n = 45)	p-value
Choc septique	1	2	1
Endocardite	0	1	1
Infection cutanéomuqueuse	1	2	1
Infection digestive	1	2	1
Infection ostéoarticulaire	4	2	0,40
Infection péritonéale	0	3	0,25
Infection urinaire	9	9	0,64
Périchondrite	2	1	0,59
Pneumopathie	14	19	0,69
Prophylaxie	0	2	0,50
Septicémie	10	14	0,69

Tableau 16 : Tableau récapitulatif des différentes indications de la ceftazidime pour chaque groupe. Répartition homogène de chaque type d'infection au risque $\alpha = 5\%$ de se tromper.

Une comparaison des différents facteurs de risque d'infection et/ou de risque de complication d'infection ont également été répertoriés afin d'être comparés (*Tableau 17*). L'ensemble des critères comparés semblent similaires au risque $\alpha = 5\%$, les deux groupes sont donc comparables en termes de population.

Facteur de risque d'infection/complication	Mylan (n = 37)	Panpharma (n = 45)	p-value
Immunosuppression			
Aplasie	2 (5,4%)	0 (0,0%)	0,20
Chimiothérapie	2 (5,4%)	4 (8,9%)	0,69
Transplantation	14 (37,8%)	10 (22,2%)	0,12
Matériel			
Sonde urinaire et autre matériel des voies urinaires	5 (13,5%)	6 (13,3%)	1
Prothèse(s) orthopédique(s)	4 (10,8%)	5 (11,1%)	1
Autre(s) prothèse(s)	5 (13,5%)	1 (2,2%)	0,09
Intubation, ventilation mécanique	2 (5,5%)	2 (4,4%)	1
Pontages coronariens, pacemaker	4 (10,8%)	11 (24,4%)	0,15
Voie veineuse centrale	4 (10,8%)	6 (13,3%)	1
Autres facteurs de risques			
Antibiothérapie dans les 6 derniers mois	20 (54,1%)	25 (55,6%)	0,89
Age \geq 75 ans	7 (18,9%)	15 (33,3%)	0,14
Monoantibiothérapie	6 (16,2%)	15 (33,3%)	0,10
Accident vasculaire cérébral	3 (8,1%)	4 (8,9%)	1
Chirurgie récente	1 (2,7%)	1 (2,2%)	1
Diabète	3 (8,1%)	6 (13,3%)	0,50
Hospitalisation dans les 6 derniers mois	29 (78,4%)	33 (73,3%)	0,60
Pathologie en lien avec l'infection (emphysème, cancer...)	2 (5,4%)	0 (0,0%)	0,20
Polytraumatismes	3 (8,1%)	2 (4,4%)	0,65

Tableau 17 : Comparaison des facteurs de risque d'infection et/ou de complication entre les deux groupes. Comparaison du ratio des différents facteurs par des tests du χ^2 lorsqu'il était possible, dans les autres cas un test exact de Fisher a été réalisé. Pas de différence significative retrouvée.

Deux derniers critères de comparaison ont été établis pour démontrer la similarité des deux groupes : la durée moyenne de séjour et la durée moyenne de traitement par ceftazidime (Tableau 18). Ces deux données sont comparables entre chaque groupe avec une durée moyenne de séjour de 28,7 jours pour ceux ayant reçu le générique du laboratoire Mylan et de 27,4 jours pour ceux ayant reçu le générique du laboratoire Panpharma ($p = 0,89$). Une durée

moyenne de traitement d'environ 11 jours pour les 2 groupes ($p = 0,86$) correspondant aux indications puisque les durées de traitements recommandées pour la ceftazidime sont généralement entre 7 et 14 jours.

Durée moyenne de séjour/d'hospitalisation	Mylan (n = 37)	Panpharma (n = 45)	p-value
Durée moyenne de séjour en jours	28,7	27,4	0,89
Durée moyenne de traitement en jours	11,0	11,5	0,86

Tableau 18 : Comparaison des durées de traitement et de séjour de chaque groupe. Comparaisons par deux test t-Student bilatéraux avec un facteur de risque $\alpha = 5\%$. Pas de différence significative retrouvée.

Après avoir démontré que les deux groupes sont comparables, nous avons recherché à mettre en évidence une différence d'efficacité ou non entre les deux antibiotiques. Pour cela nous avons comparés deux critères : l'évolutivité (taux d'évolution favorable et taux de décès) et le taux de ré-hospitalisation (*Tableau 19*). Nous retrouvons un taux de 18,9% de patients ré-hospitalisés dans les 3 mois suivant la prise en charge de leur infection pour ceux ayant reçu de la ceftazidime Mylan et de 31,1% pour ceux ayant eu la céphalosporine de chez Panpharma ($p = 0,31$). Cette différence n'est pas statistiquement significative. Il en est de même pour l'évolution favorable dans le service : 73,0% d'évolution favorable pour ceux ayant reçu le générique de chez Mylan et 68,9% pour ceux ayant eu le générique de chez Panpharma ($p = 0,87$). Concernant le taux de décès, nous ne retrouvons pas de différence significative : 10,8% de décès avec le générique Mylan et 13,3% de décès pour celui de Panpharma. Malgré l'absence de significativité, nous remarquons que les 3 critères vont dans le même sens : le générique de Panpharma semble être moins efficace que celui du laboratoire Mylan.

Evolution ((Nombre (%))	Mylan (n = 37)	Panpharma (n = 45)	p-value
Ré-hospitalisation	7 (18,9%)	14 (31,1%)	0,31
Evolution favorable	27 (73,0%)	31 (68,9%)	0,87
Décès	4 (10,8%)	6 (13,3%)	0,79

Tableau 19 : Résultats de l'analyse des ré-hospitalisations, de l'évolution favorable et du nombre de décès liés à l'hospitalisation. Comparaison du ratio des différents facteurs par des tests du χ^2 lorsqu'il était possible, dans les autres cas un test exact de Fisher a été réalisé. Pas de différence significative retrouvée.

3.3 *Discussion*

Cette étude a été réalisée selon les mêmes modèles des études rétrospectives issues de la revue de la littérature, en essayant de diminuer au mieux les biais et de garder un maximum d'informations. Elle ne retrouve pas de différence significative entre les deux génériques, cependant cette étude comporte de nombreux biais.

Tout d'abord, l'extraction des données en elle-même est sujette à une mauvaise interprétation. En effet, lors du changement de marché, le changement de la dénomination du produit sur le logiciel Orbis® sera effective lorsqu'il n'y aura plus de médicament de l'ancien laboratoire dans la PUI (plateforme Logipharma). Ce changement sera donc effectif sur le logiciel mais il reste toujours la possibilité de présence de l'ancien générique dans les services qui ont ce médicament en dotation. Il est donc possible que quelques patients étiquetés comme ayant reçu le générique de chez Mylan aient en réalité reçu le générique de chez Panpharma. C'est le biais le plus important de l'étude, qui aurait pu être évité si on avait pris des périodes plus distantes mais qui aurait augmenté le biais suivant. Une deuxième solution aurait été de choisir des périodes plus larges, 1 an par exemple qui aurait lissé ce biais présent uniquement sur une courte période. En revanche d'une année à l'autre les résistances bactériennes, les germes en cause ainsi que la sévérité des pathologies peuvent varier.

Le deuxième biais est que nous ne sommes pas sur une étude randomisée mais sur des périodes successives de patients différents, le risque infectieux peut donc être différent avec potentiellement plus de complications sur la période hivernale par exemple. Pour minimiser ce biais nous avons pris deux périodes successives sur des courtes durées (3 mois chacune) cependant le biais est toujours présent.

Ensuite, l'évolutivité est peu objective. L'évolution favorable, selon l'état de santé du patient, peut être évaluée à tort comme améliorée : un patient grabataire, de par la disparition de la fièvre sera considéré comme une évolution favorable mais il peut être toujours symptomatique avec une clinique pouvant être imputée à l'infection ou à une autre cause. De plus, généralement le patient est sorti d'hospitalisation avec le traitement toujours en cours et l'évolution finale n'est donc pas connue. Il en est de même pour ce qui concerne le taux de décès et de ré-hospitalisations. En effet, malgré la prise en compte de ces taux uniquement s'ils

sont rapprochés à la prise des antibiotiques, il ne peut pas être exclu que la prise en charge de l'infection n'ait rien à voir avec le décès ou la ré-hospitalisation du patient.

Enfin, le taux de ré-hospitalisations est sous-estimé, en effet, la ré-hospitalisation est connue uniquement si le patient revient au CHU de Toulouse, s'il est hospitalisé dans un autre établissement il ne sera pas possible de le savoir. De plus, une consultation d'un médecin généraliste peut également être réalisée pour une évolution non favorable et ne sera également pas connue.

On a donc une perte d'information conséquente sur cette étude rétrospective issue d'une extraction de donnée ne permettant pas une analyse correcte de ces résultats qui montrent une similitude des deux génériques avec cependant un taux de décès et de ré-hospitalisations plus importants avec la ceftazidime du laboratoire Panpharma et une évolution étiquetée favorable plus importante avec la ceftazidime du laboratoire Mylan.

Il aurait été intéressant de comparer sur une année entière chacun des médicaments, cela aurait permis d'augmenter la cohorte et de diminuer le premier biais.

4. Discussion

Le premier point important ressortant de ces différentes études est la présence de discordances retrouvées entre les génériques et leur princeps que ce soit en termes de paramètres pharmacocinétiques, de caractéristiques physico-chimiques ou en termes d'efficacité clinique. Ces taux de discordances sont relativement élevés : 39% de divergences pour ce qui concerne les tests *in vitro* et/ou de pharmacocinétiques avec plus de 22% de divergence sur les tests de pharmacocinétiques standards réalisés pour le dossier d'AMM de tous les génériques. C'est sans parler des tests *in vitro* de la Pharmacopée où l'on retrouve une différence dans plus de 72% des études alors que ce sont des tests généralement réalisés pour le dossier d'AMM. Le fait de trouver des différences significatives entre les génériques et leur princeps sur les paramètres pharmacocinétiques et les caractères physico-chimiques, qui sont normalement effectués lors de la mise en place d'un dossier d'AMM d'un générique, font remettre en cause l'effectif utilisé pour ces études. En effet, pour les études de biodisponibilité, l'effectif est généralement inférieur à 30 individus sains ne permettant pas d'avoir des statistiques

représentatives. Pour ce qui concerne les tests de dissolution ou autres paramètres physico-chimiques, généralement 10 échantillons sont suffisants pour les contrôles qualité. Il serait probablement plus pertinent d'avoir des **cohortes plus importantes lors de la constitution du dossier d'AMM d'un générique.**

Le deuxième point est qu'avec ces différentes études, il est difficile de faire une corrélation entre les tests de pharmacocinétiques/*in vitro* et l'impact sur l'efficacité clinique. Cependant il semble que de déterminer le quotient inhibiteur et donc de devoir **évaluer la CMI des différents antibiotiques** permettrait de diminuer le nombre de génériques qui auraient une efficacité significativement différente à celle du princeps. Cette remarque est particulièrement applicable **pour les antibiotiques temps-dépendants.**

- Une étude ne met pas en évidence de lien entre une différence de CMI/CMB et une différence d'efficacité, mais un lien entre une différence de quotient inhibiteur et une différence d'efficacité est retrouvé. Cette étude ne retrouve pas de différence avec les 6 CMI/CMB des génériques par rapport à celles retrouvées avec le princeps, cependant il y a tout de même le quotient inhibiteur (concentration plasmatique/CMI) qui est différent pour 5 des génériques. Pour ce qui concerne l'efficacité chez la souris, une différence d'efficacité est retrouvée avec les 6 génériques. Dans cette étude la détermination de la CMI ou/et de la CMB sont insuffisantes pour déceler une différence d'efficacité entre les génériques et le princeps, en revanche le calcul du QI permettrait d'éviter 5/6 (83,3%) AMM de génériques qui se révèlent être moins efficaces que le princeps. (47)
- Une autre étude quant à elle démontre une similarité entre la pharmacocinétique et les CMI/CMB des génériques et princeps alors que la dose bactériostatique chez l'animal des génériques est différente du princeps pour 2 des génériques. En revanche l'Emax est identique au princeps pour les 3 génériques étudiés. (26)
- Une étude retrouve une AUC, une Cmax, une CMI, une CMB et un QI semblables entre les 7 génériques et le princeps alors que l'Emax est significativement différente pour ces 7 génériques. Contrairement aux autres études citées ci-dessus, cette étude concerne le lincosamide qui est un antibiotique concentration-dépendant alors que les 2 études précédentes concernent des β -lactamines qui sont temps-dépendants. (28)

- Pour ce qui est des caractéristiques physico-chimiques, pour tous les tests de dissolution retrouvés non conformes à la Pharmacopée, il n'y a pas eu de recherche a posteriori sur l'efficacité du médicament ne permettant pas de savoir si un approfondissement de ces tests serait intéressant à fournir pour le dossier d'AMM du générique.

Troisièmement, il est important de rappeler que les biodisponibilités chez l'enfant, le sujet âgé et les femmes enceintes sont différentes de par des métabolismes différents, des volumes de distribution différents, etc. L'étude de Piovani et al. (59) met bien en évidence ce problème chez les enfants de bas âges entraînant des différences d'efficacité pour certains génériques. Ces différences pourraient être évitées en réalisant des études de biodisponibilité chez ces sujets sensibles pour les antibiotiques fréquemment utilisés chez eux. De même qu'une diminution de l'intervalle de confiance 95% pourrait être envisagé : devoir respecter les mêmes normes que les médicaments à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire un **IC95% compris entre 90 et 111%**. De plus, les concentrations plasmatiques d'antibiotiques sont sujettes à un risque de résistance si elles sont insuffisantes. Par exemple, une concentration de vancomycine doit être supérieure à 8 fois la CMI pour éviter tout risque de résistance, on parle de concentration critique à 4 mg/L, si la CMI est de 4 ; alors la concentration plasmatique cible devra être supérieure à 32 mg/L. Supposons qu'avec le princeps nous avons une posologie de 250 mg 3 fois/j per os ; la biodisponibilité est telle que la Cmax est de 35 mg/L. Imaginons un générique dont la Cmax est comprise dans l'IC95% du princeps, plus précisément 80% ; nous obtenons donc une Cmax de 28 mg/mL, nous sommes donc inférieur à la concentration plasmatique cible et avons un risque de résistance plus élevé et donc d'inefficacité du médicament.

Les études d'efficacité clinique chez l'animal divergent pour 62% et de plus de 30% pour celles chez l'Homme. Malgré les nombreux biais déjà énumérés ces taux élevés mettant en évidence des différences entre les génériques et le princeps sont à prendre en considération et doivent sensibiliser les industriels quant à l'importance de la démonstration de la bioéquivalence des génériques en améliorant les différents points énumérés ci-dessus.

5. Conclusion

Sur toutes ces études présentées, différentes conclusions sont apportées. Il est important de préciser qu'aucune étude ne permet de comparer à la perfection deux antibiotiques, il existe toujours des biais plus ou moins importants. L'étude parfaite n'est pas réalisable, cependant on pourrait s'en approcher le plus possible avec les moyens nécessaires. L'étude idéale serait :

- Etude **prospective**, avec **randomisation** des patients recevant le médicament générique ou princeps
- Etude en **double aveugle** (préparation de gélules par le préparatoire)
- Etude sur **une seule pathologie**, fréquente, chez des **patients semblables** le plus possible, par exemple, colite à *Clostridium difficile* chez les patients sous chimiothérapies pour un cancer hématologique et ayant moins de 75 ans.
- **Cohorte importante** : il faudrait une étude se déroulant sur une année à minima afin de recueillir le plus de patient possible.
- Etude réalisée sur **plusieurs centres** hospitaliers. Afin d'être sûr de la bonne observance du traitement il serait préférable que les patients restent hospitalisés.
- Critères d'efficacité posés à la fin du traitement : **clinique résolutive et biologie résolutive**. L'avantage de *Clostridium difficile* est qu'il est facilement détectable biologiquement par la recherche des toxines dans les selles qui sont rarement négatives et rarement faussement positives.
- Traitement fixé sur une **durée à respecter** : par exemple 7 jours.
- Réaliser également sur ces mêmes médicaments une **étude de pharmacocinétique chez des sujets sains et des sujets malades** ainsi qu'une étude de **caractères physico-chimiques** et une détermination de la **CMI/CMB avec calcul du QI** afin de mettre en lien ou non une potentielle différence.

Malgré les nombreux biais identifiés pour toutes les études, les résultats sont tout de même inquiétants d'autant plus que les différences potentielles d'efficacité des génériques par rapport au princeps remettent également en question le risque d'émergence de résistance bactérienne. Une étude illustre très bien ce risque de résistance. (64)

Cette étude consiste à comparer 3 génériques de vancomycine et le princeps. Une injection à des souris neutropéniques d'une souche de *Staphylococcus aureus* initialement sensible à la vancomycine pendant 12 cycles est réalisée (*Figure 18*). Pour ce faire, chaque

souris contaminée est traitée pendant 24h par de la vancomycine puis est tuée, on récupère un nouvel inoculum bactérien chez cette souris morte qu'on réinjecte à une nouvelle souris, ce cycle est répété 12 fois afin de déterminer l'apparition ou non de mutants résistants à la vancomycine. Un groupe témoin n'ayant eu que la souche initiale et un groupe ne recevant que du sérum physiologique est également mis en place.

Après les 12 cycles, une détermination de la CMI de la vancomycine est réalisée. Injection de concentration croissante de vancomycine et comptage du nombre de log₁₀ CFU/mL restantes. Sur le graphique (*Figure 19*), le groupe témoin (initial 0109) correspondant aux souris ayant la souche initiale, le groupe ayant eu que du sérum physiologique (post-saline) et le groupe ayant reçu le princeps (post-Lilly) sont superposables à toutes les concentrations de vancomycine. En revanche les trois génériques (APP, Abbott et Proclin) ont une diminution du nombre de CFU/mL insuffisante à la concentration de vancomycine de 2 mg/mL. A 3 mg/mL, seul le générique de chez Proclin n'est pas satisfaisant. Il faut atteindre la concentration de 4 mg/mL de vancomycine pour avoir tous les génériques aussi efficaces que le princeps. Il semblerait avoir une apparition de résistance à la vancomycine pour tous les génériques.

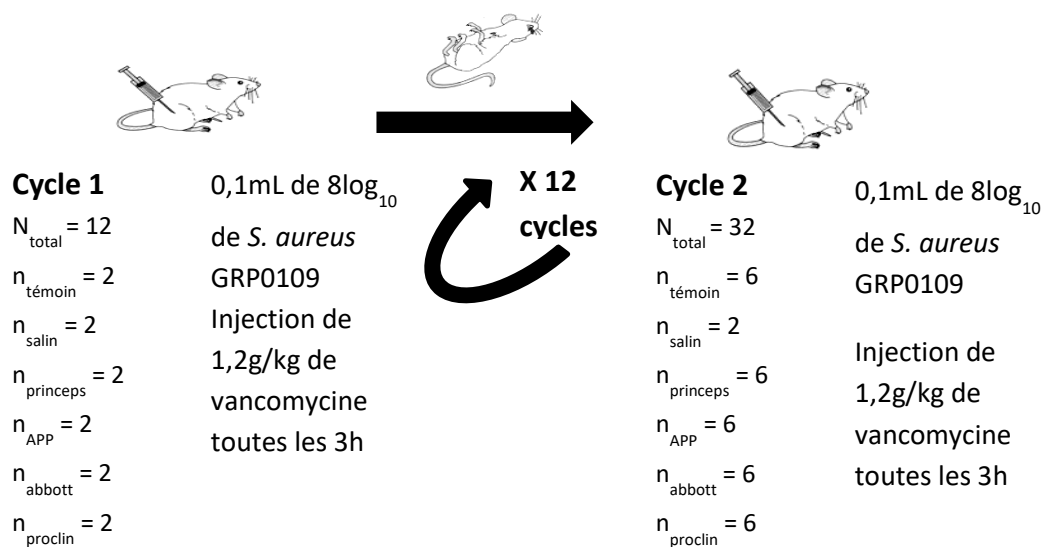


Figure 18 : Etude sur l'apparition de résistance à la vancomycine chez Staphylococcus aureus. Administration toutes les 3 heures de vancomycine à des souris porteuses de la souche GRP0109 sensible à la vancomycine. Les souris sont sacrifiées toutes les 24h, l'inoculum de la souris tuée est prélevé, mis en culture puis injecté à une nouvelle souris.

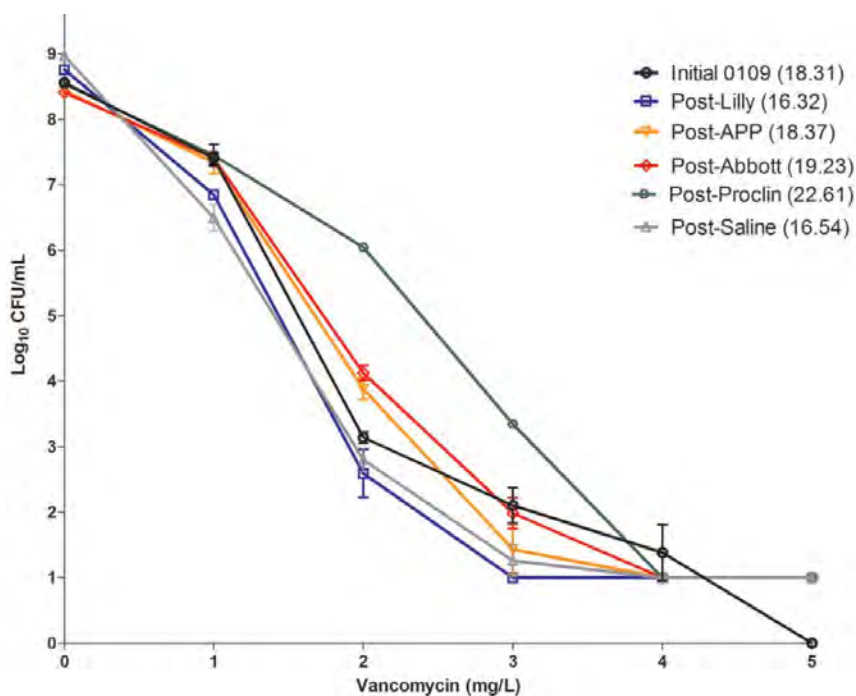


Figure 19 : Graphique représentant le nombre de CFU/mL en fonction de la concentration en vancomycine. A la concentration de 2 mg/mL les 3 génériques (APP, Abbott et Proclin) ont une quantité de CFU/mL significativement plus importante que les témoins (initial 0109), contrôle (post-saline) et princeps (post-Lilly). A la concentration de 3 mg/mL seul le générique Proclin est significativement différent des autres.

Cette étude montre l'importance d'un point de vue de santé publique de la nécessité de contrôler parfaitement les équivalences des génériques d'antibiotiques, car malgré une biodisponibilité semblable, l'efficacité et donc la possibilité d'apparition de résistance n'est pas toujours équivalente avec le médicament d'origine.

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des études de pharmacocinétique et in vitro

Référence	Médicament évalué	Type d'étude	Effectif	Bioéquivalence de l'AUC (OUI/NON)	Bioéquivalence de la Cmax plasmatique (OUI/NON)	CMI/CMB semblables (OUI/NON)	Autres
P Pathak, VA Pandit, PP Dhande (17) Mars 2017 Inde Indian Journal of Pharmacology	Amoxicilline	Pharmacocinétique + In vitro Croisée Ouvverte Randomisée	12 sujets sains	OUI	OUI	NON	-
L de Mattos, FK Ferraris, TSC Machado (12) Juin 2016 Brésil Inter. J. Antimicrobial Agents	Amoxicilline	Pharmacocinétique + In vitro Croisée	4 groupes de 6 rats	NON	NON	OUI	-
T Niwa, T Hata, M Hayashi (13) Juillet 2016 Japon Die Pharmazie	Quinolones, Céphalosporines, Pénicillines, Macrolides	Pharmacocinétique	Sujets sains	NON	NON	-	-
HY Sun, HW Liao, MH Sheng (37) Juillet 2016 Taïwan Diagnostic Microbiology and Infectious Disease	Lévofloxacine	In vitro	4 génériques + princeps	-	-	OUI	Test de dissolution : différence significative
S Huvelle, M Godet, JD Hecq (65) Juillet 2016 Belgique International Journal of Pharmaceutical Compounding	Vancomycine	In vitro	1 générique + princeps	-	-	-	Stabilité chimique et concentration semblables
A Boix-Montañes, A Garcia-Arieta (66) Mars 2015 Espagne Pharmaceutical Development and Technology	Teicoplanine	Pharmacocinétique	14 génériques + princeps	OUI	-	-	-
NH Reddy, S Patnala, R Löbenberg (25) Octobre 2014 Inde AAPS PharmSciTech	Métronidazole Zidovudine Amoxicilline	In vitro	11 métronidazole 11 zidovudine 14 amoxicilline	-	-	-	Test de dissolution : différence significative
AV Stuart, J Zuo, R Löbenberg (27) Mai 2014 Inde AAPS PharmSciTech	Métronidazole Zidovudine Amoxicilline	In vitro	-	-	-	-	Test de dissolution : différence significative

C Blandizzi, G Viscomi, A Marzo (42) Mars 2014 Italie Pharmacological Research	Rifaximine	Pharmacocinétique Croisée Simple aveugle Randomisée	24 sujets sains : 1 générique + princeps	NON	NON	-	-
A Monniera, C Malbranche, P Fagnonia (67) Janvier 2014 France Annales Pharmaceutiques Françaises	Vancomycine	Pharmacocinétique	79 patients atteints LAM : 2 génériques	-	OUI	-	-
RC Milán-Segovia, M Vigna-Pérez, MCR Méndez (43) Avril 2013 Mexique International Journal of Tuberculosis and Lung Disease	Isoniazide	Pharmacocinétique Croisée Randomisée Simple aveugle	20 sujets sains : 1 générique + princeps	NON	NON	-	-
GA Richards, E Elliott, EJ Shaddock (16) Décembre 2013 Afrique du Sud South African Medical Journal	Ceftriaxone	Pharmacocinétique Randomisée	63 patients atteints d'une méningite bactérienne communautaire : 1 générique + princeps	-	NON	-	Cmax LCR : pas de différence significative
M Agudelo, CA Rodriguez, CA Pelaez (26) Février 2014 Colombie Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Méropénème	<i>In vitro</i> + Pharmacocinétique + clinique chez l'animal	3 génériques + princeps	OUI	OUI	OUI	Sensibilité à la DHP-I différente Différence d'efficacité chez l'animal
S Bashir, S Akhtar, S Hussain (68) Septembre 2013 Pakistan Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences	Céphradine	In vitro	4 souches bactériennes : 1 générique + princeps	-	-	OUI	-
A Rossi, F Buttini, P Colombo (34) Avril 2013 Italie International Journal of Pharmaceutics	Teicoplanine	Qualitative	31 princeps + 15 génériques	-	-	-	Différences retrouvées pour certains composants de la teicoplanine
RN Jones, HS Sader, RK Flamm (18) Janvier 2013 USA Diagnostic Microbiology and Infectious Disease	Pipéracilline - tazobactam Méropénème	In vitro	4 souches bactérienne 5 méropénème + 15 pipéracilline/tazobactam + princeps	-	-	NON	Pas de différence pour le méropénème
RN Jones, AA Watters, RK Flamm (69) Janvier 2013 USA Diagnostic Microbiology and Infectious Disease	Vancomycine	In vitro	4 souches bactériennes : 9 génériques + 1 réactif de qualité	-	-	OUI	-
M Agudelo, O Vesga (46) Mai 2012 Colombie Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Métronidazole	Pharmacocinétique et chez l'animal	1 générique + princeps	-	OUI	OUI	Différence d'efficacité chez l'animal

Y Inoue, M Matsumoto, M Kimura (36) 2011 Japon Medicina	Nadifloxacin	In vitro	3 génériques	-	-	-	Différence de viscosité retrouvée
JA Diaz, E Silva, MJ Arias (70) Juillet 2011 Colombie BMC Clinacal Pharmacology	Vancomycine	In vitro	-	-	-	OUI	-
V Thamlikitkul, S Tiengrim, C Chalerm Sri (71) Février 2011 Thaïlande Journal of the Medical Association of Thailand	Pipéracilline - tazobactam	In vitro post administration à l'homme Croisée	16 sujets sains : 1 générique + princeps 4 souches bactériennes	-	-	OUI	-
RC Milán-Segovia, AM Domínguez-R., HJ Cook (44) 2010 Mexique International Journal of Tuberculosis and Lung Disease	Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide	Pharmacocinétique Croisée	18 sujets sains : 1 générique + princeps	NON	NON	-	-
Fujimura S, Fuse K, Takane H, Nakano Y (72) Février 2011 Japon Journal of Infection and Chemotherapy	Teicoplanine	Pharmacocinétique et in vitro	147 souches bactériennes : 7 génériques + princeps	OUI	OUI	OUI	-
V Thamlikitkul, S Tiengrim, C Chalerm Sri (73) Janvier 2010 Thaïlande Journal of the Medical Association of Thailand	Méropénème	In vitro post administration à l'homme Croisée	16 sujets sains : 1 générique + princeps 4 souches bactériennes	-	-	OUI	-
GJ Moet, AA Wattersa, HS Sadara (19) Juin 2009 Brésil et USA Diagnostic Microbiology and Infectious Disease	Pipéracilline - tazobactam	In vitro	29 génériques + princeps	-	-	NON	-
M Del Tacca, G Pasqualetti, A Di Paolo (14) Février 2009 Italie British Journal of Clinical Pharmacology	Amoxicilline	Pharmacocinétique Croisée Randomisée	24 sujets sains : 2 génériques + princeps	NON	OUI	-	-
A Leelarasamee, Y Rongrungruang, et al. (74) Juillet 2008 Thaïlande Journal of the Medical Association of Thailand	Méropénème	Pharmacocinétique et in vitro Croisée Randomisée Ouvverte	26 sujets sains : 1 générique + princeps 1 souche bactérienne	OUI	OUI	OUI	-
MB Maia, IL Martins, DF Do Nascimento (35) Juin 2008 Brésil Therapeutic Drug Monitoring	Norfloxacin	Pharmacocinétique Croisée	-	NON	NON	-	-

AN Zaid, F Alhaique, J Kort (75) 2008 Palestine Arzneimittel-Forschung	Cefdinir	Pharmacocinétique Croisée Randomisée	24 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
P Zakeri-Milani, H Valizadeh, Z Islambulchilar (76) 2008 Iran Arzneimittel-Forschung	Cefixime	Pharmacocinétique Croisée Randomisée Simple aveugle	24 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
AM Al-Mohizea, AA Kadi, AM Al-Bekairi (77) Novembre 2007 Arabie Saoudie Inter. J. of Clinical Pharmacology and Therapeutics	Gemifloxacin	Pharmacocinétique Croisée	24 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
PA Lambert, BR Conway (24) 2003 Angleterre Journal of Chemotherapy	Ceftriaxone	Qualitative	34 génériques + princeps	-	-	-	Clareté, absorbance, teneur, uniformité de masse, pureté, stérilité non conformes à la Pharmacopée
CH Nightingale (29) Mai 2000 USA Advance in Therapy	Clarithromycine	Qualitative	11 génériques + princeps	-	-	-	Teneur, impuretés, tests de dissolution non conformes à la Pharmacopée
N Chouchane, J Barre, A Toumi (78) Juillet 1995 Suisse Eur. Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics	Rifampicine	Pharmacocinétique Croisée Randomisée	20 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
MS Uddin, AA Mamun, MS Hossain (38) Mai 2017 Bangladesh BMC Research Notes	Ciprofloxacine	In vitro	10 génériques	-	-	-	Différences significatives : poids et friabilité. Pas de différence : Dureté, dissolution, teneur...
JM Korth-Bradley, P Mayer, D Mansfield (41) Juin 2014 USA Clinical Therapeutics	Ethionamide	Pharmacocinétique Croisée Randomisée	40 sujets sains : 1 générique + princeps	NON	NON	-	-
GC Franco, S Baglie, AP Ruenis (79) Mai 2014 Brésil Inter. J. of Clinical Pharmacology and Therapeutics	Amoxicilline	Pharmacocinétique Croisée Randomisée Ouvverte	25 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
M Kaza, A Leś, K Serafin-Byczak (80) Novembre 2012 Pologne Acta Poloniae Pharmaceutica	Céfuroxime axétil	Pharmacocinétique + In vitro Croisée Randomisée Double aveugle	24 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	Test de dissolution : pas de différence significative

H Valizadeh, H Hamishehkar, S Ghanbarzadeh (81) Décembre 2012 Iran Arzneimittel-Forschung	Ciprofloxacine	Pharmacocinétique Croisée Randomisée	24 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
L Zhao, Q Li, X Li (82) Juillet 2012 Chine Journal of Biomedicine and Biotechnology	Céfuroxime	Pharmacocinétique Croisée Randomisée	18 chiens sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
MU Ahmed, MS Islam, H Shohag (83) Juin 2012 Bangladesh Inter. J. of Clinical Pharmacology and Therapeutics	Azithromycine	Pharmacocinétiques Croisée Randomisée Simple aveugle	24 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
J Chen, B Jiang, H Lou (84) Janvier 2012 Chine Arzneimittel-Forschung	Cefdinir	Pharmacocinétique Croisée Randomisée Ouvrte	20 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
J Chen, B Jiang, H Lou (85) Mars 2012 Chine Arzneimittel-Forschung	Céfaclor	Pharmacocinétique Croisée Randomisée Ouvrte	20 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
UK Sanki, BK Mandal, V Chandrakala (86) 2011 Inde Arzneimittel-Forschung	Clindamycine	Pharmacocinétique Croisée Randomisée Ouvrte	32 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
YA Asiri, BM Al-Hadiya, AA Kadi (87) Septembre 2011 Arabie Saoudi Inter. J. of Clinical Pharmacology and Therapeutics	Céfuroxime	Pharmacocinétique Croisée Randomisée	24 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
A Das, J Mukherjee, G Dey (88) 2011 Inde Arzneimittel-Forschung	Levofloxacine	Pharmacocinétique Croisée Randomisée	12 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
Z Chik, R Choudhury Basu, R Pendek (45) Juillet 2010 Malaisie Clinical Therapeutics	Rifampicine	Pharmacocinétique Croisée Randomisée Ouvrte	14 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	NON	-	-
MK Khan, MF Khan, G Mustafa (89) Janvier 2011 Pakistan Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences	Clarithromycine	Pharmacocinétique Croisée Randomisée Ouvrte	14 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-

W Huizhe, L Mingyan, W Shuang (90) Mars 2010 Chine Clinical Therapeutics	Ampicilline - probenecide	Pharmacocinétique Croisée Randomisée Ouvrte	20 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
F Wei, R Zhu, W Zhao (91) Juillet 2009 Chine Eur. J. of Drug Metabolism and Pharmacokinetics	Cefteram	Pharmacocinétique Croisée	24 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
E Setiawati, A Purnomo, S Hawa Deniati (92) 2009 Indonésie Arzneimittel-Forschung	Minocycline	Pharmacocinétique Croisée Randomisée Simple aveugle	13 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
E Setiawati, S Hawa Deniati, D Agung (93) 2009 Indonésie Arzneimittel-Forschung	Azithromycine	Pharmacocinétique Croisée Randomisée Simple aveugle	18 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
J Zuo, Y Gao, N Bou-Chacra (22) Avril 2014 Chine APPS PharmaSciTech	Amoxicilline et Métronidazole	In vitro	3 amoxicilline 4 métronidazole	-	-	-	Test de dissolution : différence significative
AK Goonetilleke, JM Munasingha, DS Guruge (94) Mars 1998 Sri Lanka Ceylon Medical Journal	Amoxicilline	Pharmacocinétique Croisée	16 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
A Wildfeuer, T Zimmermann, G Eibel (15) 1992 Allemagne Journal of International Medical Research	Ampicilline - sulbactam	Pharmacocinétique Croisée Ouvrte	20 sujets sains : 1 générique + princeps	NON	NON	-	-
M Kawase, T Saito, M Ogawa (23) Décembre 2009 Japon Analytical Sciences	Ceftazidime	In vitro	2 génériques + princeps	-	-	-	Différence de qualité retrouvée entre les génériques et le princeps (hydratation).
S Fahmy, E Abu-Gharbie (39) 2014 Egypte BioMed Research International	Ciprofloxacine	Pharmacocinétique + in vitro	Lapins : 6 génériques	-	OUI	-	Test de dissolution : différence significative
RE Weir, FH Zaidi, DG Charteris (40) Avril 2005 Inde British Journal of Ophthalmology	Ciprofloxacine	In vitro Randomisée	30 échantillons	-	-	-	Les concentrations dans les différents collyres de ciprofloxacine varient d'un générique à un autre.

O Lohitnavya, M Lohitnavya, K Sareekan (95) Septembre 2002 Thaïlande Biopharmaceutics and Drug Disposition	Clarithromycine	Pharmacocinétique Croisée Randomisée	24 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
E Silva, JA Diaz, MJ Arias (96) Janvier 2010 Colombie BMC Clinical Pharmacology	Méropénème et pipéracilline - tazobactam	In vitro	3 méropénème 3 pipéracilline/tazobactam	-	-	OUI	Pas d'apparition de résistance de manière plus importante pour un groupe.
RN Jones, TR Fritsche, GJ Moet (20) Décembre 2007 USA Diagnostic Microbiology and Infectious Disease	Pipéracilline - tazobactam	In vitro	23 génériques + princeps	-	-	NON	-
S Tschudin-Sutter, R Frei, AF Widmer (97) Juillet 2011 Suisse Diagnostic Microbiology and Infectious Disease	Pipéracilline - tazobactam	In vitro	1 générique + princeps	-	-	OUI	-
GC Schito, MH Keenan (21) Septembre 2005 Italie Journal of Chemotherapy	Ceftriaxone	In vitro	34 génériques + princeps	-	-	NON	-
S Fujimura, A Watanabe, K Fuse (98) Avril 2008 Japon International Journal of Antimicrobial Agents	Vancomycine	In vitro	5 génériques + princeps	-	-	OUI	-
CA Rodriguez, M Agudelo, AF Zuluaga (47) Octobre 2010 Italie BMC Infectious Diseases	Oxacilline	In vitro + clinique chez l'animal	11 génériques + princeps	-	-	OUI	Quantité en principe actif semblables Efficacité chez l'animal significativement différente
S Nambiar, RD Madurawe, SM Zuk (99) Juin 2012 USA Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Vancomycine	In vitro	7 génériques + princeps	-	-	-	Quantité en principe actif semblables Nombre d'impuretés dans les normes pour tous
YM Liu, KE Zhang, Y Liu (100) Novembre 2012 Chine Clinical Therapeutics	Sulfadoxine - Pyriméthamine	Pharmacocinétique Randomisée Ouvverte	46 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
J Boonleang, K Panrat, C Tantana (101) Avril 2007 Thaïlande Clinical Therapeutics	Azithromycine	Pharmacocinétique Croisée Randomisée Double aveugle	14 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-

R Gulati, CD Tripathi, D Chandra (102) Juin 2000 Inde Journal Of the Association of Physicians of India	Azithromycine	Pharmacocinétique Croisée Randomisée Double aveugle	12 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
NM Najib, N Idkaidek, IE Ghanem (103) Janvier 2001 Jordanie Biopharmaceutics and Drug Disposition	Azithromycine	Pharmacocinétique Croisée	24 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
A Piñeyro-López, E Pineyro-Garza, O Torres (104) Ocobtre 2005 Mexique Clinical Thérapeutics	Azithromycine	Pharmacocinétique Croisée Randomisée Ouvverte	28 sujets sains : 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	-
P Tattevin, A Saleh-Mghir, B Davido (49) Mars 2013 France Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Vancomycine	<i>In vitro</i> + clinique chez l'animal	6 génériques 10 lapins infectés par SARM x 2	-	-	OUI	Efficacité clinique chez l'animal semblable
D Sands, E Sapiejka, H Mazurek (30) Décembre 2014 Pologne The Journal of Infection	Tobramycine	Pharmacocinétique + clinique chez l'Homme	54 patients infectés par <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1 générique + princeps	OUI	OUI	-	Efficacité clinique chez l'homme différente
O Vesga, M Agudelo, BE Salazar (32) Août 2010 Colombie Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Vancomycine	Pharmacocinétique + <i>in vitro</i> + clinique chez l'animal	3 génériques + princeps Souris neutropéniques infectées à la cuisse par <i>Staphylococcus aureus</i>	NON	-	OUI	Efficacité clinique chez l'animal différente
BE Salazar, AF Zuluaga, CA Rodriguez (28) Novembre 2004 Colombie Poster	Lincomycine	<i>In vitro</i> + pharmacocinétique + <i>in vivo</i> chez l'animal	7 génériques + princeps Souris neutropéniques infectées à la cuisse	-	OUI	OUI	Efficacité clinique chez l'animal différente
N Hodoshima, S Masuda, K Inui (33) Décembre 2007 Japon Drug Metabolism Pharmacokinetic	Vancomycine	Pharmacocinétique + <i>in vivo</i> chez l'animal	5-6 rats néphrectomisés	-	NON	-	Néphrotoxicité différente
AF Zuluaga, M Agudelo, JJ Cardeno (31) Mai 2010 Colombie Plos One	Gentamicine	<i>In vitro</i> + pharmacocinétique + <i>in vivo</i> chez l'animal	20 génériques + princeps Souris neutropéniques infectées à la cuisse par <i>E. coli</i> ou <i>P. aeruginosa</i>	OUI	OUI	NON	Efficacité clinique chez l'animal différente
V Petraitis, R Petraitiene, P Lin (50) Avril 2005 USA Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Amphotéricine B	Pharmacocinétique + <i>in vivo</i> chez l'animal	1 générique + princeps Lapins neutropéniques atteints d'aspergillose pulmonaire invasive	OUI	OUI	-	Efficacité clinique chez l'animal semblable

Annexe 2 : Tableau récapitulatif des études cliniques chez l'animal

Référence	Médicament générique évalué	Type d'étude	Effectif	Eléments utilisés pour juger de l'efficacité	Efficacité clinique similaire (OUI/NON)	Autres
M Agudelo, CA Rodriguez, CA Pelaez Février 2014 (26) Colombie Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Méropénème	<i>In vitro</i> + pharmacocinétique + <i>in vivo</i> chez l'animal	3 génériques + princeps Cochons neutropéniques infectés à <i>P. aeruginosa</i> Souris neutropéniques infectées à <i>P. aeruginosa</i> ou à <i>K. pneumoniae</i>	Emax, ED50, dose bactériostatique	NON	Sensibilité DHP-I différente ; AUC et CMI/CMB semblables
CA Rodriguez, M Agudelo, AF Zuluaga Juin 2010 (47) Colombie BMC infectious diseases	Oxacilline	<i>In vitro</i> + pharmacocinétique + <i>in vivo</i> chez l'animal	11 génériques + princeps Souris neutropéniques infectées par une souche de <i>Staphylococcus aureus</i>	Emax, ED50, dose bactériostatique, 1LKD	NON	QI significativement différents + CMI/CMB semblables
M Agudelo, O Vesga Mai 2012 (46) Colombie Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Métronidazole	<i>In vitro</i> + pharmacocinétique + <i>in vivo</i> chez l'animal	1 générique + princeps Souris neutropéniques infectées à la cuisse par <i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25825 ou <i>Escherichia coli</i> SIG-1	Emax, dose bactériostatique, 1LKD, 2LKD	OUI	Cmax, AUC et CMI/CMB semblables
O Vesga, M Agudelo, BE Salazar Août 2010 (32) Colombie Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Vancomycine	<i>In vitro</i> + pharmacocinétique + <i>in vivo</i> chez l'animal	3 génériques + princeps Souris neutropéniques infectées à la cuisse par <i>Staphylococcus aureus</i>	Emax, ED50, dose bactériostatique, 1LKD	NON	AUC et CMI/CMB semblables Cmax différentes
P Tattevin, A Saleh-Mghir, B Davido Mars 2013 (49) France Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Vancomycine	Pharmacocinétique + <i>in vivo</i> chez l'animal	6 génériques Lapins ayant une endocardite à <i>Staphylococcus aureus</i> méticilline-résistants	Emax	OUI	Pic et résiduelle plasmatique + bactéricidie
BE Salazar, AF Zuluaga, CA Rodriguez Novembre 2004 (28) Colombie Poster	Lincomycine	<i>In vitro</i> + pharmacocinétique + <i>in vivo</i> chez l'animal	7 génériques + princeps Souris neutropéniques infectées à la cuisse	Emax, ED50, dose bactériostatique, 1LKD, 2LKD	NON	Cmax, QI, CMI et CMB semblables
AF Zuluaga, M Agudelo, JJ Cardeno Mai 2010 (31) Colombie Plos One	Gentamicine	<i>In vitro</i> + pharmacocinétique + <i>in vivo</i> chez l'animal	20 génériques + princeps Souris neutropéniques infectées à la cuisse par <i>E. coli</i> ou <i>P. aeruginosa</i>	Emax, ED50, dose bactériostatique, 1LKD, 2LKD, 3LKD	NON	CMI différentes CMB, Cmax, AUC, et QI semblables
V Petraitis, R Petraitiene, P Lin Avril 2005 (50) USA Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Amphotéricine B	Pharmacocinétique + <i>in vivo</i> chez l'animal	1 générique + princeps Lapins neutropéniques atteints d'aspergillose pulmonaire invasive	Évolution : score prédictif d'embolie pulmonaire, poids des poumons, logCFU/g de tissu pulmonaire après 12 jours de traitement, survie et antigénémie	OUI	Cmax et AUC semblables

Annexe 3 : Tableau récapitulatif des études cliniques chez l'Homme

Référence	Médicament évalué	Type d'étude	Effectif	Éléments pris en compte pour juger de l'efficacité	Efficacité clinique similaire (OUI/NON)
Y Lin, I Jan, S Cheng (63) Novembre 2017 Taiwan Pharmacoepidemiology and Drug Safety	Cotrimoxazole	Longitudinale Rétrospective	NC : banque de donnée assurance maladie de Taïwan	Échec du traitement : urgence, hospitalisation, antibiothérapie de large spectre en seconde intention, plusieurs visites du patient pour son infection urinaire	OUI
P Koomanachai, S Tongsaï, V Thamlikitkul (58) Janvier 2016 Syrie Journal of the Medical Association of Thailand	Cefoperazone-sulbactam	Rétrospective	229 patients hospitalisés	Évolution favorable, décès	OUI
I Araya, G Fasce, E Núñez (57) Mars 2015 Chili Drug Research	Imipénème-cilastine Cefoperazone-sulbactam Pipéracilline-tazobactam	Rétrospective	206 patients ayant reçu le princeps 143 patients ayant reçu le générique	Taux de succès, durée de traitement, durée d'hospitalisation	NON
D Piovani, A Clavenna, M Cartabia (19) Juin 2015 Italie Pharmacoepidemiology and Drug Safety	Amoxicilline Amoxicilline-clavulanate Clarithromycine Cefaclor	Rétrospective	3077 enfants	Récidive, admission à l'hôpital	NON
L Charoenpong, S Tongsaï, V Thamlikitkul (60) Février 2013 Thaïlande Journal of the Medical Association of Thailand	Pipéracilline-tazobactam	Rétrospective	300 patients ayant reçu le princeps 300 patients ayant reçu le générique	Évolution favorable, décès	OUI
W Punpanich, S Srisarang, U Prachantasen (53) Juillet 2012 Thaïlande Journal of the Medical Association of Thailand	Méropénème	Rétrospective	180 enfants ont reçu le princeps 180 enfants ont reçu le générique	Évolution favorable, effets indésirables	OUI
S Piyasirisilp, W Premprawat, V Thamlikitkul (54) Janvier 2010 Thaïlande Journal of the Medical Association of Thailand	Imipénème-cilastatine	Rétrospective	300 patients ayant reçu le princeps 300 patients ayant reçu le générique	Évolution favorable, taux de guérison, taux de surinfection, mortalité due à l'infection, mortalité globale	OUI
N Angkasekwinai, P Werarak, K Chaiyasoot (55) Février 2011 Thaïlande Journal of the Medical Association of Thailand	Méropénème	Rétrospective	300 patients ayant reçu le princeps 300 patients ayant reçu le générique	Évolution favorable, mortalité globale	OUI

S Tansuphasawadikul, S Simaroj, S Wannasunthornchai (56) Février 2011 Thaïlande Journal of the Medical Association of Thailand	Méropénème	Rétrospective	190 patients ayant reçu le princeps 207 patients ayant reçu le générique	Résolution complète, évolution favorable, état stable, dégradation, décès, effets indésirables	OUI
JR Snyman, HS Schoeman, Z Ramdas (22) 2009 Afrique du Sud Clinical Drug Investigation	Clarithromycine	Prospective Randomisée	277 patients ayant reçu le princeps 136 patients ayant reçu le générique	Résolution clinique, résolution bactériologique, effets indésirables	OUI
E Mastoraki, A Michalopoulos, S Geroulanos (51) Janvier 2008 Grèce The Journal of Infection	Céfuroxime	Prospective	313 patients ont reçu le princeps 305 patients ont reçu le générique	Infections post-opératoire	NON
D Sands, E Sapiejka, H Mazurek (30) Décembre 2014 Pologne The Journal of Infection	Tobramycine	Prospective Randomisée Ouverte, Croisée Multicentrique	54 patients ayant une infection chronique à <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	Diminution de la croissance bactérienne, amélioration de la respiration, effets indésirables	OUI
N Angkasekwinaï, P Werarak, V Thamlikitkul (52) Février 2012 Thaïlande Journal of the Medical Association of Thailand	Méropénème	Rétrospective	275 patients ont reçu le princeps 273 patients ont reçu le générique	Évolution favorable, mortalité globale, effets indésirables	OUI
CA Rodriguez, M Agudelo, O Vesga (62) Octobre 2009 Colombie The Journal of Infection	Vancomycine	Case-report	1 patient	Évolution favorable, négativation des hémocultures	NON

Bibliographie

1. ANSM. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 - Point d'Information [Internet]. Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 - Point d'Information. 2017 [cité 24 août 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2015-Point-d-Information>
2. ANSM. Qu'est ce qu'un médicament générique ? [Internet]. Qu'est-ce qu'un médicament générique ? [cité 25 août 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0)
3. EMA. European Medicines Agency - [Internet]. Guideline o the Investigation of Bioequivalence. 2000 [cité 25 août 2018]. Disponible sur: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
4. WHO. Site officiel de l'Organisation mondiale de la Santé [Internet]. Bioequivalence. [cité 25 août 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/>
5. 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):1583-97.
6. Prescrire. Revue Prescrire, Cahier Penser et prescrire en DCI octobre 2005 [Internet]. Médicaments à marge thérapeutique étroite. 2005 [cité 25 août 2018]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/cahiers/dossierDciLimites2.php>
7. Archambaud M, Bactériologie-Hygiène L. Méthodes d'évaluation de l'activité des antibiotiques in vitro. :29.
8. Heizmann P, Heizmann WR. [Bacteriostatic - bactericidal]. *Med Klin Munich Ger* 1983. 15 sept 2007;102(9):720-6.
9. Jehl F, Levêque D. Perfusion continue des bêtalactamines : intérêts, inconvénients, modalités pratiques. *Réanimation.* juin 2009;18(4):343-52.
10. WHO. Résistance aux antibiotiques [Internet]. World Health Organization. 2018 [cité 26 août 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/résistance->

aux-antibiotiques

11. Mainardi JL. Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotiques. 2015;112.
12. de Mattos LIS, Ferraris FK, Machado TSC, de Brito TM, Chaves AS, Pereira HM, et al. Post-marketing surveillance of generic amoxicillin using a microbiological assay and pharmacokinetic approach in rats. *Int J Antimicrob Agents*. déc 2016;48(6):753-6.
13. Niwa et al. Evaluation of the pharmacokinetic parameters of standard oral antibiotics in a bioequivalence study of generic products. *Pharm*. 7 juill 2016;71(7):363-77.
14. Del Tacca M, Pasqualetti G, Di Paolo A, Viridis A, Massimetti G, Gori G, et al. Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations. A post-marketing clinical study on healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. juill 2009;68(1):34-42.
15. Wildfeuer A, Zimmermann T, Eibel G, Lach P, Yeates R, Pfaff G. Relative bio-availability of sultamicillin in healthy volunteers following administration of two tablet formulations. *J Int Med Res*. 1992;20 Suppl 1:4A-11A.
16. Richards GA, Elliott E, Shaddock EJ, Mushi D, Mzileni M, Ray R, et al. A comparison of the pharmacokinetics of Aspen Ceftriaxone and Rocephin in community-acquired meningitis. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. 3 sept 2013;103(12):906-9.
17. Pathak P, Pandit VA, Dhande PP. Bioequivalence of generic and branded amoxicillin capsules in healthy human volunteers. *Indian J Pharmacol*. avr 2017;49(2):176-81.
18. Jones RN, Sader HS, Flamm RK, Watters AA. More potency assay results for generic non-USA lots of piperacillin/tazobactam and initial reports for generic meropenem compounds marketed in the USA. *Diagn Microbiol Infect Dis*. mai 2013;76(1):110-2.
19. Moet GJ, Watters AA, Sader HS, Jones RN. Expanded studies of piperacillin/tazobactam formulations: variations among branded product lots and assessment of 46 generic lots. *Diagn Microbiol Infect Dis*. nov 2009;65(3):319-22.
20. Jones RN, Fritsche TR, Moet GJ. In vitro potency evaluations of various piperacillin/tazobactam generic products compared with the contemporary branded (Zosyn, Wyeth) formulation. *Diagn Microbiol Infect Dis*. mai 2008;61(1):76-9.

21. Schito GC, Keenan MHJ. Predicting the clinical efficacy of generic formulations of ceftriaxone. *J Chemother Florence Italy*. sept 2005;17 Suppl 2:33-40.
22. Zuo J, Gao Y, Bou-Chacra N, Löbenberg R. Challenges and opportunities to use biowaivers to compare generics in China. *AAPS PharmSciTech*. oct 2014;15(5):1070-5.
23. Kawase M, Saito T, Ogawa M, Uejima H, Hatsuda Y, Kawanishi S, et al. Terahertz absorption spectra of original and generic ceftazidime. *Anal Sci Int J Jpn Soc Anal Chem*. déc 2009;25(12):1483-5.
24. Lambert PA, Conway BR. Pharmaceutical quality of ceftriaxone generic drug products compared with Rocephin. *J Chemother Florence Italy*. août 2003;15(4):357-68.
25. Reddy NHS, Patnala S, Löbenberg R, Kanfer I. In vitro dissolution of generic immediate-release solid oral dosage forms containing BCS class I drugs: comparative assessment of metronidazole, zidovudine, and amoxicillin versus relevant comparator pharmaceutical products in South Africa and India. *AAPS PharmSciTech*. oct 2014;15(5):1076-86.
26. Agudelo M, Rodriguez CA, Pelaez CA, Vesga O. Even apparently insignificant chemical deviations among bioequivalent generic antibiotics can lead to therapeutic nonequivalence: the case of meropenem. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(2):1005-18.
27. Stuart AV, Zuo J, Löbenberg R. Investigating the dissolution profiles of amoxicillin, metronidazole, and zidovudine formulations used in Trinidad and Tobago, West Indies. *AAPS PharmSciTech*. oct 2014;15(5):1060-9.
28. BE Salazar, AF Zuluaga, CA Rodriguez, M Agudelo, O vesga. Absence of therapeutical equivalence of 7 generics products of lincomycin comparative with the original compound. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, At Washington, DC; 2004 nov; Colombie.
29. Nightingale CH. A survey of the quality of generic clarithromycin products manufactured in Slovenia and Israel. *Adv Ther*. juin 2000;17(3):167-78.
30. Sands D, Sapiejka E, Gąszczyk G, Mazurek H, T100 Study Group. Comparison of two tobramycin nebuliser solutions: pharmacokinetic, efficacy and safety profiles of T100 and TNS. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. déc 2014;13(6):653-60.

31. Zuluaga AF, Agudelo M, Cardoño JJ, Rodríguez CA, Vesga O. Determination of therapeutic equivalence of generic products of gentamicin in the neutropenic mouse thigh infection model. *PloS One*. 20 mai 2010;5(5):e10744.
32. Vesga O, Agudelo M, Salazar BE, Rodríguez CA, Zuluaga AF. Generic vancomycin products fail in vivo despite being pharmaceutical equivalents of the innovator. *Antimicrob Agents Chemother*. août 2010;54(8):3271-9.
33. Hodoshima N, Masuda S, Inui K-I. Decreased renal accumulation and toxicity of a new VCM formulation in rats with chronic renal failure. *Drug Metab Pharmacokinet*. déc 2007;22(6):419-27.
34. Rossi A, Buttini F, Colombo P, Mor M, Pala D, Bortolotti F, et al. Complex product composition generates risks for generic substitution also with dosage forms for intravenous administration. *Int J Pharm*. 15 juill 2013;451(1-2):50-6.
35. Maia MBS, Martins IL, do Nascimento DF, Cunha AN, de Lima FEG, Bezerra FAF, et al. Validation of a reversed-phase high-performance liquid chromatography method with fluorescence detection for the bioequivalence study of norfloxacin in plasma samples. *Ther Drug Monit*. juin 2008;30(3):341-6.
36. Inoue Y, Matsumoto M, Kimura M, Tanaka T, Kanamoto I. Comparison of the properties of brand-name and generic nadifloxacin creams. *Med Kaunas Lith*. 2011;47(11):616-22.
37. Sun H-Y, Liao H-W, Sheng M-H, Tai H-M, Kuo C-H, Sheng W-H. Bioequivalence and in vitro antimicrobial activity between generic and brand-name levofloxacin. *Diagn Microbiol Infect Dis*. juill 2016;85(3):347-51.
38. Uddin MS, Mamun AA, Hossain MS, Asaduzzaman M, Sarwar MS, Rashid M, et al. In vitro quality evaluation of leading brands of ciprofloxacin tablets available in Bangladesh. *BMC Res Notes*. 30 mai 2017;10(1):185.
39. Fahmy S, Abu-Gharbieh E. In vitro dissolution and in vivo bioavailability of six brands of ciprofloxacin tablets administered in rabbits and their pharmacokinetic modeling. *BioMed Res Int*. 2014;2014:590848.
40. Weir RE, Zaidi FH, Charteris DG, Bunce C, Soltani M, Lovering AM. Variability in the

content of Indian generic ciprofloxacin eye drops. *Br J Ophthalmol.* sept 2005;89(9):1094-6.

41. Korth-Bradley JM, Mayer P, Mansfield D, Tucker H, Wu D. Comparative bioavailability study of single-dose film-coated and sugar-coated ethionamide tablets in healthy volunteers. *Clin Ther.* 1 juin 2014;36(6):982-7.

42. Blandizzi C, Viscomi GC, Marzo A, Scarpignato C. Is generic rifaximin still a poorly absorbed antibiotic? A comparison of branded and generic formulations in healthy volunteers. *Pharmacol Res.* juill 2014;85:39-44.

43. Milán-Segovia RC, Vigna-Pérez M, Romero-Méndez MC, Medellín-Garibay SE, Vargas-Morales JM, Magaña-Aquino M, et al. Relative bioavailability of isoniazid in a fixed-dose combination product in healthy Mexican subjects. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* janv 2014;18(1):49-54.

44. Milán-Segovia RC, Domínguez-Ramírez AM, Jung-Cook H, Magaña-Aquino M, Romero-Méndez MC, Medellín-Garibay SE, et al. Relative bioavailability of rifampicin in a three-drug fixed-dose combination formulation. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* nov 2010;14(11):1454-60.

45. Chik Z, Basu RC, Pendek R, Lee TC, Mohamed Z. A bioequivalence comparison of two formulations of rifampicin (300- vs 150-mg capsules): An open-label, randomized, two-treatment, two-way crossover study in healthy volunteers. *Clin Ther.* sept 2010;32(10):1822-31.

46. Agudelo M, Vesga O. Therapeutic equivalence requires pharmaceutical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic identities: true bioequivalence of a generic product of intravenous metronidazole. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2012;56(5):2659-65.

47. Rodriguez CA, Agudelo M, Zuluaga AF, Vesga O. In vitro and in vivo comparison of the anti-staphylococcal efficacy of generic products and the innovator of oxacillin. *BMC Infect Dis.* 4 juin 2010;10:153.

48. PubMed entry [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525378>

49. 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):1157-62.

50. Petraitis V, Petraitiene R, Lin P, Calis K, Kelaher AM, Muray HA, et al. Efficacy and safety of generic amphotericin B in experimental pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2005;49(4):1642-5.

51. Mastoraki E, Michalopoulos A, Kriaras I, Mouchtouri E, Falagas ME, Falagas M, et al. Incidence of postoperative infections in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery receiving antimicrobial prophylaxis with original and generic cefuroxime. *J Infect.* janv 2008;56(1):35-9.

52. Angkasekwinai N, Werarak P, Tongchai S, Thamlikitkul V. Effectiveness and safety of generic formulation of meropenem (Penem) for treatment of infections at Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai.* févr 2012;95 Suppl 2:S34-41.

53. Punpanich W, Srisarang S, Prachantasen U. Therapeutic effectiveness of the generic preparation of meropenem (Mapenem) in the treatment of moderate to severe infection in children. *J Med Assoc Thai.* juill 2012;95(7):895-902.

54. Piyasirisilp S, Premprawat W, Thamlikitkul V. Therapeutic equivalence of generic imipenem/cilastatin for therapy of infections at Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai.* janv 2010;93 Suppl 1:S117-125.

55. Angkasekwinai N, Werarak P, Chaiyasoot K, Thamlikitkul V. Monitoring of effectiveness and safety of generic formulation of meropenem for treatment of infections at Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet.* févr 2011;94 Suppl 1:S217-224.

56. Tansuphasawadikul S, Simaroj S, Chantarothorn S, Nuntachit N, Jutivorakool K, Munsakul W, et al. Therapeutic effectiveness of a generic versus original meropenem in serious infections. *J Med Assoc Thai.* févr 2011;94(2):172-8.

57. Araya I, Fasce G, Núñez E, Opazo JL, Saez E, Hurtado V, et al. A Non-inferiority Pilot Study Comparing the Clinical Efficacy and Safety of Generic Wide-spectrum Antibiotic Use in Septic Oncology Patients. *Drug Res.* déc 2015;65(12):635-9.

58. Koomanachai P, Tongchai S, Thamlikitkul V. Effectiveness and Safety of Generic Formulation of Cefoperazone/Sulbactam (Bacticep®) in Treatment of Infections at Siriraj

Hospital. *J Med Assoc Thai.* janv 2016;99(1):8-14.

59. Piovani D, Clavenna A, Cartabia M, Bortolotti A, Fortino I, Merlino L, et al. Comparing recurrent antibiotic prescriptions in children treated with a brand name or a generic formulation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* févr 2015;24(2):121-8.

60. Charoenpong L, Tongchai S, Thamlikitkul V. Effectiveness and safety of generic formulation of piperacillin/tazobactam (Astaz-P) for treatment of infected patients at Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai.* févr 2013;96 Suppl 2:S104-110.

61. Snyman JR, Schoeman HS, Grobusch MP, Henning M, Rabie W, Hira M, et al. Generic versus non-generic formulation of extended-release clarithromycin in patients with community-acquired respiratory tract infections: a prospective, randomized, comparative, investigator-blind, multicentre study. *Clin Drug Investig.* 2009;29(4):265-74.

62. 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):277-80.

63. Lin Y-S, Jan I-S, Cheng S-H. Comparative analysis of the cost and effectiveness of generic and brand-name antibiotics: the case of uncomplicated urinary tract infection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* mars 2017;26(3):301-9.

64. Generic Vancomycin Enriches Resistant Subpopulations of *Staphylococcus aureus* after Exposure in a Neutropenic Mouse Thigh Infection Model [Internet]. [cité 17 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3256022/>

65. Huvelle S, Godet M, Hecq J-D, Gillet P, Jamart J, Galanti LM. Long-term Stability of Vancomycin Hydrochloride in Oral Solution: The Brand Name Versus a Generic Product. *Int J Pharm Compd.* août 2016;20(4):347-50.

66. Boix-Montañes A, Garcia-Arieta A. About the equivalence between different batches of a glycopeptide drug. *Pharm Dev Technol.* août 2016;21(5):642-5.

67. Monnier A, Malbranche C, Fagnoni P, Serge Aho L, Guerard P, Sgro C, et al. Generic vancomycin products: Analysis of serum concentrations in patients with acute myeloid leukemia. *Ann Pharm Fr.* mai 2014;72(3):178-83.

68. Bashir S, Akhtar S, Hussain S, Malik F, Mahmood S, Erum A, et al. Appraisal of

multifarious brands of Cephadrine for their in vitro antibacterial activity against varied microorganisms. *Pak J Pharm Sci.* sept 2013;26(5):953-9.

69. Jones RN, Watters AA, Flamm RK, Sader HS. Comparative potencies of contemporary generic vancomycin lot: in vitro assay results from nine products and a reference reagent-grade sample. *Diagn Microbiol Infect Dis.* juin 2013;76(2):237-8.

70. Diaz JA, Silva E, Arias MJ, Garzón M. Comparative in vitro study of the antimicrobial activities of different commercial antibiotic products of vancomycin. *BMC Clin Pharmacol.* 21 juill 2011;11:9.

71. Thamlikitkul V, Tiengrim S, Chalerm Sri C, Sae-Jong R, Suddhichupaiboon S. Microbiological equivalence of bacteriostatic and bactericidal activities of the sera from healthy volunteers receiving generic piperacillin/tazobactam (Pipertaz) and original piperacillin/tazobactam (Tazocin). *J Med Assoc Thail Chotmai het Thangphaet.* févr 2011;94 Suppl 1:S196-202.

72. 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):30-3.

73. Thamlikitkul V, Tiengrim S, Chalerm Sri C, Chinsawangwatanakul P, Suddhichupaiboon S. Microbiological equivalence of serum bacteriostatic and bactericidal activities of the sera from healthy volunteers receiving original meropenem (Meronem) and generic meropenem (Mero). *J Med Assoc Thail Chotmai het Thangphaet.* janv 2010;93 Suppl 1:S110-116.

74. Leelarasamee A, Rongrungruang Y, Trakulsomboon S, Pongpech P, Thanawattanawanich P, Jithavech P. Bioequivalence, antibacterial activity and therapeutic outcome of a generic meropenem (Mapenem). *J Med Assoc Thail Chotmai het Thangphaet.* juill 2008;91(7):980-8.

75. Zaid AN, Alhaique F, Kort J, Sweileh W. Comparative bioavailability of two cefdinir suspension formulations in Middle Eastern healthy volunteers after single oral administration. *Arzneimittelforschung.* 2008;58(3):149-53.

76. Zakeri-Milani P, Valizadeh H, Islambulchilar Z. Comparative bioavailability study of

two cefixime formulations administered orally in healthy male volunteers. *Arzneimittelforschung*. 2008;58(2):97-100.

77. Al-Mohizea AM, Kadi AA, Al-Bekairi AM, Al-Balla SA, Al-Yamani MJ, Al-Khamis KI, et al. Bioequivalence evaluation of 320 mg gemifloxacin tablets in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. nov 2007;45(11):617-22.

78. Chouchane N, Barre J, Toumi A, Tillement JP, Benakis A. Bioequivalence study of two pharmaceutical forms of rifampicin capsules in man. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. déc 1995;20(4):315-20.

79. Franco GCN, Baglie S, Ruenis APB, Franco LM, Cogo K, Oshima-Franco Y, et al. Bioequivalence study of two commercial amoxicillin suspension formulations in healthy human volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. mai 2014;52(5):425-30.

80. Kaza M, Leś A, Serafin-Byczak K, Ksycińska H, Rudzki PJ, Gutkowskpi P, et al. Bioequivalence study of 500 mg cefuroxime axetil film-coated tablets in healthy volunteers. *Acta Pol Pharm*. déc 2012;69(6):1356-63.

81. Valizadeh H, Hamishehkar H, Ghanbarzadeh S, Zabihian N, Zakeri-Milani P. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two brands of ciprofloxacin 500 mg tablets in Iranian healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. déc 2012;62(12):566-70.

82. Zhao L, Li Q, Li X, Yin R, Chen X, Geng L, et al. Bioequivalence and population pharmacokinetic modeling of two forms of antibiotic, cefuroxime lysine and cefuroxime sodium, after intravenous infusion in beagle dogs. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:507294.

83. Ahmed MU, Islam MS, Shohag H, Karim R, Mostofa AGM, Bhuiyan NH, et al. Comparative pharmacokinetic and bioequivalence study of azithromycin 500 mg tablet in healthy Bangladeshi volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50(6):452-8.

84. Chen J, Jiang B, Lou H, Yu L, Ruan Z. Bioequivalence evaluation of cefdinir in healthy fasting subjects. *Arzneimittelforschung*. janv 2012;62(1):9-13.

85. Chen J, Jiang B, Lou H, Yu L, Ruan Z. Bioequivalence studies of 2 oral cefaclor capsule formulations in chinese healthy subjects. *Arzneimittelforschung*. mars 2012;62(3):134-7.

86. Sanki UK, Mandal BK, Chandrakala V. Comparative pharmacokinetics study of two different clindamycin capsule formulations: a randomized, two-period, two-sequence, two-way

crossover clinical trial in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 2011;61(9):538-43.

87. Asiri YA, Al-Hadiya BM, Kadi AA, Al-Khamis KI, Mowafy HA, El-Sayed YM. Comparative bioavailability study of cefuroxime axetil (equivalent to 500 mg cefuroxime/tablet) tablets (Zednad® versus Zinnat®) in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. sept 2011;49(9):571-6.

88. Das A, Mukherjee J, Dey G, Sarkar AK, Sahoo BK, Chakrabarty US, et al. Bioequivalence study of levofloxacin tablets in healthy Indian volunteers using HPLC. *Arzneimittelforschung*. 2011;61(1):61-5.

89. Khan MK, Khan MF, Mustafa G, Sualah M. Bioequivalence study of two oral formulations of clarithromycin in human male subjects. *Pak J Pharm Sci*. janv 2011;24(1):43-6.

90. Wu H, Liu M, Wang S, Feng W, Yao W, Zhao H, et al. Pharmacokinetic properties and bioequivalence of two compound formulations of 1500 mg ampicillin (1167 mg)/probenecid (333 mg): a randomized-sequence, single-dose, open-label, two-period crossover study in healthy Chinese male volunteers. *Clin Ther*. mars 2010;32(3):597-606.

91. Wei F, Zhu R, Zhao W, Yang J, Cai Z, Hu Q. Pharmacokinetics and bioequivalence studies of ceftoram pivoxil in healthy Chinese volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. sept 2009;34(3-4):157-62.

92. Setiawati E, Purnomo A, Deniati SH, Yunaidi DA, Handayani LR, Harinato G, et al. Bioequivalence study of two minocycline capsule formulations in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 2009;59(10):532-6.

93. Setiawati E, Deniati SH, Yunaidi DA, Handayani LR, Harinanto G, Santoso ID, et al. Bioequivalence study of two azithromycin formulations in healthy subjects. *Arzneimittelforschung*. 2009;59(9):471-5.

94. Goonetilleke AK, Munasingha JM, Guruge DS, Samaraweera DS, Weerasena OV. Plasma pharmacokinetics of a generic amoxicillin and the innovator brand: a comparison. *Ceylon Med J*. mars 1998;43(1):16-8.

95. Lohitnavy O, Lohitnavy M, Sareekan K, Polnok S, Taytiwat P. Average bioequivalence of generic clarithromycin tablets in healthy Thai male volunteers. *Biopharm Drug Dispos*. sept 2003;24(6):229-31.

96. Silva E, Díaz JA, Arias MJ, Hernández AP, de la Torre A. Comparative in vitro study of the antimicrobial activities of different commercial antibiotic products for intravenous administration. *BMC Clin Pharmacol.* 29 janv 2010;10:3.
97. Tschudin-Sutter S, Frei R, Widmer AF. Equal efficacy of a generic piperacillin/tazobactam formulation: results of a local screening protocol. *Diagn Microbiol Infect Dis.* mars 2011;69(3):286-7.
98. Fujimura S, Watanabe A, Fuse K, Kikuchi T, Gomi K, Tokue Y. In vitro susceptibility of clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) to manufactured generic drugs compared with the brand vancomycin. *Int J Antimicrob Agents.* avr 2008;31(4):391-2.
99. Nambiar S, Madurawe RD, Zuk SM, Khan SR, Ellison CD, Faustino PJ, et al. Product quality of parenteral vancomycin products in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2012;56(6):2819-23.
100. Liu Y-M, Zhang KE, Liu Y, Zhang H-C, Song Y-X, Pu H-H, et al. Pharmacokinetic properties and bioequivalence of two sulfadoxine/pyrimethamine fixed-dose combination tablets: a parallel-design study in healthy Chinese male volunteers. *Clin Ther.* nov 2012;34(11):2212-20.
101. Boonleang J, Panrat K, Tantana C, Kritthanmakul S, Jintapakorn W. Bioavailability and pharmacokinetic comparison between generic and branded azithromycin capsule: a randomized, double-blind, 2-way crossover in healthy male Thai volunteers. *Clin Ther.* avr 2007;29(4):703-10.
102. Gulati R, Tripathi CD, Chandra D. Comparative bioavailability of two formulations of azithromycin. *J Assoc Physicians India.* juin 2000;48(6):606-8.
103. Najib NM, Idkaidek N, Ghanem IE, Admour I, Mahmood Alam S, Zaman Q, et al. Bioequivalence assessment of Azomycin (Julphar, UAE) as compared to Zithromax (Pfizer, USA)--two brands of azithromycin--in healthy human volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* janv 2001;22(1):15-21.
104. Piñeyro-López A, Pineyro-Garza E, Torres-Alanís O, Reyes-Araiza R, Gómez Silva M, Wacksman N, et al. Bioavailability of two oral formulations of azithromycin 500 mg: a randomized, open-label, two-period crossover comparison in healthy Mexican adult subjects.

Clin Ther. oct 2005;27(10):1607-11.

AUTEUR : Céline GICQUEL

TITRE : Revue systématique traitant de la bioéquivalence des antibiotiques

DIRETEUR DE THESE : Agnès SOMMET

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : vendredi 13 septembre 2019, faculté de pharmacie de Toulouse

RESUME en français

Introduction : L'efficacité des génériques est remise en question régulièrement. Celle des antibiotiques est d'autant plus préoccupante car il existe un enjeu de santé publique.

Objectifs : L'objectif de cette étude est de comparer l'efficacité des antibiotiques génériques et princeps.

Méthodes : Revue de la littérature d'études comparant des antibiotiques génériques et princeps. Etude rétrospective monocentrique réalisée sur 6 mois où toutes les prescriptions de ceftazidime ont été analysées et une comparaison d'efficacité a été faite (taux d'évolution favorable, de décès et de ré-hospitalisation).

Résultats : 77 articles d'études *in vitro* et/ou pharmacocinétiques : 39% retrouvent des différences. 8 études d'efficacité chez l'animal : 63% retrouvent une différence d'efficacité. 14 études cliniques chez l'Homme : 31% retrouvent une différence d'efficacité.

Conclusion : De nombreux biais, mais une différence d'efficacité possible. Impact de santé publique inquiétant concernant le risque d'apparition de résistance.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie Hospitalière

MOTS-CLES : antibiotiques ; génériques ; bioéquivalence

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR : Faculté de pharmacie – Université Paul Sabatier III
35 chemin des maraîchers
31 400 TOULOUSE