

LES FORMES LEVOGYRES

QUEL(S) INTERET(S) ?

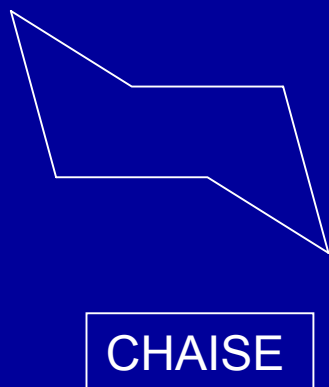
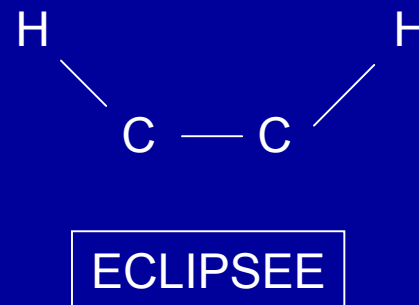
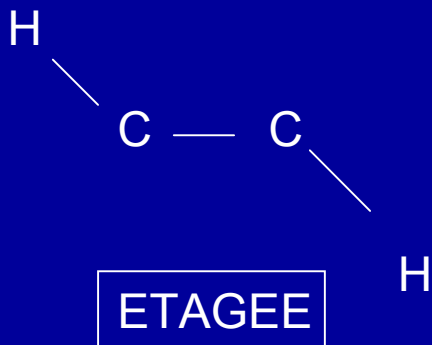
STEREO CHIMIE

- Plus particulièrement, s'intéresse aux **configurations** des molécules chirales
- Ces dispositions peuvent conditionner les propriétés biologiques des molécules

CONFORMATION

- Dans les molécules où il existe un axe de symétrie, deux atomes ont la possibilité de tourner autour de l'axe virtuel qui les réunit
- En théorie, implique une infinité de conformères
- En fait limitée aux conformations thermodynamiquement les plus stables :
 - Pour les chaînes C-C : **conformation étagée** (ou décalée) et **conformation éclipsée**
 - Pour les molécules cycliques : **conformation chaise** et **conformation bateau**

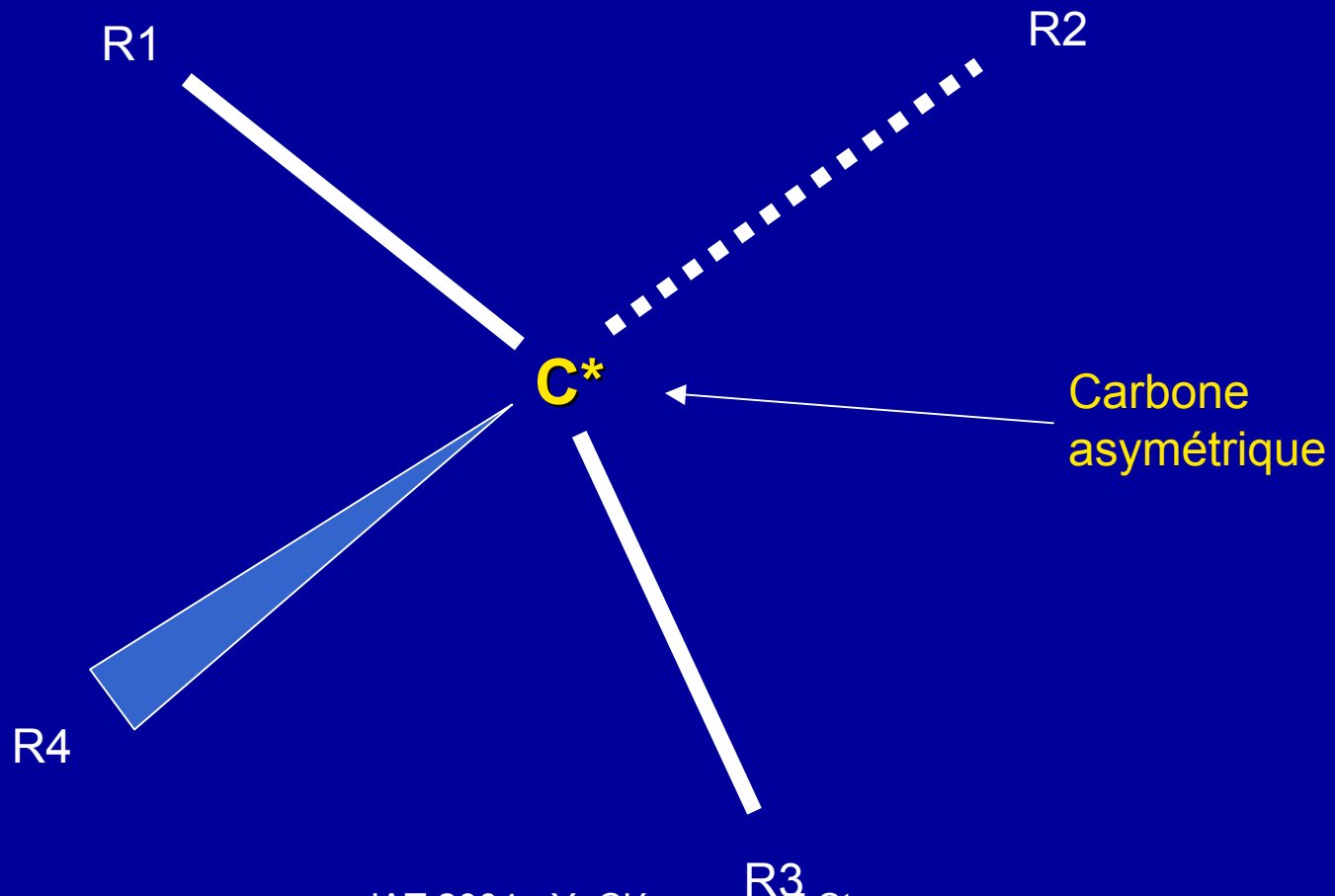
CONFORMATIONS



CONFIGURATION

- Les molécules n'ayant pas de centre ou de plan de symétrie
= **molécule chirale**
- Décrite par la notion de configuration autour du centre ou du plan d'asymétrie (un carbone le plus souvent)

MOLECULE CHIRALE



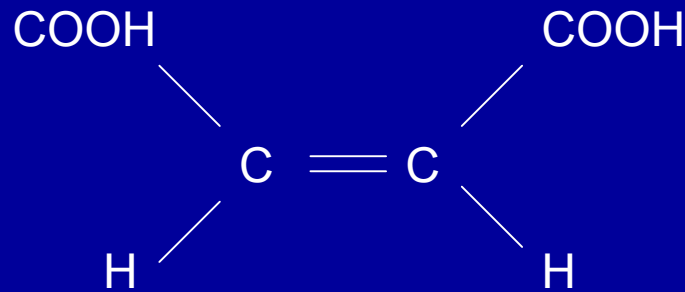
Stéréo-isomérisie

- Isomérisie tridimensionnelle de molécules ayant des formules développées identiques
 - Géométrique
 - Optique

ISOMERIE GEOMETRIQUE

- **Conformation Cis – Trans**
ou (Zusammen – Entgegen)
- Positionnements différents des substituants ou radicaux autour d'une liaison C=C rigide
- Propriétés physico-chimiques différentes des isomères (Acide maléique / Acide fumarique)

ISOMERES GEOMETRIQUES

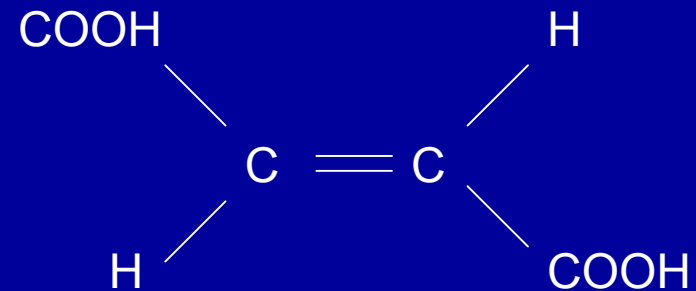


CIS (Z)

Acide maléique

TRANS (E)

Acide fumarique



ISOMERIE OPTIQUE

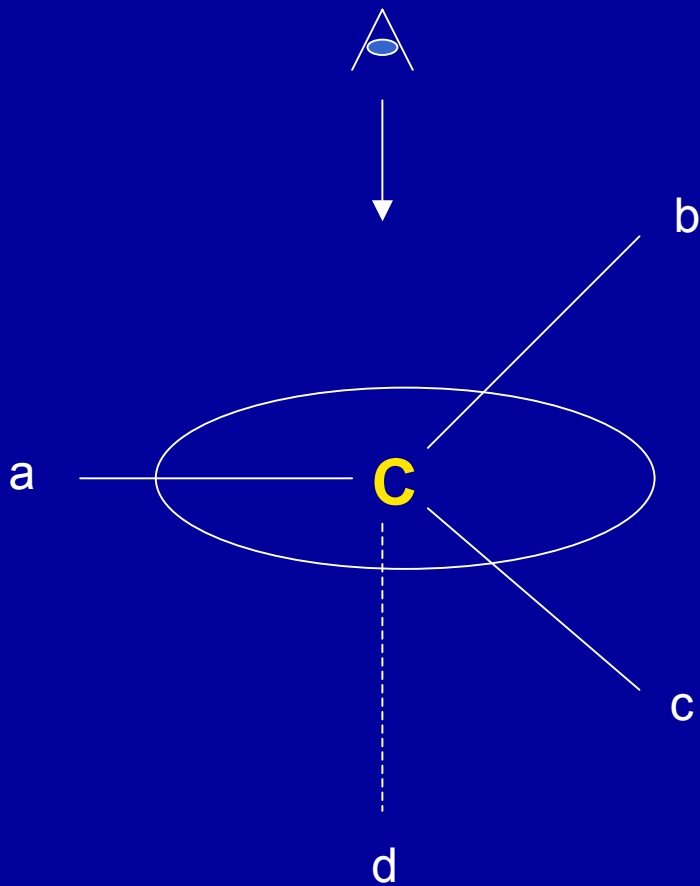
- Pouvoir rotatoire sur la lumière polarisée
Dextrogyre (+) - Lévoogyre (-)
- **Enantiomère** – Mélange **racémique**
- L'effet optique ne préjuge pas de la configuration absolue des atomes autour du carbone asymétrique
- Propriétés physico-chimiques souvent identiques des énantiomères hormis l'effet sur la lumière

la configuration

si la disposition précise des atomes dans l'espace est connue :

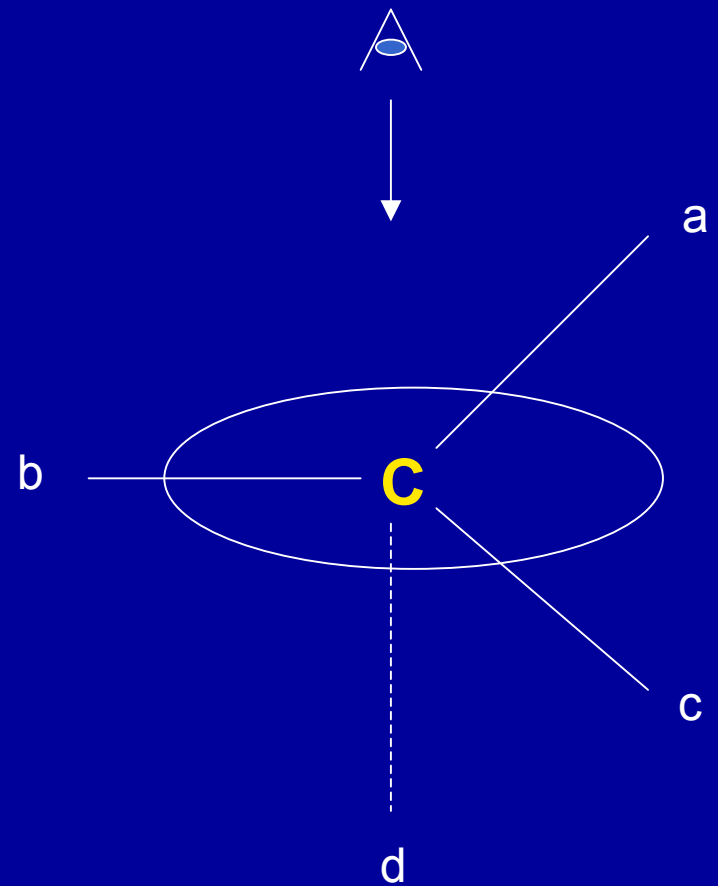
- Définie par rapport au plan perpendiculaire à l'axe « œil - C* - dernier substituant » ⁽¹⁾,
- « **R** »ectus = disposition dans le sens horaire
- « **S** »inister = disposition dans le sens anti-horaire

CONFIGURATIONS



R = Rectus

On « lit » abc dans le sens horaire



S = Sinister

On « lit » abc dans le sens anti-horaire

EN PRATIQUE...

En général, égalité approximative des effets positifs et négatifs des énantiomères en thérapeutique

Parfois un énantiomère inactif

Le plus souvent rapport bénéfices/risques identique entre mélange racémique et énantiomère actif

CRITERES DE JUGEMENT (1)

- **Effets bénéfiques différents ?**
- **Si effet (+) identique, l'un des énantiomères a-t-il des effets indésirables spécifiques ?**
- **Si effet (+) différent, l'énantiomère inactif est-il la cause des effets indésirables du mélange racémique ?**
- **Possibilité de réduire la taille des formes galéniques ?**
- **Coût ?**

(1) Revue Prescrire – Tome 21 N° 215 p. 171 – Mars 2001

ESOMEPRAZOLE

- **Enantiomère S de Oméprazole**
- **« Les deux isomères R et S de l'Oméprazole ont une activité pharmacodynamique similaire » (Vidal 2004 – p. 949)**
- **Un petit plus pour le traitement de l'oesophagite érosive ? Edwards (méta-analyse 2001), Castell (2002) Lauritsen (2002)**

ESOMEPRAZOLE

- Profil d'effets indésirables identique
- ASMR IV
- Coût par unité de prise :
 - Oméprazole 10mg : 0,94 à 0,96 €
 - Oméprazole 20mg : 1,72 à 1,89 €
 - ...BREVET ECHU LE 15 AVRIL 2004...
 - Oméprazole Gé 20mg : 1,16 à 1,30 €
 - Esoméprazole 20mg : 1,38 à 1,43 €
 - Esoméprazole 40mg : 1,76 à 1,88 €

SMR - ASMR

- **SMR : service médical rendu**
 - A majeur ou important
 - B: modéré
 - C : faible
 - D : insuffisant

- **ASMR : amélioration du SMR**
 - De I : amélioration majeure
 - À V : très faible
 - Ou absence d'ASMR

LEVOFLOXACINE

- **Enantiomère S(-) de Ofloxacine**
- **Enantiomère responsable de l'activité AB (CMI)**
- **Mais effet indésirables identiques à la forme racémique**
- **Spectre d'action des fluoroquinolones, étendu au pneumocoque péni S//R, mycoplasma pneumoniae et Ureaplasma urealyticum**
- **Dose journ. recommandée plus importante que l'Ofloxacine (500mg/400mg)??**

LEVOFLOXACINE

- **Exacerbation BPCO** : pas d'avantage clinique versus Cefuroxime axétil (Zinnat°) – Pas de comparaison avec Ofloxacine (Oflocet°)
- **Pneumonies communautaires** : pas d'avantage clinique établi versus Amoxi-Clav ou Ceftriaxone (Rocephine°) - pas de comparaison versus Sparfloxacine (Zagam°)
- **Sinusite aiguë de l'adulte** : pas d'avantage clinique versus Amoxi-Clav ou Clarithromycine (Zeclar° Naxy°)
 - *Attention aux doses et aux durées utilisées dans les essais*

LEVOFLOXACINE

- **Prostatite** : pas de différence d'efficacité versus Ciprofloxacin (Ciflox°)
- Aucune comparaison versus Amoxicilline seule ou Cotrimoxazole (Bactrim°)

LEVOFLOXACINE

- ASMR III pour les pneumonies
- – V pour les autres indications

- Coût de traitement journalier :
 - Amoxi-Clav 2g/j : ~2 €
 - Ofloxacine 200mg : 4,53 €
 - Lévofloxacine 500mg : 5,05 €

LEVOCETIRIZINE

- **Enantiomère R de la Cétirizine**
- **Affinité 2 fois supérieure pour récepteur H1 par rapport à Cétirizine**
- **5mg de Levocétirizine = même activité que 10mg de Cétirizine**
- **Mêmes effets indésirables sauf absence de preuve d'un effet sur l'espace Q-T**

LEVOCETIRIZINE

- **Rhinite allergique saisonnière** : pas d'avantage clinique versus Cétirizine 10mg (318 patients), Loratadine 10mg (73 patients)
- **Rhinite allergique perannuelle** : pas d'avantage clinique versus Cétirizine 10mg, Loratadine 10mg (39 patients)

LEVOCETIRIZINE

- ASMR V (avec SMR modéré)
- Coût de traitement journalier :
 - Loratadine 10mg = 0,43 à 0,47 €
 - Cétirizine 10mg = 0,48 € (0,85 € en OTC (Non remb.))
 - Lévocétirizine 5mg = 0,44 à 0,46 €

ESCITALOPRAM

- Enantiomère S du Citalopram
- L'énantiomère R est inactif (pharmacol. animale) → 10mg Escitalopram = 20 mg de Citalopram
- Profil d'effets indésirables identique

ESCITALOPRAM

- **Dépression** : pas de différence clinique (3 essais comparatifs) - Pas de différence versus Venlafaxine (Effexor^o) Echelle MADRS
- **Trouble panique** : idem (1 essai versus Citalopram)
- Pas d'étude versus antidépresseur Imipraminique de référence

ESCITALOPRAM

- ASMR non-disponible
- Coût de traitement journalier :
 - Citalopram 20mg : 0,94 € (Seropram°)
...BREVET ECHU...
 - Citalopram 20mg gé : 0,64 € (mai 2004)
 - Escitalopram 10mg : 1,10 €

CONCLUSIONS

- De « nouveaux » médicaments ??
 - Ou un maquillage « chimique » pour une nouvelle jeunesse sur le marché pharmaceutique?
- **l'intérêt d'un médicament s'apprécie**
 - ✓ en terme d'efficacité sur des objectifs cliniquement valides
 - ✓ en termes de réduction des effets secondaires

