

## REPLACEMENT DES MELANGES RACEMIQUES PAR DES ENANTIOMERES: UN PROGRES ?

Les énantiomères sont des isomères en miroir, telles la main gauche et la main droite. Un mélange des deux énantiomères en quantités égales est appelé mélange racémique. Ces dernières années, plusieurs médicaments déjà disponibles sous cette dernière forme racémique ont été commercialisés séparément sous forme de l'un de leurs deux énantiomères. Pour la plupart de ces énantiomères, il n'existe cependant que peu d'arguments que cela représente un progrès.

Les énantiomères sont des isomères en miroir, telles la main gauche et la main droite. Un mélange des deux énantiomères en quantités égales est appelé mélange racémique. Beaucoup de médicaments sont disponibles sous forme racémique, par ex. la bupivacaïne, la cétirizine, le citalopram, l'épinéphrine, la fluoxétine, l'ofloxacine, l'oméprazole, le salbutamol, le sulpiride et la warfarine. Parmi ces médicaments racémiques, plusieurs ont, ces dernières années, été commercialisés sous forme de l'un de leurs deux énantiomères. Il s'agit par exemple de l'escitalopram (l'énantiomère S du citalopram), l'ésoméprazole (l'énantiomère S de l'oméprazole), la lévobupivacaïne (l'énantiomère S de la bupivacaïne), la lévocétirizine (l'énantiomère R de la cétirizine), la lévofloxacine (l'énantiomère S de l'ofloxacine) et le lévosulpiride (l'énantiomère S du sulpiride).

L'utilisation d'un énantiomère à la place du mélange racémique n'est intéressante que lorsque l'«autre» énantiomère influence défavorablement le rapport risque-bénéfice du mélange racémique. C'est le cas par exemple lorsque l'«autre» énantiomère n'a pas ou peu d'efficacité thérapeutique, mais qu'il intervient dans la toxicité du mélange ou lors d'interactions médicamenteuses. Un exemple classique est la L-dopa : la D-dopa n'est pratiquement pas efficace mais est plus toxique que la L-dopa; la L-dopa se révèle dès lors plus efficace et moins toxique que le mélange racémique D,L-dopa.

En ce qui concerne la *lévofloxacine*, seul cet énantiomère de l'ofloxacine – et non l'autre énantiomère – possède une activité antibactérienne; les deux énantiomères ont toutefois la même toxicité [n.d.l.r.: la lévofloxacine peut dès lors être utilisée à des doses plus élevées et est un peu plus efficace que l'ofloxacine, par ex. dans les infections à pneumocoques, voir Folia de janvier 2001 au sujet des indications de la lévofloxacine]. Quant à l'*ésoméprazole*, le profil pharmacocinétique de cet énantiomère est plus favorable (meilleure biodisponibilité) que celui du mélange racémique oméprazole, mais il n'est pas prouvé que cela se traduit par un avantage sur le plan clinique. In vitro, l'*escitalopram* paraît environ 30 fois plus puissant que l'autre énantiomère en ce qui concerne l'inhibition de la recapture de la sérotonine, mais il n'est pas prouvé que cela apporte un avantage sur le plan clinique par rapport au mélange racémique.

Pour la plupart des énantiomères commercialisés après que leurs mélanges racémiques l'aient été, il existe donc peu de preuves quant à un rapport risque-bénéfice supérieur à leur mélange racémique. On peut émettre la critique que c'est parfois la même firme qui, une fois révolue la période de brevet de la forme racémique, commercialise séparément un des énantiomères. L'énantiomère est alors parfois présenté comme un progrès mais il est parfois plus coûteux pour la société et le patient, et ne présente aucun intérêt clinique.

D'après Do single stereoisomer drugs provide value ? *Therapeutics Letter*, June-September 2002 (via <http://www.ti.ubc.ca>)

Selling «new» drugs using smole and mirror (images). *Worst pills, best pills news*, maart 2003, blz. 18-20

D.T.M. Visser en L.I. van de Ven : Esomeprazol. Nieuwe ontwikkelingen of nieuw jasje ? *Pharma Selecta* 17, 20-23 (2001)

Esoméprazole. Un isomère de l'oméprazole sans progrès thérapeutique. *La Revue Prescrire* 22, 248-250 (2002)

E.M. Dettmers et H. Mulder : Levocetirizine. Rechtsdraaiende commercie .. ? *Pharma Selecta* 18, 75-78 (2002)

## Note de la rédaction

- Un énantiomère d'un mélange racémique déjà enregistré est considéré à l'enregistrement comme un nouveau principe actif. En cas de remboursement par l'INAMI, ce «nouveau» médicament n'est pas soumis au «système de remboursement de référence» pendant la période du brevet. En outre, il faut attendre au moins 15 ans avant que le «nouveau» médicament ne soit soumis à la réglementation de la baisse obligatoire du prix d'un principe actif après 15 ans de remboursement.
- Les énantiomères peuvent être nommés de différentes façons. Dans cet article, nous avons opté pour la notation R/S. Une exception a toutefois été faite pour la dopa: étant donné qu'il s'agit d'un dérivé d'un acide aminé, sa configuration est généralement indiquée par le préfixe D (pour l'énantiomère R) ou L (pour l'énantiomère S).

---

## EN BREF

- Le traitement médicamenteux des douleurs neurogènes a été discuté dans les Folia de décembre 2001. Il y est écrit que les analgésiques non morphiniques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne sont souvent pas assez efficaces et qu'il est fréquemment fait appel à d'autres traitements tels certains antidépresseurs et certains antiépileptiques. Ceux-ci ne sont cependant pas toujours enregistrés ni remboursés pour cette indication. A ce sujet, il faut signaler que la **gabapentine** dont l'efficacité **dans la névralgie postherpétique et la neuropathie diabétique** a été démontrée dans plusieurs études randomisées contrôlées, est maintenant remboursée pour ces deux indications chez les patients de plus de 18 ans en cas d'efficacité insuffisante de l'amitriptyline ou lorsque celle-ci est mal tolérée ou contre-indiquée.