



**HAL**  
open science

## Séparation des énantiomères : innovation thérapeutique et/ou stratégie industrielle ?

Valérie Gamond

► **To cite this version:**

Valérie Gamond. Séparation des énantiomères : innovation thérapeutique et/ou stratégie industrielle ?. Sciences pharmaceutiques. 2006. dumas-01202445

**HAL Id: dumas-01202445**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01202445>**

Submitted on 21 Sep 2015

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

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

## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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



1<sup>er</sup> exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

ANNEE : 2006

N° 7002

**SEPARATION DES ENANTIOMERES :  
INNOVATION THERAPEUTIQUE ET/OU STRATEGIE  
INDUSTRIELLE ?**

**Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie  
Diplôme d'état**

**GAMOND Valérie**

**Née le 3 juillet 1980**

**à Bourg de Péage**

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE  
LE 12 JANVIER 2006

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

**Président du jury :**

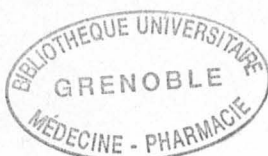
Monsieur C. RIBUOT, Professeur de Pharmacie

**Membres**

Monsieur E. PEYRIN, Professeur de Pharmacie

Monsieur B. ALLENET, Maître de conférence de Pharmacie

Madame E. CAYRAT, Docteur en Pharmacie



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**  
Vice-Doyenne : Mme **A. VILLET**

**PROFESSEURS DE PHARMACIE**

<b>BAKRI</b>	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
<b>BURMEISTER</b>	Wilhelm	Biophysique
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
<b>DEMENGE</b>	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
<b>FAVIER</b>	Alain	Biochimie / Biotechnologie
<b>GOULON</b>	Chantal	Biophysique
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie
<b>LECLERC</b>	Gérard	Chimie Organique
<b>MARIOTTE</b>	Anne-Marie	Pharmacognosie
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie
<b>SEIGLE-MURANDI</b>	Françoise	Botanique et Cryptogamie
<b>STEIMAN</b>	Régine	Biologie Cellulaire
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacie Galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)**

<b>CHAMPON</b>	Bernard	Pharmacie Clinique
----------------	---------	--------------------



## MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie
<b>ALLENET</b>	Benoît	Pharmacie Clinique
<b>BARTOLI</b>	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotechn.
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Pharmacognosie
<b>BRETON</b>	Jean	Parasitologie
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
<b>DELETRAZ</b>	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
<b>DEMEILLERS</b>	Christine	Biochimie
<b>DESIRE</b>	Jérôme	Chimie Bioorganique
<b>DIJOUX-FRANCA</b>	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Virologie
<b>ESNAULT</b>	Danielle	Chimie Analytique
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie
<b>FAURE-JOYEUX</b>	Marie	Physiologie-Pharmacologie
<b>FOUCAUD-GAMEN</b>	Jacqueline	Immunologie
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
<b>GERMI</b>	Raphaële	Bactériologie
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie – Pharmacologie
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique
<b>GUIRAUD</b>	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Botanique – Cryptogamie
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Organique / Chimie Thérapeutique
<b>PINEL</b>	Claudine	Parasitologie
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique
<b>RIONDEL</b>	Jacqueline	Physiologie - Pharmacologie
<b>SEVE</b>	Michel	Ens. Physique / Rech. Biochimie
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie Bio-Inorganique
<b>VILLEMAIN</b>	Danielle	Mathématiques / Informatique
<b>VILLET</b>	Annick	Chimie Analytique
<b>PROFESSEUR AGREGE (PRAG)</b>		
<b>ROUTABOUL</b>	Christel	Chimie Générale

## REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse,

Monsieur Christophe Ribuot, ma considération, mon profond respect et mes remerciements pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury, pour votre aide et vos précieux conseils.

Aux membres du jury,

Monsieur Eric Peyrin, merci pour votre disponibilité, vos conseils de grande qualité en chimie et pour votre gentillesse.

Monsieur Benoît Allenet, merci pour votre soutien pendant mes études et pour tous vos conseils. Soyez assurés de ma sincère considération.

Madame Estelle Cayrat, merci pour tes encouragements, ton amitié qui m'est si précieuse et pour ta présence au sein de ce jury.

A ma grand-mère Marinette, à mes parents Marie-Claude et Gilbert, à ma sœur Stéphanie et à mon beau-frère Christophe, merci pour votre affection et vos encouragements tout au long de mes études et de ma vie.

Cette thèse vous est dédiée de tout mon cœur.

A Fabien Cayrat, merci pour ta patience et tes conseils en informatique.

A mes amis, merci pour votre soutien et pour tous les bons moments passés ensemble et pour ceux à venir.

## SOMMAIRE

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>3</b>
<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>10</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>11</b>
<b>LISTES DES TABLEAUX.....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>16</b>
<b>PREMIERE PARTIE.....</b>	<b>17</b>
<b>1. La stéréochimie.....</b>	<b>18</b>
1.1. Définitions .....	18
1.1.1. Les stéréoisomères.....	18
1.1.2. La chiralité.....	18
1.1.3. Enantiométrie et activité optique .....	19
1.2. Calcul du pouvoir rotatoire spécifique d'un composé optiquement actif	20
1.3. Configuration absolue : .....	21
1.3.1. Règles de Cahn-Ingold-Prelog (CIP).....	21
1.3.2. La nomenclature D, L .....	22
1.4. Molécules possédant plusieurs centres chiraux.....	23
1.4.1. Les diastéréoisomères.....	23
1.4.2. La forme méso .....	24

1.5. Molécules chirales dépourvues de centre chiral.....	25
1.5.1. Molécules possédant un axe chiral .....	25
1.5.1.1. Nomenclature de la chiralité axiale .....	25
1.5.1.2. Cas des allènes .....	26
1.5.1.3. Cas des spiranes .....	26
1.5.1.4. Cas des biphényles : notion d'atropoisomérisation .....	27
1.5.2. Molécules possédant un plan de chiralité .....	28

## **2. La résolution des racémiques..... 29**

2.1. La séparation mécanique ou triage manuel (intérêt historique).....	29
2.2. La résolution par combinaison chimique avec une substance optiquement active.....	30
2.3. La résolution cinétique .....	31
2.4. Résolutions catalytiques et enzymatiques .....	32
2.5. Procédés de résolution par des techniques séparatives .....	33
2.5.1. Séparation d'énantiomères sur des phases stationnaire et mobile achirales.....	34
2.5.2. Ajout d'un agent chiral à la phase mobile avec formation in situ de diastéréoisomères labiles .....	35
2.5.3. Formation de diastéréoisomères labiles avec une phase stationnaire chirale et une phase mobile achirale .....	36
2.5.3.1. Mécanisme de reconnaissance chirale sur phase stationnaire chirale .....	36
2.5.3.2. Les différentes phases stationnaires chirales .....	37

2.6. La résonance magnétique nucléaire (RMN).....	47
2.6.1. Les principales qualités d'un CLC .....	48
2.6.2. Analyse énantiomérique par RMN du carbone-13 couplé ou découplé des protons.....	50
2.6.3. Analyse énantiomérique par RMN du deutérium découplé des protons en abondance naturelle dans les cristaux liquides.....	52
<b>3. Analyse de la pureté optique des énantiomères .....</b>	<b>53</b>
3.1. Définition de l'excès énantiomérique.....	53
3.2. Mesure du pouvoir rotatoire .....	54
3.3. Chromatographie et électrophorèse capillaire chirales .....	55
3.4. Mesure de la pureté énantiomérique par intégration des surfaces des raies en RMN.....	55
<b>DEUXIEME PARTIE .....</b>	<b>57</b>
<b>1. Pharmacologie générale .....</b>	<b>58</b>
1.1. Définition de la pharmacodynamie .....	58
1.2. Définition de la pharmacocinétique .....	58
1.3. Différence entre eutomère et distomère .....	59
<b>2. Intérêt pharmacologique de séparer les deux énantiomères .....</b>	<b>60</b>

<b>3. Etude comparative oméprazole/ésoméprazole .....</b>	<b>62</b>
3.1. Comparaison pharmacodynamique .....	62
3.1.1. Site et mécanisme d'action .....	62
3.1.2. Activité anti-sécrétoire.....	64
3.1.3. Effets thérapeutiques de l'action anti-sécrétoire.....	67
3.2. Comparaison pharmacocinétique .....	76
3.2.1. Absorption et distribution .....	76
3.2.2. Métabolisation et élimination .....	78
3.2.3. Tolérance et sécurité .....	81
3.3. Conclusion .....	82
<b>4. Etude comparative ofloxacin/lévofloxacin .....</b>	<b>83</b>
4.1. Comparaison pharmacodynamique .....	83
4.1.1. Site et mécanisme d'action .....	83
4.1.2. Spectre d'activité anti-bactérienne .....	86
4.2. Comparaison pharmacocinétique .....	92
4.2.1. Absorption et distribution .....	93
4.2.2. Métabolisation et élimination .....	94
4.2.3. Sécurité et tolérance.....	94
4.3. Conclusions .....	95

<b>5. Etude comparative cétirizine/lévocétirizine .....</b>	<b>96</b>
5.1. Comparaison pharmacodynamique .....	96
5.1.1. Site et mécanisme d'action .....	96
5.1.2. Liaison au récepteur.....	96
5.1.3. Activité antiallergique .....	97
5.1.3.1. Allergie cutanée .....	97
5.1.3.2. Rhinite allergique.....	98
5.2. Comparaison pharmacocinétique .....	99
5.2.1. Absorption et distribution .....	99
5.2.2. Métabolisation et élimination .....	100
5.2.3. Tolérance et sécurité .....	100
5.3. Conclusions .....	100
<b>6. Etude comparative escitalopram/citalopram.....</b>	<b>101</b>
6.1. Comparaison pharmacodynamique .....	101
6.1.1. Site et mécanisme d'action .....	101
6.1.2. Sélectivité sérotoninergique.....	104
6.1.3. Activité antidépressive.....	105
6.1.4. Traitement des troubles paniques.....	109
6.2. Comparaison pharmacocinétique .....	110
6.2.1. Absorption et biodisponibilité .....	110
6.2.2. Distribution et métabolisme.....	111
6.2.3. Elimination .....	111
6.2.4. Tolérance et sécurité.....	112
6.3. Conclusions .....	113

<b>TROISIEME PARTIE.....</b>	<b>114</b>
<b>1. SMR/ASMR .....</b>	<b>115</b>
1.1. Le service médical rendu (SMR).....	116
1.2. L'amélioration du service médical rendu (ASMR).....	116
1.3. Prix de vente et place dans la stratégie thérapeutique.....	117
<b>2. Quelle stratégie industrielle ?.....</b>	<b>121</b>
2.1. Le brevet d'exploitation .....	121
2.2. Efficacité et limite d'une telle stratégie.....	124
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>130</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>132</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>136</b>



## ABREVIATIONS

- **AFFSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu
- **BSM** : Brevet Spécial de Médicament
- **CCP** : Certificat Complémentaire de Protection
- **CEPS** : Comité Economique des Produits de Santé
- **CLC** : Cristal Liquide Chiral
- **CLHP** : Chromatographie Liquide Haute Performance
- **CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice
- **DAM** : Débit Acide Maximal
- **FQ** : Fluoroquinolone
- **IPP** : Inhibiteur de la Pompe à Protons
- **ISRS** : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
- **PBLG** : Poly- $\gamma$ -Benzyl-L-Glutamate
- **PDM** : Part De Marché
- **PM** : Phase Mobile
- **PSC** : Phase Stationnaire Chirale
- **RGO** : Reflux Gastro-oesophagien
- **RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire
- **SC** : Sélecteur Chiral
- **SMR** : Service Médical Rendu

## LISTE DES FIGURES

N°1 : La Chiralité.....	18
N°2 : Activité optique d'un énantiomère.....	19
N°3 : Les règles de Cahn-Ingold-Prelog : configuration R et S.....	22
N°4 : Exemple de l'acide tartrique.....	24
N°5 : Couple d'énantiomères d'un phényle.....	27
N°6 : Représentation schématique d'une interaction enzyme-substrat.....	32
N°7 : Formation des diastéréoisomères après dérivation.....	34
N°8 : Modèle de reconnaissance chirale selon Dalglish.....	37
N°9 : PSC de type Pirkle avec l'indication des sites d'interactions spécifiques.....	38
N°10 : Forme conique des cyclodextrines.....	40
N°11 : Structure de la $\beta$ -cyclodextrine.....	40
N°12 : Schéma d'un éther-couronne.....	42
N°13 : Structure chimique de la cellulose.....	43
N°14 : Structure en hélice $\alpha$ du PBLG.....	48
N°15 : Spectre proton du pent-3-yn-2-ol dans le PBLG (T= 300K).....	49
N°16 : Spectre carbone-13 couplé du groupe méthine du $\beta$ -(trichlorométhyl)- $\beta$ -propiolactone enrichi en énantiomère R ( $ee = 40\%$ ) dans la phase PBLG/ $CD_2Cl_2$ .....	50
N°17 : Principe de discrimination des deux énantiomères en RMN $^{13}C$ - $\{^1H\}$ dans le PBLG. L'attribution de R et S est ici arbitraire.....	51
N°18 : Principe de discrimination de deux énantiomères monodeutérés par RMN $^2H$ - $\{^1H\}$ dans la phase PBLG. L'attribution des doublets quadripolaires R et S est ici arbitraire.....	52
N°19 : Spectre de l'alcool benzylique.....	56
N°20 : Mécanisme d'action du racémate oméprazole.....	63
N°21 : Fréquence et sévérité des douleurs épigastriques après une semaine de traitement par trithérapie (EAC ou OAC) pour éradiquer <i>H.pylori</i> .....	70
N°22 : Fréquence et sévérité des brûlures d'estomac.....	71
N°23 : Fréquence et sévérité des douleurs épigastriques et des brûlures avant, pendant et après le traitement par trithérapie, suivi d'une monothérapie par oméprazole ou par placebo.....	72
N°24 : Taux de guérison des patients souffrant d'un RGO, selon le stade, après quatre et huit semaines de traitement.....	74

N°25 : Profils des concentrations plasmatiques maximales en fonction du temps de l'ésoméprazole 40 et 20 mg et de l'oméprazole 20 mg chez 36 patients ayant un RGO.....	76
N°26 : Les deux cibles enzymatiques des fluoroquinolones.....	83
N°27 : Assemblage des fluoroquinolones à l'ADN-gyrase.....	85
N°28 : Relation structure-activité des fluoroquinolones.....	85
N°29 : Structure chimique de l'ofloxacin et de la lévofloxacin.....	86
N°30 : Diffusion de la lévofloxacin dans l'appareil respiratoire après 500 mg <i>per os</i> .....	93
N°31 : Structures chimiques de (R)-lévocétirizine et de (S)-dextrocétirizine.....	97
N°32 : Formules du S-citalopram et du R-citalopram.....	101
N°33 : Modèle montrant la modulation allostérique du transporteur de la sérotonine après une administration d'escitalopram comparée à celle du citalopram.....	103
N°34 : Sélectivité relative pour les affinités de liaison de différents ISRS pour les transporteurs de la 5-HT versus NA. La valeur $K_i$ , pour le transporteur NA est divisée par la valeur $K_i$ correspondante pour le transporteur 5-HT. Les valeurs croissantes impliquent une sélectivité croissante.....	105
N°35: Différence moyenne entre la valeur à l'inclusion et celle à la fin de la période de traitement (8 semaines) des scores aux 4 sous-échelles de l'échelle HAM-D <sub>17</sub> .....	107
N°36 : Profil des concentrations sériques de l'escitalopram par rapport au temps pour des doses de 10 mg, 20 mg et 30 mg administrées à de jeunes adultes des deux sexes.....	110
N°37 : Durée de validité d'un brevet.....	123
N°38 : Evolution de marché de l'oméprazole et de son isomère (ésoméprazole) à l'arrivée des génériques en France.....	125
N°39 : Evolution du marché de l'oméprazole et de son isomère (ésoméprazole) à l'arrivée des génériques en Allemagne.....	126
N°40 : Parts de marché mensuelles réalisées par Xyzall®, Zyrtec®, Virlix® et par le générique Cétirizine, de janvier 2001 à septembre 2005.....	127

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I.</b> Effet au bout de cinq jours de l'ésoméprazole 40 et 20 mg et de l'oméprazole 20 mg sur l'acidité gastrique chez 36 patients souffrant d'un reflux gastro-oesophagien.....	64
<b>Tableau II.</b> Pourcentage de patients ayant maintenu un pH gastrique supérieur à 4 pendant au moins 8, 12 et 16 heures après 5 jours de traitement avec ésoméprazole (40 et 20 mg, 1 prise par jour) et oméprazole (20 mg, 1 prise par jour).....	65
<b>Tableau III.</b> Moyenne (intervalle de confiance à 95%) des débits acides maximaux (DAM) en mmol/h au cours d'une stimulation par la pentagastrine du jour 1 au jour 5 chez 12 hommes sains avec des dosages différents de l'ésoméprazole (solution) et de l'oméprazole (En capsule).....	66
<b>Tableau IV.</b> Pourcentage moyen d'inhibition (intervalle de confiance de 95%) de la sécrétion gastrique acide après stimulation par la pentagastrine au cours de l'administration de l'ésoméprazole aux doses 5, 10 ou 20 mg, ou de l'oméprazole 20 mg chez 12 hommes sains.....	67
<b>Tableau V.</b> Classement en quatre points de l'intensité de la douleur épigastrique.....	68
<b>Tableau VI.</b> Effet de l'ésoméprazole, comparé à l'oméprazole, dans l'éradication de <i>H.pylori</i> chez des patients souffrant d'un ulcère duodéal traité par trithérapie pendant une semaine.....	69
<b>Tableau VII.</b> Classification de Los Angeles.....	73
<b>Tableau VIII.</b> Pourcentage de guérison du RGO.....	75
<b>Tableau IX.</b> Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques des 1 <sup>er</sup> et 5 <sup>ème</sup> jour de traitement par différentes doses orales d'ésoméprazole (en solution) ou d'oméprazole (en capsule) chez 12 hommes sains.....	77
<b>Tableau X.</b> Comparaison des biodisponibilités entre l'ésoméprazole 20 et 40 mg et l'oméprazole 20 mg.....	78
<b>Tableau XI.</b> Clairance intrinsèque du S-oméprazole dans les microsomes du foie humain en fonction des différentes isoenzymes.....	79
<b>Tableau XII.</b> Clairance intrinsèque du R-oméprazole dans les microsomes du foie humain en fonction des différentes isoenzymes.....	80
<b>Tableau XIII.</b> Comparaison des principaux effets indésirables rencontrés dans le traitement du RGO et de l'ulcère duodéal avec infection par <i>H.pylori</i> .....	81

<b>Tableau XIV.</b> Activité inhibitrice et sélectivité des deux énantiomères de l'ofloxacin.....	84
<b>Tableau XV.</b> Activité comparative de la lévofloxacin et de l'ofloxacin sur des espèces sensibles à ces deux antibiotiques.....	87
<b>Tableau XVI.</b> Activité comparative, sur des espèces modérément sensibles, de la lévofloxacin et de l'ofloxacin.....	88
<b>Tableau XVII.</b> Espèces résistantes à l'action de la lévofloxacin et de l'ofloxacin.....	88
<b>Tableau XVIII.</b> Activité antibactérienne de l'ofloxacin et de la lévofloxacin envers des bactéries d'intérêt clinique (CMI-mg/l).....	89
<b>Tableau XIX.</b> Activité in vitro de la lévofloxacin vis-à-vis d' <i>H.influenzae</i> et <i>M.catarrhalis</i> CMI <sub>90</sub> mg/l.....	90
<b>Tableau XX.</b> Activités comparées de la lévofloxacin et de l'ofloxacin sur les bactéries intracellulaires respiratoires : CMI <sub>90</sub> ml.....	91
<b>Tableau XXI.</b> Paramètres pharmacocinétiques de l'ofloxacin et de la lévofloxacin.....	91
<b>Tableau XXII.</b> Incidence des effets indésirables de la lévofloxacin.....	94
<b>Tableau XXIII.</b> Comparaison de l'efficacité du Xyzall au Zyrtec/Virlix.....	98
<b>Tableau XXIV.</b> Paramètres pharmacocinétiques comparant la lévofloxacin 10 mg à l'ofloxacin 20 mg.....	99
<b>Tableau XXV.</b> Principaux effets indésirables comparatifs entre le Xyzall® et le Zyrtec®.....	100
<b>Tableau XXVI.</b> Affinités de liaison Ki (nM) de l'escitalopram et du citalopram pour les transporteurs de la 5-HT, de la NA et de la DA, ainsi que ratios de sélectivité de NA/5-HT et de DA/5-HT. Études in vitro avec des préparations de membranes de cellules HEK-293 exprimant les transporteurs de monoamines humaines.....	104
<b>Tableau XXVII.</b> Variation des scores par rapport au niveau de base pour les échelles MADRS et HAM-D chez des groupes de patients traités soit par un placebo, soit par citalopram 40 mg par jour ou escitalopram 10 et 20 mg par jour, pendant huit semaines.....	108
<b>Tableau XXVIII.</b> Effets indésirables imputables au traitement.....	112
<b>Tableau XXIX.</b> Date d'Autorisation de Mise sur le Marché.....	123

# **INTRODUCTION**

Toute vie est chirale et tous les systèmes vivants sont des environnements chiraux.

La stéréochimie des médicaments a un impact majeur sur leur pharmacologie, leur pharmacocinétique et leur toxicité. On estime que 25 à 50% environ des médicaments possèdent une structure chirale.

Or de nombreux principes actifs thérapeutiques présentant un ou plusieurs centres de chiralité sont aujourd'hui encore utilisés sous forme de mélange racémique.

Cependant, les progrès obtenus dans la connaissance de la structure des nombreux sites d'action des médicaments et l'amélioration des méthodes de synthèse et d'analyse des médicaments stéréochimiquement purs, ont permis un intérêt grandissant pour le développement marketing des énantiomères purs des médicaments chiraux. [3,37]

Parmi les médicaments disponibles sous forme racémique, plusieurs ont ces dernières années, été commercialisés sous la forme d'un de leurs deux énantiomères. (cf annexe 1)

Il s'agit en France de :

- **L'ésoméprazole** (Inexium®) : énantiomère S de l'oméprazole (Mopral®),
- **La lévofloxacine** (Tavanic®) : énantiomère R de l'ofloxacine (Oflocet®),
- **La lévocétirizine** (Xyzall®) : énantiomère R de la cétirizine (Zyrtec®), et
- **L'escitalopram** (Séroplex®) : énantiomère S du citalopram (Séropram®).

L'utilisation d'un énantiomère à la place du mélange racémique n'est intéressante que lorsque « l'autre » énantiomère influence défavorablement le rapport bénéfice-risque du mélange racémique.

Ainsi, nous verrons dans un premier temps quelles techniques analytiques permettent de résoudre des racémiques et d'analyser la pureté énantiomérique. Puis, nous comparerons dans un second temps les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des quatre médicaments cités ci-dessus avec leur racémate, afin de voir s'il existe une amélioration du rapport bénéfice/risque. Enfin, nous analyserons dans un troisième temps, dans quel but les laboratoires pharmaceutiques ont saisi l'opportunité de développer et de commercialiser des médicaments énantiomères.

# **PREMIERE PARTIE**



# 1. La stéréochimie

## 1.1. Définitions

### 1.1.1. Les stéréoisomères

On appelle stéréoisomères des isomères ayant la même formule développée plane, mais qui diffèrent par la disposition spatiale de leurs atomes.

### 1.1.2. La chiralité

C'est la propriété d'une molécule d'être non superposable à son image prise dans un miroir (ex : deux mains).

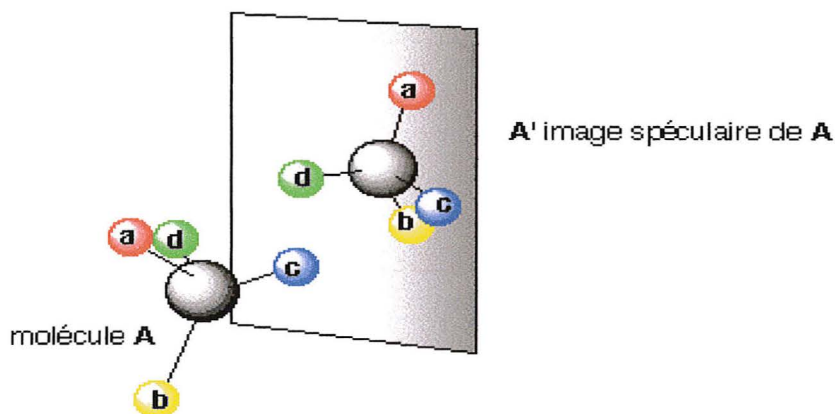


Figure n°1. La chiralité [47]

Un atome de carbone hybridé  $sp^3$ , qui est relié à quatre groupements différents, est appelé carbone asymétrique (ou stéréocentre), il ne présente donc pas de plan de symétrie.

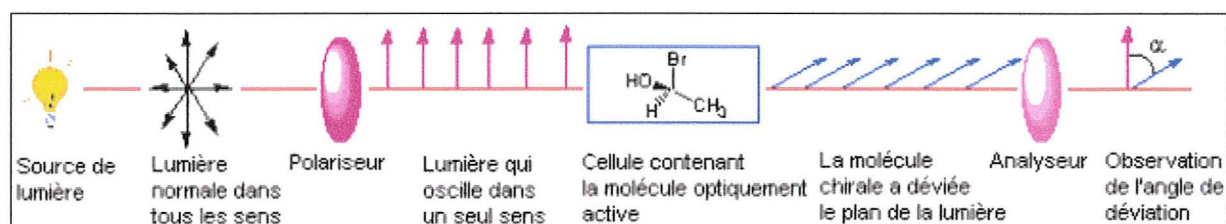
Les molécules possédant un **seul** stéréocentre sont toujours chirales. La chiralité d'une molécule peut également provenir, par exemple de la présence d'autres atomes chiraux tétravalents, d'un empêchement de rotation autour de liaisons simples ou d'une hélicité.

### 1.1.3. Enantiométrie et activité optique

Deux énantiomères sont des stéréoisomères dont les images ne sont pas superposables dans un miroir.

Il faut savoir que la plupart des propriétés physiques de deux énantiomères sont identiques : masse volumique, longueurs et énergies de liaison, propriétés spectrales (IR, UV, masse, RMN)... A l'exception de leur action sur la lumière polarisée.

En effet deux énantiomères purs font dévier le plan de la lumière polarisée d'une valeur égale mais en sens opposé : une molécule dite *lévogyre* fait tourner la lumière polarisée à gauche (sens inverse des aiguilles d'une montre), alors qu'une molécule *dextrogyre* fait tourner le plan de polarisation à droite (sens des aiguilles d'une montre). D'après la figure 2, la mesure de l'angle «  $\alpha$  » correspond à la rotation optique observée. Sa valeur dépend de la concentration du substrat présent dans la cellule, du solvant, de la longueur d'onde, de la température et de la longueur de la cuve.



**Figure n°2.** Activité optique d'un énantiomère

## 1.2. Calcul du pouvoir rotatoire spécifique d'un composé optiquement actif

On utilise la loi de BIOT :

$$\alpha = [\alpha]_{\lambda}^t \cdot l \cdot c$$

- $\alpha$  = rotation optique observée en degrés
- $t$  = température en °C
- $\lambda$  = longueur de la cuve en cm
- $l$  = longueur d'onde de la lumière incidente
- $c$  = concentration en g par ml de solution

Il faut toujours préciser le solvant dans lequel l'échantillon a été dissout.

Deux énantiomères ont des pouvoirs rotatoires identiques en valeur absolue, mais opposés.

Dans la pratique, les composés chiraux se rencontrent le plus souvent sous la forme du mélange en proportions égales de leurs deux énantiomères (excepté dans la nature où on trouve plus d'acides aminés de la série L que de la série D). Ce mélange est appelé « mélange racémique » ou, plus simplement « racémique ». Il n'est pas optiquement actif, car les pouvoirs rotatoires des deux énantiomères se compensent exactement.

Pour établir la configuration absolue d'un carbone asymétrique, il faut utiliser les règles de Cahn-Ingold-Prelog.

## 1.3. Configuration absolue :

Elle correspond à la disposition tridimensionnelle spécifique des substituants autour d'un élément chiral.

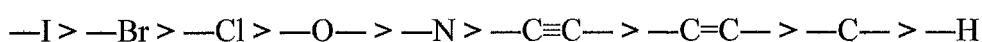
### 1.3.1. Règles de Cahn-Ingold-Prelog (CIP)

Indépendamment de l'activité optique, pour chaque carbone asymétrique, on attribue une lettre *R* ou *S* qui donne la configuration du carbone. *R* vient de *Rectus* qui signifie dans le sens des aiguilles d'une montre, *S* vient de *Sinister* qui signifie dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. [44]

Les règles de CIP disent qu'il faut :

- numéroter les quatre substituants d'un carbone par priorité décroissante : le substituant 1 est celui dont le numéro atomique est le plus important.
- Si deux substituants ont deux numéros atomiques identiques, alors on regarde les substituants liés à ces atomes et ainsi de suite.

Exemple de classement de quelques groupes (du plus prioritaire ou moins prioritaire) :



- placer ensuite le substituant 4 (de plus faible priorité) en arrière du plan,
- regarder dans quel sens on tourne pour aller du substituant 1 au substituant 3. Si le défilé est dans le sens des aiguilles d'une montre, la configuration est *R* ; dans le sens contraire, la configuration est *S*.

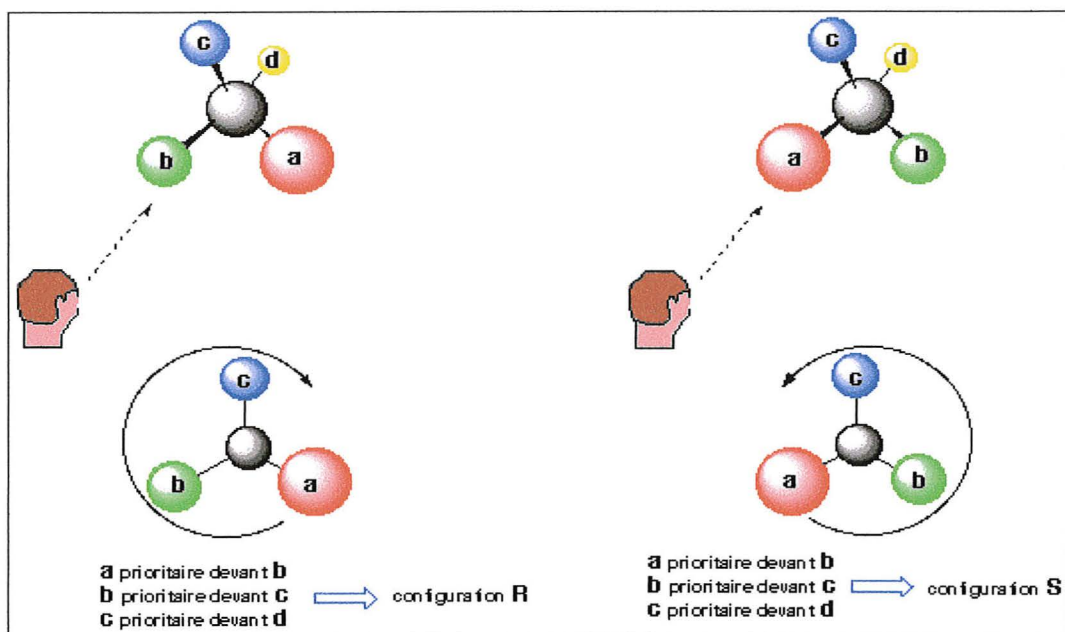


Figure n°3. Les règles de Cahn-Ingold-Prelog : configuration R et S [46]

### 1.3.2. La nomenclature D, L

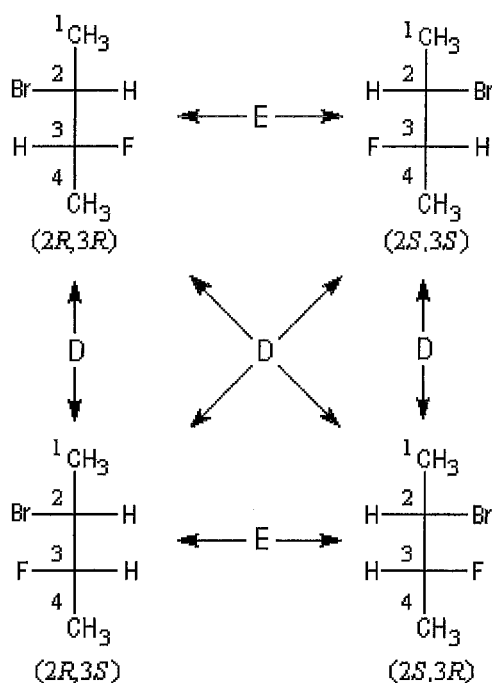
Au lieu d'indiquer la configuration absolue, *R* ou *S*, d'un composé comportant un carbone asymétrique, on indique parfois avec quelle forme, dextrogyre ou lévogyre, du glycéraldéhyde il peut être mis en corrélation. On fait alors précéder son nom de la lettre D ou L. Mais, de même que les symboles *R* et *S*, les symboles D et L n'ont pas de rapport avec le signe du pouvoir rotatoire de ce composé.

Pour les sucres et les acides aminés, on parle souvent des énantiomères D et L.

## 1.4. Molécules possédant plusieurs centres chiraux

### 1.4.1. Les diastéréoisomères

Lorsqu'une molécule possède deux carbones asymétriques (marqués C\*), chacun d'eux peut se trouver dans la configuration R ou dans la configuration S; de sorte que l'on peut trouver 4 stéréoisomères : R,R R,S S,R S,S. R,R et S,S constituent un couple d'*énantiomères* (E) également appelé le couple *like* ; et il en est de même pour les couples R,S et S,R. R,R et R,S ainsi que S,R et S,S sont des *diastéréoisomères* (D), également appelés des couples *unlike*. [44,48]



À l'opposé des énantiomères, les diastéréoisomères sont des molécules possédant des **propriétés physiques et chimiques différentes**.

Lorsque le nombre de stéréocentres augmente, le nombre de combinaisons possibles augmente aussi.

De manière générale, un composé comportant  $n$  stéréocentres peut avoir au maximum  $2^n$  stéréoisomères.

### 1.4.2. La forme méso

Dans un composé à deux carbones asymétriques, ceux-ci peuvent porter des substituants identiques, comme dans l'acide tartrique :



où tous deux portent un H, un OH et un groupe COOH. Dans ce cas, il existe toujours deux énantiomères *like* (R,R et S,S), mais les deux stéréoisomères R,S et S,R sont identiques, puisqu'il importe peu que le carbone 2 soit R et que le carbone 3 soit S, ou inversement.

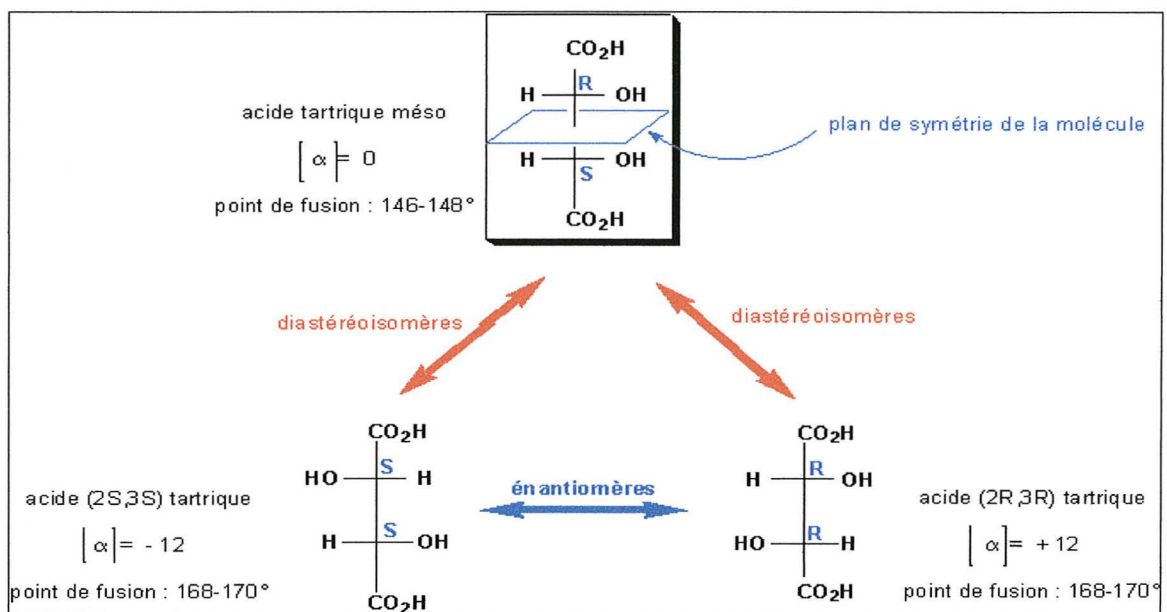


Figure n°4. Exemple de l'acide tartrique. [48]

Il n'existe donc plus que trois stéréoisomères : un couple d'énantiomères *like* et une seule forme *unlike*, appelée *forme méso*.

## 1.5. Molécules chirales dépourvues de centre chiral

### 1.5.1. Molécules possédant un axe chiral

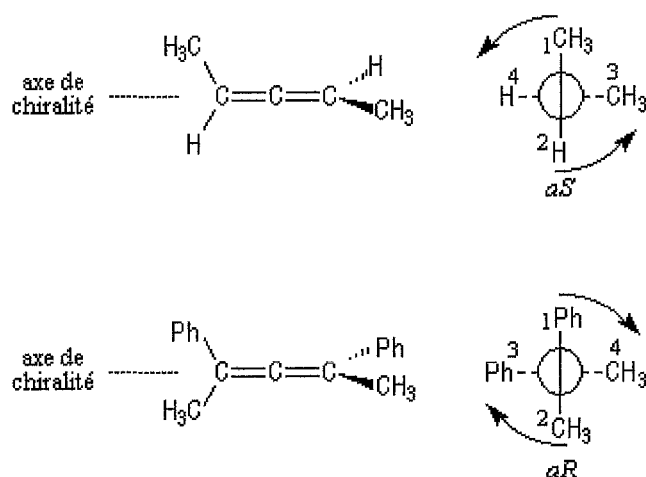
La chiralité peut-être due à un axe de chiralité. Dans ce cas il n'est plus nécessaire d'avoir quatre substituants différents aux sommets a, b, c, d. Il suffit que a diffère de b et que c diffère de d pour que l'ensemble soit chiral.

#### 1.5.1.1. Nomenclature de la chiralité axiale

La molécule est observée selon l'axe de chiralité. On adopte les règles suivantes :

- les substituants en avant ont priorité sur ceux qui sont situés en arrière quelles que soient leurs natures respectives ;
- sur un même atome de carbone, les substituants sont classés selon les règles de priorité habituelles (règles de CIP) ;
- selon le sens de rotation dans lequel défilent les substituants on note *aR* ou *aS*.

Le résultat est indépendant de la façon dont est placée la molécule.

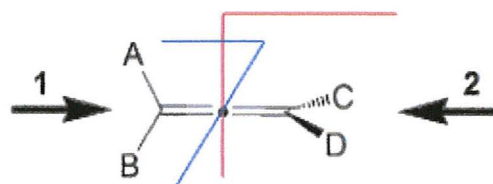


C'est le cas des allènes, des spiranes, des biphényles.



### 1.5.1.2. Cas des allènes

Les allènes sont des composés qui possèdent deux doubles liaisons l'une à côté de l'autre (C=C=C). [49]



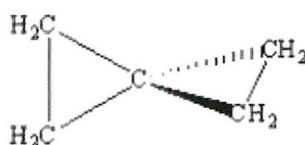
Si l'on regarde dans le sens 1 ou dans le sens 2, on observe :

Sens 1	Sens 2

On constate donc bien que les deux doubles liaisons sont dans des plans perpendiculaires. Il existe donc bien, comme pour les carbones asymétriques, des configurations absolues, établies par les règles de Cahn-Ingold-Prelog.

### 1.5.1.3. Cas des spiranes

Les spiranes comportent un atome de carbone tétraédrique  $sp^3$  qui relie deux cycles situés dans des plans perpendiculaires. Cette structure implique généralement la chiralité dès que les cycles sont substitués. Le spirane le plus simple est le spiro-2,2-pentane, pour lequel le carbone spiranique est  $sp^3$ .



On s'aperçoit qu'il présente une certaine analogie géométrique avec l'allène et est donc susceptible lorsqu'il est substitué de présenter une isomérisation optique. [49]

#### 1.5.1.4. Cas des biphényles : notion d'atropoisomérisation

Dans le cas des biphényles, on parle d'**atropoisomérisation** (*a* qui signifie *privé de*, et *tropos* qui signifie tourner), car ils n'ont pas la possibilité de tourner autour de l'axe de chiralité. La rotation n'est pas possible à cause de l'encombrement des groupes présents sur les phényles.

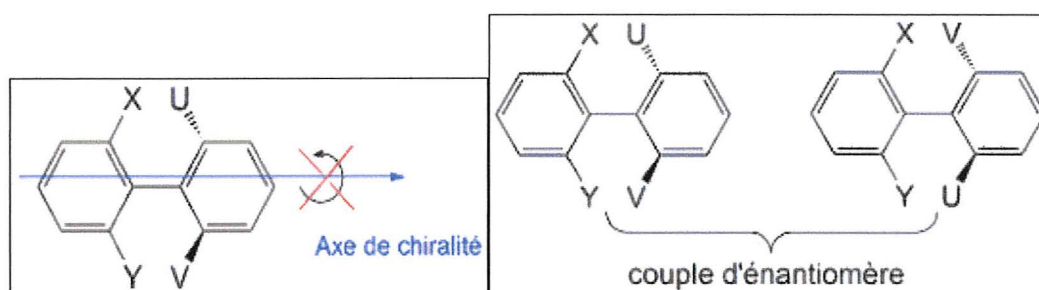


Figure n°5. Couple d'énantiomères d'un biphenyle.

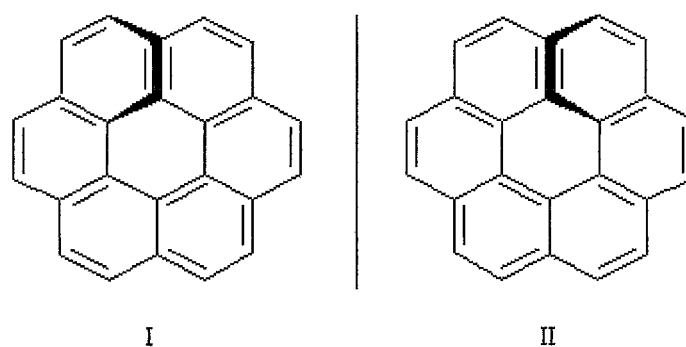
On passe d'un énantiomère à l'autre par rotation autour de la liaison entre les deux groupes phényles.

### 1.5.2. Molécules possédant un plan de chiralité

Le plan chiral est plus délicat à déterminer car il correspond au plan qui contient le plus grand nombre d'atomes. La chiralité est alors due au fait que un ou plusieurs atomes soient situés hors de ce plan : c'est le cas des molécules hélicoïdales.

En effet, les héliènes sont des molécules hélicoïdales constituées de noyaux benzéniques accolés par un côté. Les énantiomères correspondent aux deux sens d'enroulement de l'hélice :

- Une hélice de pas droit (II), c'est-à-dire qu'elle se déroule dans le sens des aiguilles d'une montre, est noté *P* (plus).
- une hélice de pas gauche (I) est notée *M* (moins). [49]



Ces énantiomères ont été effectivement séparés par les chimistes américains M. S. Newman et D. Lednicer en 1956. Ils se caractérisent par un pouvoir rotatoire spécifique exceptionnel :

$$[\alpha] = 3700 \text{ } ^\circ \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm} \cdot \text{cm}^3.$$

La chiralité liée à l'hélicité est un phénomène très général qu'on retrouve dans de nombreux polymères d'origine biologique comme les protéines et les acides nucléiques.

## 2. La résolution des racémiques

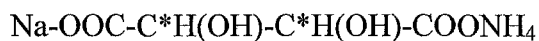
La séparation d'un mélange contenant des quantités égales d'une paire d'énantiomères (mélange racémique) est appelée résolution ou encore dédoublement racémique.

Il existe différentes méthodes pour séparer un mélange racémique.

### 2.1. La séparation mécanique ou triage manuel (intérêt historique)

Employée par PASTEUR en 1848, cette méthode consiste à dissoudre le racémique dans un solvant adéquat et à le recristalliser soigneusement. Il peut alors arriver que les deux énantiomères cristallisent sous deux formes différentes (symétriques par rapport à un plan), on les trie à la pince et au microscope.

C'est ainsi que PASTEUR sépara pour la première fois deux isomères optiques dans le cas du tartrate double de sodium et d'ammonium.



Il est possible, dans une solution saturée d'un racémique, d'amorcer la cristallisation sélective d'un énantiomère en ensemençant la solution par un germe cristallin optiquement actif. La cristallisation d'un énantiomère sera donc favorisée car elle sera plus rapide. La pureté de l'énantiomère recristallisé sera d'autant plus grande que la proportion précipitée sera faible.

## 2.2. La résolution par combinaison chimique avec une substance optiquement active

Cette méthode est due à Pasteur (1852) et se révèle encore utile, actuellement, dans certains cas.

Prenons par exemple le cas d'un acide racémique qui sera noté A (dl) sur lequel on fera réagir une base organique optiquement active B (d), appelé agent de dédoublement.



Les deux sels obtenus ne sont pas énantiomères, mais diastéréoisomères.

En effet, l'énantiomère de AB (dd) est AB (ll). Celui de AB (ld) est AB (dl). N'étant pas énantiomères, ils ont des propriétés différentes : l'un peut être, par exemple, plus soluble dans un solvant que l'autre et ils pourront être séparés par les méthodes d'analyse chimique ordinaire (cristallisation fractionnée, chromatographie...).

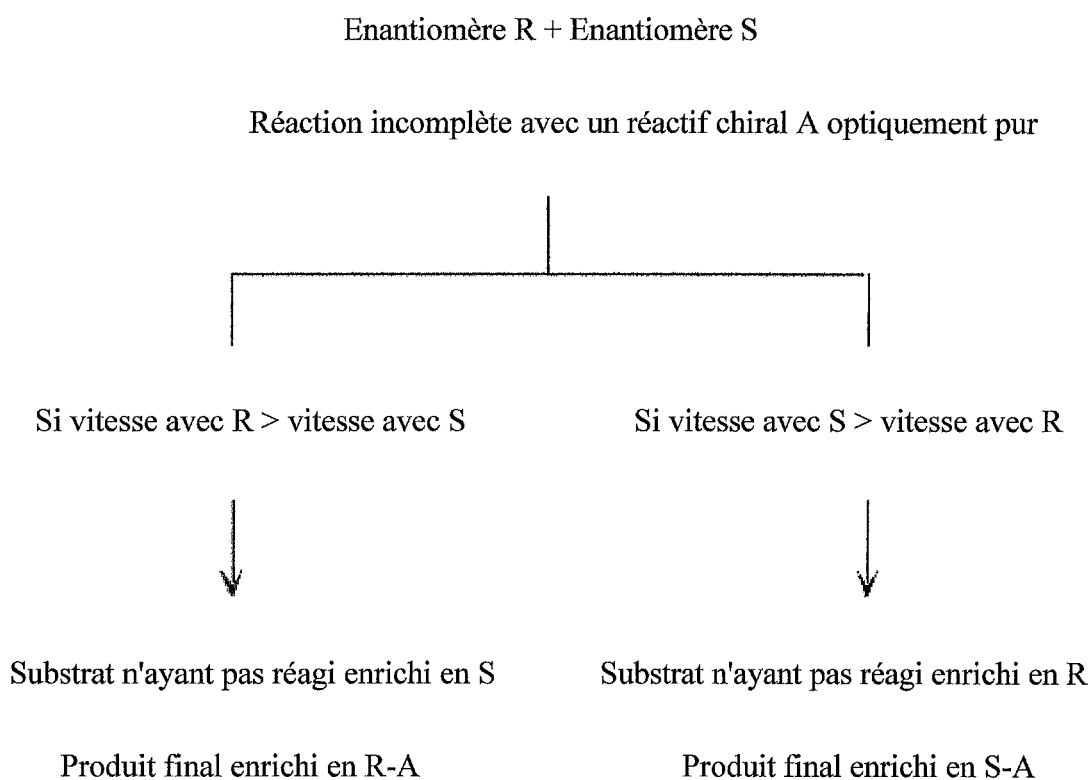
A partir des deux sels AB (dd) et AB (ld) on pourra alors régénérer les deux acides A (d) et A (l) et on aura ainsi effectué la résolution de l'acide racémique de départ.

Les agents de dédoublement sont souvent des produits naturels comme **la strychnine** par exemple.

## 2.3. La résolution cinétique

La différence de vitesse de réaction de chaque énantiomère avec un réactif chiral est également utilisée comme autre moyen de résolution. En effet, les énergies des états de transition de chaque diastéréoisomères sont différentes, car les deux états sont diastéréoisomères, d'où la différence de vitesse. Si la réaction est conduite avec une proportion de réactif inférieure aux conditions stœchiométriques, il s'en suit un enrichissement dans les produits et dans le mélange n'ayant pas réagi.

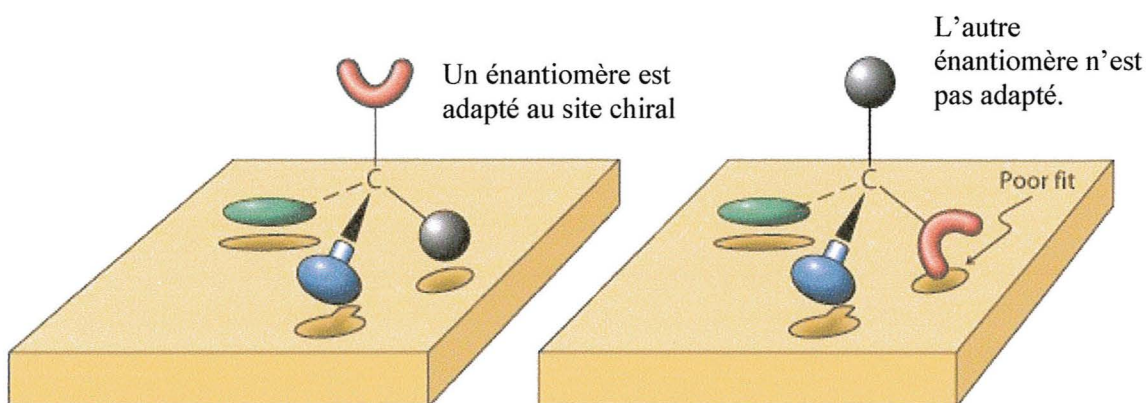
Le schéma suivant résume le principe de résolution cinétique. [49]



- Plus les vitesses sont différentes, meilleure sera la pureté énantiomérique de chacun des énantiomères.
- La pureté énantiomérique dépend du taux de conversion. Plus la conversion est importante, meilleure est la pureté énantiomérique de l'énantiomère n'ayant pas réagi.

## 2.4. Résolutions catalytiques et enzymatiques

On peut également utiliser des catalyseurs chiraux (les enzymes par exemple) pour résoudre un racémique. Les enzymes peuvent donner un grand nombre de réactions ; ce sont des catalyseurs très efficaces et hautement sélectifs. Dérivant des acides aminés L naturels, ce sont des composés optiquement purs et généralement un des énantiomères du substrat est nettement plus réactif que l'autre. La catalyse enzymatique est fondée sur une adaptation tridimensionnelle de la molécule sur un site actif. Le degré de sélectivité entre deux isomères est donc souvent élevé.



**Figure n°6.** Représentation schématique d'une interaction enzyme-substrat.

Les enzymes les plus connues, disponibles, sont celles qui :

- Catalysent l'hydrolyse des esters et des amines (estérases, lipases, peptidases...),
- Favorisent l'oxydation des alcools en cétones ou en aldéhydes (déshydrogénases).

## 2.5. Procédés de résolution par des techniques séparatives

Parmi les différentes méthodes chromatographiques existantes, la chromatographie liquide haute performance (CLHP) est sans aucun doute la plus utilisée dans le domaine de la séparation chirale.

Elle n'est cependant pas la seule : la chromatographie en phase gazeuse (CPG), la chromatographie sur couche mince (CCM) ou encore la chromatographie en phase supercritique (CPS) sont également employées, avec plus ou moins de succès, pour réaliser ce type de séparation. [28]

Par ailleurs, il existe de nouvelles techniques électrocinétiques, apparentées à la CLHP, qu'il ne faut pas négliger, comme :

- **l'électrophorèse capillaire de zone (ECZ)**, dont le principe est basé sur la différence de mobilité de particules chargées dans un champ électrique. L'addition de différents types de réactifs chiraux (ex : cyclodextrines, éthers-couronnes, sels biliaires, antibiotiques macrocycliques ou complexes d'acides aminés et de cuivre) dans le tampon, permet d'obtenir des séparations énantiomériques. [41]
- **la chromatographie micellaire électrocinétique (CMEC)** qui permet la séparation chirale de composés neutres en additionnant des réactifs chiraux dans le tampon (sels biliaires, association d'un tensioactif et d'une cyclodextrine). [41]
- **l'électrochromatographie capillaire (ECC)**

Actuellement, la CHLP chirale représente une technique de choix car elle allie à la fois rapidité, efficacité et sensibilité, permettant ainsi :

- la séparation en diastéréoisomères après dérivation (approche indirecte),
- la séparation directe de composés chiraux sur des phases stationnaires chirales (PSC) ou après addition de réactifs chiraux à la phase mobile (approche directe).



### 2.5.1. Séparation d'énantiomères sur des phases stationnaires et mobiles achirales

Cette technique consiste à transformer des énantiomères en diastéréoisomères grâce à un réactif optiquement pur, tels que le chloroformiate de (+)-1-éthyl-fluorényle (FLEC), le chlorure de la (S)-N-trifluoroacétyl proline, l'isocyanate de 1-phényléthyle, la R- ou la S-1-(1-naphtyl)éthylamine ou encore l'isocyanate de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- $\beta$ -D-glucopyranosyle (GITC).

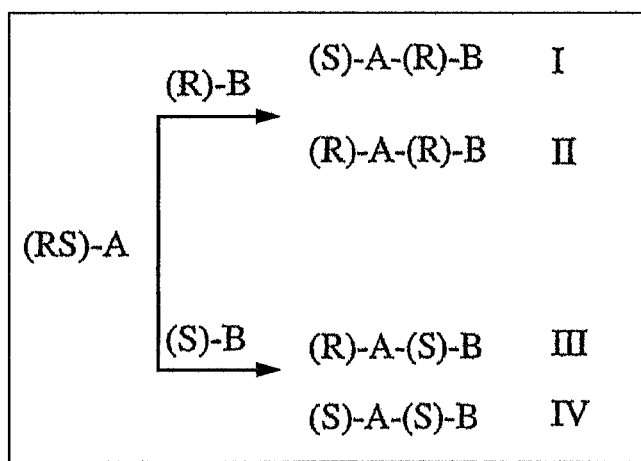


Figure n°7. Formation des diastéréoisomères après dérivation. [D'après 12]

Cette méthode est limitée aux molécules ayant des groupes réactionnels (amines, alcools, acides, etc.) et exige soit une grande pureté énantiomérique du réactif chiral, soit que le degré de pureté soit connu. En effet, si le réactif est énantiomériquement impur, les produits formés seront au nombre de quatre, faisant ainsi apparaître deux couples d'énantiomères (I-III et II-IV).

Or, sur une phase stationnaire achirale, seuls les diastéréoisomères peuvent être séparés. On obtiendra donc deux pics chromatographiques contenant respectivement les paires d'énantiomères formées lors de la réaction.

Il en résulte donc une erreur systématique sur la détermination des teneurs en (R)-A et (S)-A.

Toutefois, si le degré de pureté du réactif est connu, il est possible de déterminer cette erreur systématique et d'effectuer une correction des résultats.

Les méthodes indirectes de séparation chirale semblent donc peu attractives et assez restrictives pouvant être utilisées pour séparer des énantiomères d'acides aminés, de peptides...

### **2.5.2. Ajout d'un agent chiral à la phase mobile avec formation in situ de diastéréoisomères labiles**

Pour cela, on utilise une phase stationnaire achirale. Un sélecteur chiral (SC), est dissout dans la phase mobile (PM). Ainsi, sans sélecteur chiral, les deux énantiomères sont élués ensemble de la colonne. D'un autre côté, avec un sélecteur chiral, l'énantiomère qui a le plus d'affinité avec ce sélecteur chiral sort en premier, l'autre énantiomère étant plus fixé par la phase stationnaire sort donc en dernier. On obtient ainsi deux pics sur le chromatogramme.

Selon le type de composés chiraux à séparer, diverses méthodes peuvent être utilisées :

- A. La chromatographie d'échange de ligands (CEL) qui consiste à former un complexe diastéréoisomérique entre l'énantiomère, un ion métallique (Cu(II)) et le sélecteur chiral (généralement un  $\alpha$ -aminoacide).
  
- B. La formation de paires d'ions diastéréoisomériques avec des sélecteurs chiraux comme l'acide camphosulfonique, la quinine... Ces paires d'ions peuvent alors interagir différemment avec les phases stationnaires et mobiles.
  
- C. L'addition de cyclodextrines dans la phase mobile qui permet ainsi la formation de complexes d'inclusion avec les énantiomères.

### 2.5.3. Formation de diastéréoisomères labiles avec une phase stationnaire chirale et une phase mobile achirale

Les phases stationnaires chirales (PSC) sont les plus utilisées en chromatographie chirale et représentent 80% des séparations.

#### 2.5.3.1. Mécanisme de reconnaissance chirale sur phase stationnaire chirale

Le support chromatographique contient le sélecteur chiral permettant la formation de complexes diastéréoisomères. Les différences de stabilité existant entre les deux types de complexes se traduisent par des temps de rétention différents. L'énantiomère qui a le plus d'affinité pour la phase stationnaire sort donc en dernier.

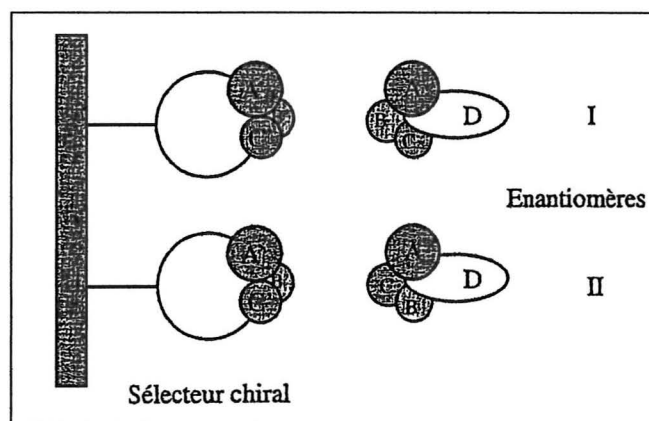
Pour que cette méthode fonctionne, il faut bien évidemment que la PSC soit capable de « reconnaître » les énantiomères à analyser. Le premier modèle de reconnaissance chirale a été proposé par Dalgliesh.

- [La règle de Dalgliesh](#)

Elle suppose, d'une part, l'existence d'interaction (liaisons hydrogène, interactions dipolaires, etc.) entre soluté et phase stationnaire et, d'autre part, un minimum de trois points d'interaction entre ces deux protagonistes. [13]

Si la PSC interagit avec trois groupements fonctionnels différents au voisinage du centre d'asymétrie du soluté, elle sera capable de différencier les deux énantiomères. Au contraire, si seulement deux éléments interagissent avec la PSC, la reconnaissance chirale n'aura pas lieu.

Dans la *figure 8*, on voit que l'énantiomère I interagit avec la PSC par l'intermédiaire des trois groupements A, B et C. Par contre, l'énantiomère II n'interagit qu'avec deux sites de la PSC. Dès lors, si les interactions prédominantes sont de type « attractif », l'énantiomère I sera retenu plus longtemps sur la colonne (cas le plus fréquent), tandis que si elles sont de type « répulsif », il sera élué plus rapidement.



**Figure n°8.** Modèle de reconnaissance chirale selon Dalglish. [D'après 12]

Malheureusement, toutes les PSC ne fonctionnent pas selon ce modèle d'une grande simplicité. En effet, quand la phase stationnaire est un polymère, il convient d'ajouter aux interactions attractives ou répulsives, un phénomène de reconnaissance mettant en jeu la géométrie globale du soluté (comparable aux processus de reconnaissance de type clef-serrure).

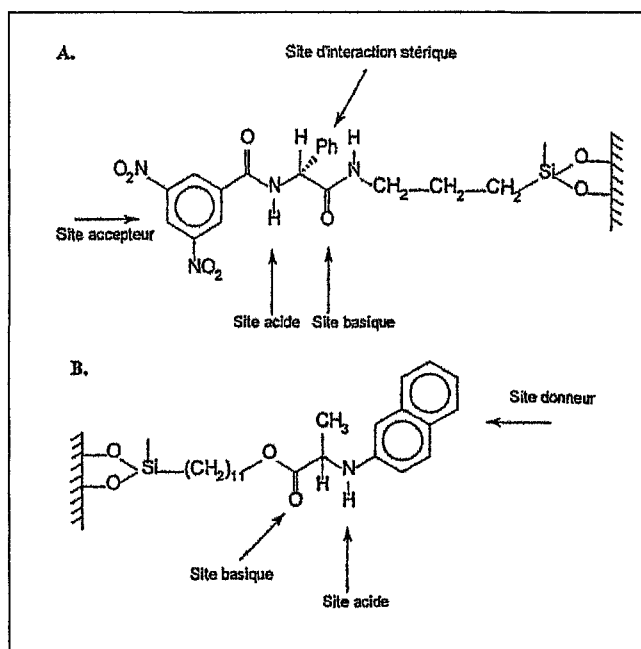
### 2.5.3.2. Les différentes phases stationnaires chirales

- **PSC de type Pirkle**

Le concept des trois points d'interaction énoncé par Dalglish a été à la base du développement des PSC de type Pirkle. [20]

- Sélecteur chiral : ce type de PSC est constitué d'un sélecteur chiral possédant un noyau aromatique : (R)-3,5-dinitrobenzoyl(phénylglycine) (*A figure 9*) qui a un caractère accepteur d'électrons ou (S)-N naphtyl-2 alanine (*B figure 9*), à caractère plutôt donneur d'électrons. Ce SC est lié de manière covalente ou ionique à un gel de silice souvent préalablement recouvert d'un greffon aminopropyle.

- Mécanisme de reconnaissance chirale : il est basé sur la formation de complexes diastéréoisomères labiles entre soluté et sélecteur chiral, mettant en jeu une interaction de type  $\pi$ - $\pi$  et des interactions par formation de liaisons hydrogène et/ou empilement de dipôles. Le groupement 3,5-dinitrobenzoylé est responsable des interactions  $\pi$ - $\pi$  et les groupements amides des interactions dipôle-dipôle et liaisons hydrogène.



**Figure n°9.** PSC de type Pirkle avec l'indication des sites d'interactions spécifiques. [D'après 12]

Un certain nombre de médicaments ont pu être séparés directement sur ce type de PSC mais on a très souvent recours à la dérivation de façon à introduire des groupements naphthyle (quand on utilise les PSC  $\pi$ -acides comme les dérivés 3,5-dinitrobenzoylé) ou 3,5-dinitrobenzoylé (pour les PSC possédant des groupements naphthyle) pour rendre possible les interactions  $\pi$ - $\pi$  entre PSC et soluté chirale.

- Phase mobile : des mélanges d'hexane et d'alcool sont souvent utilisés.

▪ **Les PSC pour chromatographie par échanges de ligands**

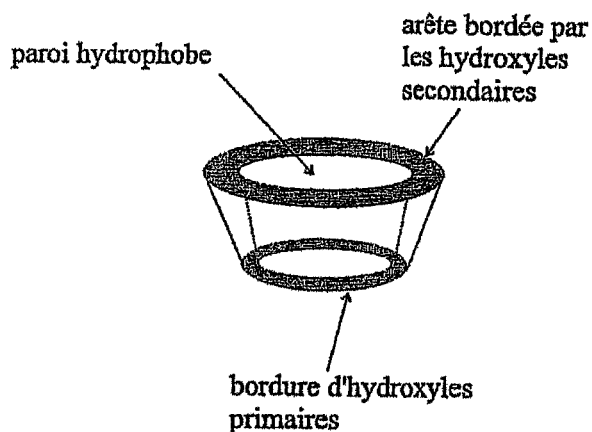
- Sélecteur chiral : Ce sont des acides aminés cycliques (ex : proline, hydroxyproline...) complexés par les cations Cu(II), Ni(II), Zn(II)...
- Mécanisme de reconnaissance chirale : Il y a formation de complexes diastéréoisomères ternaires.
- Phase mobile : elles sont aqueuses, tamponnées ou non, contenant l'ion nécessaire à la formation du complexe. La solution la plus utilisée est une solution de CuSO<sub>4</sub> à 0,25 mM.
- Applications : les séparations les plus courantes obtenues avec ces PSC sont des résolutions de mélanges racémiques d'acides aminés et de leurs dérivés, d'acides α-hydroxycarboxyliques et de composés possédant une fonction imide.

▪ **Les PSC à cavités**

Cette classe rassemble les différentes phases stationnaires qui font intervenir un phénomène d'inclusion de la molécule chirale dans les cavités présentes sur la PSC. Les principaux sélecteurs chiraux employés sont les cyclodextrines, les éthers-couronnes, les dérivés de cellulose et de l'amylose, et les polymères synthétiques. Ce sont les plus utilisées en CLHP et en électrophorèse capillaire.

➤ Les cyclodextrines

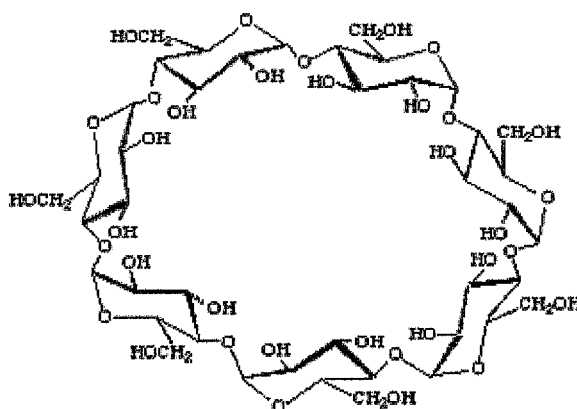
Ce sont des molécules de forme conique présentant une cavité hydrophobe tandis que la paroi externe est hydrophile, porteuse de nombreuses fonctions hydroxyles. Elles ont la particularité de permettre l'inclusion sélective d'une grande variété de composés. [10]



**Figure n°10.** Forme conique des cyclodextrines. [D'après 12]

Seulement 3 types de cyclodextrines, dont le diamètre de la cavité varie en fonction du nombre d'unités de glucose, ont été greffées sur silice et sont commercialement disponibles :

- $\alpha$ -CD : 6 unités de glucose
- $\beta$ -CD : 7 unités de glucose
- $\gamma$ -CD : 8 unités de glucose



**Figure n°11.** Structure de la  $\beta$ -cyclodextrine. [12]

On choisit donc la cyclodextrine en fonction de la taille de la molécule à analyser.

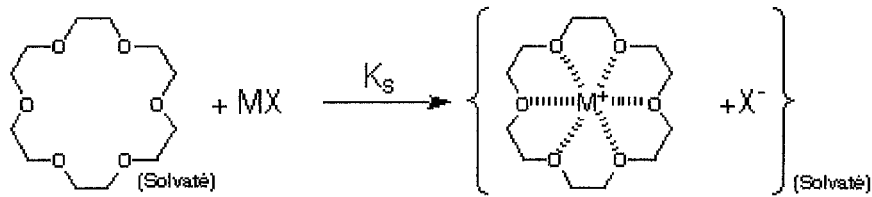
Il est possible de modifier les cyclodextrines en greffant divers groupements sur les fonctions hydroxyles secondaires (ex : acétyle, hydroxypropyle...). Ces groupements modifient les interactions qu'il peut y avoir au niveau du soluté.

- Mécanisme de reconnaissance chirale : la reconnaissance chirale fait intervenir à la fois la taille de la cavité et le motif hydrophobe. Il y a inclusion du soluté dans la cavité hydrophobe de la cyclodextrine, puis des interactions se forment entre les groupements polaires situés près du carbone asymétrique et les hydroxyles secondaires bordant l'entrée de la cavité.
  
- La phase mobile : elles sont généralement constituées de phases aqueuses tamponnées associées à un modificateur organique (acétonitrile, alcools, diméthylformamide ou DMSO). Il est également possible d'utiliser ces PSC en mode classique avec des phases organiques peu polaires ou avec des mélanges relativement polaires mais purement organiques contenant du méthanol, de l'acétonitrile, de l'acide acétique et de la triéthylamine.
  
- Applications : elles sont utilisées pour séparer des énantiomères ayant un noyau aromatique (ex : AINS type ibuprofène).



➤ Les éthers-couronnes

Ce sont des polyéthers macrocycliques, à l'intérieur desquels peuvent se loger des ions, en particulier alcalins, selon leurs rayons.

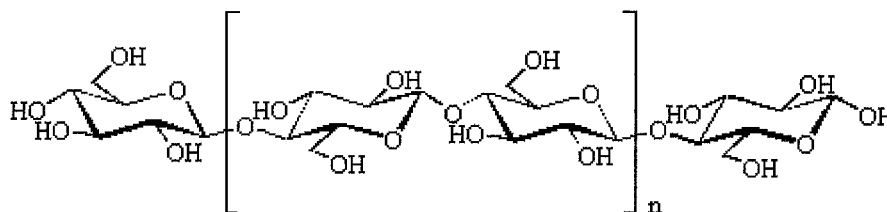


**Figure n°12.** Schéma d'un éther-couronne.

- Mécanisme de reconnaissance chirale : Il repose sur la capacité de l'éther-couronne d'inclure la molécule de façon stéréosélective. La formation de liaisons hydrogène entre la fonction aminée du composé chiral et les atomes d'oxygène de l'éther-couronne joue un rôle important dans le phénomène d'inclusion. Des interactions d'ordre stérique permettent la formation de complexes plus ou moins stables avec l'un ou l'autre des énantiomères, entraînant la séparation chromatographique.
- La phase mobile : pour que la fonction amine soit protonée, il faut choisir une phase mobile appropriée : ex : solutions aqueuses d'acide perchlorique ( $\text{HClO}_4$ ) de pH variant de 1,5 à 2.
- Applications : Ils sont utilisés pour séparer des énantiomères de composés ayant un groupement  $-\text{NH}_3^+$  susceptibles de former un complexe stable.

➤ Cellulose et dérivés

Ce sont de gros polymères naturels, constitués d'unités de D-(+)-glucose reliées par des ponts  $\beta$ -(1-4), tandis que l'amylose est composée d'unités de D-(+)-glucose reliées entre elles par des ponts  $\alpha$ -(1-4) (*figure 13*).



**Figure n°13.** Structure chimique de la cellulose. [12]

- Sélecteur chiral : afin d'obtenir une meilleure résolution, la cellulose et l'amylose ont été modifiées par dérivation au niveau des fonctions hydroxyles libres, formant ainsi des dérivés esters ou carbamates de cellulose ou d'amylose. Le sélecteur chiral est seulement adsorbé sur le support de la phase stationnaire (ex : gel de silice), il n'est pas greffé, il n'y a donc pas de liaison covalente.
- Mécanisme de reconnaissance chirale : le soluté et la PSC formeraient, grâce à des interactions de type  $\pi$ - $\pi$ , des liaisons hydrogènes et/ou des empilements de dipôles, un complexe diastéréoisomérique, situé dans la cavité plutôt qu'en surface. Avec ce sélecteur chiral, il se produit à la fois des phénomènes d'inclusion et d'interactions entre soluté et phase stationnaire.

- La phase mobile : elle est composée d'un solvant non polaire (hexane) modifié par un alcool (ex : éthanol) ou d'un mélange plus polaire (éthanol-eau).
  
- Applications : les celluloses et dérivés représentent le plus vaste domaine d'applications. De nombreux médicaments chiraux, à caractère acide, neutre ou basique, présentant un noyau aromatique et groupement polaire (carbonyle, hydroxyle, nitrile...) près du centre d'asymétrie, ont ainsi été résolus.

➤ Les polymères synthétiques

Ce type de sélecteur chiral est produit par polymérisation de monomères chiraux, aboutissant à la formation d'un réseau tridimensionnel permettant la création de cavités asymétriques. Les polymères ainsi formés sont alors imprégnés sur des silices préalablement greffées diphényle.

- Mécanisme de reconnaissance chiral : il correspondrait à l'inclusion des énantiomères dans la cavité asymétrique.
  
- Phase mobile : elle est généralement de type apolaire (mélange hexane-dioxane par exemple).
  
- Applications : ce type de sélecteur chiral convient à tout composé pouvant se lier par des liaisons hydrogène.

### ▪ Les PSC protéiques

Les protéines sont des polymères de poids moléculaire élevé composés de sous-unités chirales (les acides aminés de la série L).

- Sélecteur chiral : ce peut être une protéine ou un fragment de protéine (ex : albumine de sérum de bœuf ou humain, acide  $\alpha$ 1- glycoprotéine...).
  
- Mécanisme de reconnaissance chirale : il n'est pas encore élucidé. Des mécanismes complexes (effet hydrophobe, liaisons hydrogène, interactions stériques...) pourraient être impliqués. L'importance de ces mécanismes dépend principalement de la structure tertiaire de la protéine qui varie en fonction du pH de la phase mobile, de la nature et de la teneur en modificateurs organiques, chargés ou non.
  
- La phase mobile : il s'agit le plus souvent d'une solution aqueuse tamponnée, additionnée d'un modificateur organique (méthanol, éthanol).
  
- Applications : il existe un vaste domaine d'applications : acides aminés, AINS, warfarine,  $\beta$ -bloquants.

### ▪ Les PSC à base d'antibiotiques macrocycliques

Deux antibiotiques ont pu être fixés sur silice et sont utilisés comme sélecteurs chiraux :

- La **vancomycine** (Chirobiotic V) constituée de dix-huit centres chiraux entourant trois cavités (A, B, et C).
- La **teicoplanine** (Chirobiotic T) composée de vingt centres chiraux et de quatre cavités (A, B, C et D).

Ces PSC ont une bonne stabilité dans le temps et sont stables entre pH 2 et 7,5. [6,15]

- Mécanisme de reconnaissance : tout l'éventail des interactions permettant une reconnaissance chirale est possible (interactions électrostatiques, dipolaires, par liaisons hydrogène, par inclusion, par encombrement stérique...).
  
- Phase mobile : il existe trois possibilités de travail :
  - **Mode phase inversée** : utilisation d'un mélange éthanol/eau ou tampon acétonitrile/eau),
  - **Mode phase normale** : utilisation des mélanges hexane/éthanol, hexane/2-propanol.
  - **Mode phases organiques polaires** : mélanges contenant de l'acétonitrile, de l'acide acétique et de la triéthylamine.
  
- Applications : il existe un large domaine d'application comprenant toutes les molécules ayant une fonctionnalité du type :
  - Peptides
  - Amides, sulfamides
  - Esters
  - Acides carboxyliques
  - Composés aromatiques.

## 2.6. La résonance magnétique nucléaire (RMN)

Deux énantiomères ont des propriétés magnétiques identiques, par conséquent la RMN est incapable de discriminer leurs signaux lorsqu'ils sont dissous dans un solvant achiral. En revanche les propriétés RMN de deux diastéréoisomères sont différentes. Pour observer des énantiomères par RMN, il est donc nécessaire de les faire réagir ou interagir avec une entité chirale énantiomériquement pure, afin de former des diastéréoisomères, à l'origine de signaux RMN distincts.

Depuis une dizaine d'années, des efforts considérables ont été réalisés pour le développement de nouveaux outils RMN adaptés à l'analyse énantiomérique de molécules chirales ; et notamment la RMN dans les solvants orientés chiraux, c'est-à-dire dans des milieux organisés anisotropes chiraux tels que les cristaux liquides chiraux (CLC).

Les cristaux liquides sont des milieux anisotropes fluides dont les propriétés physico-chimiques sont particulièrement intéressantes en spectroscopie RMN. En effet d'un point de vue théorique, toute interaction RMN présente un caractère anisotrope, qui peut être relié, par exemple, à la géométrie des molécules étudiées. En milieu orienté, et contrairement aux solvants isotropes, un soluté est « coincé » par les molécules orientées du cristal-liquide et acquiert un certain ordre orientationnel. Par conséquent, dans un solvant cristal liquide chiral, les interactions énantiosélectives soluté-solvant conduisent généralement deux énantiomères à s'orienter différemment ; d'où la possibilité de différencier leurs spectres de RMN.

### 2.6.1. Les principales qualités d'un cristal liquide chiral

Il est nécessaire qu'il soit :

- capable de dissoudre une très large gamme de molécules organiques,
- suffisamment énantiosélectif pour discriminer des énantiomères quelle que soit leur nature chimique ou leur structure.

Les solvants qui peuvent répondre à ces critères sont des solutions organiques de poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamate (PBLG) ou de poly- $\epsilon$ -carbobenzyloxy-L-lysine (PCBLL), deux homopeptides de synthèse.

Un avantage indéniable associé à ces polymères chiraux réside dans leur capacité à former une phase cristal-liquide (sur une large plage de température) avec la plupart des solvants organiques usuels tels que le chloroforme, le dichlorométhane, le DMF... Dans ce type de solvants, le polypeptide adopte une structure en hélice  $\alpha$  qui n'est pas sans rappeler la structure rencontrée dans certains polymères (protéines, ADN, ...). [26]

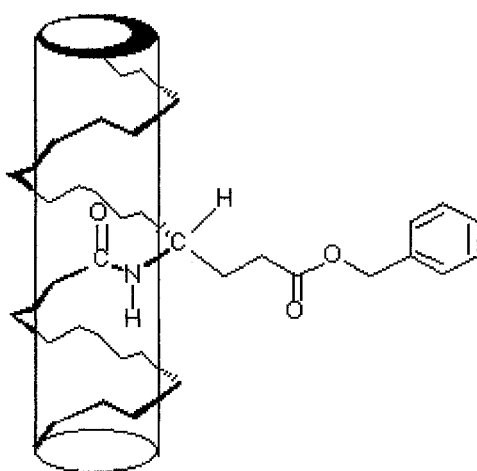
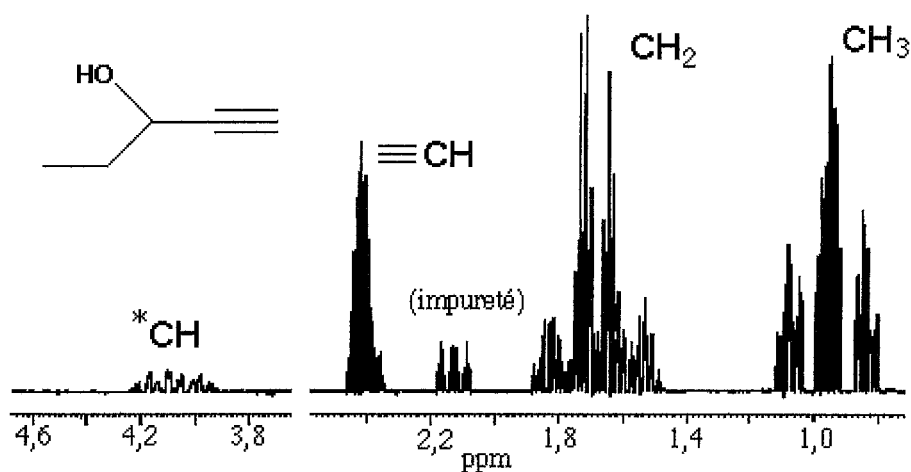


Figure n°14. Structure en hélice  $\alpha$  du PBLG [50]

Plongé dans un champ magnétique ( $B_0$ ), le PBLG s'aligne parallèlement à la direction de  $B_0$ .

La complexité des spectres protons (*cf figure15*), compte tenu de la multitude des couplages dipolaires  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  et du doublement des spectres (2 isomères) rend la RMN du proton dans la phase PBLG peu attrayante à l'exception de quelques composés chiraux simples.



**Figure n°15.** Spectre proton du pent-3-yn-2-ol dans le PBLG (T= 300K). [D'après 50]

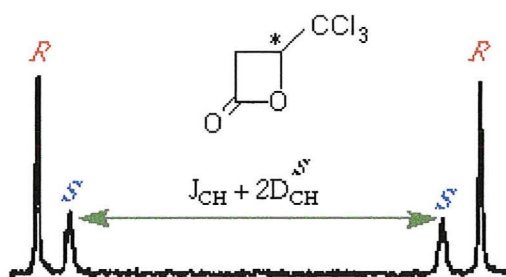
Par conséquent, d'autres techniques ont été développées, notamment celle qui consiste à observer le spectre deutérium de molécules chirales monodeutérées. Quoique très efficace, cette approche nécessite la deutération de la molécule. Deux alternatives ont été proposées pour contourner cette difficulté : la RMN du carbone-13 couplé ou découplé des protons, et la RMN du deutérium découplé des protons en abondance naturelle.



## 2.6.2. Analyse énantiomérique par RMN du carbone-13 couplé ou découplé des protons

En RMN du carbone-13 **couplé** des protons, deux énantiomères R et S peuvent être différenciés sur la base d'une différence de couplage dipolaire  $D_{CH}$ , associés à une direction C-H de la molécule.

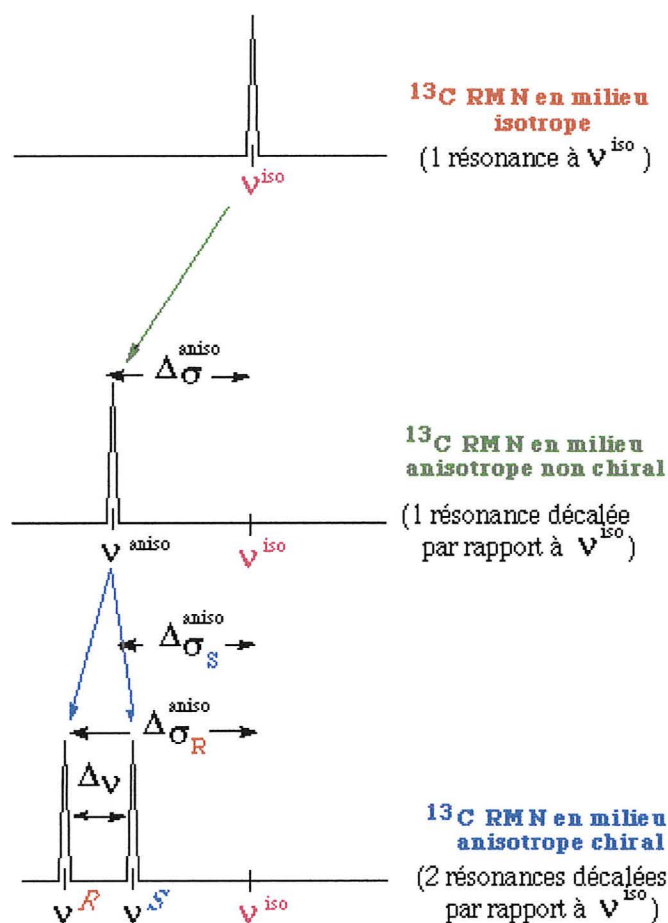
Ainsi, le spectre carbone-13 couplé des protons présenté sur la Figure 16 révèle que le couplage dipolaire direct  $C^*-H$  est l'élément discriminant pour différencier dans ce cas les deux énantiomères.



**Figure n°16 :** Spectre carbone-13 couplé du groupe méthine du  $\beta$ -(trichlorométhyl)- $\beta$ -propiolactone enrichi en énantiomère R ( $ee = 40\%$ ) dans la phase PBLG/ $CD_2Cl_2$ . [D'après 50]

En RMN carbone-13 **découplé** des protons ( $^{13}C-\{^1H\}$ ), deux énantiomères sont discriminables sur la base d'une différence d'anisotropie d'écran électronique.

Cette différence se traduit sur le spectre par une simple différence de déplacement chimique entre les signaux carbone-13 des deux énantiomères.



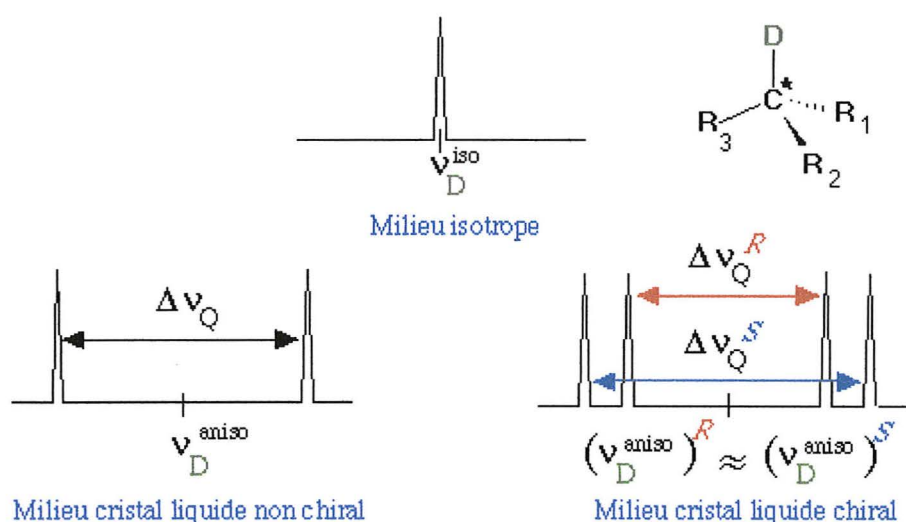
**Figure n°17.** Principe de discrimination des deux énantiomères en RMN  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  dans le PBLG. L'attribution de R et S est ici arbitraire. [D'après 50]

Les spectres  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  sont très simples à analyser et permettent de visualiser directement les carbones présentant une discrimination chirale. Grâce à cette technique, il est possible, à présent, de différencier sans ambiguïté les énantiomères de dérivés fluorés ou encore de composés portant des hétéroatomes chiraux (tels que les sulfoxydes).

### 2.6.3. Analyse énantiomérique par RMN du deutérium découplé des protons en abondance naturelle dans les cristaux liquides

Dans cette technique, la discrimination d'énantiomères repose sur une possible différence d'éclatement quadripolaire observable ( $\Delta\nu_Q$ ) pour tout noyau de spin  $I > \frac{1}{2}$  ; le deutérium apparaît, dans ce cas, comme le noyau idéal.[25]

Il a été démontré que si l'on introduisait un deutérium sur la molécule à étudier et si l'on réalisait la RMN du deutérium découplée large bande de tous les protons, l'interaction quadripolaire du deutérium qui est extrêmement sensible à l'orientation moléculaire permettait de visualiser les énantiomères sans aucune difficulté. Les deux énantiomères sont donc orientés différemment dans le CLC et l'on peut observer deux doublets quadripolaires distincts ( $\Delta\nu_Q^R \neq \Delta\nu_Q^S$ ), centrés approximativement sur le même déplacement chimique ( $\delta^R \approx \delta^S$ ) (Figure 18).



**Figure n°18.** Principe de discrimination de deux énantiomères monodeutérés par RMN  $^2\text{H}\{-^1\text{H}\}$  dans la phase PBLG. L'attribution des doublets quadripolaires  $R$  et  $S$  est ici arbitraire. [D'après 50]

Cette technique s'est rapidement révélée très efficace et capable de discriminer une très large gamme de molécules organiques chirales, comme, par exemple, les dérivés alléniques.

### 3. Analyse de la pureté optique des énantiomères

La mesure de la pureté énantiomérique (ou excès énantiomérique) est devenue une priorité analytique associée au développement incontournable de la synthèse asymétrique, car souvent, sur les deux énantiomères, un seul possède l'effet thérapeutique souhaité tandis que l'autre peut entraîner une baisse d'efficacité thérapeutique ou des effets secondaires. Pour s'en convaincre, il suffit de se rappeler la tragédie de la Thalidomide qui marqua l'histoire de la médecine à la fin des années 1950. En effet, ce médicament prescrit aux femmes enceintes pour traiter le stress et les nausées matinales s'est révélé être un agent tératogène responsable de nombreuses malformations congénitales. La raison en était simple : la présence simultanée des deux énantiomères comme principe actif dans le médicament, à savoir que l'énantiomère incriminé était le S-énantiomère.

#### 3.1. Définition de l'excès énantiomérique

Considérons une solution constituée d'un mélange d'énantiomères  $A_1$  et  $A_2$ . Faisons l'hypothèse que l'un des énantiomères, par exemple  $A_1$  est prépondérant. Désignons respectivement par  $C_1$  et  $C_2$  les concentrations des énantiomères  $A_1$  et  $A_2$ . On appelle rapport énantiomérique, la quantité :

$$er = \frac{C_1}{C_2} \times 100$$

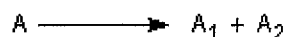
On préfère en général faire intervenir l'excès énantiomérique  $ee$  :

$$ee = \frac{C_1 - C_2}{C_1 + C_2} \times 100$$

- si l'énantiomère  $A_1$  est pur,  $ee = 100$  ;
- si le mélange est un mélange racémique de  $A_1$  et de  $A_2$ ,  $ee = 0$ .

La pureté énantiomérique peut être reliée à la pureté optique sans lui être équivalente dans tous les cas.

Ces notions s'appliquent en particulier à une réaction énantiosélective qui transforme un substrat A en deux produits énantiomères A<sub>1</sub> et A<sub>2</sub>.



### 3.2. Mesure du pouvoir rotatoire

La mesure du pouvoir rotatoire est sensible aux conditions de mesure, température, solvant et longueur d'onde. Par convention cette dernière est fixée à 589nm, raie D du sodium, et à 20°C. On note  $[\alpha]_{\text{observé}}$  la valeur obtenue. [45]

$$\text{PURETE OPTIQUE} = 100 \times \frac{[\alpha]_{\text{observé}}}{[\alpha]_{\text{pur}}}$$

Il s'agit d'une méthode peu fiable même si le pouvoir rotatoire du composé énantiomérique pur est connu avec précision.

### 3.3. Chromatographie et électrophorèse capillaire chirales

Grâce à ces deux techniques, il est possible de calculer l'excès énantiomérique. En effet, les deux énantiomères d'un racémique interagissent avec le sélecteur chiral et donnent ainsi des complexes diastéréoisomères qui ont des affinités différentes. On observe donc deux pics dont les aires sont proportionnelles à l'abondance de chacune des deux formes. La pureté optique représente l'excès énantiomérique (*e.e*), calculé à partir de la relation suivante, où  $S_R$  et  $S_S$  désignent les aires des pics des énantiomères [45] :

$$\text{PURETE ENANTIOMERIQUE (e.e\%)} = 100 \times \frac{S_R - S_S}{S_R + S_S}$$

### 3.4. Mesure de la pureté énantiomérique par intégration des surfaces des raies en RMN

En RMN, la mesure de la pureté énantiomérique (*ee*) est donc effectuée par intégration de la surface des raies. Dans un spectre RMN l'énergie absorbée par une espèce donnée de protons est proportionnelle au nombre de protons mis en jeu, ce qui signifie que l'intensité du signal, qui est mesurée par sa surface, est proportionnelle au nombre de protons intéressés. Grâce au spectrographe, l'intégration des aires des signaux peut être obtenue directement et se présente sous la forme d'une série de paliers. La hauteur de chaque palier est proportionnelle à l'aire intégrée du signal correspondant.

Dans l'exemple de l'alcool benzylique (*figure 19*), la hauteur du palier correspondant aux protons du cycle aromatique est de 35mm, celle du palier correspondant au groupe -CH<sub>2</sub>- est de 14mm, soit bien les 2/5 de 35mm. Pour le proton de la fonction -OH, la hauteur du palier est de 7mm, soit les 1/5 de 35mm.

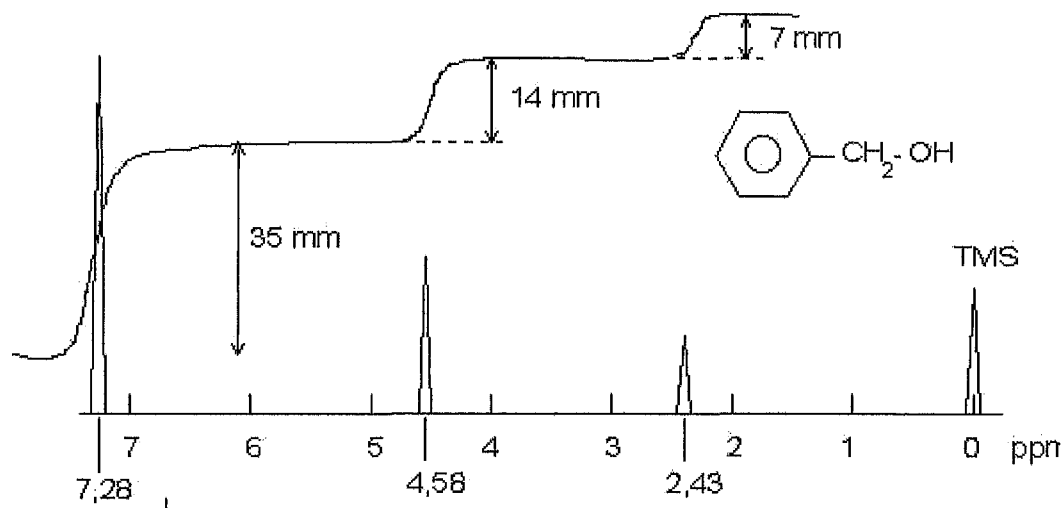


Figure n°19. Spectre de l'alcool benzylique

Il est important de noter que l'intégration ne fournit pas le nombre de protons en valeur absolue.

Ainsi, de nombreuses techniques sont utilisées pour identifier, séparer et analyser la pureté optique des énantiomères. Parmi elles, la chromatographie liquide haute performance reste probablement la technique analytique la plus utilisée en raison de son haut pouvoir de résolution, de sa fiabilité, de sa rapidité et de son automatisation.

De nombreux médicaments sont disponibles sous forme racémique et plusieurs d'entre eux ont été résolus analytiquement pour n'être commercialisés, ces dernières années, que sous la forme d'un seul énantiomère. Il s'agit, en ce qui concerne la France, de l'ésoméprazole, la lévofloxacine, la lévocétirizine et l'escitalopram.

Or, depuis 1990, les médicaments sont d'emblée produits sous la forme d'un seul énantiomère par synthèse asymétrique (obtention de E1 ou E2) ; une analyse de pureté énantiomérique est ensuite réalisée pour obtenir un produit le plus pur possible.

# DEUXIEME PARTIE



Les deux énantiomères d'un médicament chiral peuvent avoir des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différentes, et ainsi se comporter comme deux substances de nature différente.

## **1. Pharmacologie générale**

### **1.1. Définition de la pharmacodynamie**

La pharmacodynamie décrit ce que le médicament fait dans l'organisme ; c'est l'étude détaillée de la façon dont les médicaments agissent.

### **1.2. Définition de la pharmacocinétique**

On peut considérer la pharmacocinétique comme l'étude du devenir du médicament dans l'organisme ou encore comme l'étude de l'influence de l'organisme sur le médicament. L'organisme peut réagir vis-à-vis de la molécule qui lui a été administrée en limitant son absorption, en l'inactivant et en l'éliminant par voie rénale, digestive ou pulmonaire.

Le but de la pharmacocinétique est de fournir les connaissances nécessaires à l'adaptation de la posologie d'un médicament entraînant l'effet optimum, c'est-à-dire la meilleure efficacité avec le minimum d'effets indésirables.

On admet en effet qu'aux concentrations trop faibles, le médicament est inefficace et aux concentrations trop élevées, les effets indésirables deviennent trop importants par rapport à l'efficacité.

En pharmacologie clinique, le seul paramètre directement accessible est la concentration plasmatique du médicament. Toute la pharmacocinétique repose sur l'étude des variations de cette concentration qui, dans un intervalle de temps considéré, ne peut qu'augmenter, diminuer ou rester inchangée. Les différences pharmacocinétiques entre des médicaments proviennent essentiellement de la facilité avec laquelle ils traversent les membranes biologiques et de la vitesse de leurs biotransformations.

Les principaux paramètres étudiés en pharmacocinétique sont :

- Le temps de demi-vie plasmatique ( $T_{1/2}$ ),
- L'aire sous la courbe (ASC ou AUC),
- La biodisponibilité,
- Le volume apparent de distribution ( $V_d$ ),
- La clairance.

### 1.3. Différence entre eutomère et distomère

Il existe une relation entre chiralité et activité. En effet, Lehmann *et coll* ont développé l'*analyse eudismique*, introduisant les définitions d'eutomère et de distomère.

On appelle, donc, **eutomère** l'énantiomère le plus actif, et **distomère** le moins actif. [35]

Pour une paire donnée d'énantiomères, le rapport de leurs activités (puissance, affinité, efficacité, etc) est appelé le *rapport eudismique* et son logarithme l'*index eudismique*.

La notion de rapport eudismique n'est valable que lorsque les deux énantiomères ont qualitativement le même effet, les différences quantitatives étant fortes, modérées ou nulles selon le cas.

## 2. Intérêt pharmacologique de séparer les deux énantiomères

Les deux énantiomères (R et S) d'un médicament chiral peuvent se comporter de différentes manières, en ayant des effets pharmacologiques additifs, ou soustractifs, voire multiplicatifs. Différents cas sont alors concevables :

- **Cas 1 :  $R + S = 0$** 
  - Les deux énantiomères ont des effets opposés qui s'annulent. Ce phénomène est connu pour certains agents agissant sur des canaux ioniques.
  - Il y a une interaction pharmacocinétique entre les deux énantiomères telle que l'effet du racémate en est diminué. Cette situation peut se rencontrer lorsque la métabolisation de l'énantiomère actif est accélérée par l'autre.
  
- **Cas 2 :  $R + S = 1$** 
  - Un énantiomère est totalement dépourvu d'activité.
  - Les deux énantiomères ont des activités identiques.
  - Il y a racémisation rapide dans l'organisme, comparé à la durée de résidence du médicament dans le corps, ce qui implique une pertinence pharmacologique ; cette situation est peu connue.
  
- **Cas 3 :  $R + S = 2$** 
  - Les deux énantiomères ont des activités différentes.
  
- **Cas 4 :  $R + S = 3$** 
  - Il y a une interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique entre les deux énantiomères telle que l'effet du racémate en est potentialisé. En effet, pour une même enzyme les deux énantiomères peuvent être substrats tout en étant mutuellement des inhibiteurs compétitifs, ou un énantiomère peut être substrat et l'autre inhibiteur.

Par conséquent, administrer un seul énantiomère pourrait avoir un intérêt dans certaines circonstances et notamment :

- Si l'énantiomère dépourvu d'effets bénéfiques participe aux effets indésirables dose-dépendants ;
- Si les deux énantiomères ont des effets bénéfiques différents, avec tous deux des effets indésirables ;
- Si l'un des énantiomères est seul porteur d'un risque d'effet indésirable particulier ;
- Si on peut diminuer la taille des gélules (ou des comprimés) en utilisant seulement l'énantiomère actif.

Ainsi, la décision de développer et de commercialiser l'eutomère ou le racémate d'un médicament chiral doit reposer sur l'étude approfondie des propriétés physico-chimiques des deux énantiomères et du racémate, sur leur comportement pharmacocinétique et sur leurs caractéristiques pharmacodynamiques.

## **3. Etude comparative oméprazole/ésoméprazole**

### **3.1. Comparaison pharmacodynamique**

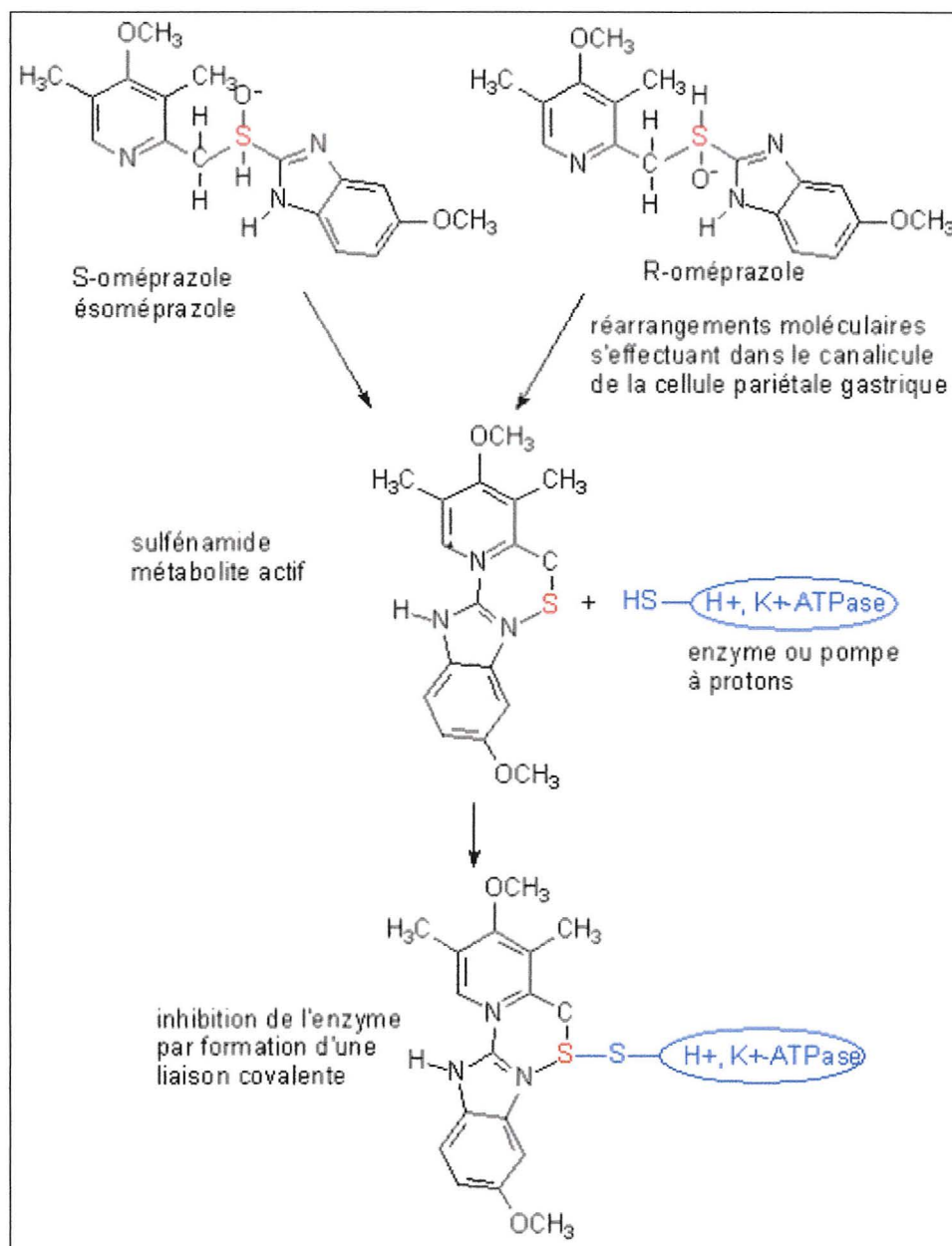
L'ésoméprazole (Inexium®), est l'isomère S de l'oméprazole (Mopral®) et diminue la sécrétion gastrique acide par un mécanisme d'action spécifiquement ciblé. C'est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons, ou  $H^+/K^+$ -ATPase.

La structure de la pompe à protons ressemble à celle de la pompe à sodium avec une sous-unité  $\alpha$  comportant 10 hélices transmembranaires et une sous-unité  $\beta$ . On la retrouve essentiellement sur la face luminale des cellules pariétales des microvillosités de l'estomac. Cette pompe permet l'échange de protons  $H^+$  qui entrent dans la lumière de l'estomac, en échange d'ions  $K^+$  qui sortent de la cellule.

#### **3.1.1. Site et mécanisme d'action**

Les IPP sont des bases faibles ( $PK_a \approx 4$  pour l'oméprazole) qui s'accumulent sélectivement dans les espaces de  $pH < 4$  localisés essentiellement dans les canalicules des cellules pariétales.

L'isomérisation de l'oméprazole ne provient pas de l'existence dans sa molécule d'un atome de carbone asymétrique mais de celle d'un atome de soufre.



**Figure n°20.** Mécanisme d'action du racémate oméprazole. [2,52]

L'oméprazole seul n'est pas le produit actif, c'est une prodrogue qui se distribue dans l'organisme et est excrétée dans la lumière du canalicule de la cellule pariétale gastrique où en raison du pH acide, il est ionisé par protonation, entraînant par la suite un ensemble de réarrangements moléculaires pour aboutir à la formation de sulfénamide : produit actif non chiral. Les deux métabolites R et S donnent le sulfénamide.

### 3.1.2. Activité anti-sécrétoire



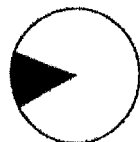


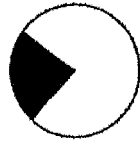



- Etude du pH

L'ésoméprazole 40 et 20 mg maintiennent respectivement un pH intragastrique supérieur à 4 pendant 16,8 heures et 12,7 heures, contre 10,5 heures pour l'oméprazole 20 mg.

	<b>Esoméprazole 40 mg</b>	<b>Esoméprazole 20 mg</b>	<b>Oméprazole 20 mg</b>
<b>Durée moyenne (en heure) du maintien d'un pH intra- gastrique &gt;4 (IC 95%)</b>	16,8 (15,0-18,4)	12,7 (11,0-14,4)	10,5 (8,8-12,2)

**Tableau I.** Effet au bout de cinq jours de l'ésoméprazole 40 et 20 mg et de l'oméprazole 20 mg sur l'acidité gastrique chez 36 patients souffrant d'un reflux gastro-oesophagien. [27]

De plus, d'après le tableau II, nous constatons qu'un pH intragastrique supérieur à 4 a été maintenu plus de 12 heures dans 92%, 54% et 45% des patients ayant respectivement pris 40 mg d'ésoméprazole, 20 mg d'ésoméprazole et 20 mg d'oméprazole.

	Pourcentage de patients ayant un pH gastrique > 4		
	pendant 8h	pendant 12h	pendant 16h
Omeprazole 20 mg	67% 	45% 	14% 
Esomeprazole 20 mg	76% 	54% 	24% 
Esomeprazole 40 mg	97% 	92% 	56% 

**Tableau II.** Pourcentage de patients ayant maintenu un pH gastrique supérieur à 4 pendant au moins 8, 12 et 16 heures après 5 jours de traitement avec ésomeprazole (40 et 20 mg, 1 prise par jour) et oméprazole (20 mg, 1 prise par jour). [Adapté de 27]

Nous pouvons donc dire que l'ésomeprazole 20 mg maintient un pH intragastrique supérieur à 4 plus longtemps que l'oméprazole 20 mg.



▪ **Etude de l'effet inhibiteur de l'ésoméprazole et de l'oméprazole sur la sécrétion acide gastrique**

L'effet inhibiteur de l'ésoméprazole sur la sécrétion acide gastrique après stimulation par la pentagastrine (peptide ayant une action similaire à la gastrine naturelle et stimulant la sécrétion acide) est dose dépendant, et plus prononcé le jour 5 que le jour 1.

	<b>Jour étudié</b>	<b>DAM (mmol/h)</b>
<b>Niveau de base</b>		34,5 (30,2-38,8)
<b>Esoméprazole 5 mg</b>	1	29,2 (24,4-34,1)
	5	24,5 (18,4-30,5)
<b>Esoméprazole 10 mg</b>	1	24,1 (18,4-29,9)
	5	12,0 (7,6-16,4)
<b>Esoméprazole 20 mg</b>	1	18,8 (12,1-25,5)
	5	3,7 (1,1-6,2)
<b>Oméprazole 20 mg</b>	1	21,9 (15,8-28,0)
	5	7,1 (2,3-11,8)

**Tableau III.** Moyenne (intervalle de confiance à 95%) des débits acides maximaux (DAM) en mmol/h au cours d'une stimulation par la pentagastrine du jour 1 au jour 5 chez 12 hommes sains avec des dosages différents de l'ésoméprazole (solution) et de l'oméprazole (en capsule). [4]

Le débit acide maximal (DAM) moyen avant traitement chez un sujet sain est de 34 mmol/h.

Pour l'**ésoméprazole**, au jour 1, l'inhibition moyenne du DAM est respectivement de 15%, 29% et 46% pour 5, 10 et 20 mg d'ésoméprazole ; les valeurs correspondant au jour 5 sont respectivement 28%, 62% et 90%.

Pour l'**oméprazole 20 mg**, l'inhibition moyenne du DAM sur la période des cinq jours s'élève de 35% à 79%.

<b>Esoméprazole 5 mg</b>		<b>Esoméprazole 10 mg</b>	<b>Esoméprazole 20 mg</b>	<b>Oméprazole 20 mg</b>
14,6 % (1,8-27,4)	<b>Jour 1</b>	29,2 % (16,4-42,0)	45,7 % (32,9-58,5)	35,4 % (22,6-48,2)
27,8 % (16,2-39,4)	<b>Jour 5</b>	62,1 % (50,5-73,7)	89,8 % (78,2-101,4)	78,7 % (67,1-90,3)
13,2 % (2,1-24,3)	<b>Jour 5 – jour 1</b>	32,9 % (21,7-44,0)	44,1 % (33,0-55,2)	43,3 % (32,2-54,4)

**Tableau IV.** Pourcentage moyen d'inhibition (intervalle de confiance de 95%) de la sécrétion gastrique acide après stimulation par la pentagastrine au cours de l'administration de l'ésoméprazole aux doses 5, 10 ou 20 mg, ou de l'oméprazole 20 mg chez 12 hommes sains. [4]

Nous constatons donc qu'à la dose de 20 mg, l'ésoméprazole a une DAM supérieur à celui de l'oméprazole que ce soit au premier ou au cinquième jour.

### **3.1.3. Effets thérapeutiques de l'action anti-sécrétoire**

Les principales indications de l'oméprazole 20 mg sont :

- En association à une bithérapie antibiotique, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale.
- Ulcère duodéal évolutif.
- Ulcère gastrique évolutif.
- OEsophagite érosive ou ulcérateur symptomatique par reflux gastro-oesophagien (RGO).
- Syndrome de Zollinger-Ellison.

Des études comparatives entre l'oméprazole et l'ésoméprazole ont été réalisées dans l'éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale et dans le traitement du RGO.

▪ **Eradication de *H.pylori***

Des études ont été menées, chez des patients souffrant d'un ulcère duodéal avec infection par *H.pylori*, dont le but était de prouver qu'un traitement d'une semaine par trithérapie suffirait à guérir l'ulcère duodéal et à éradiquer *H.pylori* sans qu'une poursuite du traitement par IPP ne soit nécessaire. [38,39]

L'intensité de la douleur épigastrique et des brûlures ont été classées en quatre points :

<b>SYMPTÔMES</b>	<b>INTENSITE</b>
<b>AUCUN</b>	/
<b>LEGERS</b>	Patient conscient des symptômes et les tolère facilement.
<b>MODERES</b>	Inconfort suffisant pour causer des interférences avec une activité normale.
<b>SEVERES</b>	Invalidants, incapacité pour le patient de garder une activité normale.

**Tableau V.** Classement en quatre points de l'intensité de la douleur épigastrique.

Le traitement est basé sur une trithérapie associant :

- Esoméprazole 20 mg / amoxicilline 1 g / clarithromycine 500 mg : **EAC**, ou
- Oméprazole 20 mg / amoxicilline 1 g / clarithromycine 500 mg : **OAC**

Population (groupes traités)	Statut de l'infection par <i>H.pylori</i> :			Taux d'éradication (IC 95%)*
	Négatif	Positif	Inconnu	
ITT = patients avec statut inconnu sont comptés comme échecs au traitement.				
EAC (n = 204)	183	19	2	90 % (85-94 %)
OAC (n = 196)	172	18	6	88 % (82-92 %)
PP = patients avec statut inconnu après traitement ne sont pas comptés.				
EAC (n = 192)	174	18	0	91 % (86-94 %)
OAC (n = 185)	169	16	0	91 % (86-95 %)

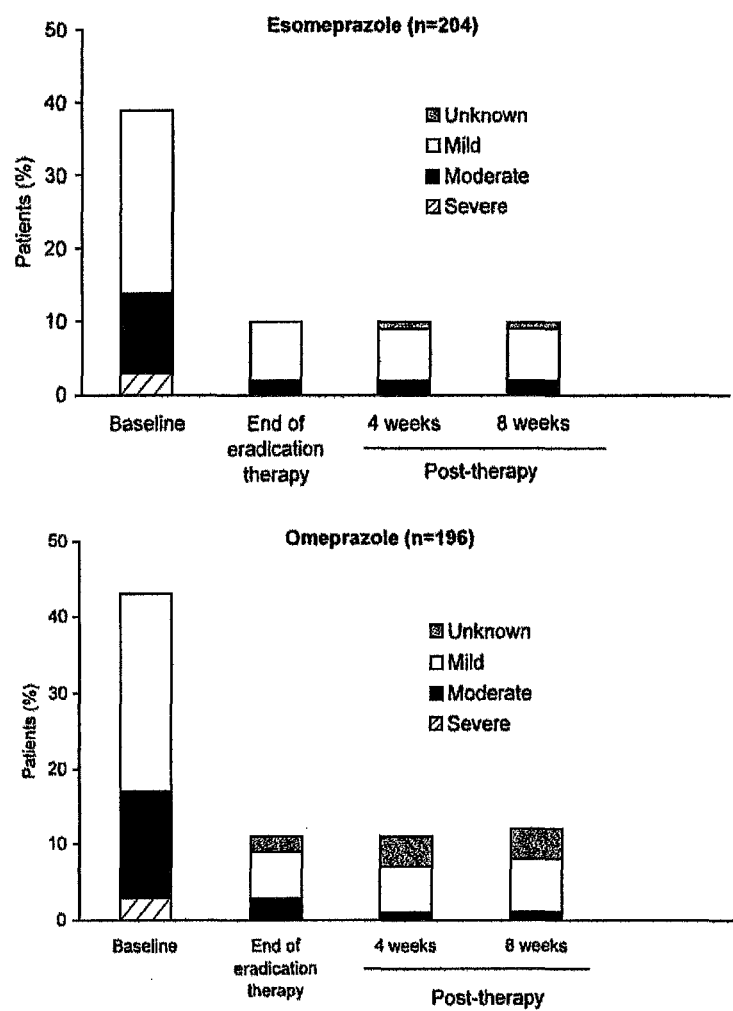
(\* IC = intervalle de confiance, ITT (intention- to- treat et PP (per protocol) sont deux méthodes d'analyse statistique.)

**Tableau VI.** Effet de l'ésoméprazole, comparé à l'oméprazole, dans l'éradication de *H.pylori* chez des patients souffrant d'un ulcère duodéal traité par trithérapie pendant une semaine. [39]

Statistiquement, nous remarquons que le traitement par EAC montre une efficacité comparable au traitement par OAC, avec un taux d'éradication de *H.pylori* proche de 90 % (pour les deux), conduisant ainsi à la guérison des patients ayant un ulcère duodéal.

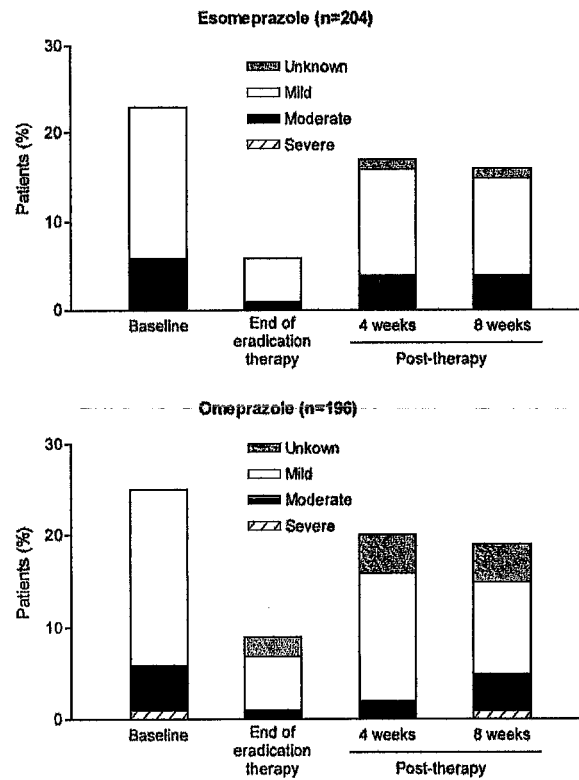
Les résultats d'une étude, où le traitement par trithérapie d'une durée d'une semaine sans poursuite par une monothérapie pendant trois semaines, comparant l'ésoméprazole et l'oméprazole, nous montrent :

- une diminution comparable de la fréquence et de la sévérité des douleurs épigastriques pour les deux groupes de traitement (EAC ou OAC). Dans les semaines suivantes, aucune diminution de ces symptômes n'est observée que ce soit pour le traitement par ésoméprazole ou par oméprazole. (*figure n°21*).



**Figure n°21.** Fréquence et sévérité des douleurs épigastriques après une semaine de traitement par trithérapie (EAC ou OAC) pour éradiquer H.pylori. [39]

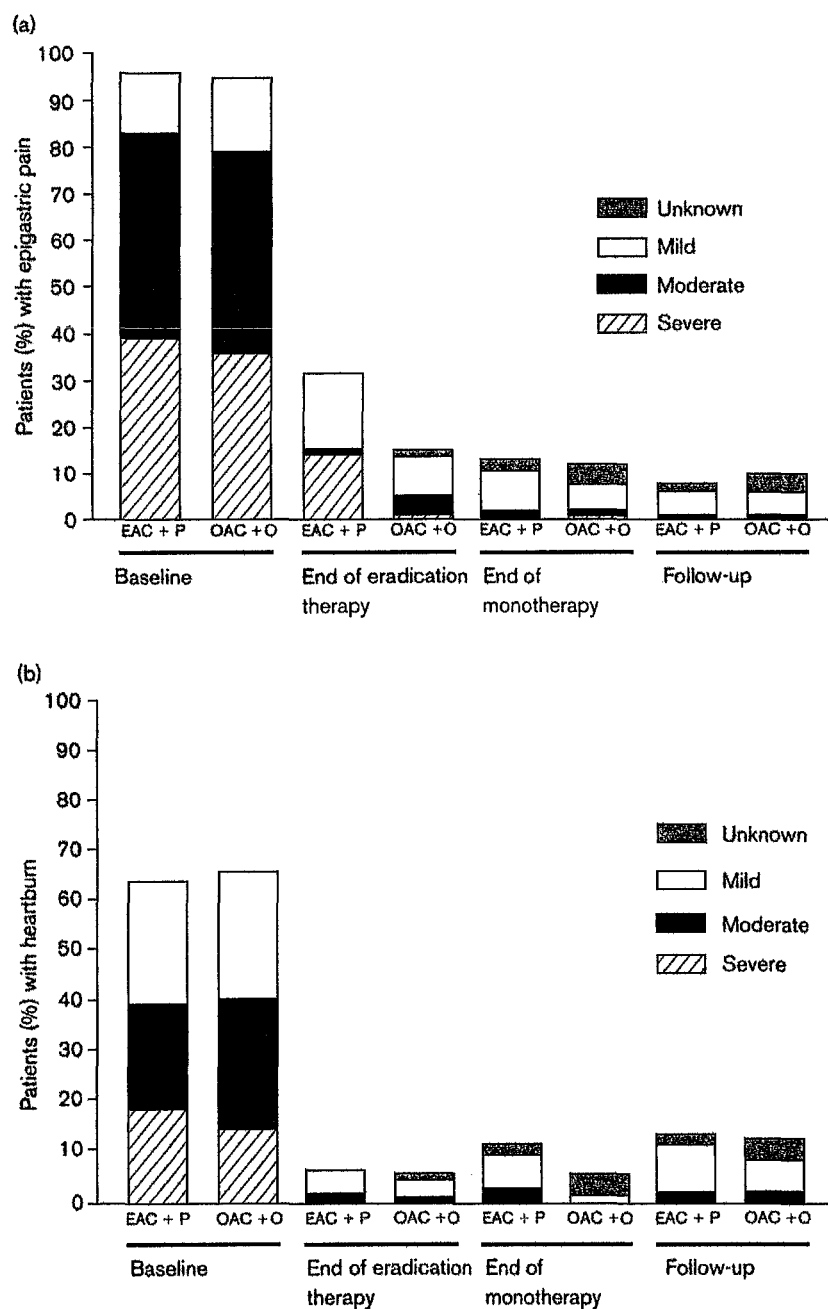
- Une diminution comparable de la fréquence et la sévérité des brûlures au bout d'une semaine pour les deux groupes. (figure n°22)



**Figure n°22.** Fréquence et sévérité des brûlures d'estomac. [39]

Cependant, certains patients dans les deux groupes (EAC et OAC) ont connu une recrudescence des brûlures par la suite, bien que la fréquence de ces symptômes reste plus basse qu'avant le traitement.

Dans une autre étude [38], dont le but est de prouver qu'un traitement d'une semaine par trithérapie avec l'ésoméprazole suffit pour éradiquer *H.pylori* et guérir l'ulcère duodénal, les résultats obtenus (figure n°23) nous montre que la proportion de patients, qui ressentent toujours des symptômes, reste basse à la fin de la monothérapie par IPP et à la fin de l'étude, que ce soit pour le groupe de patients ayant pris un IPP (oméprazole 20 mg) ou pour celui qui a pris un placebo.



**Figure n°23.** Fréquence et sévérité des douleurs épigastriques et des brûlures avant, pendant et après le traitement par trithérapie, suivi d'une monothérapie par oméprazole ou par placebo. [D'après 38]

Il y a cependant une tendance à une plus basse fréquence des brûlures chez les patients qui ont pris de l'oméprazole plutôt que le placebo en monothérapie (2 % contre 10 % à la fin de la monothérapie).

On peut donc difficilement conclure à une supériorité de l'ésoméprazole. Les résultats obtenus étant similaires, l'ésoméprazole est aussi efficace que l'oméprazole.

▪ **Reflux gastro-oesophagien (RGO)**

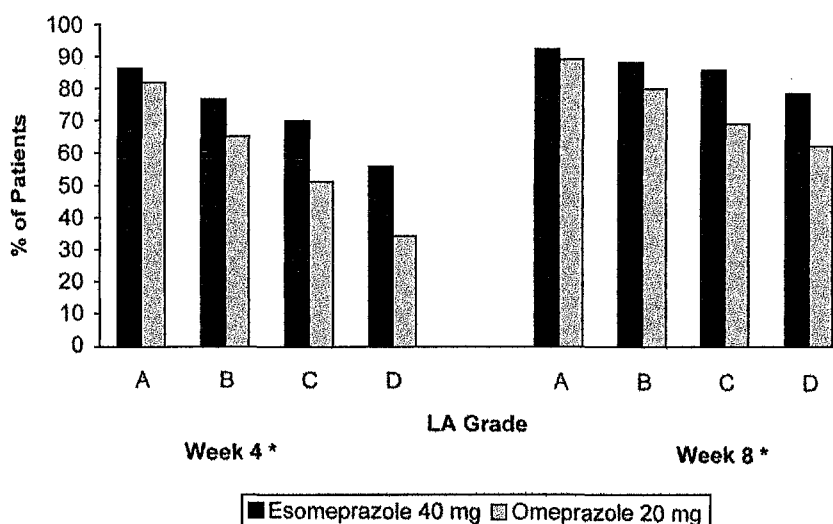
Il existe différents stades de gravité de cette maladie en fonction de l'atteinte de la muqueuse qui sont classés selon la classification de Los Angeles (LA).

STADES	LESIONS
A	Une ou plusieurs lésions de la muqueuse dont aucune ne dépasse 5 mm de longueur.
B	Une lésion mesurant plus de 5 mm est présente, les lésions ne dépassent pas encore 2 plis muqueux.
C	Les lésions dépassent plusieurs plis muqueux, mais il n'y a pas encore de perte de substance circulaire.
D	Mise en évidence de perte de substance circulaire.

**Tableau VII.** Classification de Los Angeles. [21]

Dans l'étude de *Joel E. Richter et al*, menée chez 2425 patients souffrant de RGO à des stades différents, traités pendant 8 semaines à une prise par jour, soit par ésoméprazole 40 mg (n= 1216 patients) soit par oméprazole 20 mg (n= 1209), les résultats obtenus montrent une efficacité significativement supérieure de l'ésoméprazole 40 mg par rapport à l'oméprazole 20 mg et ce quelque soit le stade du RGO.





**Figure n° 24.** Taux de guérison des patients souffrant d'un RGO, selon le stade, après quatre et huit semaines de traitement. [D'après 32]

Ces résultats semblent logiques puisque dans cette étude les deux isomères sont comparés à un dosage différent : la dose d'ésoméprazole (40 mg) étudiée est le double de celle de l'oméprazole (20 mg).

Dans une autre étude, réalisée par *P.J. Kahrilas et al* sur 1960 patients, l'ésoméprazole 40 mg et 20 mg sont comparés à l'oméprazole 20 mg. Les résultats obtenus montrent que l'ésoméprazole 40 mg et 20 mg ont un pourcentage de guérison supérieur à l'oméprazole 20 mg après 8 semaines de traitement.

En effet, le traitement par ésoméprazole 40 mg donne le meilleur taux de guérison avec 94,1% contre 89,9% pour l'ésoméprazole 20 mg et 86,6% pour l'oméprazole 20 mg (*tableau VIII*).

	<b>Esoméprazole 40 mg</b>	<b>Esoméprazole 20 mg</b>	<b>Oméprazole 20 mg</b>
<b>4<sup>ème</sup> semaine</b>	75,9 %	70,5 %	64,7 %
<b>IC de 95 %</b>	72,5-79,3%	66,9-74,1 %	60,9-68,5 %
<b>8<sup>ème</sup> semaine</b>	94,1 %	89,9 %	86,9 %
<b>IC de 95 %</b>	92,2-96,0 %	87,5-92,3 %	84,2-89,6 %

**Tableau VIII.** Pourcentage de guérison du RGO. [21]

Cependant, l'efficacité thérapeutique de l'ésoméprazole 20 mg est proche de celle de l'oméprazole 20 mg (89,9 % contre 86,9 %).

Ainsi, les résultats ne permettent pas de conclure à une efficacité supérieure de l'ésoméprazole versus oméprazole dans la mesure où sa supériorité n'a pas été démontrée à doses équivalentes. [9]

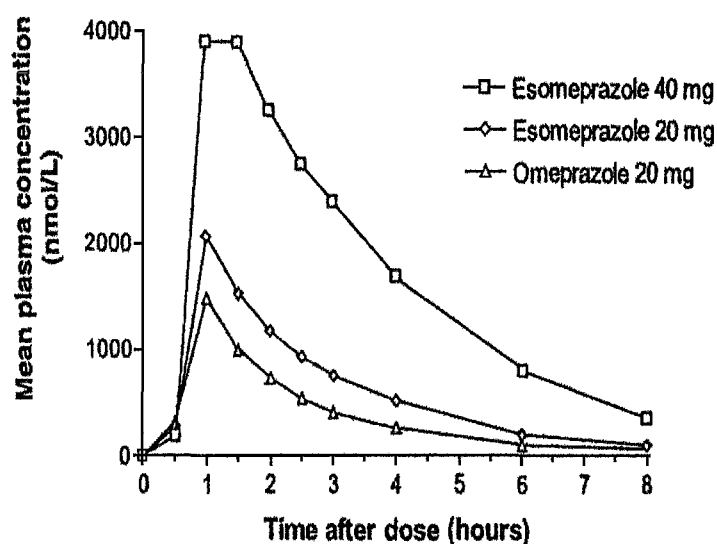
Nous pouvons donc dire que les deux isomères à dosage égal ont la même action et la même efficacité au niveau de la pompe à protons. Il n'existe pas de différences pharmacodynamiques entre les deux énantiomères.

## 3.2. Comparaison pharmacocinétique

### 3.2.1. Absorption et distribution

L'ésoméprazole, comme l'oméprazole, est instable en milieu acide. Ils s'administrent tous les deux par voie orale sous forme de granules gastro-résistants.

L'absorption se situe au niveau de l'intestin grêle avec un pic plasmatique survenant une à deux heures après la prise pour les deux isomères, c'est à dire que l'effet anti-sécrétoire apparaît au bout d'une heure.



**Figure n°25.** Profils des concentrations plasmatiques maximales en fonction du temps de l'ésoméprazole 40 et 20 mg et de l'oméprazole 20 mg chez 36 patients ayant un RGO. [D'après 27]

Dans l'étude de *T.Andersson et al*, douze hommes sains ont pris 5, 10 ou 20 mg d'ésoméprazole, ou 20 mg d'oméprazole une fois par jour, pendant cinq jours. Les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau suivant :

	<b>Esoméprazole 5 mg</b>	<b>Esoméprazole 10 mg</b>	<b>Esoméprazole 20 mg</b>	<b>Oméprazole 20 mg</b>
<b>JOUR 1</b>				
$C_{max}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	0,35 (0,27-0,47)	0,79 (0,59-1,05)	<b>1,68</b> (1,26-2,23)	<b>0,62</b> (0,47-0,83)
$t_{max}$ (h)	0,31 (0,24-0,38)	0,30 (0,24-0,36)	0,38 (0,29-0,46)	1,94 (1,35-2,53)
ASC ( $\mu\text{mol.h/L}$ )	0,29 (0,19-0,45)	0,65 (0,42-1,01)	<b>1,47</b> (0,95-2,28)	<b>1,25</b> (0,81-1,94)
$t_{1/2}$ (h)	0,50 (0,36-0,71)	0,68 (0,53-0,86)	0,74 (0,58-0,95)	0,98 (0,70-1,35)
<b>JOUR 5</b>				
$C_{max}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	0,42 (0,33-0,54)	0,98 (0,77-1,25)	<b>2,55</b> (2,00-3,24)	<b>1,00</b> (0,79-1,27)
$t_{max}$ (h)	0,31 (0,21-0,41)	0,33 (0,25-0,41)	0,29 (0,23-0,35)	1,23 (0,93-1,53)
ASC	0,33 (0,22-0,49)	0,98 (0,66-1,46)	<b>3,10</b> (2,09-4,61)	<b>1,86</b> (1,25-2,77)
$t_{1/2}$	0,59 (0,42-0,82)	0,80 (0,62-1,03)	1,10 (0,88-1,38)	1,09 (0,78-1,52)

**Tableau IX.** Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques des 1<sup>er</sup> et 5<sup>ème</sup> jour de traitement par différentes doses orales d'ésoméprazole (en solution) ou d'oméprazole (en capsule) chez 12 hommes sains. [4]

On constate qu'au jour 1, les taux plasmatiques d'ésoméprazole ( $C_{max}$ ) augmentent de façon proportionnelle par rapport à la dose, et que les valeurs de  $C_{max}$  pour chaque dosage d'ésoméprazole sont plus élevées que ceux observés pour l'oméprazole, bien que les valeurs de  $t_{max}$  (environ 1 heure) soient similaires pour tous ces traitements (*figure 25 et tableau IX*).

L'ASC (directement corrélé à l'effet antisécrétoire) de l'ésoméprazole 20 mg est un peu plus haute (1,47  $\mu\text{mol.h/L}$ ) que celle de l'oméprazole 20 mg (1,25  $\mu\text{mol.h/L}$ ), ce qui prouve que l'effet antisécrétoire de l'ésoméprazole est supérieur à celui de l'oméprazole, et qu'il contrôle donc mieux l'acidité gastrique.

### 3.2.2. Métabolisation et élimination

Les différences pharmacocinétiques de l'ésoméprazole par rapport à l'oméprazole sont dues à une différence de métabolisation hépatique.

En effet, la métabolisation hépatique des deux isomères est différente (proportion différente d'utilisation des cytochromes CYP 2C19 et CYP 3A4 et formation des métabolites inactifs – sulphone, 5-hydroxy et 5-O-desmethyl – dans des proportions différentes), entraînant une clairance diminuée de la forme lévogyre et, par conséquent, une plus grande biodisponibilité. [52]

	<b>Esoméprazole 40 mg</b>	<b>Esoméprazole 20 mg</b>	<b>Oméprazole 20 mg</b>
<b>Biodisponibilité au jour 1</b>	64 %	50 %	35 %
<b>Biodisponibilité au jour 5</b>	89 %	68 %	60 %
<b>% de fixation aux protéines</b>	97 %	97 %	95 %

**Tableau X.** Comparaison des biodisponibilités entre l'ésoméprazole 20 et 40 mg et l'oméprazole 20 mg.

On constate donc une augmentation de la biodisponibilité après une administration répétitive de doses quotidiennes uniques d'ésoméprazole ou d'oméprazole, ainsi qu'une meilleure biodisponibilité de l'ésoméprazole 20 mg, due à une diminution de la clairance systémique.

▪ **Clairance intrinsèque du S-oméprazole**

Enzyme	CYP2C19	CYP2C9	CYP3A4	CYP2A6	CYP2D6	Total CL <sub>int</sub> μl/min · mg
Sulfone	/	/	20.6	/	/	20.6
5-O-desméthyl	13.6	0.60	0.36	/	0.02	14.6
Hydroxy	1.50	0.67	0.75	0.02	0.05	3.34
ΣCL <sub>int</sub>	15.1	1.27	21.7	0.02	0.07	38.2
% total de CL <sub>int</sub>	40	3.3	57	0.05	0.18	
/, indique qu'aucun métabolite n'a été détecté.						

**Tableau XI.** Clairance intrinsèque du S-oméprazole dans les microsomes du foie humain en fonction des différentes isoenzymes. [1]

D'après ce tableau, nous constatons que les valeurs de clairance intrinsèque obtenues suggèrent que l'ésoméprazole (ou S-oméprazole) est majoritairement éliminé sous la forme « sulfone », suivi par la forme « 5-O-desméthyl » et la forme « hydroxy ».

Le pourcentage de CL<sub>int</sub> calculé pour chaque isoenzyme suggère que le cytochrome 3A4 (CYP 3A4) est l'enzyme dominante (57 %), suivi par le CYP 2C19 (40 %). Par contre on constate une contribution mineure du CYP 2C9 dans la métabolisation de l'ésoméprazole, et les contributions des cytochromes 2A6 et 2D6 sont négligeables.

▪ **Clairance intrinsèque du R-oméprazole**

Enzyme	CYP2C19	CYP2C9	CYP3A4	CYP2A6	CYP2D6	Total CL <sub>int</sub> <i>μl/min · mg</i>
Sulfone	/	/	2.02	/	/	2.02
5-O-desméthyl	1.24	/	/	/	0.03	1.27
Hydroxy	29.8	/	2.42	/	0.04	32.3
ΣCL <sub>int</sub>	31.0	/	4.44	/	0.07	35.6
% total CL <sub>int</sub>	87	/	12.5		0.20	

/, indique qu'aucun métabolite n'a été détecté.

**Tableau XII.** Clairance intrinsèque du R-oméprazole dans les microsomes du foie humain en fonction des différentes isoenzymes. [1]

Pour l'isomère R-oméprazole, la voie d'élimination majoritaire passe par la métabolisation de l'isomère R en métabolite « hydroxy ».

D'après les résultats répertoriés dans le tableau ci-dessus, le CYP 2C19 contribue à 87% du métabolisme total de la forme R, alors que le CYP 3A4 contribue seulement à 12,5% du métabolisme total.

Ainsi, nous pouvons dire que le CYP 2C19, suivi par le CYP 3A4, ont été identifiés comme les enzymes les plus importantes dans le métabolisme des isomères optiques de l'oméprazole.

Le fait que le S-oméprazole soit un peu plus métabolisé par le CYP 3A4, sous la forme « sulfone », que par le CYP 2C19, représente un atout pour les métaboliseurs lents (1 à 2 % de la population) qui sont déficients en enzyme CYP 2C19.

### 3.2.3. Tolérance et sécurité

Dans la majorité des cas, les traitements par ésoméprazole 20 mg et 40 mg sont bien tolérés.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont répertoriés dans le tableau suivant, et sont comparés à ceux observés avec 20 mg d'oméprazole.

Symptômes	Traitement du RGO			Éradication de <i>H.pylori</i>	
	Esoméprazole		Oméprazole	Esoméprazole	Oméprazole
	40 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
<b>Maux de tête</b>	8,6 %	8,7 %	6,9 %	5 %	4 %
<b>Diarrhée</b>	4,6 %	4,7 %	3,9 %	34 %	32 %
<b>Douleur Abdominale</b>	3,7 %	3,7 %	4,2 %	2 %	2 %
<b>Nausée</b>	3,8 %	2,9 %	3,1 %	2 %	3 %

**Tableau XIII.** Comparaison des principaux effets indésirables rencontrés dans le traitement du RGO et de l'ulcère duodénal avec infection par *H.pylori*. [21,39]

On constate un pourcentage d'apparition de diarrhées plus important dans le traitement de l'ulcère gastroduodénal que dans le traitement du RGO autant pour le traitement par oméprazole et ésoméprazole. Cela s'explique par le fait que l'IPP est associé à deux antibiotiques pour éradiquer *H.pylori* et les diarrhées sont plus certainement dues aux antibiotiques qu'à l'IPP.

D'après le tableau ci-dessus, on peut donc dire que le traitement par ésoméprazole est aussi bien toléré que celui par oméprazole et qu'il n'entraîne pas une diminution plus importante de l'apparition d'effets indésirables.



### **3.3. Conclusions**

Ainsi, d'après les études réalisées, l'ésoméprazole a la même efficacité et la même tolérance, à dose équivalente, aussi bien dans le traitement du RGO que dans celui de l'ulcère gastro-duodéal, que l'oméprazole.

Même si le profil pharmacocinétique de l'ésoméprazole est plus favorable (meilleure biodisponibilité) que celui du mélange racémique oméprazole, il n'est pas prouvé que cela se traduise par un avantage sur le plan clinique.

L'Inexium® n'apporte donc aucun progrès thérapeutique. [30]

## 4. Etude comparative ofloxacine/lévoofloxacine

### 4.1. Comparaison pharmacodynamique

La lévofloxacin est un antibiotique de synthèse à large spectre, appartenant au groupe des fluoroquinolones. La lévofloxacin est l'énantiomère S (-) (forme lévogyre) du racémique ofloxacin.

#### 4.1.1. Site et mécanisme d'action

Comme les autres antibiotiques de la famille des fluoroquinolones, la lévofloxacin agit sur le complexe ADN- ADN- gyrase et sur la topoisomérase IV.

##### ▪ Mode d'action des fluoroquinolones (FQ)

Lorsqu'elles ont diffusé dans le cytoplasme, les fluoroquinolones vont inhiber de manière sélective la **réplication de l'ADN bactérien** en agissant au niveau des surenroulements qui provoquent une réduction de l'espace occupé par l'ADN dans la cellule: les FQ ont pour cible deux enzymes de la classe des **topoisomérases**, l'ADN-gyrase (généralement cible principale chez les Gram négatif) et la topoisomérase IV (généralement cible principale chez les Gram positif).

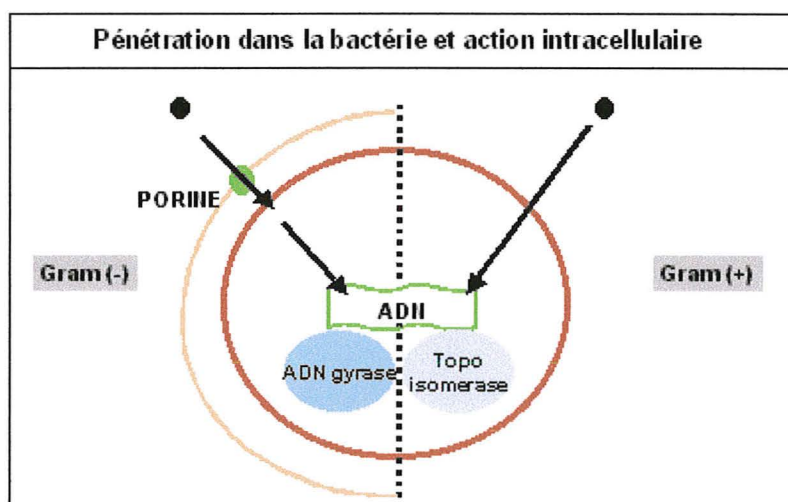


Figure n°26. Les deux cibles enzymatiques des fluoroquinolones. [53]

D'après une étude menée sur le mécanisme d'action des énantiomères de l'ofloxacin, on a pu constater que les deux énantiomères ont la même capacité de pénétration dans la cellule bactérienne et qu'ils ont la même affinité pour le site actif de l'enzyme. Cependant, la lévofloxacin a une activité inhibitrice de l'enzyme ADN-gyrase et de la topoisomérase II plus grande que son isomère et que le mélange racémique. (*Tableau XIV*)

En effet les deux stéréoisomères ont des taux moléculaires de liaison différents : il est de 4 pour l'isomère le plus actif, c'est à dire que 4 molécules de lévofloxacin peuvent se lier au site actif de l'enzyme, contre seulement 2 molécules pour l'isomère R le moins actif.

De plus la lévofloxacin a un pouvoir de liaison 12 fois supérieur au complexe enzymatique ADN-ADN-gyrase que la R-ofloxacin.

Composés	IC 50 (mg/L)		
	DNA gyrase	Topoisomérase II	Sélectivité
<b>(R, S)-ofloxacin</b>	0,76	1870	2461
<b>(R)-ofloxacin</b>	4,7	2550	543
<b>(S)-ofloxacin</b>	0,38	1380	3632

**Tableau XIV.** Activité inhibitrice et sélectivité des deux énantiomères de l'ofloxacin. [53]

Les fluoroquinolones inhibent l'activité de l'enzyme en s'intercalant sous une forme auto-assemblée dans la poche ménagée localement entre les brins d'ADN par l'action de l'enzyme et en interagissant avec le complexe enzyme-ADN. Les sous-unités A forment des liens covalents via la Tyr122 avec l'extrémité 5' de l'ADN. Le site de liaison pour les FQ est localisé dans la bulle ménagée lors de l'ouverture locale de la molécule d'ADN.

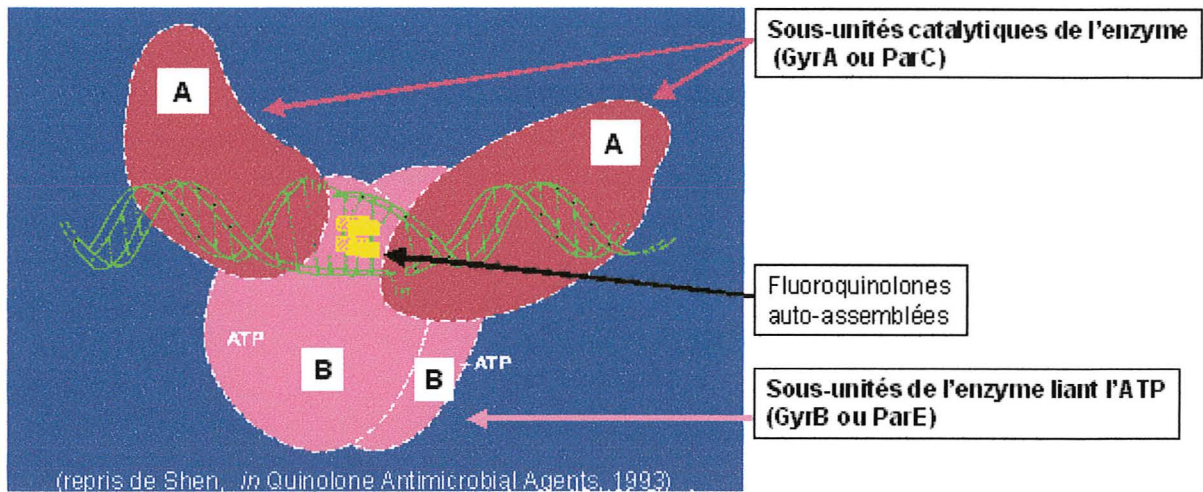


Figure n°27. Assemblage des fluoroquinolones à l'ADN-gyrase. [29,53]

▪ Relation structure-activité

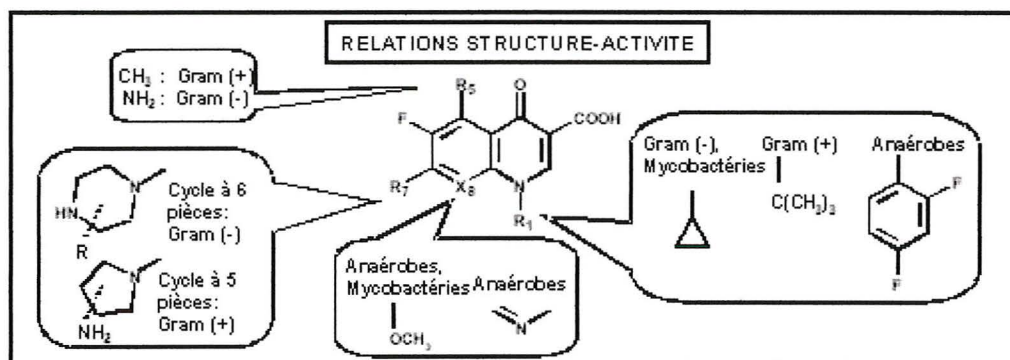
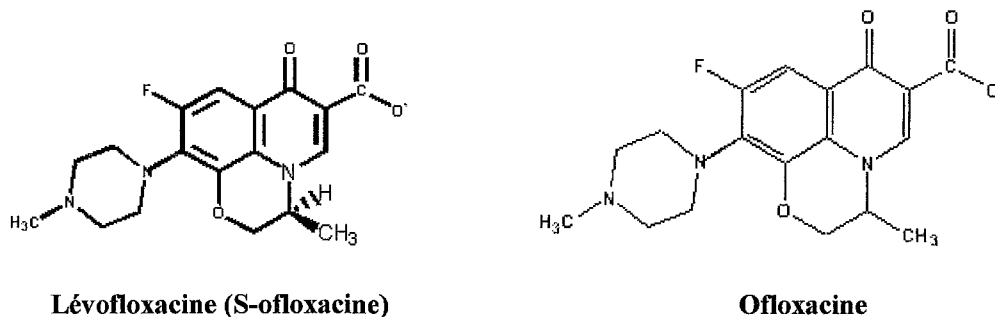


Figure n°28. Relation structure-activité des fluoroquinolones. [53]

D'après la *figure n°28*, nous constatons que l'ofloxacine et la lévofloxacine ont une action inhibitrice sur :

- Les bactéries Gram (+) grâce à leur fonction positionnée en R<sub>1</sub> et R<sub>5</sub>,
- Les bactéries Gram (-) grâce à leur fonction cyclique positionnée en R<sub>7</sub>,
- Les anaérobies et les mycobactéries grâce à leur fonction en X<sub>8</sub>.



**Figure n°29.** Structure chimique de l'ofloxacine et de la lévofloxacine. [19,53]

De plus, la présence et l'orientation du groupe méthyl au niveau du centre chiral déterminent non seulement la puissance du composé mais aussi l'augmentation de sa sélectivité, car la lévofloxacine est environ 6,7 fois plus sélective que son énantiomère (*Tableau XIV*).

#### 4.1.2. Spectre d'activité anti-bactérienne

D'après l'étude de *l. Pelloux et al*, la lévofloxacine est l'eutomère, puisque la D-ofloxacine a des valeurs de CMI<sub>90</sub> jusqu'à quatre fois plus hautes que celles de la lévofloxacine. [40]

Les concentrations critiques inférieure et supérieure CCI et CCS (*cf annexe 2*) séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes : **S ≤ 1 mg/l et R > 4 mg/l pour toutes les bactéries, excepté pour le pneumocoque dont les concentrations sont : S ≤ 2 mg/l et R > 4 mg/l.**

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères.

Espèces sensibles	LEVOFLOXACINE	OFLOXACINE
Aérobies Gram positif	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Staphylococcus aureus méti-S</li> <li>- Staphylococcus coagulase négative méti-S</li> <li>- <b>Streptococcus</b></li> <li>- <b>Streptococcus pneumoniae péni- S/I/R</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Staphylococcus aureus méti-S</li> <li>- Staphylococcus caog. Négative méti-S</li> </ul>
Aérobies Gram négatif	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acinetobacter baumannii</li> <li>- Branhamella catarrhalis</li> <li>- Citrobacter freundii</li> <li>- Enterobacter cloacae</li> <li>- Escherichia coli</li> <li>- Haemophilus influenzae</li> <li>- Haemophilus proteus mirabilis</li> <li>- Proteus vulgaris</li> <li>- Pseudomonas aeruginosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acinetobacter baumannii</li> <li>- Branhamella catarrhalis</li> <li>- Bordetella pertussis</li> <li>- Citrobacter freundii</li> <li>- Enterobacter cloacae</li> <li>- Escherichia coli</li> <li>- Haemophilus influenzae</li> <li>- Klebsiella pneumoniae</li> <li>- Morganella morganii</li> <li>- Proteus mirabilis, vulgaris</li> <li>- Pseudomonas aeruginosa</li> <li>- legionella, neisseria, pasteurella, providencia, salmonella, serratia, shigella, vibrio, yersinia.</li> </ul>
Anaérobies	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fusobacterium</li> <li>- peptostreptococcus</li> <li>- propionibacterium</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mobiluncus</li> <li>- Propionibacterium acnes</li> </ul>
Autres micro-organismes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Chlamydia pneumoniae</b></li> <li>- <b>Chlamydia psitacci</b></li> <li>- <b>Chlamydia trachomatis</b></li> <li>- Legionella pneumophila</li> <li>- Mycoplasma hominis</li> <li>- <b>Mycoplasma pneumoniae</b></li> <li>- <b>Ureaplasma urealyticum</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mycoplasma hominis</li> </ul>

**Tableau XV.** Activité comparative de la lévofloxacine et de l'ofloxacine sur des espèces sensibles à ces deux antibiotiques. [17,18]

Espèces modérément sensibles	<b>LEVOFLOXACINE</b>	<b>OFLOXACINE</b>
Aérobies à gram positif	- Enterococcus faecalis	- corynébactéries - streptococcus - streptococcus pneumoniae
Anaérobies	- Bacteroïdes fragilis - prevotella	/
Autre micro-organismes	/	- chlamydiae - Mycoplasma pneumoniae - Ureaplasma urealyticum

**Tableau XVI.** Activité comparative, sur des espèces modérément sensibles, de la lévofloxacine et de l'ofloxacine. [17,18]

Espèces résistantes	<b>LEVOFLOXACINE</b>	<b>OFLOXACINE</b>
Aérobies à gram positif	- Enterococcus faecum - Staphylococcus aureus méti-R - Staphylococcus coagulase négative méti-R	- Entérocoques - Listeria monocytogenes - Nocardia asteroïdes - Staphylococcus aureus méti-R
Anaérobies	/	- Tous à l'exception de mobiluncus et Propionibacterium acnes.

**Tableau XVII.** Espèces résistantes à l'action de la lévofloxacine et de l'ofloxacine. [17,18]

▪ **Action sur les bactéries Gram-positif**

La lévofloxacine est active contre une plus grande gamme de bactéries gram-positives et a une action deux fois plus puissante que l'ofloxacine.

<b>Pathogène</b>	<b>Ofloxacine</b>	<b>lévofloxacine</b>
<i>S.pneumoniae</i>	2-4	1-2
<i>S.aureus</i>	0,12-0,25	0,12-0,25
<i>Enterococcus faecalis</i>	2-32	1-32
<i>N.meningitidis</i>	0,016-0,03	0,016
<i>E.Coli</i>	0,016-0,06	0,016-0,06
<i>Salomnella spp</i>	0,03-0,25	0,06-0,5
<i>Shigella</i>	0,016-0,06	0,008-0,03
<i>Enterobacter spp</i>	0,06-1	0,03-0,5
<i>P.aeruginosa</i>	1-8	0,5-4
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1-2	0,25-1
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1-2	0,25-0,5
<i>M.tuberculosis</i>	0,5-2	0,12-1
<i>Bacteroides fragilis</i>	2-8	1-4

**Tableau XVIII.** Activité antibactérienne de l'ofloxacine et de la lévofloxacine envers des bactéries d'intérêt clinique (CMI-mg/l). [42]

Elle agit efficacement sur les streptocoques (*S.pneumoniae*, *S.viridans*, *S.pyogenes*), y compris sur les souches résistantes à la pénicilline, *Enterococcus* et *Staphylococcus aureus* sensibles à la méthicilline.

Tout comme les autres fluoroquinolones, la lévofloxacine agit sur les entérobactéries.



▪ **Action sur *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis***

Elle a aussi une action sur *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis*, producteurs ou non de  $\beta$ -lactamases.

En effet, dans une étude, l'activité *in vitro* de la lévofloxacine a été comparée à celle de l'ofloxacine, de la ciprofloxacine et de la sparfloxacine, vis-à-vis de souches cliniques d'*H.influenzae* et de *M.catarrhalis* isolées en 1996 en France.

Les CMI<sub>90</sub> de ces différentes fluoroquinolones apparaissent très basses et très similaires vis-à-vis de ces espèces bactériennes, que les souches soient ou non productrices de  $\beta$ -lactamases ; par ailleurs, les CMI<sub>90</sub> de la lévofloxacine sont 2 fois plus basses que celles de l'ofloxacine.

Production de bêta-lactamase ( $\beta$ L)	<b>Moraxella catarrhalis (103)</b>	
	Lévofloxacine	Ofloxacine
$\beta$ L (-)a (10)	0,06	0,125
$\beta$ L (+)b (93)	0,06	0,125
	<b>Haemophilus influenzae (100)</b>	
$\beta$ L (-) (65)	0,03	0,06
$\beta$ L (+)a (35)	0,015	0,06

(<sup>a</sup> souches Amp<sup>i</sup>-S ; <sup>b</sup> souches Amp<sup>i</sup>-R.)

**Tableau XIX.** Activité *in vitro* de la lévofloxacine vis-à-vis d'*H.influenzae* et *M.catarrhalis* CMI<sub>90</sub> mg/l. [22]

▪ **Action sur les bactéries anaérobies strictes**

La lévofloxacine a une activité supérieure à celle de l'ofloxacine, sur les bactéries anaérobies strictes, et notamment *Bacteroides fragilis* et *Peptostreptococcus* sp.

D'une manière générale les CMI de la lévofloxacine sont de 1 à 2 dilutions plus faibles que celles de l'ofloxacine.

▪ **Action sur les bactéries intracellulaires respiratoires**

Les espèces intracellulaires, responsables des pneumopathies atypiques, telles *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ou *legionella pneumophila* sont généralement sensibles à la lévofloxacine, avec des CMI<sub>90</sub> inférieures d'une dilution à celles de l'ofloxacine.

Espèces	Lévofloxacine	Ofloxacine
M.pneumoniae	0,5-1	0,5-2
C.pneumoniae	0,5-0,125	0,5-2
L.pneumophila	0,094	0,19

**Tableau XX.** Activités comparées de la lévofloxacine et de l'ofloxacine sur les bactéries intracellulaires respiratoires : CMI<sub>90</sub> ml.

La lévofloxacine possède donc un spectre antibactérien plus étendu que celui de l'ofloxacine, et est active sur la majorité des espèces bactériennes responsables d'infection respiratoire communautaire, en particulier *Streptococcus pneumoniae*. Elle a également une activité antibactérienne supérieure à celle de l'ofloxacine, notamment sur les cocci à Gram positif.

## 4.2. Comparaison pharmacocinétique

Une étude, réalisée par *M. Verho et al* [40], a montré que les paramètres pharmacocinétiques de la lévofloxacine après administration d'une dose de 200 mg étaient proches de ceux du mélange racémique après administration d'une dose de 400mg.

On a toutefois constaté que les deux énantiomères avaient la même toxicité ; la lévofloxacine seule peut être administrée à des doses plus élevées et être ainsi plus efficace que l'ofloxacine.

Par conséquent, la lévofloxacine est commercialisée à un dosage de 500 mg, avec une prise par jour, alors que l'ofloxacine est commercialisée à un dosage de 200 mg, avec deux prises par jour.

Retrouvez dans le tableau ci-dessous les paramètres pharmacocinétiques de l'ofloxacine et de la lévofloxacine.

<b>Molécules</b>	<b>Dose (mg)</b>	<b>Posologie</b>	<b>Cmax (mg/l)</b>	<b>Tmax (heure)</b>	<b>Biodisponibilité</b>	<b>T1/2 (heure)</b>	<b>Elimination Rénale (%)</b>
Ofloxacine	400	2×400	3.1	≈ 1	85-95 %	5-7	70-85
Lévofloxacine	500	1×500	5.2	1.3	> 90 %	6-8	85-90

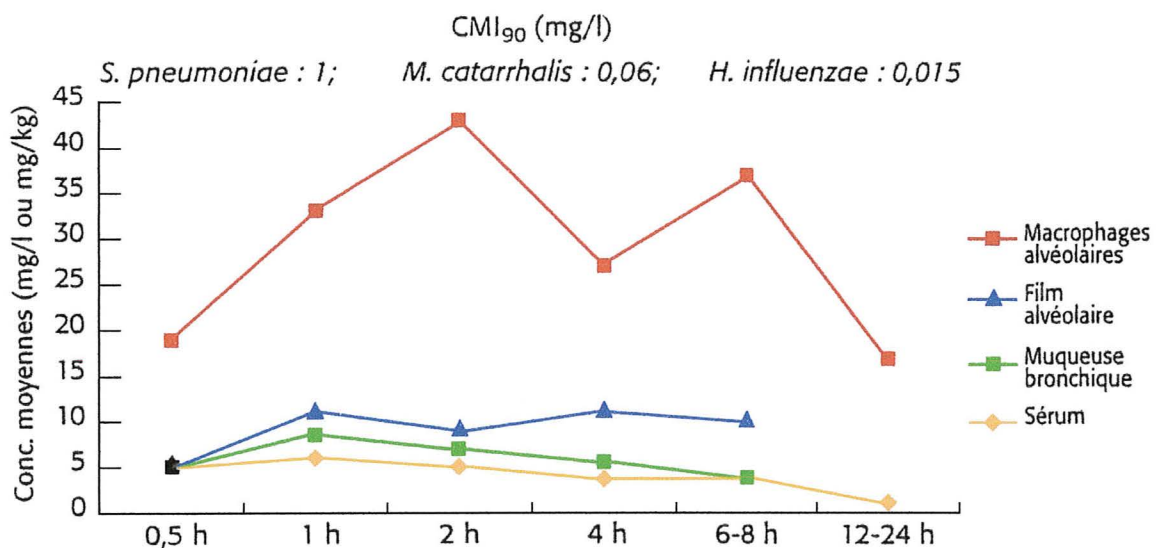
**Tableau XXI.** Paramètres pharmacocinétiques de l'ofloxacine et de la lévofloxacine.

### 4.2.1. Absorption et distribution

D'après le tableau XXI, nous constatons que la lévofloxacinine a une concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) plus haute que celle de l'ofloxacinine, avec un pic sérique (T<sub>max</sub>) quasiment identique pour les deux molécules apparaissant au bout d'une heure en moyenne. Cela signifie que la lévofloxacinine a une meilleure biodisponibilité.

Au niveau de la distribution, la lévofloxacinine comme l'ofloxacinine présente une forte affinité tissulaire, les taux dans les tissus étant supérieurs aux concentrations sériques, notamment au niveau du parenchyme pulmonaire, des glandes salivaires, de la muqueuse oropharyngée, et de la prostate.

En effet, les concentrations de la lévofloxacinine, mesurées dans les différents tissus pulmonaires, sont supérieures aux CMI<sub>90</sub> des principales bactéries responsables d'infections respiratoires : *S.pneumoniae* (0,5 µg/ml), *S.aureus méti-S* (0,5 µg/ml), *L.pneumophila* (0,125 µg/ml), *M.catarrhalis* (0,1 µg/ml) et *H.influenzae* (0,015 µg/ml).



**Figure n°30.** Diffusion de la lévofloxacinine dans l'appareil respiratoire après 500 mg *per os*.  
[D'après 5]

### 4.2.2. Métabolisation et élimination

La lévofloxacinine comme l'ofloxacinine est très peu métabolisée (moins de 5 % de métabolites retrouvés dans les urines). La lévofloxacinine et l'ofloxacinine sont donc stéréochimiquement stables et ne subissent pas d'inversion chirale.

Leur excrétion est essentiellement rénale : 80% de la dose administrée d'ofloxacinine sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée contre plus de 85% de la dose administrée pour la lévofloxacinine. La demi-vie d'élimination ( $T_{1/2}$ ) de la lévofloxacinine est de 6 à 8 heures environ, alors que celle de l'ofloxacinine est plus basse, de l'ordre de 5 à 7 heures, ce qui signifie que la lévofloxacinine a une **plus longue durée d'action** que l'ofloxacinine.

Dans le sérum et dans les urines, il n'y a pas de racémisation de la lévofloxacinine en mélange racémique. [40]

### 4.2.3. Tolérance et sécurité

La lévofloxacinine est en général bien tolérée, aussi bien que l'ofloxacinine administrée à une moindre posologie.

EFFETS	INCIDENCE
Diarrhée	1,1 à 2,8 %
Nausée	1,1 à 3,0 %
Douleur abdominale	1,0 à 1,1 %
Flatulence	1,6 %
Insomnie	1,1 %
Somnolence	2,2 %
Phototoxicité	0,1 %
Convulsion	<0,1 %
Tendinite	<0,1 %

**Tableau XXII.** Incidence des effets indésirables de la lévofloxacinine. [57]

On constate, d'après le tableau, que les taux d'incidence des effets indésirables sont assez faibles mais néanmoins présents et qu'il ne faut pas les négliger quelque soit la fluoroquinolone utilisée.

### **4.3. Conclusions**

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la lévofloxacine : concentrations sériques élevées, longue demi-vie d'élimination et, surtout, très bonne diffusion dans l'appareil respiratoire, à des concentrations largement supérieures aux CMI des germes habituels dans les infections communautaires ; un spectre antibactérien étendu, une prise quotidienne facilitant l'observance et une activité in vitro améliorée par rapport à celle de l'ofloxacine, donnent à cette molécule une place de choix pour le traitement des infections respiratoires communautaires.

## 5. Etude comparative cétirizine/lévocétirizine

### 5.1. Comparaison pharmacodynamique

La lévocétirizine (Xyzall®), est l'énantiomère R actif de la cétirizine (Zyrtec®/Virlix®) et fait partie des antihistaminiques H1 de seconde génération.

#### 5.1.1. Site et mécanisme d'action

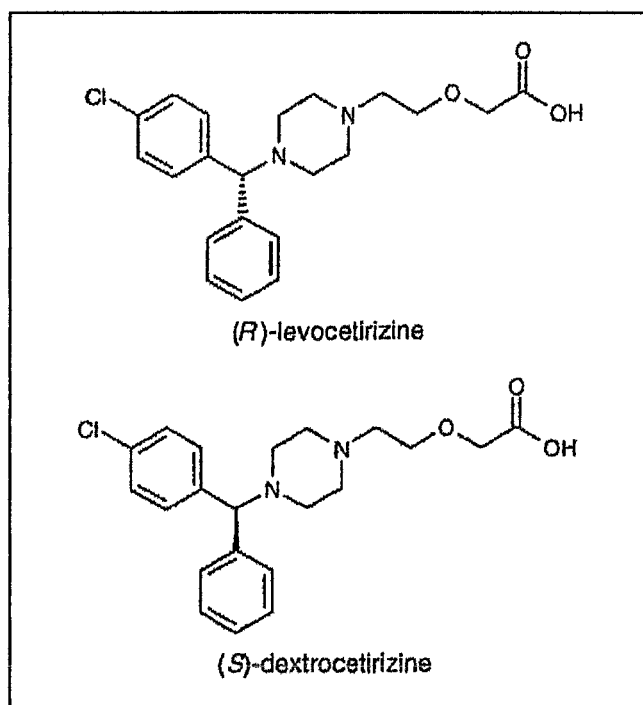
Les antihistaminiques H1 en se fixant sur les récepteurs H1 inhibent de manière compétitive les effets H1 de l'histamine et plus particulièrement l'effet vasodilatateur et l'augmentation de la perméabilité capillaire à l'origine des réactions oedémateuses. Ils ne s'opposent pas aux réactions antigènes/anticorps, ni à la libération de l'histamine.

La lévocétirizine comme la cétirizine est un antihistaminique non sédatif, du fait de leur faible capacité à franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE), ne sont pas atropiniques et n'ont pas, en principe, d'effet sur la repolarisation cardiaque.

#### 5.1.2. Liaison au récepteur

Le groupe *carboxyl* de la lévocétirizine interagit fortement avec le résidu Lys<sup>191</sup> du récepteur H<sub>1</sub> humain et cette interaction est considérée comme la clé de sa longue demi-vie.

En effet, il a été démontré grâce à des essais que la lévocétirizine a une affinité deux fois plus grande pour le récepteur H<sub>1</sub> que la cétirizine et environ trente fois plus grande que la dextrocétirizine. Cette différence d'affinité entre les deux énantiomères est principalement due à leur taux de dissociation du récepteur H<sub>1</sub> ; la lévocétirizine ayant une plus longue demi-vie de dissociation : **142 min<sup>-1</sup>** contre **6 min<sup>-1</sup>** pour la dextrocétirizine. [36]



**Figure n°31.** Structures chimiques de (R)-lévocétirizine et de (S)-dextrocétirizine. [D'après 14]

### 5.1.3. Activité antiallergique

#### 5.1.3.1. Allergie cutanée

De nombreuses études confirment que l'énantiomère S de la cétirizine (dextrocétirizine) est inactif. En effet, une étude compare l'activité de la lévocétirizine (2,5 mg), de la cétirizine (5 mg) et de la dextrocétirizine (2,5 mg) sur l'induction d'histamine. Les résultats obtenus montrent que la lévocétirizine et la cétirizine diminuent toutes les deux l'apparition de papules et d'érythème en inhibant de façon significative l'induction d'histamine. Ces résultats ne sont pas observés avec la dextrocétirizine. [14]



D'après l'étude DEVALIA [16], sur un recul de 32 heures, correspondant à la durée pendant laquelle les effets inhibiteurs des différents produits sont évalués, tant sur la papule que sur l'érythème, on constate au travers des résultats de cette étude :

- Que la durée de l'inhibition observée pour la papule est plus longue pour la lévocétirizine ; 24,4 heures pour la cétirizine et 28,4h pour la lévocétirizine ;
- Qu'en moyenne, le taux d'inhibition maximale atteint est plus élevé pour la lévocétirizine : 79,5% pour la cétirizine et 83,8% pour la lévocétirizine ;
- Qu'enfin, si l'on se réfère à l'ensemble de la période étudiée, soit entre 0 et 32h, on constate que le pourcentage d'inhibition de la papule est plus marqué sous lévocétirizine, avec un rapport lévocétirizine/cétirizine de 1,47.

#### 5.1.3.2. Rhinite allergique

Une autre étude a comparé la lévocétirizine 5mg à la cétirizine 10mg dans la rhinite allergique saisonnière. Cette étude a été menée sur une semaine de traitement avec comme critère principal d'efficacité : le score total moyen sur 4 symptômes (T4SS) : éternuement, écoulement nasal, prurit nasal et oculaire, évalué quotidiennement par le patient sur les 7 jours de traitement à l'aide d'une échelle à quatre niveaux : 0 = absent, 1 = léger, 2 = modéré, 3 = sévère.

	<b>XYZALL</b> <b>5 mg/j</b>	<b>ZYRTEC/VIRLIX</b> <b>10 mg/j</b>
<b>N</b>	319	318
<b>T4SS</b>	4,1	3,9
<b>Arrêt pour inefficacité</b>	9 (3 %)	4 (1 %)
<b>Répondeurs</b>	75 %	79 %

**Tableau XXIII.** Comparaison de l'efficacité du Xyzall au Zyrtec/Virlix.

Les résultats obtenus dans le tableau ci-dessus montrent une efficacité de la lévocétirizine à 5 mg comparable à celle de la cétirizine à 10 mg. [54]

## 5.2. Comparaison pharmacocinétique

Dans le tableau ci-dessous sont répertoriés les paramètres pharmacocinétiques comparatifs de la lévocétirizine et de la cétirizine.

Médicament administré Médicament contrôlé	Lévocétirizine dichlorohydrate (10 mg)	Cétirizine dichlorohydrate (20 mg)	
	Lévocétirizine	Lévocétirizine	Dextrocétirizine
ASC ( $\mu\text{g/mL/hr}$ )	$4,14 \pm 0,74$	$4,09 \pm 0,65$	$1,91 \pm 0,39$
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$0,51 \pm 0,11$	$0,51 \pm 0,10$	$0,29 \pm 0,06$
$T_{\text{max}}$ (hr)	$0,73 \pm 0,33$	$0,80 \pm 0,29$	$0,82 \pm 0,33$
$T_{1/2}$ (hr-1)	$7,76 \pm 1,59$	$7,80 \pm 1,96$	$5,52 \pm 1,85$
Vd (L/kg)	$0,41 \pm 0,10$	$0,42 \pm 0,11$	$0,60 \pm 0,14$
$CL_R$ (mL/min)	$29,8 \pm 7,7$	$32,0 \pm 8,3$	$61,4 \pm 17,7$

**Tableau XXIV.** Paramètres pharmacocinétiques comparant la lévofloxacine 10 mg à l'ofloxacine 20 mg. [36]

### 5.2.1. Absorption et distribution

Logiquement, la lévocétirizine à 10 mg est plus rapidement absorbée ( $t_{\text{max}} = 0,73$  heures) que la cétirizine à 20 mg ( $t_{\text{max}} = 0,80$  heures), mais elle atteint la même concentration plasmatique maximale que la cétirizine ( $C_{\text{max}} = 0,51 \mu\text{g/mL}$ ) ; elle n'a donc pas une biodisponibilité supérieure à la cétirizine.

La lévocétirizine a un volume apparent de distribution (Vd) légèrement plus bas (0,41 L/kg) que la cétirizine, et qui est nettement inférieur à celui de la dextrocétirizine. Cette différence s'explique par un taux de liaison aux protéines plus haut pour la lévocétirizine (91,2 %) que pour la cétirizine (88-90 %).

De plus, un bas volume de distribution réduit le risque de toxicité dose-dépendante, les variations individuelles de l'effet thérapeutique, et le potentiel d'interactions médicamenteuses.



### 5.2.2. Métabolisation et élimination

La lévocétirizine est faiblement métabolisé : 85,8 % d'une dose orale unique est excrétée sous forme inchangée après 48 heures.

La lévocétirizine comme la cétirizine est métabolisé par le CYP 3A4.

La demi-vie d'élimination de la lévocétirizine est proche de celle de la cétirizine.

### 5.2.3. Tolérance et sécurité

La lévocétirizine a une tolérance comparable à celle de la cétirizine.

	XYZALL 5 mg/j	ZYRTEC/VIRLIX 10 mg/j
N	319	318
<b>Effets indésirables :</b>		
Somnolence	28 (9 %)	20 (6 %)
Céphalées	25 (8 %)	33 (10 %)

**Tableau XXV.** Principaux effets indésirables comparatifs entre le Xyzall® et le Zyrtec®. [54]

## 5.3. Conclusions

Les paramètres pharmacocinétiques de la lévocétirizine et de la cétirizine sont similaires. Les résultats montrent clairement que le devenir de la lévocétirizine n'est pas influencé par la présence de son énantiomère. La lévocétirizine a une plus haute ASC, un plus haut C<sub>max</sub>, une plus longue demi-vie d'élimination et un plus petit volume de distribution que la dextrocétirizine.

Dans ce cas, l'intérêt de la séparation énantiomérique pourrait être plus économique puisque l'énantiomère seul n'apporte ni efficacité ni tolérance plus grande que le mélange racémique.

## 6. Etude comparative escitalopram/citalopram

### 6.1. Comparaison pharmacodynamique

Le escitalopram (Séroplex®), est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), composé de la partie active énantiomorphe (isomère lévogyre) du citalopram (Séropram®).

#### 6.1.1. Site et mécanisme d'action

L'escitalopram, l'énantiomère actif du médicament racémique citalopram, entraîne l'inhibition de la recapture de la sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) qui serait responsable de l'effet antidépresseur (Hyttel et al. 1992).

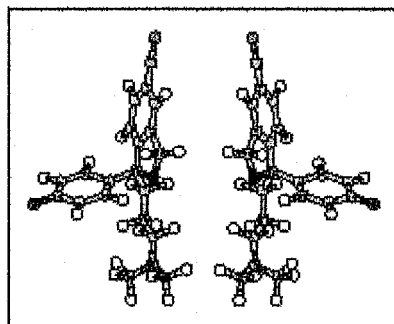


Figure n°32. Formules du S-citalopram et du R-citalopram. [D'après 56]

L'escitalopram agit par inhibition compétitive spécifique du transporteur membranaire de la sérotonine (Hyttel 1994).

Par ce mécanisme, l'escitalopram bloque sélectivement la capture de la 5-HT avec une valeur  $IC_{50}$  de 2,1 nM comparée à 280 nM pour le R-énantiomère et 3,9 nM pour le citalopram dans les synaptosomes du cerveau du rat in vitro (Sanchez & Brennum 2001).

L'escitalopram est donc un inhibiteur de la recapture de la sérotonine 100 fois plus puissant que son stéréoisomère. [11]

D'après la figure suivante (*figure n°33*) montrant le transporteur de la sérotonine, nous pouvons constater qu'il y a deux sites de liaison :

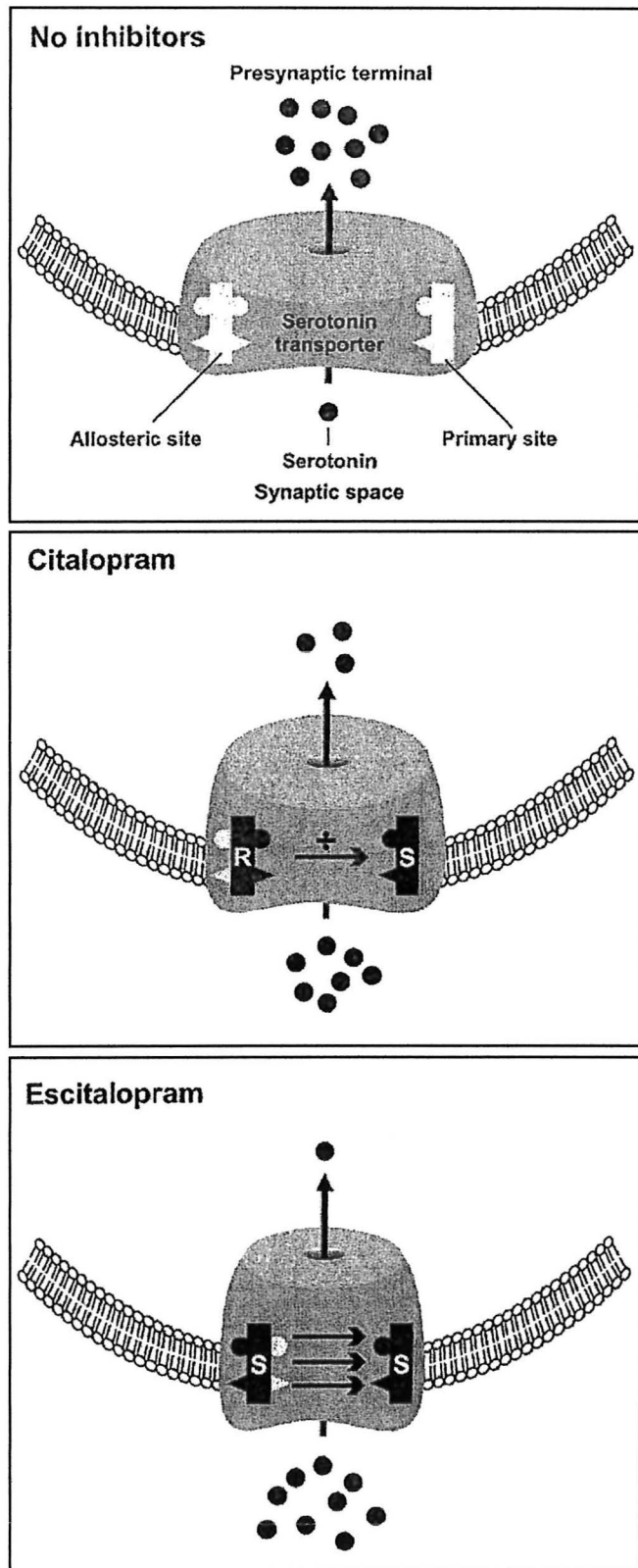
- Un site primaire, site de haute affinité de liaison, qui module l'inhibition de la recapture de la sérotonine,
- Un site de faible affinité allostérique qui module l'affinité de liaison du ligand au site primaire (Plenge et al. 1991), certainement grâce à un changement de conformation de la protéine.

En l'absence d'inhibiteur, la sérotonine libérée dans l'espace synaptique est recapturée par la fibre nerveuse terminale présynaptique.

Après administration du citalopram, le S-citalopram et le R-citalopram sont tous les deux présents dans l'espace synaptique. Aux concentrations physiologiques, le S-énantiomère est principalement lié au site primaire car son affinité pour ce site est 30-40 fois meilleure que celle du R-énantiomère. Par contraste, la stéréosélectivité des deux énantiomères est faible pour le site allostérique et l'un ou l'autre des deux énantiomères peut-être lié.

La liaison du R-énantiomère au site allostérique stabilise la liaison du S-énantiomère au site primaire, mais de façon moins importante que la liaison du S-citalopram.

Par conséquent, la liaison du R-citalopram au site allostérique réduit le taux de liaison de l'escitalopram avec le transporteur et diminue ainsi l'efficacité de l'escitalopram.



**Figure n°33.** Modèle montrant la modulation allostérique du transporteur de la sérotonine après une administration d'escitalopram comparée à celle du citalopram. [D'après 33]

### 6.1.2. Sélectivité sérotoninergique

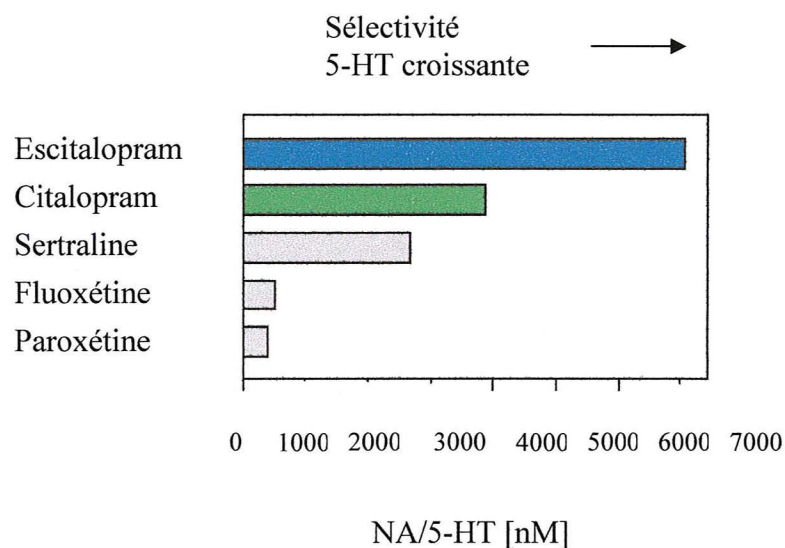
L'escitalopram inhibe sélectivement l'activité du transporteur de la sérotonine et bloque ainsi efficacement la recapture de la 5-HT au niveau de la fente synaptique. Sa haute sélectivité est donnée par une influence absolument infime sur d'autres transporteurs de monoamines.

Owens a étudié l'inhibition des transporteurs humains de la 5-HT, de la noradrénaline (NA) et de la dopamine (DA) en utilisant des préparations de membranes de cellules exprimant de façon stable ces transporteurs. On a ainsi déterminé les affinités de liaison (valeur  $K_i$ , nM) de différents ISRS pour les transporteurs de la 5-HT, de la NA et de la DA : une valeur  $K_i$  faible indiquant une forte affinité ou sélectivité pour le transporteur correspondant. On a de plus calculé les ratios de sélectivité de NA/5-HT et de DA/5-HT, dont une valeur élevée indique une forte sélectivité.

	<b>Affinités de liaison et sélectivité pour les transporteurs de monoamines humaines</b>				
	Valeur $K_i$ (nM)			Ratios de sélectivité	
	5-HT	NA	DA	NA/5-HT	DA/5-HT
<b>Escitalopram</b>	1,1	7841	27410	7100	25000
<b>Citalopram</b>	1,6	6190	16540	3900	10000
<b>R-citalopram</b>	36	12270	18720	3900	10000

**Tableau XXVI.** Affinités de liaison  $K_i$  (nM) de l'escitalopram et du citalopram pour les transporteurs de la 5-HT, de la NA et de la DA, ainsi que ratios de sélectivité de NA/5-HT et de DA/5-HT. Études in vitro avec des préparations de membranes de cellules HEK-293 exprimant les transporteurs de monoamines humaines (adapté selon Owens et al. 2001). [56]

D'après le tableau XXVI, l'escitalopram se caractérise donc par une plus forte affinité pour le transporteur de la 5-HT et une plus faible affinité pour les transporteurs de la NA et de la DA, ainsi que par un ratio de sélectivité plus élevé de NA/5-HT et de DA/5-HT que le citalopram et que les autres ISRS.



**Figure n°34.** Sélectivité relative pour les affinités de liaison de différents ISRS pour les transporteurs de la 5-HT versus NA. La valeur  $K_i$  pour le transporteur NA est divisée par la valeur  $K_i$  correspondante pour le transporteur 5-HT. Les valeurs croissantes impliquent une sélectivité croissante (adapté selon Owens et al.2001). [56]

### 6.1.3. Activité antidépressive

L'efficacité clinique de l'escitalopram a essentiellement été étudiée dans le traitement de maladies de nature dépressive.

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de dépression sévère reste encore un challenge. Par rapport à la forme légère ou modérée, la dépression sévère se caractérise souvent par une durée plus longue, une co-morbidité supérieure, une plus faible probabilité de rémission spontanée et un taux de rechute plus important. Par ailleurs, si l'efficacité des nouveaux antidépresseurs est bien établie dans la dépression légère à modérée, beaucoup moins d'études ont été réalisées dans la dépression sévère. [8]



En l'absence de consensus avéré, la définition de la sévérité d'une dépression est basée sur les échelles standardisées qui sont les échelles :

- **MADRS** (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale),
- **HAM-D<sub>17</sub>** (Hamilton rating scale for Depression – 17 items), et ses sous-échelles (humeur dépressive, anxiété, mélancolie et troubles du sommeil),
- **CGI-I et CGI-S** (Clinical Global Impression of Improvement and Severity scales).

Lors d'une réunion de consensus du Collège Européen de Neuropsychiatrie, Montgomery et Lecrubier ont proposé, pour définir la dépression sévère, les valeurs seuils de 28 ou 30 à l'échelle MADRS. [7]

Une analyse a été réalisée dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'escitalopram par rapport à celle du citalopram dans une population de patients atteints de dépression sévère. Pour cela, ont été poolées les données de trois essais cliniques (deux essais réalisés aux Etats-Unis, et un réalisé en Europe et au Canada), dont l'intérêt est de pouvoir augmenter la taille de l'échantillon.

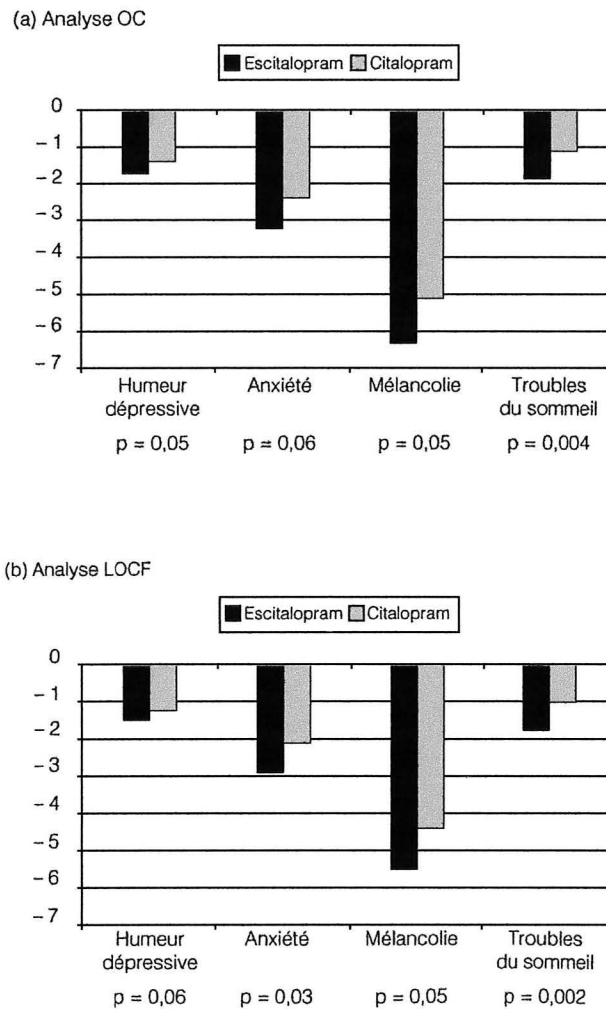
Il s'agit donc d'une méta-analyse qui permet de réunir un nombre important de patients et d'événements et d'arriver à des conclusions plus solides que ne le permettraient les études individuelles.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en intention de traiter. Les données ont été évaluées en utilisant à la fois la méthode des données observées (méthode OC pour Observed-Cases) et celle de l'imputation pour la dernière donnée disponible (méthode LOCF pour Last-Observation-Carried-Forward).

Les résultats de cette méta-analyse montrent une meilleure efficacité de l'escitalopram 10 mg/jour par rapport au citalopram, à la dose de 20 mg/jour, dans cette sous-population particulière de patients déprimés. Cette amélioration est visible sur l'ensemble des échelles étudiées (MADRS, HAM-D<sub>17</sub> et sous-échelles, CGI-I, CGI-S).

En effet, la différence moyenne pour le score de l'échelle MADRS entre l'inclusion et la fin du traitement à 8 semaines est de **17,3 points** pour les patients sous escitalopram et de **13,8 points** pour les patients sous citalopram ( $p = 0,03$ ). [43]

De plus, l'escitalopram a une meilleure efficacité que le citalopram sur les symptômes mêmes de la dépression, comme le montrent les différences significatives obtenues pour les sous-échelles de l'échelle HAM-D<sub>17</sub>, notamment humeur dépressive et mélancolie.



**Figure n°35.** Différence moyenne entre la valeur à l'inclusion et celle à la fin de la période de traitement (8 semaines) des scores aux 4 sous-échelles de l'échelle HAM-D<sub>17</sub>. [D'après 7]

## ➤ Justification de la dose

Dans les essais de *Burke at al.* et *Wade at al.*, l'escitalopram a été étudié à des doses de 10 et 20 mg/jour. Les résultats de ces deux études à doses fixes démontrent clairement l'efficacité d'une dose de 10 mg/jour d'escitalopram.

	<b>Placebo</b> (N= 119)	<b>Citalopram</b> <b>40 mg/jour</b> (N= 125)	<b>Escitalopram</b> <b>10 mg/jour</b> (N= 118)	<b>Escitalopram</b> <b>20 mg/jour</b> (N = 123)
<b>MADRS</b>	-9,4	-12,0*	-12,8**	-13,9**
<b>HAM-D</b>	-7,6	-9,9*	-10,2*	-11,7**

\*Différence versus placebo ( $p < 0,05$ ) ; \*\* Différence versus placebo ( $p < 0,01$ )

**Tableau XXVII.** Variation des scores par rapport au niveau de base pour les échelles MADRS et HAM-D chez des groupes de patients traités soit par un placebo, soit par citalopram 40 mg par jour ou escitalopram 10 et 20 mg par jour, pendant huit semaines.[11,43]

D'après le tableau ci-dessus, nous constatons que l'escitalopram à 10 mg par jour a la même efficacité que le citalopram à 40 mg par jour, sur les échelles MADRS et HAM-D.

C'est pourquoi la dose quotidienne de 10 mg d'escitalopram constitue la dose initiale et la dose d'entretien, et représente par rapport au citalopram la dose minimale efficace dans le traitement de patients dépressifs. [11]

La dose habituelle quotidienne d'escitalopram administrée par voie orale est de 10 mg. En cas de dépression plus sévère, la dose peut être augmentée à 20 mg par jour.

Ainsi, sur une période de huit semaines, l'analyse des données d'efficacité est en faveur de la supériorité de l'escitalopram par rapport au citalopram.

Cependant on peut être critique sur la durée des études menées qui ne sont toutes que de huit semaines. Or la durée habituelle de traitement d'un épisode dépressif est de plusieurs mois.

On ne peut donc pas savoir si à long terme, l'escitalopram conserve sa supériorité.

#### **6.1.4. Traitement des troubles paniques**

Le seul essai disponible, réalisé sur 366 patients souffrant de troubles paniques avec ou sans agoraphobie et traités pendant dix semaines, ne permet pas d'affirmer que l'effet de l'escitalopram soit supérieur à celui du citalopram.

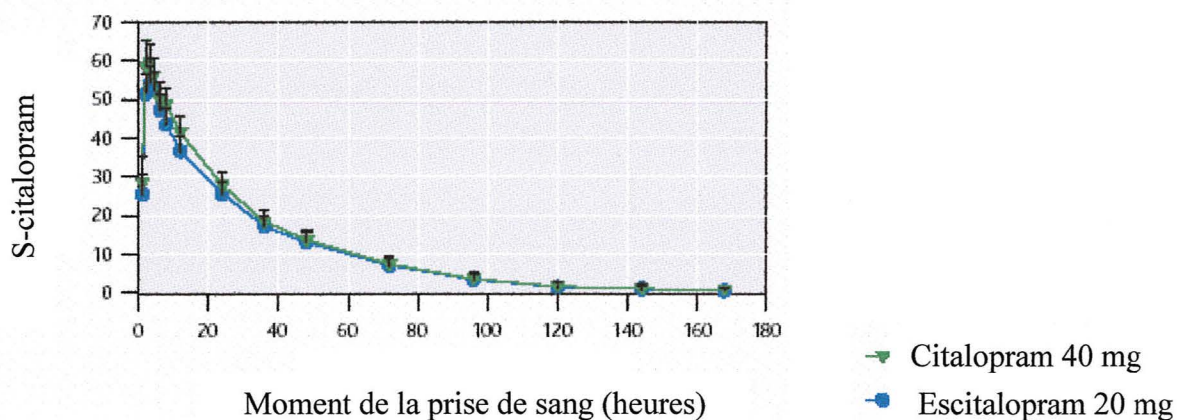
Sur ces 366 patients, 128 ont été traités par escitalopram (10-20 mg/jour), 119 par citalopram (20-40 mg par jour) et les 119 autres par un placebo. Escitalopram et citalopram diminuent tous les deux significativement les symptômes et la sévérité des troubles paniques par rapport au placebo. [34]

## 6.2. Comparaison pharmacocinétique

### 6.2.1. Absorption et biodisponibilité

L'escitalopram est rapidement absorbé, avec des concentrations plasmatiques maximales obtenues environ 3 à 4 heures après l'administration, comme pour le citalopram.

Conformément aux attentes, la biodisponibilité absolue de l'escitalopram correspond à celle du citalopram racémique avec une valeur approchant les 80 %. L'absorption de l'escitalopram comme du citalopram n'est pas influencée par la prise de nourriture.



**Figure n°36.** Profil des concentrations sériques de l'escitalopram par rapport au temps pour des doses de 10 mg, 20 mg et 30 mg administrées à de jeunes adultes des deux sexes. [56]

### **6.2.2. Distribution et métabolisme**

Le volume de distribution de l'escitalopram est de 12-26 l/kg, ce qui suggère une distribution tissulaire étendue. Comme pour le citalopram, la liaison aux protéines plasmatiques de l'escitalopram et de ses principaux métabolites est de 50 – 80 %.

L'escitalopram est métabolisé par des enzymes cytochromes P450 (CYP) hépatiques en déméthyleescitalopram et ensuite en un métabolite didéméthylé à peine décelable. Tous deux sont pharmacologiquement actifs. [8]

En se fondant sur les résultats obtenus avec le citalopram racémique, l'azote peut être métabolisé en N-oxyde métabolite par oxydation, pharmacologiquement inactif.

La biotransformation de l'escitalopram en son métabolite déméthylé fait intervenir principalement l'isoenzyme CYP2C19, avec une possible contribution des isoenzymes CYP 3A4 et CYP2D6.

### **6.2.3. Elimination**

Contrairement au citalopram qui est éliminé à 85 % par voie hépatique, l'escitalopram est excrété principalement par voie rénale.

La demi-vie d'élimination de l'escitalopram est d'environ 30 heures, contre 33 heures pour le citalopram et la clairance plasmatique après administration orale est d'environ 0,6 l/min, comme pour le citalopram racémique.

#### 6.2.4. Tolérance et sécurité

On estime aujourd'hui que plus de 50 millions de patients ont été traités par citalopram et donc également par l'escitalopram comme faisant partie du mélange racémique.

	<b>Citalopram</b>	<b>Escitalopram</b>
Nombre de patients ayant eu des effets indésirables (%)	N = 312 patients sur 408 traités (Soit 76,5 %)	N = 520 patients sur 715 traités (Soit 72,7 %)
Céphalées	81 (19,9)	113 (15,8)
Nausées	70 (17,2)	107 (15,0)
Troubles de l'éjaculation*	14 (8,6)	21 (9,3)
Insomnie	35 (8,6)	66 (9,2)
Diarrhées	44 (10,8)	57 (8,0)
Somnolence	19 (4,7)	49 (6,9)
Bouche sèche	33 (8,1)	44 (6,2)
Vertiges	23 (5,6)	43 (6,0)
Symptômes pseudo-grippaux	25 (6,1)	36 (5,0)
Rhinite	23 (5,6)	35 (4,9)
sinusite	21 (5,1)	31 (4,3)

(\* les pourcentages se rapportent au nombre de patients masculins.)

**Tableau XXVIII.** Effets indésirables imputables au traitement. [24,56]

D'après le tableau ci-dessus, nous pouvons dire que l'escitalopram est bien toléré, avec un profil d'effets indésirables semblables à celui du citalopram. Ces effets indésirables sont légers et passagers.

### 6.3. Conclusions

La pharmacocinétique de l'escitalopram administrée sous forme de comprimés de 20 mg s'est révélée être identique à celle du S-citalopram après administration d'une dose de 40 mg du citalopram racémique.

D'après les essais comparant le citalopram à l'escitalopram, nous pouvons dire que 40 mg par jour de citalopram est aussi efficace que 10 mg par jour d'escitalopram que ce soit dans le traitement de la dépression ou des troubles paniques.

Nous pouvons donc penser que l'énantiomère R-citalopram contenu dans le racémate citalopram inhibe les effets du S-citalopram, c'est pourquoi le citalopram doit être administré à une dose supérieure (20 à 40 mg par jour) pour avoir les mêmes effets que l'escitalopram seul, administré à une moindre dose (10 à 20 mg par jour). [33]

Cependant, le fait que le citalopram soit aussi bien toléré que l'escitalopram et ce quelque soit le dosage ne nous permet pas d'affirmer que le Séroplex® soit supérieur au Séropram®. [31]

Ainsi, même si on peut observer des différences d'ordre pharmacocinétique, toxicologique et sur l'activité, elles peuvent ne pas être cliniquement significatives, excepté pour la lévofloxacine.

On peut donc penser que dans la plupart des cas, la commercialisation d'un énantiomère n'est souvent qu'un moyen pour la firme de se maintenir en position forte sur le marché, au moment par exemple où le brevet déposé pour le racémique arrive à échéance et où les copies déferlent.



# **TROISIEME PARTIE**

Dans cette dernière partie, nous allons donc voir la place qu'occupent ces médicaments énantiomériquement purs dans la stratégie thérapeutique et essayer de comprendre pour quelle raison les industries pharmaceutiques se sont intéressées à leur développement et leur commercialisation.

## **1. SMR/ASMR**

La Commission de la Transparence est une instance scientifique composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie. Elle évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché, lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables.

Elle a notamment pour mission :

- De donner un avis aux ministres en charge de la santé et de la sécurité sociale sur le niveau de prise en charge (par la sécurité sociale, et/ou pour leur utilisation à l'hôpital) des médicaments.
- De contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments, leur place dans la stratégie thérapeutique, et les résultats de l'évaluation de leur service médical rendu (SMR), ainsi que l'amélioration qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles (ASMR).

## 1.1. Le service médical rendu (SMR)

Le **SMR**, établi par l'Afssaps lors de la réévaluation des médicaments déjà commercialisés, évalue le produit sur les critères suivants : efficacité, sécurité, caractère préventif, symptomatique ou curatif, gravité de l'affection et intérêt en terme de santé publique.

Le SMR ne compare pas le médicament par rapport aux autres produits mais permet de définir un taux de remboursement.

Il s'exprime en différents niveaux :

- **Important** → taux de remboursement à 65 %
- **Modéré** → taux de remboursement à 35 %
- **Faible** → taux de remboursement à 35 %
- **Absence de SMR** → non remboursé.

## 1.2. L'amélioration du service médical rendu (ASMR)

L'**ASMR** apprécie « l'amélioration du service médical rendu » pour un médicament par comparaison aux autres médicaments déjà commercialisés dans la même classe médicamenteuse. L'**Afssaps** évalue l'**ASMR** en cinq niveaux en terme d'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de la commodité d'emploi.

On distingue sept niveaux :

- **Niveau I.** : progrès thérapeutiques majeurs
- **Niveau II.** : amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou réduction des effets indésirables.
- **Niveau III.** : amélioration modeste en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables.

- **Niveau IV.** : amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou d'utilité au plan clinique (acceptabilité, commodité d'emploi, observance), complément de gamme justifié ou avantage potentiel lié aux propriétés pharmaceutiques ou au moindre risque d'interaction médicamenteuse.
- **Niveau V.** : pas d'amélioration avec avis favorable à l'inscription.
- **Niveau VI.** : avis défavorable à l'inscription collectivité ou Sécurité sociale.
- **ASMR 00** : amélioration difficile à préciser.

Voici les avis de la commission de transparence sur les quatre médicaments étudiés :

Médicaments	Inexium®	Tavanic®	Xyzall®	Séroplex®
SMR	important	important	modéré	Important
ASMR	IV	III	V	IV

### 1.3. Prix de vente et place dans la stratégie thérapeutique

Avant de commercialiser un nouveau médicament, les laboratoires doivent négocier le prix de vente avec le **Comité Economique des Produits de Santé (CEPS)**, dont une règle est : si le produit est plus efficace que l'ancien, il se voit attribuer un prix plus élevé. Or, obtenir un prix plus faible pour ces nouveaux médicaments est un argument précieux pour les laboratoires dont l'ambition est de transférer les ventes sur ces médicaments. En effet, il est plus facile de convaincre un prescripteur de changer ses habitudes de prescriptions vers ces médicaments si cela permet de réaliser des économies pour la sécurité sociale.

Cependant ces économies sont moindres que celles engendrées par les génériques.

▪ **Inexium®/Mopral®**

Comme nous l'avons vu précédemment, Inexium® apporte une amélioration du service médical rendu mineure. Son prix est donc inférieur à celui du Mopral®.

Médicaments	Mopral® 20 mg		Inexium® 20 mg		Oméprazole 20 mg	
	28	14	28	14	28	14
<b>Conditionnement (boîte de x comprimés)</b>						
<b>Prix de vente en officine (en euros €)</b>	48,29	25,82	33,50	17,11	28,03	15,39

En effet, Inexium® a les mêmes indications que les autres IPP, avec une efficacité comparable au Mopral®, et une tolérance similaire. [9]

Cependant, le fait qu'Inexium® puisse être administré par sonde nasogastrique, de part sa forme galénique, lui confère un avantage dans certaines indications.

▪ **Tavanic®/Oflocet®**

On constate que le Tavanic® a un prix de vente supérieur à l'Oflocet® car c'est le seul médicament parmi ceux étudiés dans ce travail à avoir une véritable supériorité.

Médicaments	Prix de vente en officine
<b>Oflocet® 200 mg</b> , boîte de 10 comprimés	13,77 €
<b>Tavanic® 500 mg</b> , boîte de 5 comprimés	25,18 €
<b>Ofloxacin 200 mg</b> , boîte de 10 comprimés	13,77 €

Il ne possède cependant qu'un ASMR de III car d'après les conclusions de la commission de transparence du 29 mai 2002, Tavanic® propose juste une alternative intéressante de traitement en cas de pneumonies communautaires et de bronchites chroniques obstructives résistantes aux autres traitements, et pour les sinusites à haut risque de complications.

*Remarque* : dans le traitement de la prostatite, le Tavanic® n'a qu'un ASMR de V. [Avis de la Commission de transparence du 16/07/05]

▪ **Xyzall®/Zyrtec®**

Quant au Xyzall, il n'améliore pas le service médical rendu en termes d'efficacité et de tolérance par rapport aux autres antihistaminiques H1 de deuxième génération ; il a donc un prix de vente inférieur à sa molécule originale et est le seul médicament étudié ici à avoir un taux de remboursement de 35%.

Médicaments		Prix de vente en officine
Zyrtec® 10 mg, boîte de 15 comprimés		7,16 €
Xyzall® 5 mg	boîte de 28 comprimés	9,19 €
	boîte de 14 comprimés	6,40 €
Cétirizine 10mg, boîte de 15 comprimés		5,02 €

La rhinite allergique est une situation clinique non grave mais qui peut altérer la qualité de vie des patients. Compte tenu de sa prévalence, elle constitue un poids de santé publique. Ce poids peut être considéré comme faible.

Le besoin thérapeutique est couvert par les thérapeutiques existantes.

C'est pourquoi le Xyzall® n'a qu'un SMR modéré et une ASMR absente.

▪ **Séroplex®/Séropam®**

Le Séroplex® n'apporte qu'une amélioration mineure du service médical rendu et a donc un prix inférieur au Séropam®.

Médicaments		Prix de vente en officine
Séropam® 20 mg, boîte de 28 comprimés		24,91 €
Séroplex® 10 mg, boîte de 28 comprimés		21,92 €
Séroplex® 20 mg, boîte de 28 comprimés		32,99 €
Citalopram 20 mg, boîte de 28 comprimés		17,03 €

D'après la Commission de Transparence du 13 octobre 2004, dans les traitements des épisodes dépressifs majeurs et des troubles paniques, le Séroplex® n'est pas le seul médicament efficace.

En effet, il existe d'autres alternatives thérapeutiques :

- **Dépression** : autres ISRS (Inhibiteur Spécifique de la Recapture de la Sérotonine) ou ISRSNA (Inhibiteur Spécifique de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline) qui sont les mieux tolérés, les moins dangereux en cas d'absorption massive, et les plus simples à prescrire à dose efficace.
- **Trouble panique** : ISRS, tricycliques, benzodiazépines et IMAO. Les ISRS, dont font partie le Séroplex® et le Séropram®, sont considérés comme le traitement de choix en première intention dans la prévention des attaques de panique.

Cependant, le Séroplex® a reçu au cours de l'année 2004 une extension d'indication à l'anxiété sociale, appelée aussi phobie sociale.

Ainsi, derrière le fait que ces médicaments aient un ASMR peu intéressant et qu'ils n'apportent pas d'innovation thérapeutique, on peut penser qu'il se cache une stratégie offensive de la part des industriels pour contrer l'arrivée des génériques.

D'autant plus que d'ici 2007, une trentaine de block-busters (médicaments ayant un chiffre d'affaire supérieur à un milliard d'euros) arrivent au terme de la protection conférée par leur brevet. Certains laboratoires pharmaceutiques voient alors un pourcentage important de leur chiffre d'affaires menacé par la mise sur le marché de génériques.

## 2. Quelle stratégie industrielle ?

Parmi les stratégies anti-génériques, le lancement d'un équivalent thérapeutique appartenant à la même famille thérapeutique que la spécialité en fin de cycle de vie, présentant généralement une structure chimique similaire et protégée par des brevets, présentent deux atouts majeurs :

- Développé en parallèle ou après la spécialité initiale, il est protégé de la concurrence des génériques car ses brevets ont été déposés après celui du médicament en fin de cycle de vie,
- Son lancement avant l'expiration de la spécialité initiale permet de transférer les prescriptions vers le nouveau produit.

### 2.1. Le brevet d'exploitation

Dans le passé, en France tout au moins, les médicaments n'étaient pas brevetables. Compte tenu du développement rapide de l'industrie pharmaceutique dans les années qui suivirent la seconde guerre mondiale, notamment aux États-Unis, en Grande-Bretagne, en France, en Suisse, les impératifs de santé publique et les enjeux économiques prirent une telle ampleur qu'il fallut traiter les produits pharmaceutiques (et dans certains cas, les produits chimiques) comme une catégorie particulière d'objets brevetables.

En France, une ordonnance de 1959 avait créé un titre spécial : le BSM, brevet spécial de médicament. Mais, lors de la réforme de la loi sur les brevets du 2 janvier 1968, les "brevets

de médicaments" furent intégrés dans le droit commun, tout en leur réservant quelques dispositions particulières, toujours dans le souci de préservation de la santé publique, et aussi des intérêts financiers des grands groupes chimiques dont les investissements sont gigantesques : la mise sur le marché d'un médicament peut demander de cinq à dix ans de travaux et plusieurs centaines de millions d'Euros ou de dollars, sachant que moins d'une molécule étudiée sur dix mille peut conduire à un produit commercialisable.



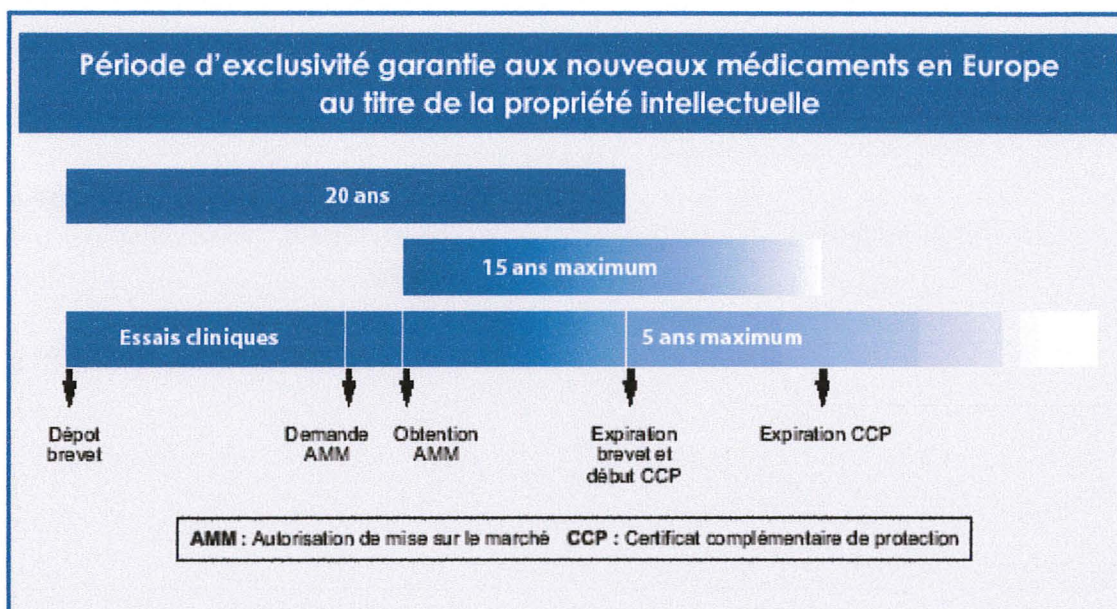
La durée de vie du brevet de médicament avait été normalement fixée par le droit commun à vingt ans, mais compte tenu, d'une part du coût (souvent énorme : des dizaine ou centaines de millions d'Euros...) de la durée de mise au point et des innombrables essais thérapeutiques en vue d'obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M.), d'autre part du trop court délai entre le moment où le brevet commence à être exploité et sa date d'expiration (délai qui peut être souvent réduit de 5 à 10 ans), le législateur a créé, par l'article L.611-2 du CPI (Code de protection Intellectuel), un "Certificat Complémentaire de Protection", (CCP), pour un brevet de médicament auquel il se rattache.

Le CCP est valable à partir de l'expiration de la durée maximale du brevet protégeant le principe actif et prolonge la durée de protection de cinq ans au maximum.

Les deux conditions pour pouvoir obtenir un CCP sont :

- Un brevet en vigueur,
- Une autorisation de mise sur le marché.

Le développement d'un stéréoisomère peut être utilisé par un industriel comme moyen d'obtenir une durée de protection supplémentaire de son médicament. Cependant, la protection accordée par la US FDA (US Food and Drug Administration) pour les énantiomères issus de molécules préalablement enregistrées sous la forme de racémate est limitée à trois ans contre cinq ans pour les Nouvelles Entités Chimiques. [9]



**Figure n°37.** Durée de validité d'un brevet. [D'après 51]

Ainsi, pour les groupes pharmaceutiques, vendre rapidement le produit qu'ils développent depuis des années est vital pour rembourser les investissements en recherche et développement.

Voici les dates d'AMM des quatre médicaments étudiés :

<b>Médicaments</b>	Inexium®	Tavanic®	Xyzall®	Séroplex®
<b>Date d'AMM</b>	14 février 2000	30 décembre 1998	14 février 2002	21 août 2002

**Tableau XXIX.** Date d'Autorisation de Mise sur le Marché. [55]

La réussite de cette stratégie dépend toutefois de la capacité du laboratoire à breveter ce nouveau produit. Il doit donc présenter un caractère innovant au niveau :

- **Soit de la forme galénique ou du dosage** : en effet on a pu constater grâce aux études pharmacologiques précédentes, que les molécules isomères ont été commercialisées à un moindre dosage.
- **Soit d'une efficacité thérapeutique supérieure** (prouvée seulement pour le Tavanic),
- **Soit des effets indésirables** (pas d'amélioration avec la molécule isomère).

## 2.2. Efficacité et limite d'une telle stratégie

Les principales difficultés de cette stratégie résident dans :

- La **brevetabilité** du nouveau produit. En effet, il est essentiel que les différences entre le racémate et l'énantiomère, dont la protection est recherchée, soient significatives pour que soit reconnue l'existence d'une activité inventive et que la découverte soit considérée comme nouvelle.
- La **démarche marketing** des laboratoires pour convaincre le corps médical du caractère innovant du produit, si celui-ci n'est pas reconnu, et transférer ainsi les prescriptions sur ces nouveaux médicaments.
- La **date de lancement** de ce nouveau produit, qui doit intervenir idéalement deux à trois ans avant l'expiration du brevet du premier produit, de manière à installer ce produit sur son marché et asseoir sa notoriété auprès des médecins (Cas de l'Inexium)

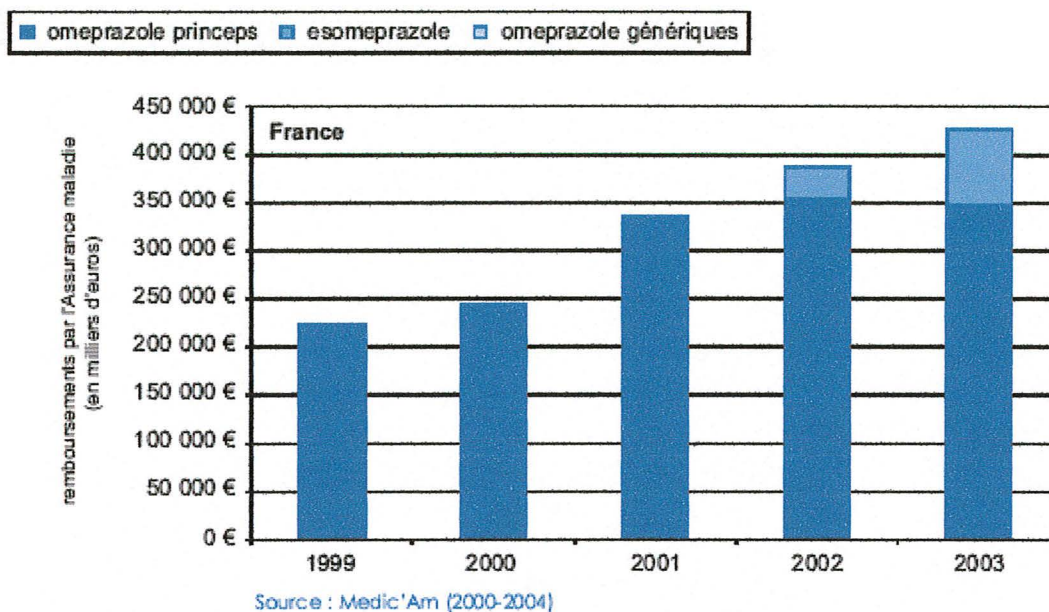
### - Cas de Mopral®/Inexium®

Le 14 avril 2004, à minuit, le brevet de l'oméprazole (Mopral®) a expiré. Il avait coûté à la sécurité sociale 450 millions d'Euros en 2002. Le lendemain, le générique de l'oméprazole se substitue au médicament princeps du laboratoire anglo-suédois AstraZeneca. Mais le 3 février 1998 AstraZeneca a annoncé avoir reçu un brevet pour l'ésoméprazole.

Ce brevet (US Patent 5 714 504) protège le processus de fabrication de l'ésoméprazole. Ce brevet ne se réfère pas explicitement à l'**ésoméprazole**, cependant c'est l'inversion chirale de l'oméprazole en **ésoméprazole** qui constitue un rôle dans la stratégie de défense contre les génériques.

La molécule isomère de l'oméprazole a été mise sur le marché aux Etats-Unis deux années avant l'arrivée des génériques et a permis à AstraZeneca de conserver près des trois quarts du marché qu'il avait dans cette indication.

En France, les génériques de l'oméprazole ne sont arrivés qu'en 2004 mais l'ésooméprazole, commercialisé en 2002, soit deux ans auparavant, représentait en 2003 plus de 18 % du marché.



**Figure n°38.** Evolution de marché de l'oméprazole et de son isomère (ésooméprazole) à l'arrivée des génériques en France. [D'après 51]

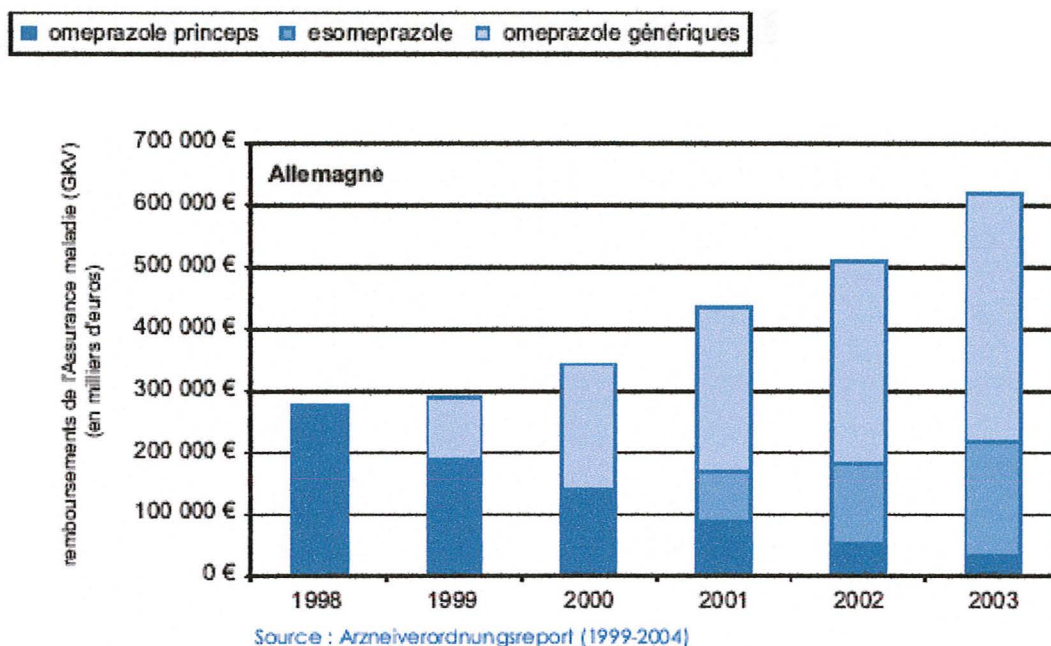
Le Mopral® drainait chaque année en France, avant d'être génériqué, 450 millions d'euros de chiffre d'affaire.

Maintenant qu'il est tombé dans le domaine public, la molécule affiche un manque à gagner de 160 millions d'euros en huit mois.

C'est pourquoi le laboratoire AstraZeneca a beaucoup misé sur son nouvel antiulcéreux, Inexium® avec une grande politique de démarchage chez les prescripteurs, pour changer leurs habitudes de prescription et vanter les qualités de leur nouvel antiulcéreux, afin de contrer les génériques.



Par comparaison, en Allemagne où les médecins prescrivait déjà en DCI, les génériques ont précédé la mise sur le marché de l'ésoméprazole. Depuis leur introduction sur le marché, les génériques comme l'ésoméprazole gagnent chaque année des parts du marché du princeps, mais ce sont les génériques qui arrivent en tête avec une part de marché de 65 % en 2003 (30 % pour l'ésoméprazole cette même année).



**Figure n° 39.** Evolution du marché de l'oméprazole et de son isomère (ésoméprazole) à l'arrivée des génériques en Allemagne. [D'après 51]

### - Cas de Zyrtec®/Xyzall®

Pour favoriser le développement de ces nouveaux médicaments, leur commercialisation s'accompagne parfois du retrait du marché des anciens produits de la gamme.

C'est le cas du Zyrtec® (cétirizine) qui vient d'être retiré du marché deux mois avant l'expiration de son brevet ; le laboratoire ne commercialise plus que son isomère.

En effet, UCB pharma, groupe pharmaceutique belge de petite taille, a retiré du marché son produit phare, le Zyrtec®, en septembre 2004 alors que son brevet d'exploitation expiré le 4 décembre 2004, pour contrer les génériqueurs et conserver ainsi sa position sur le marché des antiallergiques.

Pour ce faire, au début de l'année 2003, le laboratoire lance le « successeur » du Zyrtec® : **la lévocétirizine** (Xyzall®) ayant, comme nous l'avons vu précédemment la même efficacité et la même tolérance ; sauf que la lévocétirizine est encore protégée par un brevet.

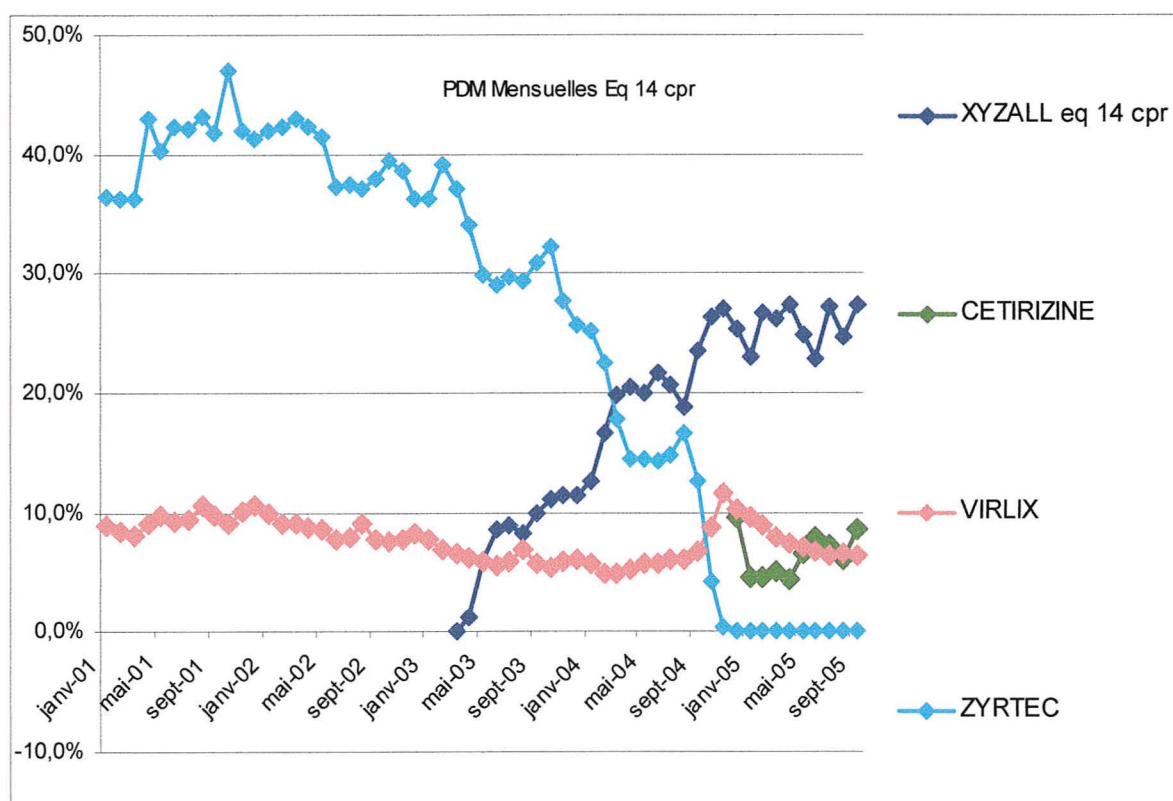
En effet, son brevet a été déposé le 5 février 1982, mais la molécule n'a pas été exploitée ; c'est pourquoi en 2002, ce brevet a été prolongé par un CCP.

La France est le seul pays européen dans lequel le Zyrtec® a été retiré prématurément du marché.

Ceci s'explique par une singularité française : ce sont les pharmaciens qui substituent un générique au princeps prescrit par le médecin, alors que dans les pays voisins, les médecins prescrivent directement en DCI (Dénomination Commune Internationale).

Il faut donc faire en sorte que les médecins soient plus tentés de prescrire du Xyzall®, qui ne pourra être remplacé par un générique, plutôt que du Zyrtec®.

Les objectifs marketing d'UCB Pharma ont donc été de vanter les mérites de leur nouveau médicament et de convaincre les médecins de son efficacité, voire de sa supériorité, afin qu'ils modifient leur prescription au profit du Xyzall®.



**Figure n°40.** Parts de marché mensuelles (PDM) réalisées par Xyzall®, Zyrtec®, Virlix® et par le générique Cétirizine, de janvier 2001 à septembre 2005. [Données communiquées par le laboratoire UCB Pharma, Octobre 2005]

D'après la figure 40, nous constatons que dès l'arrivée du Xyzall® sur le marché en mai 2003, les ventes de Zyrtec® ont chuté.

Mais le laboratoire conserve tout de même ses 40 % de parts de marché sur la vente des anti-histaminiques H1.

Avec l'apparition des génériques en janvier 2005, les ventes de Zyrtec® ont poursuivi leur chute jusqu'à atteindre 0 % de parts de marché en décembre 2004, date de retrait du médicament ; celles de Xyzall® ont diminuées de 5 %.

Nous pouvons constater que de mai à juillet 2005, les ventes de cétirizine ont augmentées de 5 % au détriment des ventes de Xyzall®, qui ont diminuées d'environ 6 %. Leur évolution est par la suite comparable : le Xyzall® étant tout de même plus prescrit que la cétirizine.

Ainsi, on peut dire qu'en France, les stratégies marketing des laboratoires de princeps et des laboratoires de génériques sont différentes.

En effet, les laboratoires qui ont produit un médicament princeps s'adressent en priorité aux prescripteurs, pour les inciter à prescrire leur spécialité.

Alors que les laboratoires génériqueurs (Ex : Merck, GNR, Teva, Biogaran, Ggam...) ont une autre politique s'adressant aux pharmaciens, puisque ces derniers peuvent substituer un médicament princeps par un générique.

[Remarque : N'ayant pas facilement accès aux données économiques, je ne peux malheureusement pas étudier les cas du Tavanic® et du Séroplex® ; ce dernier étant arrivé sur le marché seulement l'année dernière.]

# CONCLUSION



THESE SOUTENUE PAR : Valérie GAMOND

TITRE : Séparation des énantiomères : innovation thérapeutique et/ou stratégie industrielle ?

## CONCLUSION

La chiralité est devenue un sujet majeur dans la synthèse, la découverte, et le développement des médicaments.

Les techniques analytiques adaptées à la séparation des énantiomères sont devenues un outil indispensable à toute étude de pharmacocinétique de substances chirales ou pour caractériser les produits issus des synthèses énantiosélectives.

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) est la technique analytique la plus utilisée pour identifier, séparer et analyser la pureté optique des énantiomères. Il existe cependant d'autres techniques qu'ils ne faut pas négliger, telles que les techniques électrocinétiques ou encore la résonance magnétique nucléaire (RMN) dans les milieux orientés chiraux, qui offrent une véritable alternative aux autres méthodes utilisées.

Idéalement, l'avantage d'utiliser un énantiomère est de diminuer la dose totale, de simplifier la courbe dose-réponse, de limiter les sources de variabilité interindividuelle et de minimiser la toxicité.

Parmi les quatre médicaments étudiés (Inexium®, Tavanic®, Xyzall® et Séroplex®), nous avons pu constater qu'en termes d'efficacité et de tolérance, leur supériorité par rapport à leur racémate correspondant (Mopral®, Oflocet®, Zyrtec®, Séropram®) n'a pas été prouvée, excepté pour le Tavanic® (lévofloxacine) dans une indication bien précise : le traitement des infections respiratoires communautaires.

En effet, d'après les avis de la Commission de Transparence, Inexium® et Séroplex® apportent une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV). Le Xyzall®, quant à lui, n'apporte aucune amélioration (ASMR V). Seul le Tavanic® apporte une amélioration modérée (ASMR III).

Ces résultats nous amènent donc à penser que le développement et la commercialisation des médicaments énantiomériquement purs sont un outil stratégique utilisé par les industriels pour protéger leurs médicaments « block-busters » de la concurrence des laboratoires génériques, et conserver ainsi leur monopole sur le marché.

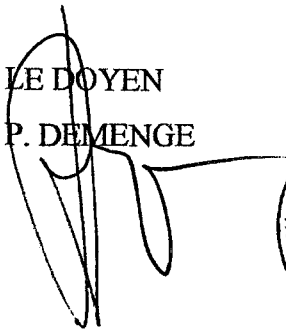
Cette stratégie offensive n'est pas la seule stratégie mise en place par les industries pour contrer l'impact des génériques.

Alors que depuis de nombreuses années le déficit de la sécurité sociale est une préoccupation publique, il semble légitime de se demander s'il est acceptable que les laboratoires pharmaceutiques utilisent de tels procédés pour s'assurer des ventes futures.

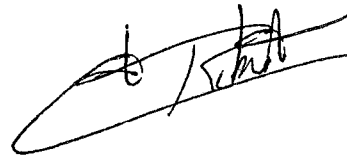
VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 5 Décembre 2005

LE DOYEN  
P. DEMENGE



LE PRESIDENT DU JURY  
C. RIBUOT



## BIBLIOGRAPHIE

### ▪ Articles de périodique :

1. Abelo, A., et al., *Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes*. Drug Metab Dispos, 2000. **28**(8): p. 966-72.
2. Agranat, I.I. and H. Caner, *Intellectual property and chirality of drugs*. Drug Discov Today, 1999. **4**(7): p. 313-321.
3. Agranat, I., H. Caner, and J. Caldwell, *Putting chirality to work: the strategy of chiral switches*. Nat Rev Drug Discov, 2002. **1**(10): p. 753-68.
4. Andersson, T., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole*. Aliment Pharmacol Ther, 2001. **15**(10): p. 1563-9.
5. Andrews, J.M., D. Honeyboume, G. Jevons, N.P. Brenwald, B. Cunningham, R. Wise, *Concentrations of levofloxacin (HR 355) in the respiratory tract following a single oral dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy*. J Antimicrob chemother, 1997. **40**: p. 573-7.
6. Armstrong, D.W., Y. Tang, S. Chen, C. Bagwill, and J.R. Chen, *Macrocyclic* 1994. **66** : p. 1473.
7. Azorin, J.M., P.M. Llorca, N. Despiegel, P. Verpillat, *Escitalopram is more effective than citalopram for the treatment of severe major depressive disorder*. Encéphale, 2004. **30**(2): p. 158-166.
8. Baumann, P., D.F. Zullino, and C.B. Eap, *Enantiomers' potential in psychopharmacology--a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram*. Eur Neuropsychopharmacol, 2002. **12**(5): p. 433-44.
9. Blin, T., *Séparation des énantiomères: pour quelle amélioration du rapport bénéfice/risque?*. Thérapie, 2004. **59**(6): p. 625-628.
10. Bressole, F., M. Audran, T.N. Pham, and J.J. Vallon, *Cyclodextrines and enantiomeric separations of drugs by liquid chromatography and capillary electrophoresis basic principles and new developments*. J Chromatogr B Biomed Appl, 1996. **687**(2): p. 303-336.
11. Burke, W.J., I. Gergel, and A. Bose, *Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients*. J Clin Psychiatry, 2002. **63**(4): p. 331-6.
12. Ceccato, A., P.H. Hubert, and J. Cremen, *Analyse de médicaments énantiomériques en chromatographie liquide*. STP Pharma Pratiques, 1999. **9**(4): p. 295-310.
13. Davankov, N.A., N.R. Meyer, and M. Rais, *A vivid model illustrating chiral recognition induced by achiral structures*. Chirality, 1990. **2**(4): p. 208-210.

14. Day, J.H., A.K. Ellis, and E. Rafeiro, *Levocetirizine: a new selective H1 receptor antagonist for use in allergic disorders*. *Drugs Today (Barc)*, 2004. **40**(5): p. 415-21.
15. Desiderio, C., and S. Fanali, *Chiral analysis by capillary electrophoresis using antibiotics as chiral selector*. *J Chromatogr A*, 1998. **807**(1): p. 37-56.
16. Devalia, J.L., et al., *A randomized, double-blind, crossover comparison among cetirizine, levocetirizine, and ucb 28557 on histamine-induced cutaneous responses in healthy adult volunteers*. *Allergy*, 2001. **56**(1): p. 50-7.
17. Fu, K.P., et al., *In vitro and in vivo antibacterial activities of levofloxacin (l-ofloxacin), an optically active ofloxacin*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992. **36**(4): p. 860-6.
18. Fung-Tomc, J.C., et al., *Antibacterial spectrum of a novel des-fluoro(6) quinolone, BMS-284756*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000. **44**(12): p. 3351-6.
19. Hutt, A.J. and J. O'Grady, *Drug chirality: a consideration of the significance of the stereochemistry of antimicrobial agents*. *J Antimicrob Chemother*, 1996. **37**(1): p. 7-32.
20. Hyun, M.H., and Y.J. Cho, *Chiral separation by HPLC with pirkle-type chiral stationary phases*. *Methods Mol Biol*, 2004. **243**: p. 197-205.
21. Kahrilas, P.J., et al., *Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial*. *The Esomeprazole Study Investigators*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000. **14**(10): p. 1249-58.
22. Kitzis, M.D., F.W. Goldstein, M. Miegi, and J.F. Acar, *In vitro activity of levofloxacin, a new fluoroquinolone: evaluation against Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis*. *J Antimicrob chemother*, 1999. **43**(suppl.C): p. 21-6.
23. Klesel, N., et al., *Chemotherapeutic activity of levofloxacin (HR 355, DR-3355) against systemic and localized infections in laboratory animals*. *J Antimicrob Chemother*, 1995. **35**(6): p. 805-19.
24. Lepola, U.M., H. Loft, and E.H. Reines, *Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care*. *Int Clin Psychopharmacol*, 2003. **18**(4): p. 211-7.
25. Lesot, P., *Résonance magnétique nucléaire du deutérium en abondance naturelle dans les cristaux liquides chiraux*. *Lettres de Sciences Chimiques*, 2002. **78**: p. 13-17.
26. Lesot, P., M. Sarfati, and J. Courtieu, *Natural abundance deuterium NMR spectroscopy in polypeptide liquid crystals as a new and incisive means for the enantiodifferentiation of chiral hydrocarbons*. *Chem Eur J*, 2003. **9**(8): p. 1724-45.

27. Lind, T., et al., *Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazole In patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000. **14**(7): p. 861-7.
28. Maier, N.M., P. Franco, and W. Lindner, *Separation of enantiomers: need, challenges, perspectives*. *J Chromatogr A*, 2001. **906**: p. 3-33.
29. Morrissey, I. et al., *Mechanism of differential activities of ofloxacin enantiomers*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996. **40**(8): p. 1775-84.
30. Prescrire Rédaction "*Esoméprazole et Oméprazole: bonnet blanc et blanc bonnet*." *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (227): p.248-250.
31. Prescrire Rédaction "*Escitalopram (Séroplex®)*" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (250): p. 325-328.
32. Richter, J.E., et al., *Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial*. *Am J Gastroenterol*, 2001. **96**(3): p. 656-65.
33. Sanchez, C., et al., *Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2004. **174**(2): p. 163-76.
34. Stahl, S.M., I. Gergel, and D. Li, *Escitalopram in the treatment of panic disorder : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *J Clin Psychiatry*, 2003. **64**(11): p. 1322-7
35. Testa, B., M. Reist, and P.A. Carrupt, [*Chirality and drugs*]. *Ann Pharm Fr*, 2000. **58**(4): p. 239-46.
36. Tillement, J.P., B. Testa, and F. Bree, *Compared pharmacological characteristics in humans of racemic cetirizine and levocetirizine, two histamine H1-receptor antagonists*. *Biochem Pharmacol*, 2003. **66**(7): p. 1123-6.
37. Tucker, G.T., *Chiral switches*. *The Lancet*, 2000. **355**: p. 1085-1087.
38. Tulassay, Z., et al., *One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates Helicobacter pylori and heals patients with duodenal ulcer disease*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001. **13**(12): p. 1457-65.
39. Veldhuyzen Van Zanten, S., et al., *One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000. **14**(12): p. 1605-11.
40. Verho, M., et al., *Pharmacokinetics of levofloxacin in comparison to the racemic mixture of ofloxacin in man*. *Drug Metabol Drug Interact*, 1996. **13**(1): p. 57-67.
41. Vespalec, R., and P. Bocek, *Chiral separations in capillary electrophoresis*. *Electrophoresis*, 1999. **20**(13): p. 2579-91.

42. Von Eiff, C. and G. Peters, *In-vitro activity of ofloxacin, levofloxacin and D-ofloxacin against staphylococci*. J Antimicrob Chemother, 1996. **38**(2): p. 259-63.
43. Wade, A., O. Michael Lemming, and K. Bang Hedegaard, *Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care*. Int Clin Psychopharmacol, 2002. **17**(3): p. 95-102.

▪ **Ouvrages :**

44. Arnaud P., *Chimie organique cours*. 16<sup>ème</sup> édition, Dunod, Paris, 1996.
45. Rouessac F., Rouessac A., *Analyse chimique. Méthodes et techniques Instrumentales modernes*. 5<sup>ème</sup> édition, Dunod, Paris, 2000.

▪ **Sites internet :**

- U-PSUD web site - URL:

46. <http://www.u-psud.fr/codeugsv2.nsf/cip.html!/openpage> - Novembre 2004
47. <http://www.u-psud.fr/codeugsv2.nsf/chira.htm!/openpage> - Novembre 2004
48. <http://www.u-psud.fr/codeugsv2.nsf/ephedrine.htm!/openpage> - Novembre 2004

- Stéréochimie :

49. [http://www.univ.tln.fr/~gfev/LIC\\_CHIM/STELI/STELic.htm](http://www.univ.tln.fr/~gfev/LIC_CHIM/STELI/STELic.htm) - Novembre 2004

- ICMO web site - URL:

50. <http://www.icmo.u-psud.fr/w-cso/lesotntt3.html> - Janvier 2005

- IRDES web site - URL:

51. <http://www.irdes.com> - Juin 2005

- Pharmacorama web site - URL:

52. <http://www.pharmacorama.com> - Juin 2005

- UCL web site - URL:

53. <http://www.antiinfectieux.org/antiinfectieux/PLG/PLG-PK-PD.html> - Juin 2005

- AFSSAPS web site - URL:

54. <http://afssaps-prd.afssaps.fr/html/has/sgt/htm/avis/data/ct031335.pdf> - Juin 2005
55. <http://afssaps-prd.afssaps.fr/html/has/sgt/htm/avis/html/act00000.htm> - Oct. 2005

- CIPRALEX web site - URL:

56. [http://www.cipralex.ch/pdf/basis\\_f.pdf](http://www.cipralex.ch/pdf/basis_f.pdf) - Octobre 2005

- CIM web site - URL :

57. <http://www.ciminfo.org/bulletin/2000-vol1-bul5.pdf> - Novembre 2005

## ANNEXES

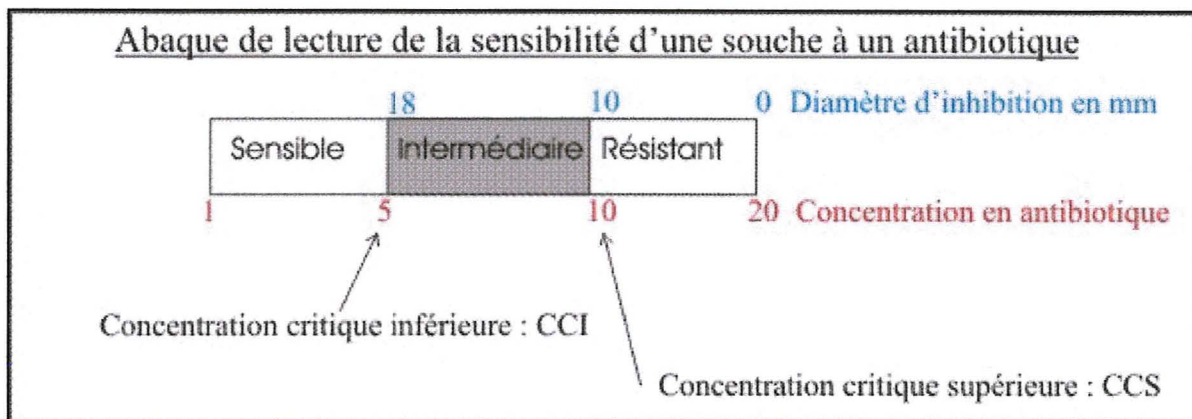
### ▪ ANNEXE 1

#### Liste de médicaments énantiomériquement purs développés à partir du racémique

MEDICAMENTS RACEMIQUES	MEDICAMENTS ENANTIOMERES	STATUT
Acétorphan (Tiorfan®)	S-acétorphan	En essai
Amlodipine (Amlor®)	S-amlodipine	En essai
Bupivacaïne	lévobupivacaïne	Commercialisé aux USA
Cétirizine (Zyrtec®)	Lévocétirizine (Xyzall®)	En essai
Cisapride (Prépulsid®)	(+)- norcisapride	En essai
Citalopram (Séropram®)	Escitalopram (Séroplex®)	Commercialisé
Doxazosine (Zoxan®)	S-doxazosine	En essai
Fluoxétine (Prozac®)	S-fluoxétine	En essai
Formotérol (Foradil®)	(R,R) formotérol	En essai
Ibuprofène (Advil®)	Dexibuprofène (Séractil®)	Commercialisé aux USA et Australie
Kétoprofène (Profénid®)	Dexkétoprofène ou S- kétoprofène	Commercialisé aux USA
Lansoprazole (Lanzor®)	S-lansoprazole	En essai
Méthylphénidate (Ritaline®)	Dexméthylphénidate ou R, R méthylphénidate	Commercialisé aux USA
Ofloxacine (Oflocet®)	Lévofoxacine (Tavanic®)	Commercialisé
Oméprazole (Mopral®)	Esoméprazole (Inexium®)	Commercialisé
Oxybutinine (Ditropan®)	S-oxybutinine	En essai
Salbutamol (Ventoline®)	Lévalbutérol ou R-salbutamol	Commercialisé aux USA
Sotalol (Sotalex®)	S-sotalol	En essai
Zopiclone (Imovane®)	Eszopiclone (S-zopiclone)	En essai

▪ ANNEXE 2

**Définition des Concentrations Critiques Inférieure et Supérieure CCI et CCS**



CCS = plus grande quantité d'antibiotique actif que l'on peut obtenir dans le sérum.

CCI = concentration sérique d'antibiotique actif obtenue après injection d'une dose normale.

Les valeurs de CCI et CCS sont définies pour chaque antibiotique et pour chaque espèce bactérienne dans les recommandations du Comité français de l'antibiogramme.

Ces concentrations permettent de définir les catégories : **sensible, intermédiaire et résistant** :

- **germe sensible**: la CMI de l'antibiotique pour le germe étudié est plus faible que la concentration critique inférieure ( $CMI < CCI$ ). Cet antibiotique peut être utilisé pour éliminer in vivo ce germe.
- **germe de sensibilité intermédiaire** : la CMI est comprise entre les deux concentrations critiques ( $CCI < CMI < CCS$ )
- **germe résistant** : la CMI est supérieure à la concentration critique supérieure ( $CMI > CCS$ ). Il n'est pas possible d'éliminer, in vivo, ce germe avec cet antibiotique.





# Serment des Apothicaïres

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

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

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

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

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

GAMOND Valérie

## **Séparation des énantiomères : innovation thérapeutique et/ou stratégie industrielle ?**

Thèse de Pharmacie, Grenoble, soutenue le 12 Janvier 2006

### **RESUME**

Les énantiomères sont des isomères en miroir. Un mélange de deux énantiomères en quantité égale est appelé mélange racémique.

Ces dernières années, plusieurs médicaments, déjà disponibles sous la forme racémique, ont été commercialisés séparément sous la forme d'un de leurs deux énantiomères, tels que l'ésoméprazole (Inexium®), la lévofloxacine (Tavanic®), la lévocétirizine (Xyzall®) et l'escitalopram (Séroplex®).

Parmi les techniques analytiques séparatives existantes, la chromatographie liquide haute performance (CLHP) est la méthode la plus utilisée pour sa fiabilité et son haut pouvoir de résolution.

L'étude des quatre médicaments énantiomères commercialisés après que leurs mélanges racémiques l'aient été, apporte peu de preuves quant à une amélioration du rapport bénéfice-risque.

Nous pouvons donc penser que la commercialisation d'un médicament énantiomère n'est souvent qu'une stratégie utilisée par les laboratoires pharmaceutiques pour conserver leur monopole sur le marché et contrer l'arrivée des génériques.

### **MOTS CLES**

Enantiomère  
Résolution racémique  
Pharmacodynamie  
Pharmacocinétique  
ASMR  
Stratégie

### **JURY**

Président du jury : Monsieur Christophe RIBUOT, Professeur des Universités

Membres : Monsieur Eric PEYRIN, Professeur des Universités  
Monsieur Benoît ALLENET, Maître de conférence des Universités  
Madame Estelle CAYRAT, Docteur en Pharmacie

### **ADRESSE DE L'AUTEUR**

Quartier « Couchet » 26300 ALIXAN