

Chez les Isomères : Les Racontars des Permutations Chirales (chiral switches)

Reproduction traduite avec l'aimable autorisation de l'éditeur de l'article :

Inside the isomers : the tale of chiral switches

A. Somogyi, F. Bochner and D. Foster, Department of Clinical and Experimental Pharmacology, University of Adelaide, Adelaide.

Australian Prescriber 2004 ; 27 (N° 2 avril) : 47-49.

(Revue accessible en ligne sur www.australianprescriber.com)

Résumé

Les médicaments chiraux sont constitués de molécules de même structure chimique mais de conformation tridimensionnelle différente. Les technologies modernes ont permis le développement de produits constitués d'une seule conformation moléculaire. Le développement d'énantiomères purs parmi ces médicaments chiraux est connu sous le terme de permutation chirale (*chiral switch*).

Les énantiomères d'un même médicament peuvent avoir des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différentes. Ceci peut déboucher sur des bénéfices thérapeutiques potentiels, tels qu'une marge de sécurité améliorée, si l'un des énantiomères possède des caractéristiques thérapeutiques et pharmacocinétiques plus favorables.

Cependant, certaines permutations chirales ont conduit à des toxicités imprévues et au retrait de l'énantiomère du marché ou à l'arrêt de son développement. Les laboratoires pharmaceutiques utilisent de plus en plus la permutation chirale comme stratégie commerciale, mais, avant d'adopter les médicaments énantiomères, les prescripteurs devraient s'intéresser aux preuves issues d'essais cliniques rigoureux, établissant que la permutation est coût-efficace et améliore les résultats pour les patients plutôt que pour les brevets.

Mots-clés : énantiomères, industrie pharmaceutique, pharmacocinétique, effets indésirables.

Introduction

Avez-vous déjà essayé d'enfiler votre chaussure gauche à votre pied droit ou votre gant droit sur votre main gauche ? A moins de vouloir détruire la fonction de cet objet, vous savez que vous n'y arriverez pas. Vos mains et vos pieds droits et gauches sont des images en miroir non superposables deux à deux. Les substances chimiques, y compris les médicaments, peuvent se présenter de la même manière.

De nombreux médicaments consistent en un mélange de molécules droites et gauches (énantiomères), mais on observe que l'industrie pharmaceutique a de plus en plus tendance à développer et commercialiser des produits contenant seulement une des formes gauche ou droite de la molécule¹.

Même si plusieurs de ces médicaments énantiomères (tels que *sertraline* et *salmétérol*) sont de nouvelles entités chimiques, d'autres ont été développés à partir de médicaments commercialisés sous forme de mélange d'énantiomères (racémiques).

Par exemple, l'*ésoméprazole* est un énantiomère du racémique *oméprazole*. Le terme de permutation chirale a été proposé pour décrire le développement d'énantiomères purs isolés à partir de médicaments racémiques déjà anciens.

| | |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Enantiomère | une moitié d'un couple de stéréoisomères qui sont des images en miroir non superposables l'une de l'autre, et ont de ce fait une configuration tridimensionnelle différente. |
| Isomères | composés de même formule chimique mais de configuration tridimensionnelle différente. |
| Racémique | mélange de deux énantiomères, habituellement à parts égales. |

Directeur de Publication : G. Sacco, Directeur général CHU Rennes

Comité de Rédaction : M. Le Duff, L. Augereau, L. Legrand, Centre Régional d'Information sur le Médicament CHU Rennes

H. Allain, E. Polard, Centre Régional de Pharmacovigilance Rennes 02.99.28.43.63

A participé à la relecture de ce numéro : Dr A. Vitry, senior lecturer, School of Pharmacy and Medical Sciences, University of South Australia, Adelaide.

Correspondances : Bulletin d'Information du Médicament CRIM CHU Hôtel-Dieu CS 26419 - 2 rue de l'Hôtel-Dieu 35064 Rennes cedex France

Tél : 02.99.87.34.07 fax 02.99.87.34.08 Ligne directe : Demandes de Renseignements 02.99.87.34.10 crim@chu-rennes.fr

N° de CPPAP : 1108 B 06677 Bimestriel : Imprimerie DU RIMON 35230 Noyal-Chatillon/Seiche

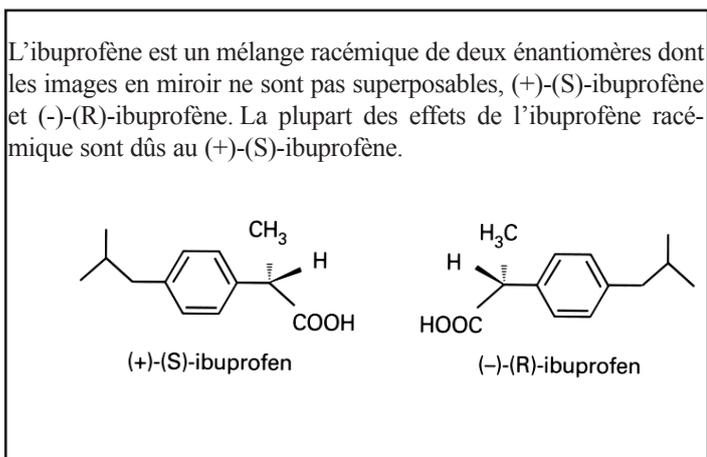
Définitions et Chimie

Si un principe actif possède un centre d'asymétrie (habituellement un atome de carbone avec quatre substituants différents), alors il peut exister sous la forme de deux images en miroir droite et gauche non superposables, encore appelées énantiomères. Un racémique est un mélange en quantités égales de ces deux énantiomères. De nombreux médicaments sont commercialisés sous forme de racémiques. On les appelle médicaments chiraux (du mot grec *cheir*, signifiant main).

Il y a plusieurs façons de dénommer les énantiomères. La manière appropriée est d'utiliser les préfixes (R) - (main droite) et (S) - (main gauche). On utilise aussi pour préfixes (+) et (-) ou D et L. Par exemple, l'*ibuprofène* (Fig 1), sous sa forme commercialisée en Australie*, contient une quantité égale de (R)-*ibuprofène* et (S)-*ibuprofène*.

Les énantiomères ont des propriétés physiques et chimiques identiques, comme par exemple le poids moléculaire, la solubilité et le point de fusion. Leur seule différence tient dans leur configuration spatiale tridimensionnelle.

Figure 1



La plupart des principes actifs d'origine naturelle sont chiraux, mais dans la nature, seul l'énantiomère biologiquement actif est synthétisé.

Par exemple, le pavot *Papaver somniferum* ne synthétise que la structure dotée de pouvoir analgésique (-) (5 R, 6 S, 9 R, 13S 14 R) - *morphine*. Comme la *morphine* possède une structure chimique contraignante avec cinq centres d'asymétrie, les difficultés techniques et les coûts associés à la synthèse chimique de grandes quantités pour l'usage thérapeutique seraient tels qu'il est économiquement plus rentable pour les laboratoires d'extraire la *morphine* du pavot pour couvrir le marché mondial, plutôt que de la synthétiser artificiellement.

Toutefois, pour de nombreux autres médicaments chiraux, la synthèse d'énantiomères purs devient économiquement faisable.

(*) idem en France

Différences pharmacodynamiques entre énantiomères

Les interactions dans l'organisme entre un médicament et les protéines, qui conditionnent les effets thérapeutiques ou indésirables ainsi que l'élimination du médicament, nécessitent une configuration tridimensionnelle spécifique du médicament et de la protéine. Comme les énantiomères ont différentes configurations tridimensionnelles, la pharmacodynamie et la pharmacocinétique des deux énantiomères qui composent un médicament racémique peuvent être assez différentes. Les différences dépendent souvent de la position du centre d'asymétrie du médicament par rapport à la proximité des points de liaison à la protéine. Par exemple :

- ♦ Le (S)-*ibuprofène* est un inhibiteur de la cyclooxygénase I plus de 100 fois plus puissant que le (R)-*ibuprofène*.
- ♦ La (R)-*méthadone* possède une affinité pour les récepteurs μ aux opiacés 20 fois plus élevée que la (S)-*méthadone*.
- ♦ Le (S)-*citalopram* est un inhibiteur pour les transporteurs de recapture de la sérotonine plus de 100 fois plus puissant que le (R)-*citalopram*.

L'énantiomère dit inactif (celui qui a beaucoup moins d'affinité pour le site d'action du médicament) n'est pas forcément une substance inerte sans effets *in vivo*. Par exemple, la cardiotoxicité de la *bupivacaïne* est principalement associée à l'énantiomère (R), les effets psychomimétiques de la *kétamine* sont davantage associés à l'énantiomère (R), et le (S)-*baclofène* antagonise les effets du (R)-*baclofène*. Les effets bénéfiques d'un médicament peuvent, de ce fait, résider dans l'un des énantiomères, dont l'autre énantiomère peut (n') avoir :

- ♦ aucune activité
- ♦ une activité quelconque
- ♦ une activité antagoniste de celle de l'énantiomère actif
- ♦ une activité bénéfique ou indésirable complètement distincte de celle de l'énantiomère actif.

Différences pharmacocinétiques entre énantiomères

Comme, dans l'organisme, la distribution et l'élimination des médicaments dépendent aussi des interactions avec les protéines, la pharmacocinétique des énantiomères peut aussi être différente.

Par exemple :

- ♦ la biodisponibilité du (R)-*vérapamil* est plus du double de celle du (S)-*vérapamil*, en raison d'un métabolisme de premier passage hépatique moindre.
- ♦ le volume de distribution de la (R)-*méthadone* est le double de celui de la (S)-*méthadone*, du fait d'une moindre liaison plasmatique et d'une fixation tissulaire augmentée.
- ♦ la clairance de la (R)-*fluoxétine* est environ 4 fois plus élevée que celle de la (S)-*fluoxétine*, à cause d'un métabolisme enzymatique plus important.
- ♦ la clairance rénale du (R)-*pindolol* est de 25 % inférieure à celle du (S)-*pindolol*, de par une sécrétion tubulaire rénale diminuée.

Ces différences dans les clairances et volumes de distribution se traduisent par des différences dans les demi-vies. Par exemple, la demi-vie de la (S)-*fluoxétine* est le quart de celle de la (R)-*fluoxétine*. De plus, ces propriétés pharmacocinétiques peuvent être modifiées de façon stéréosélective par les maladies, la génétique, les facteurs ethniques, l'âge et d'autres médicaments. Enfin, les énantiomères de certains médicaments, comme la *warfarine*, peuvent être métabolisés par des enzymes différentes.

Logique de commercialisation de médicaments chiraux spécifiques

Il y a plusieurs bénéfices thérapeutiques possibles liés aux permutations chirales. En font partie :

- ♦ une marge de sécurité améliorée (index thérapeutique) par l'intermédiaire d'une sélectivité et d'une puissance augmentées vis-à-vis des récepteurs, et d'effets indésirables diminués.
- ♦ une durée d'action plus longue, ou plus courte, dûe à des considérations pharmacocinétiques (par ex : demi-vie) débouchant sur une fréquence de prises plus appropriée.
- ♦ une moindre variabilité interindividuelle de la réponse thérapeutique couramment dûe au polymorphisme métabolique.
- ♦ un potentiel réduit pour les interactions médicamenteuses.

Dans la mesure où certains médicaments racémiques ont été brevetés, sans brevet distinct pour chaque énantiomère, certains laboratoires ont saisi l'opportunité de développer, et mettre sur le marché ou exploiter dans certaines indications, des énantiomères purs de médicaments chiraux déjà commercialisés (par exemple, un labo américain commercialise maintenant le (R)-*salbutamol*). Une autre raison commerciale poursuivie dans les permutations chirales réside dans l'imminence de la tombée dans le domaine public de quelques médicaments racémiques "juteux". Les fabricants ont développé et commercialisé l'énantiomère pur, dans l'optique d'allonger la durée de protection du brevet et de se prémunir eux-mêmes contre les concurrents qui produisent des copies génériques du racémique².

L'obtention de l'autorisation de mise sur le marché pour une permutation chirale ne nécessite habituellement que peu de nouvelles études lorsque le racémique est déjà commercialisé. L'énantiomère pur peut être prêt au lancement avant l'expiration du brevet du racémique et avant la commercialisation de tout générique (qui tend à faire substantiellement baisser le prix du racémique).

Le pour et le contre de récentes permutations chirales

Plusieurs permutations chirales d'énantiomères purs ont récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché en Australie ou sont sur le point d'être soumises à demande d'approbation. Celles-ci incluent des énantiomères purs de l'*oméprazole*, la *bupivacaïne*, le *méthylphénydate*, la *cétirizine* et l'*oxybutyline*.

Dans la plupart des cas, le fabricant a allégué d'avantages spécifiques par rapport au racémique, en particulier de diminution d'incidence et de gravité d'effets indésirables. Ces revendications nécessitent d'être confirmées par des essais cliniques de puissance suffisante pour démontrer quelque avantage clinique significatif.

Dans certains cas, la permutation chirale n'a été d'aucun intérêt. Par exemple, le développement clinique de la (R)-*fluoxétine* dans la dépression (basé sur une demi-vie plus acceptable et moins de propension aux interactions médicamenteuses significatives) a été stoppé en raison d'un allongement faible, mais statistiquement significatif, de l'intervalle QT aux fortes doses.

Le *dilévalol* était présumé présenter des avantages sur le *labétalol*, mais il a été retiré du marché japonais pour hépatotoxicité.

Esoméprazole

Une apparition récente dans la liste des médicaments remboursables est l'*ésoméprazole*, l'énantiomère (S)-de l'*oméprazole*. Tous les inhibiteurs de pompe à protons existent sous-forme de deux énantiomères inactifs (prodrugs) qui sont convertis en entités actives, lesquelles inactivent de façon égale la pompe H⁺/K⁺-ATPase. Les deux énantiomères de l'*oméprazole* sont équipotents ; cependant, leur métabolisme est différent. Le (R)-*oméprazole* est principalement métabolisé par le système enzymatique polymorphique CYP2C19. Il existe une différence, dans un rapport de 7,5, dans l'exposition systémique au (R)-*oméprazole* chez les patients faibles métaboliseurs comparative-ment aux métaboliseurs intensifs. Avec le (S)-*oméprazole*, cette différence est ramené à un rapport de 3 environ, aussi a-t-il été avancé que l'utilisation de l'*ésoméprazole* conduirait à moins de variabilité individuelle dans l'efficacité. Pourtant, il y a peu de données à l'appui de cet avantage théorique³, surtout lorsqu'on sait que seulement 3 % de la population d'origine caucasienne sont de faibles métaboliseurs. Il se peut qu'il y ait un bénéfice dans la population asiatique pour laquelle la proportion des faibles métaboliseurs est d'environ 20 %. L'intérêt de la permutation chirale de l'*ésoméprazole* concernerait donc logiquement les différences ethniques touchant le métabolisme.

Escitalopram

L'activité d'inhibition sélective de recapture de la sérotonine du *citalopram* et de ses métabolites actifs réside majoritairement dans l'énantiomère (S). Cet énantiomère et ses métabolites sont éliminés légèrement plus vite de l'organisme que l'énantiomère (R) et ses métabolites. En cas de surdosage, il peut y avoir un risque potentiel de mort subite, peut-être lié à un allongement de l'intervalle QT provoqué par un métabolite secondaire du (R)-*citalopram*. Le (S)-*citalopram* (*escitalopram*) a, de ce fait, été développé pour obtenir un meilleur rapport bénéfices/risques par rapport au (R)-*citalopram*. Pour autant, cet avantage clinique potentiel reste à démontrer cliniquement.

Conclusion

Le développement des médicaments devient plus long et plus complexe, tandis que la compétition commerciale s'intensifie. Il est probable que les distinctions entre énantiomères purs et racémiques vont devenir l'objet de promotions agressives des "nouvelles" entités. Les autorités de régulation et les sources indépendantes d'information sur le médicament (Australian Medicines Handbook, *Australian Prescriber*, Therapeutic Guidelines, National Prescribing Service) doivent disposer de bons niveaux de preuves, provenant d'essais cliniques de qualité et d'études pharmacoéconomiques adéquates, sur les avantages des permutations chirales pour le prescripteur et le patient. L'avenir nous promet, non seulement de plus en plus de permutations chirales, mais des sélections de métabolites et des permutations-chirales de ces métabolites, donnant du grain à moudre aux spécialistes du droit des brevets et aux pharmacologues cliniciens.

E-mail : andrew.somogyi@adelaide.edu.au

Traduction
Michel Le Duff

Références :

1. Agranat I, Caner H, Caldwell J. Putting chirality to work : the strategy of chiral switches. *Nat Rev Drug Discov* 2002 ; 1 : 753-68.
2. Tucker GT. Chiral switches. *Lancet* 2000 ; 355 : 1085-7.
3. Do single stereoisomer drugs provide value ? *Therapeutics Letter* 2002 ; 45. <http://www.ti.ubc.ca/pages/letter45.htm> (mars 2004)

Les auteurs ont bénéficié, pour leur recherche dans ce domaine, d'un financement du National Health and Medical Research Council, et de l'US National Institute of Health/National Institute on Drug Abuse.

Usages courants du talc : Un rapport bénéfices/risques défavorable

Le talc (silicate de magnésium) se trouve à l'état natif de façon ubiquitaire dans le monde. La forme poudreuse est la plus courante. Le talc est un agent glissant, lubrifiant, séchant et il est présent dans de nombreux médicaments en tant qu'excipient ou dans des préparations topiques. Du fait de son origine naturelle, il peut contenir du silicate d'aluminium en petite quantité.

La littérature rapporte trois situations-types lors desquelles l'usage du talc peut s'avérer toxique ou dangereux ¹. Il convient de prévenir les patients de ces risques car le talc se trouve partout dans le commerce (pharmaceutique ou non) et c'est l'occasion de s'interroger sur l'intérêt de ce produit, dans ses usages courants, qu'ils soient de nature conventionnelle ou détournée.

► La poudre de talc est utilisée couramment pour prévenir ou traiter l'érythème fessier des enfants alors que cet usage n'est pas cliniquement validé. En usage local, les particules peuvent être inhalées malencontreusement et induire une toxicité respiratoire. Le renversement du flacon de talc sur le visage de l'enfant peut générer une aspiration accidentelle de poudre. Une inhalation massive de talc chez les enfants induit toux, choc, dyspnée, vomissements et cyanose. Plusieurs heures peuvent se passer avant le début des symptômes. Cependant un faible nombre de cas aboutit à un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Une étude rétrospective évoque une mortalité de 20 % associée à l'inhalation massive de talc ². Les symptômes respiratoires chez l'enfant sont cependant associés à une inhalation massive accidentelle ; et, a priori, pas à une exposition habituelle.

Par ailleurs, des auteurs indiquent que la poudre de talc n'est pas indispensable au traitement des nourrissons. Sa capacité d'absorption est limitée, ses propriétés lubrifiantes minimales et ses capacités à masquer les odeurs de courte durée ³. La poudre de talc est souvent présentée dans des flacons aux couleurs vives, ressemblant à des contenants alimentaires susceptibles de devenir des jouets attractifs, et donc dangereux, pour les enfants au cours du change.

Malgré le manque de recommandations validées pour le traitement de l'érythème fessier du nourrisson, un algorithme est proposé et construit à partir de quelques sources françaises ⁴ :

► L'apparition de cancers ovariens a été reliée à la migration du talc à travers la filière génitale issue de son utilisation locale : érythème fessier du nourrisson, talcage des préservatifs et diaphragmes, ou application simple sur les parties génitales (Aux USA, on rapporte l'utilisation du talc par application sur les parties génitales, seul ou en association avec de la farine de maïs, à la recherche des propriétés émollientes du produit, classiquement après le bain) ⁵. Cette hypothèse ne paraît cependant pas scientifiquement étayée à ce jour ⁶.

► Il existe une possibilité d'intoxication des adultes par du talc lors de détournement d'usage par mise en solution artificielle de comprimés dans le but d'en réaliser l'injection intraveineuse (Une recherche avancée retrouve plus de 1500 médicaments contenant du talc comme excipient) ⁷. Il se crée alors une fibrose interstitielle, un emphysème et une insuffisance respiratoire chronique. Mais ont été également rapportés une dyspnée, des granulomes pulmonaires, et la persistance de larges opacités radiologiques malgré l'arrêt de l'usage.

L'usage du talc en pneumologie demeure sans doute la seule indication encore d'actualité pour ce produit. L'introduction de talc entre les deux feuillets de la plèvre induit une sclérose du tissu pleural qui se collabe. Deux pathologies sont concernées :

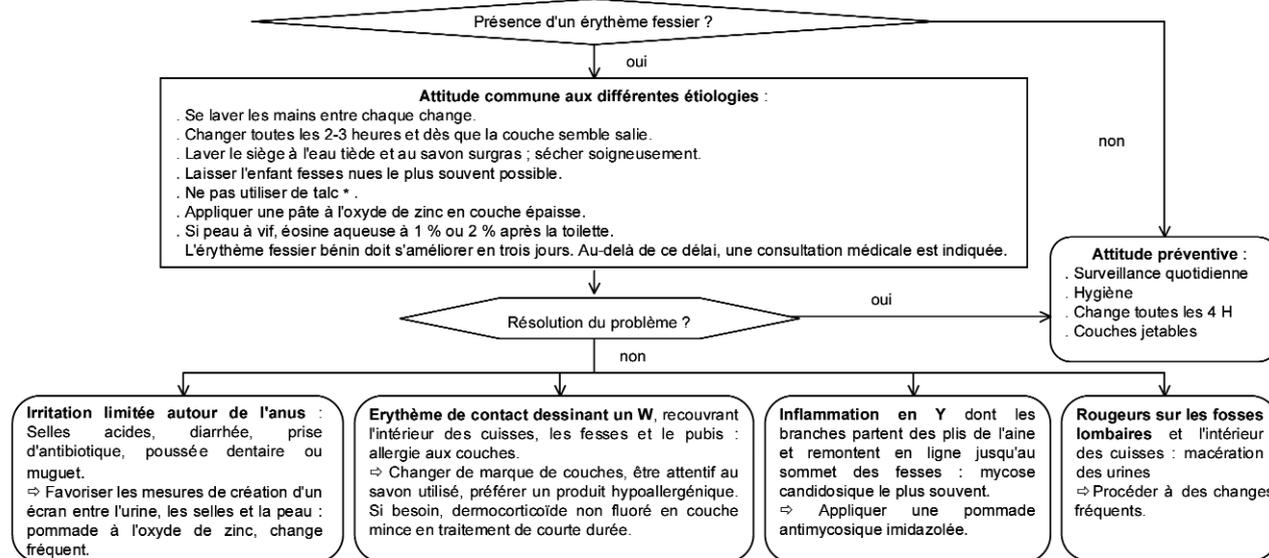
- Le pneumothorax : dans ce cas de l'air pénètre entre les deux feuillets de la plèvre et le fait de les collaber permet d'accélérer la guérison et de minimiser le risque de rechute
- Les pleurésies (néoplasiques notamment), qui après aspiration du liquide d'épanchement au cours d'une thoroscopie, sont traitées par talcage. Une irradiation de couverture par radiothérapie autour de la zone d'insertion de l'endoscope est réalisée. Dans ces deux cas, on réalise une pleurodèse, c'est-à-dire une symphyse pleurale artificielle destinée à éviter la récurrence d'un épanchement gazeux ou liquidien ⁸.

(Symphyse = adhérence anormale de deux feuillets d'une séreuse)

CONCLUSION

En dehors de son utilisation spécifique en pneumologie, le talc n'apporte pas de bénéfices en thérapeutique du fait de ses propriétés émollientes (gynécologie) ou asséchantes (dermatologie). Il peut occasionner des intoxications notamment chez le nourrisson. Son usage peut être involontairement détourné lors de l'usage par addiction de médicaments destinés à la voie orale en injection. Ainsi, le talc réputé inerte est, en réalité, une substance plus dangereuse qu'utilisée en thérapeutique courante.

Line Legrand
Praticien-Attaché



* Le talc est déconseillé seul car quand la peau est mouillée, il s'amalgame et irrite. Ne pas non plus associer le talc avec de la pommade car il forme ainsi des petits grains qui agressent la peau.

Références :

1. Micromedex 2004, 3^e Quarter (vol 121).
2. Brouillette F, Weber ML : Massive aspiration of talcum powder by an infant, Med Assoc J 1978 ; 119 : 354.
3. Cotton WH, Davidson PJ. Aspiration of baby powder, NEJM 1985, 313 (26) : 1662.
4. Association des pédiatres libéraux du Nord Pas-de-Calais, texte mis en ligne sur le site Internet de formation continue en médecine générale www.esculape.com ; Cahiers de la puéricultrice 2003 ; n°170 : p. 29.
5. Whysner J. Perineal application of talc and cornstarch powders. Evaluation of ovarian cancer risk, Am J Obstet Gynecol, 2000, 182 (3) : 720-24.
6. Huncharek M et al Perineal application of cosmetic talc and risk of invasive epithelial ovarian cancer : a meta-analysis of 11 933 subjects in sixteen observational studies., Anticancer res., 2003, mars-Apr, 23 (2C) : 1955-60.
7. Vidal électronique <http://www.vidalpro.net/accueil.asp?site=2>
8. Debrulle C et al. : Préparation et utilisation du talc stérile pour pleurodèse, Pharmacie pratique, 1995, 30 (122) : 39-43.