

Miroir, miroir dis-moi lequel de nous deux...

Prologue

Certaines molécules possèdent un ou des centres d'asymétrie qui leur permettent de prendre diverses dispositions dans l'espace, formant ainsi des stéréo-isomères. Lorsque deux stéréo-isomères correspondent à une image en miroir et sont donc non superposables, ils sont appelés « énantiomères ».

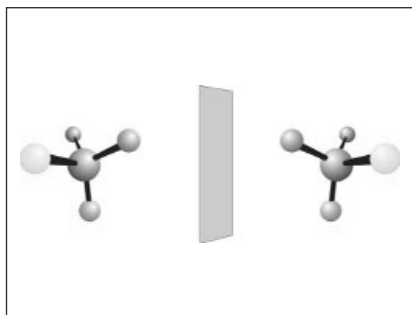


Figure 1: Deux énantiomères: image l'un de l'autre dans un miroir et non superposables.

Tous deux possèdent les mêmes propriétés physico-chimiques, seul leur pouvoir rotatoire (c'est-à-dire leur activité optique) permet de les différencier. Les dextrogyres (dont la nomenclature chimique est D ou +) font tourner le plan de polarisation de la lumière à droite et les lévogyres (dont la nomenclature chimique est L ou -) à gauche. Une autre dénomination peut être utilisée lorsqu'on connaît la disposition des atomes dans l'espace. Par convention on utilise les lettres R (pour « rectus », « droit » en latin) et S (pour « sinister », « gauche » en latin) pour désigner les dispositions asymétriques. Le mélange équimolaire des deux énantiomères d'une substance est appelé « racémate » et il est inactif sur la lumière polarisée. Lorsque seul un des énantiomères est actif, celui-ci

porte le nom d'eutomère et l'autre inactif de distomère.

L'organisme reconnaît l'existence de la stéréosélectivité

Les propriétés biologiques varient fréquemment quand on passe d'un énantiomère à l'autre ou au mélange racémique. Ainsi la D-asparagine est sucrée, la L-asparagine est amère et le racémate est insipide. D'autre part, de nombreux composés physiologiques n'existent que sous la forme d'énantiomère. Par exemple, les 21 acides aminés sont tous des énantiomères L, alors que la majorité des hydrates de carbone ont une configuration D (1).

Environ la moitié des médicaments disponibles sur le marché sont des racémates (2). La fixation aux récepteurs biologiques faisant intervenir la configuration tridimensionnelle des molécules, l'activité biologique des énantiomères peut être différente. Par exemple, la morphine naturelle lévogyre est beaucoup plus analgésique que la forme dextrogyre. La forme L des bêtabloquants est beaucoup plus puissante que la forme D (1). Ces notions incitent les entreprises pharmaceutiques à concevoir et commercialiser des médicaments sous forme d'énantiomère, malgré le fait que leur synthèse soit plus complexe. Toutefois, les avantages théoriques d'un énantiomère pur ne se retrouvent pas toujours en pratique car, dans quelques cas, une transformation d'un énantiomère en l'autre intervient in vivo ; ce phénomène est appelé « inversion chirale ». La thalidomide en est un exemple puisqu'il s'agit d'un racémate dont un des énantiomères posséderait

l'activité sédatrice et l'autre serait responsable de l'effet tératogène. L'administration de l'eutomère seul, théoriquement rationnelle, se heurte malheureusement au problème de l'inversion chirale, exposant l'organisme aux deux énantiomères (3).

Les médicaments sous forme d'énantiomères purs se sont développés dans les années 1980 grâce aux progrès des techniques de séparation, de purification et de synthèse des stéréo-isomères. Depuis une dizaine d'années le nombre de médicaments enregistrés sous forme d'un seul énantiomère s'accroît fortement. La majorité de ces substances n'a rien d'innovant puisqu'il s'agit bien souvent d'un énantiomère dont le racémate est déjà sur le marché depuis plusieurs années. Les firmes pharmaceutiques pratiquent là ce qu'on appelle le *chiral switching*.

Chiral switching

L'administration d'un énantiomère pur pourrait s'avérer intéressante dans quelques circonstances, notamment lorsque seul l'un des deux présente un risque d'effet indésirable particulier ou que celui dépourvu d'effets bénéfiques participe aux effets indésirables dose-dépendants. La réalité laisse penser que les motivations du *chiral switching* sont essentiellement commerciales : généralement, les firmes n'introduisent l'énantiomère sur le marché que peu de temps avant l'échéance du brevet du racémate, ce qui a pour effet d'éviter ou de minimiser la compétition avec les génériques. La procédure d'enregistrement de l'énantiomère est simplifiée puisqu'une grande part des données du racémate sont utilisables. L'énantiomère devient ainsi une nouvelle entité chimique, couverte du

même coup par une protection de brevet de 10 ans. Celle-ci, appelée protection du premier requérant et dont le but est la promotion de l'innovation, est attribuée par Swissmedic lors de l'enregistrement du médicament. De plus, l'énantiomère étant considéré comme une nouvelle molécule, la substitution par un générique du mélange racémique n'est pas autorisée. Nous passerons ici en revue quelques médicaments qui ont fait l'objet ces dernières années d'un *chiral switching* afin d'évaluer la pertinence des arguments avancés par l'industrie: gain d'efficacité ou de sécurité.

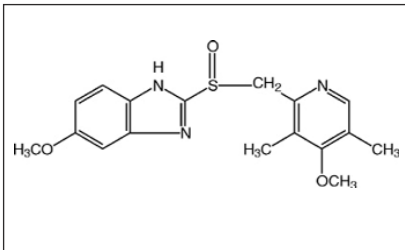


Figure 2: L'oméprazole.

Oméprazole/Esoméprazole

Un exemple bien connu de *chiral switching* est celui de l'oméprazole (Antra®). Inhibiteur de la pompe à proton enregistré à la fin des années 1980, il caracolait en tête des ventes des médicaments sur ordonnance dans les années 2000 (4). Son efficacité, sa sécurité et sa rentabilité le rendaient idéal pour les firmes de génériques qui n'attendaient que l'épuisement du brevet pour partager le gâteau. L'entreprise a anticipé ce virage en introduisant, avant l'expiration du brevet, l'ésoméprazole (Nexium®), l'énantiomère S de l'oméprazole.

Sa mise sur le marché s'est faite à grand renfort de publicité quant aux progrès en termes de pharmacocinétique et d'interactions, quoique sans évidence clinique percutante.

L'oméprazole est un racémate dont les deux énantiomères R et S sont actifs. La métabolisation plus rapide de l'énantiomère R entraîne des taux plasmatiques plus élevés de l'énantiomère S (ésoméprazole). Tous deux sont mé-

tabolisés par les cytochromes (CYP) 2C19 et 3A4; le métabolite principal de l'énantiomère R est l'hydroxy-oméprazole, alors que l'énantiomère S forme une sulfone inhibitrice du CYP 2C19. Ainsi, la voie métabolique de l'énantiomère R administré seul n'étant pas inhibée, son élimination est rapide. Par contre, l'administration de l'énantiomère S conduit au métabolite sulfone qui inhibe la voie de métabolisation de la molécule mère. Les taux plasmatiques et la demi-vie d'élimination de l'énantiomère S s'en trouvent donc augmentés (5).

La biodisponibilité de l'énantiomère S est environ 1.5 fois plus importante que celle du racémate et 3 à 4 fois supérieure à celle de l'énantiomère R pour des doses quotidiennes de 20 mg et 40 mg respectivement. La biodisponibilité de l'ésoméprazole étant plus grande que celle de l'oméprazole, une dose de 20 mg d'ésoméprazole équivaut à un peu plus de 30 mg d'oméprazole alors que 40 mg équivaut à 70 mg. Par conséquent, les doses d'ésoméprazole (Nexium®) devraient être inférieures ou tout au plus équivalentes à celles de l'oméprazole, alors que la firme recommande parfois des posologies du double (6)! Les essais comparatifs montrant une légère supériorité de l'ésoméprazole sur l'oméprazole dans le taux de guérison des œsophagites de reflux ont été conduits avec des posologies de 40 mg ou 20 mg d'ésoméprazole versus 20 mg d'oméprazole. Cette différence de posologie explique bien davantage ce léger bénéfice que ne le fait l'utilisation de l'énantiomère pur. Les profils de sécurité de l'oméprazole et de l'ésoméprazole sont identiques (7). Une grande étude multicentrique, randomisée, en double insu, comprenant 1176 patients, a évalué l'efficacité de 20 mg d'ésoméprazole versus 20 mg d'oméprazole. Les auteurs ont conclu à la similarité de l'efficacité et de la sécurité des deux traitements (8). Un comprimé d'ésoméprazole coûte environ le double de celui d'un générique de l'oméprazole. Un coût deux fois plus élevé pour une avancée technologique sans bénéfice clinique caractérise donc cette « innovation ».

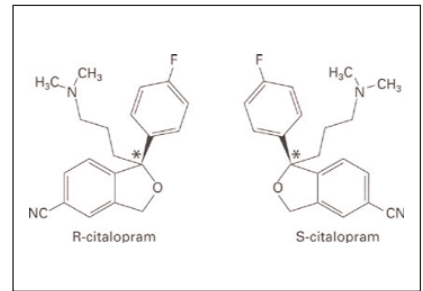


Figure 3: Les énantiomères du citalopram.

Citalopram/Escitalopram

Le citalopram, commercialisé sous le nom original de Seropram®, est un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Il s'agit d'un mélange à proportion égale de deux énantiomères R et S (escitalopram), dont seul le S est actif. Tout patient ayant pris du citalopram a donc déjà pris de l'escitalopram. Depuis plusieurs années, l'escitalopram est vendu en Suisse sous le nom de CipraleX®, avec les mêmes indications que le citalopram et par la même firme. Selon celle-ci, l'énantiomère R du citalopram contrarie l'action pharmacologique de l'escitalopram et diminuerait donc son efficacité.

Des essais cliniques en double aveugle comparant l'escitalopram (10 mg ou 20 mg) au citalopram (20 mg ou 40 mg) et au placebo ont montré que l'escitalopram est plus efficace que le placebo et au moins aussi efficace que le citalopram (9,10). Une analyse regroupant différents essais cliniques met en avant une supériorité de l'escitalopram. Cependant, les résultats examinés a posteriori n'ont pas été analysés en intention de traiter (11). De plus, l'analyse s'est faite sur des sous-groupes de patients et sur des critères d'évaluation secondaires (11). L'analyse statistique effectuée sur des critères multiples, sans correction pour le nombre de tests effectués, accroît la survenue fortuite de différences paraissant significatives entre les groupes, un biais qu'il convient de garder à l'esprit.

En ce qui concerne la sécurité et les effets indésirables, aucune différence n'a été observée entre le racémate et l'énantiomère actif, que ce soit sur le plan

qualitatif ou de la fréquence. Le risque d'interactions médicamenteuses ne semble pas non plus différent (9, 10, 12).

En résumé, 10 mg d'escitalopram équivalent à 20 mg de citalopram, aussi bien en termes d'efficacité que de tolérance. Il n'y a donc a priori pas de raison de substituer le citalopram par l'escitalopram, d'autant plus que ce dernier est trois fois plus cher que les génériques du citalopram.

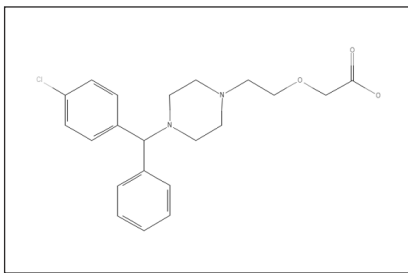


Figure 4: La cétirizine.

Cétirizine/Lévocétirizine

La cétirizine, vendue sous le nom original de Zyrtec[®], est un antihistaminique de longue durée indiqué lors de rhinites et de conjonctivites allergiques, ainsi que d'urticaire chronique. La lévocétirizine présente une affinité pour le récepteur H1 deux fois supérieure à la cétirizine et 30 fois supérieure à la dextrocétirizine (13). Autrement dit, la lévocétirizine est l'énantiomère actif du mélange racémique. Plusieurs études de pharmacocinétique ont montré une parfaite bioéquivalence entre 5 mg de lévocétirizine et 10 mg de cétirizine. La réponse maximale est obtenue environ 6 h après la prise du médicament et une durée d'action de plus de 24 h est observée avec les deux traitements. Aucun des deux énantiomères n'est métabolisé par le foie et tous deux sont excrétés principalement sous forme inchangée dans l'urine (14). De plus, il n'existe qu'un essai dans la rhinite allergique saisonnière comparant 5 mg de lévocétirizine à 10 mg de cétirizine, et qui rapporte d'ailleurs une efficacité et un profil d'effets indésirables absolument identiques (15).

L'arrivée sur le marché de la lévocétirizine n'apporte donc aucun bénéfice thérapeutique et l'on se retrouve encore une fois dans le cadre d'une opération qui paraît purement commerciale. La firme a en effet retiré le Zyrtec[®] de la liste des médicaments remboursés par l'assurance de base dans le même temps qu'elle y inscrivait la lévocétirizine, enregistrée sous le nom de Xyzal[®]. Néanmoins, tous les génériques de la cétirizine restent remboursés par l'assurance de base et sont moitié moins onéreux.

Dans le cas du citalopram comme de la cétirizine, l'énantiomère pharmacologiquement actif a été purifié et commercialisé. L'autre énantiomère est inactif et donc inutile, mais rien n'indique qu'il soit nuisible. Il n'y a donc aucune raison valable de promouvoir ces eutomères plutôt que leur racémate.

Et encore...

Il existe bien d'autres médicaments touchés par le *chiral switching*. Par exemple l'ofloxacine (Tarivid[®]), une des premières quinolones indiquées dans des infections ORL et respiratoires, est un mélange racémique dont seul l'énantiomère L (lévofloxacine), commercialisé sous le nom de Tavanic[®], est actif. La supériorité de l'eutomère n'a toutefois jamais été prouvée par rapport au racémate, qu'il s'agisse d'efficacité ou d'effets indésirables (16).

Les AINS de la classe des « profènes » ont également eu droit au *chiral switching*. L'énantiomère D de l'ibuprofène, le dexibuprofène, commercialisé en Suisse sous le nom de Seractil[®], est le composant actif du racémate. Une plus grande solubilité dans l'eau est censée lui permettre d'être absorbé plus rapidement et donc d'agir plus vite (17). Cette argutie ne saurait convaincre qui se souvient que les énantiomères possèdent les mêmes propriétés physico-chimiques. De plus, divers essais cliniques rapportent une efficacité et un profil d'effets indésirables équivalents entre l'ibuprofène et la demi-dose de dexibuprofène (18-19). Cette nouvelle formule est deux fois plus chère que les génériques de l'ibu-

profène bien qu'elle leur soit égale en termes d'efficacité et de sécurité.

La mise sur le marché d'un énantiomère pur n'est pas une garantie de sécurité. Le lévaccétylméthadol, un opioïde de synthèse proche de la méthadone, est utilisé dans le traitement de substitution des toxicomanies aux opioïdes. En 2001 la European Agency for the Evaluation of Medical Product a publié une recommandation incitant les gouvernements à retirer ce produit pour cause de troubles cardiaques graves (allongement du QT, torsade de pointe,...) (20). La majorité des pays européens a suivi cette directive et retiré l'Orlaam[®] du marché.

Parfois...

Il existe toutefois quelques médicaments où l'utilisation d'un énantiomère pur paraît rationnelle. La thyroxine, par exemple, l'hormone thyroïdienne physiologique, est commercialisée sous la forme de lévothyroxine. En effet, les propriétés cardiotoxiques de l'énantiomère D de la thyroxine, la dextrothyroxine, limitent son utilisation à certaines catégories de personnes (21-22). La lévothyroxine a donc été introduite sur le marché et semble efficace et plus sûre que le racémate. Dans ce contexte, l'utilisation de l'énantiomère pur offre un réel bénéfice thérapeutique.

La lévobupivacaïne, l'énantiomère L de la bupivacaïne, pourrait éventuellement faire partie de ce groupe d'énantiomères purs qui améliorent le rapport bénéfice/risque. La bupivacaïne est un anesthésique local de longue durée, souvent associée à des effets indésirables relativement bénins tels qu'hypotension, nausées, prurit, etc. Elle est aussi responsable d'effets cardiotoxiques ou neurotoxiques dépendant de la concentration, apparaissant lorsque les taux plasmatiques de bupivacaïne sont élevés ou atteints trop rapidement. Plusieurs études in vitro et animales suggèrent un moindre cardiotoxicité et neurotoxicité de l'énantiomère L. La dose létale et convulsive de la lévobupivacaïne chez l'animal est plus haute que celle de la dextrobupivacaïne. Cependant, les quelques étu-

des sur de faibles collectifs de patients n'ont pas montré de différence d'effets indésirables avec la lévobupivacaïne par rapport au racémate (23). Conclure que la lévobupivacaïne diminue les risques cardiovasculaire et neurologique observés sous bupivacaïne relève donc pour l'instant davantage du marketing que de preuves cliniques.

Que retenir ?



L'activité biologique de deux énantiomères peut être différente. C'est sur ce

constat et grâce aux nouvelles technologies de synthèse et de séparation que les médicaments constitués d'énantiomères purs ont pu être introduits sur le marché. Les firmes pharmaceutiques ont profité de ce créneau pour commercialiser les énantiomères purs de racémates déjà présents sur le marché depuis plusieurs années, ce qu'on nomme *chiral switching*. Une revue de quelques médicaments concernés par ces changements ces dernières années ne montre généralement pas de bénéfice des énantiomères sur les racémates, tant en termes d'efficacité que de sécurité, quelle que soit la classe théra-

peutique concernée. En résumé, bien que séduisant sur le plan théorique, le *chiral switching* est jusqu'ici plutôt décevant face à l'expérience. Plutôt que d'innovation thérapeutique, il convient de parler de succès de marketing, puisque cette stratégie permet d'échapper à la substitution générique. Il va sans dire que le prix de ces « nouveaux » médicaments est souvent bien plus élevé que celui des génériques des racémates correspondants, pour un résultat clinique similaire. Leur place dans la panoplie thérapeutique reste donc au mieux discutable.

Références :

1. Prescrire 1986; 53: 3.
2. Agranat. Nat Rev Drug Discov 2002; 1: 753.
3. Reist. Chem Res Toxicol 1998; 11: 1521.
4. Market indicators. Nat Rev Drug Discov 2002; 1: 176.
5. Hassan-alin. Eur J Clin Pharmacol 2005; 60: 779.
6. Monographies « Antra » et « Nexium ». Compendium Suisse des Médicament 2006.
7. Kahrilas. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 1249.
8. Dig Dis Sci 2006; 51: 852. Epub 2006 Jun 14.
9. Montgomery. Pharmacol Toxicol 2001; 88: 282.
10. Prescrire 2004; 24: 325.
11. Svensson. Psychother Psychosom 2004; 73: 10.
12. Murdoch. Drugs 2005; 65: 2379.
13. Tillement. Biochem Pharmacol 2003; 66: 1123.
14. Devalia. Allergy 2001; 56: 50.
15. Prescrire 2003; 240: 411.
16. Prescrire 2001; 215: 167.
17. Tucker. Lancet 2000; 355: 1085.
18. Singer. Int J Clin Pharmacol Ther 2000; 38: 15.
19. Rheumatol Int. 1991; 11: 199.
20. EMEA Public statement on the recommendation to suspend the marketing authorisation for Orlaam (®) (levacetylmethadol) in the European union, 2001.
21. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 10th Ed, 2001, 1565.
22. monographie « dextrothyroxine ». Micromedex 2006.
23. Foster. Drugs 2000; 59: 552.

La rédaction remercie Mme L. Bouchoud-Bertholet de sa contribution à ce numéro
Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules

Rédacteur responsable: Dr. J. DESMEULES – E-mail: Jules.Desmeules@hcuge.ch

Comité de rédaction: Comité de rédaction: Prof. J. BIOLLAZ, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr. T. BUCLIN, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. J. CORNUZ, Division d'Evaluation et de Coordination des Soins, CHUV, Lausanne. Prof. P. DAYER, Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. J. DESMEULES, Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof. J. DIEZI, Institut de Pharmacologie et Toxicologie, Lausanne. Prof. J.P. GUIGNARD, Service de Pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr. C. LUTHY, Clinique de Médecine interne de Réhabilitation, Genève. Dr. M. NENDAZ, Clinique de Médecine I, HUG, Genève. Dr. P. SCHULZ, Unité de Psychopharmacologie clinique, Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. N. VOGT, Unité de Gériatopharmacologie clinique, Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève.

Secrétariat de rédaction: Mme F. Morel, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Hôpital Cantonal, CH-1211 Genève 14. Tél. 022 382 99 32 - Fax 022 382 99 40 - Email: florence.morel@hcuge.ch.

Administration et abonnements: Editions Médecine et Hygiène, Case postale 456, CH-1211 Genève 4. Tél. 022 702 93 22 - Fax 022 702 93 55 - Email: abonnements@medhyg.ch
CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse FS 50,-, étranger FS 84.- (étudiants et assistants: FS 45.-).

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2006 – Genève