

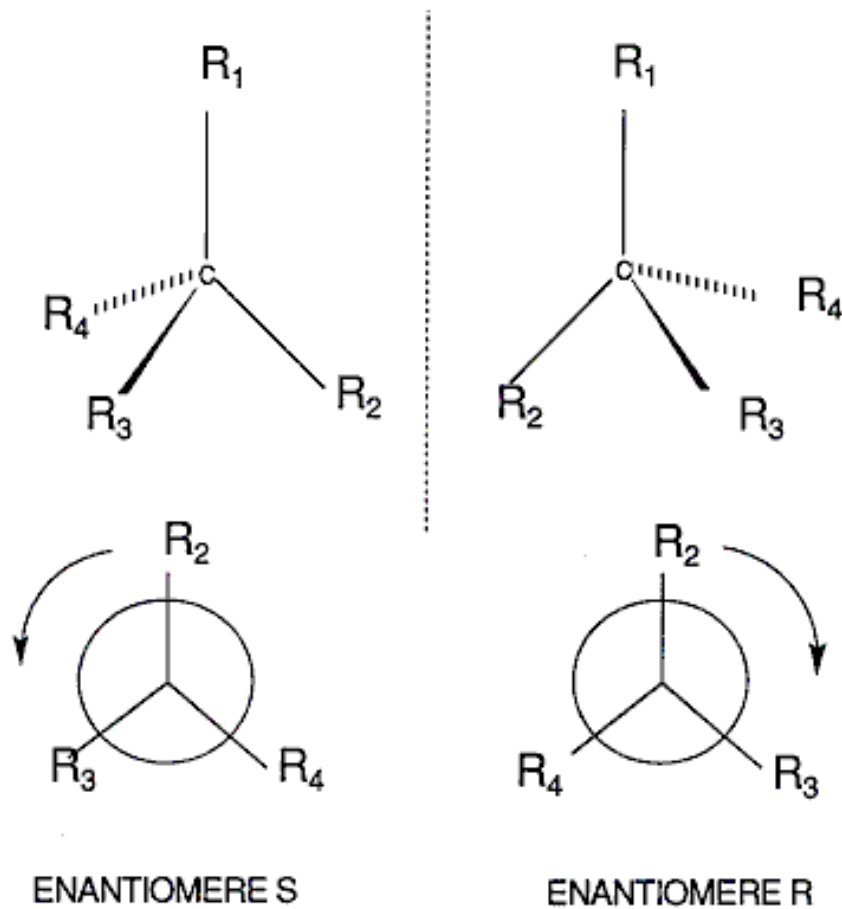
Implications de la chiralité dans l'efficacité et la toxicité des médicaments

- I Définitions
- II Différences d'activité entre stéréoisomères
- III Quelles sont les étapes stéréosélectives dans l'organisme ?
- IV Artéfacts produits par le dosage du racémique
- V Quand faut-il doser les 2 énantiomères ?
- VI Quand faut-il administrer un seul isomère ?

Définitions : chiralité

- Stéréoisomères :
 - même formule semi-développée
 - disposition spatiale différente
 - non superposables
- 2 catégories de stéréoisomères :
 - énantiomères = images réfléchies
 - mêmes pptés physiques et chimiques
 - diastéréoisomères
 - pptés physiques et chimiques différentes
- Stéréoisomérisation est liée à la présence d'atomes tétraédriques portant 4 substituants différents.
- Racémique et racémisation
- Asymétrie multiple : 2^n stéréoisomères

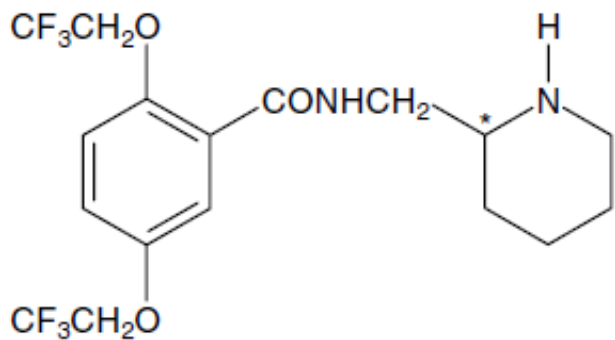
Définitions : nomenclature R,S



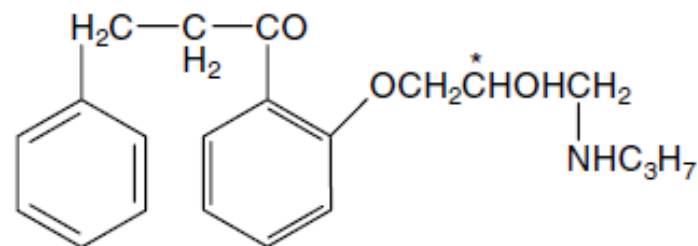
Série chimiques chirales

- Acides proféniques: ibuprofen,
- Béta-bloquants: propranolol,
- Antivitamines K: warfarine,
- Certaines dihydropyridines: nicardipine,
- Certaines benzodiazépines: oxazépam, lorazépam, ...
- Certains thiazidiques: bendrofluméthiazide, ...
- Certains anesthésiques locaux: bupivacaïne,...
- Certains tricycliques: trimipramine, quinupramine,...
- Certaines phénothiazines: levomepromazine,...
- Certains benzamides: sulpiride, sultopride,...

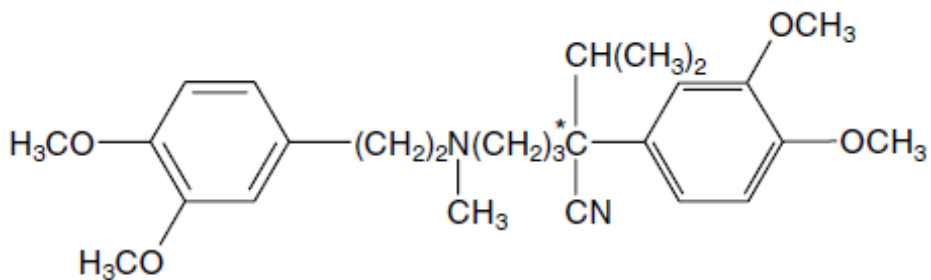
Quelques molécules chirales



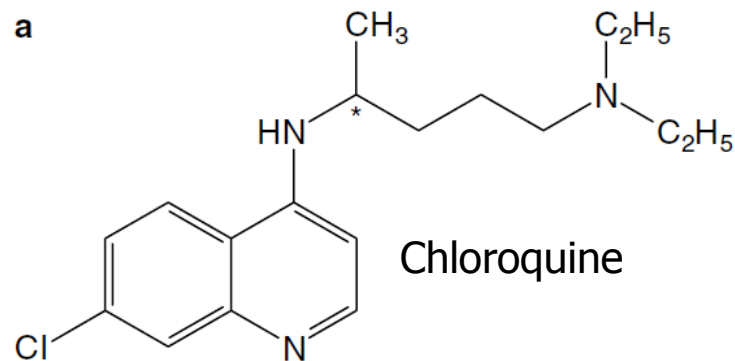
Flecainide



Propafenone

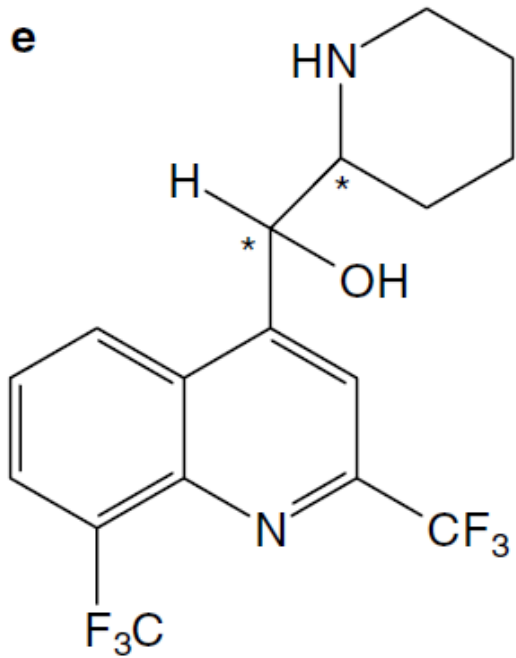


Verapamil

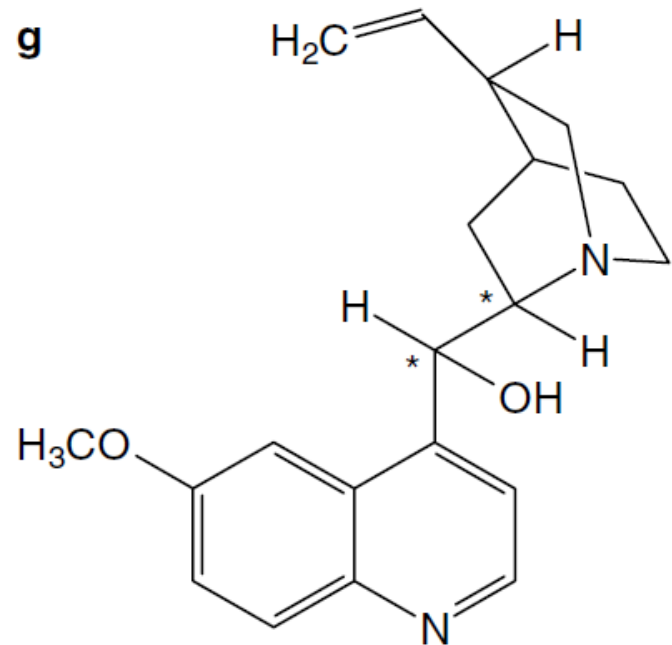


Chloroquine

Quelques molécules chirales



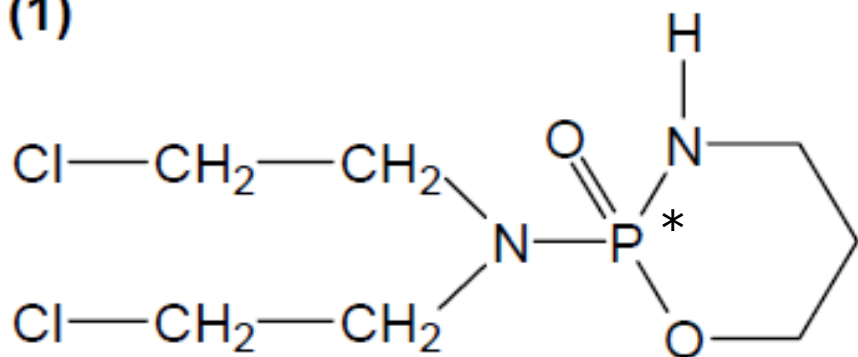
Méfloquine
4 stéréoisomères



Quinine
stéréoisomère 8S,9R
Quinidine
stéréoisomère 8R,9S

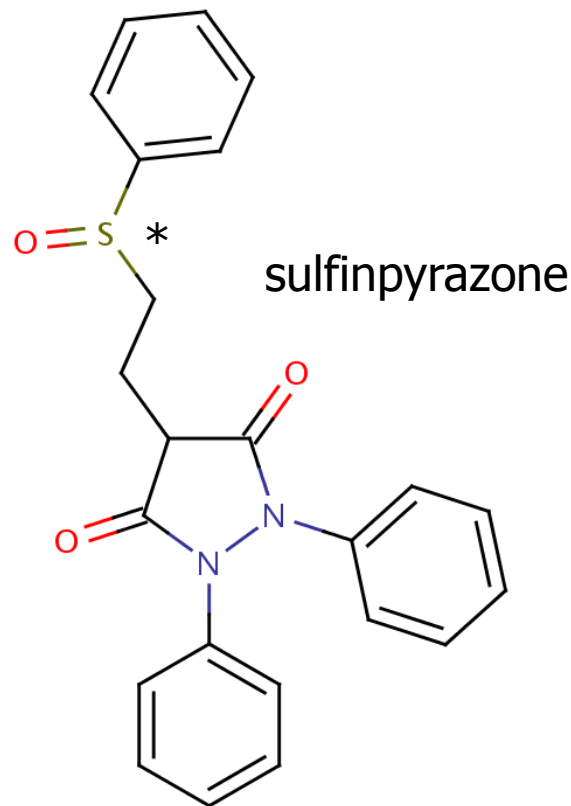
Quelques molécules chirales

(1)



cyclophosphamide

Atome de phosphore chiral



sulfinpyrazone

Atome de soufre chiral

Définitions : conformation et configuration

- Configuration = position relative des substituants autour de l'atome asymétrique.

Nomenclature : R et S, D et L.

- Conformation = géométrie réelle de la molécule

Ex : cyclohexane chaise / bateau

Définitions : pouvoir rotatoire

(+) = d = dextrogyre

(-) = l = levogyre

Reconnaissance chirale des organismes vivants

Nature de la protéine	Différence observée entre les énantiomères
Transporteur	Absorption, sécrétion
Accepteur	Fraction libre, distribution tissulaire
Enzyme	Métabolisme
Récepteur	Activité pharmacologique

Différences d'activité entre les stéréoisomères

Différences d'activité intrinsèque et d'affinité

Eutomère = isomère le plus actif

Distomère = isomère le moins actif

Rapport eudismique = rapport des activités

Log10 du rapport = index eudismique EI

Dans les séries homologues:
$$EI = a \cdot \log \frac{1}{CE_{50}} + b$$

Différences d'activité entre les stéréoisomères

	Affinité (-log CE50)	Activité intrinsèque
Noradrénaline sur récepteur $\alpha 1$	(-): 4.8 (+): 4.1	(-): 1 (+): 0.8
Salbutamol sur récepteur $\beta 2$	(-): 6.2 (+): 3.8	(-): 1 (+): 0.96

Différences d'activité entre les stéréoisomères

1. Deux énantiomères agonistes, un plein et un partiel

Produit	Fréquence moyenne de l'EEG
Placebo	10 Hz
S(+) kétamine	1 Hz
R(-) kétamine	6 Hz
RS kétamine	2 Hz

Différences d'activité entre les stéréoisomères

2. Deux énantiomères antagonistes.

- Isoprénaline

3. Distomère actif mais responsable d'un effet indésirable.

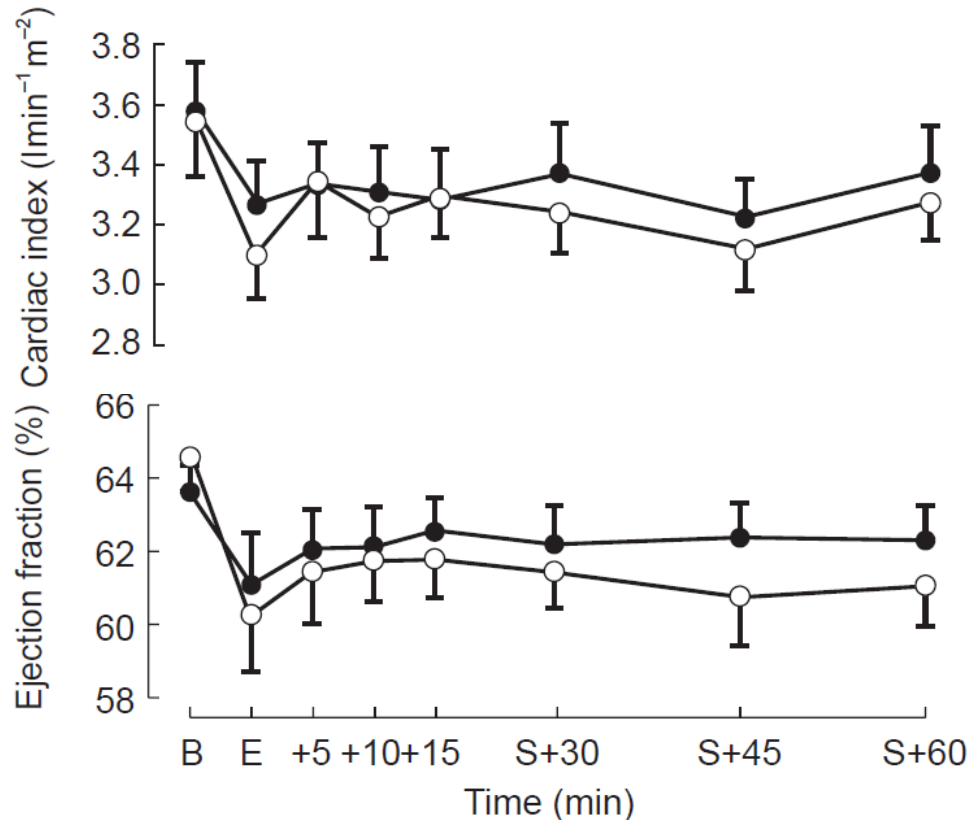
- Timolol R et S antiglaucomateux / R bêta-bloquant

- Propafénone R et S antiarythmique / R bêta-bloquant

- Pénicillamine D et L

- Bupivacaïne

Distomère moins bien toléré: bupivacaïne



La levobupivacaine IV a moins d'effet inotrope négatif que la bupivacaine racémique

NB: les concentrations sont similaires sous levo et rac

Figure 3 Cardiovascular variables as assessed by transthoracic electrical bioimpedance at baseline (B) and at different times after the end (E) or the start (S) of the infusion of levobupivacaine (●) and *rac*-bupivacaine (○) in 14 healthy subjects (mean \pm s.e. mean).

Différences d'activité entre les stéréoisomères

4. Distomère inactif et responsable d'un effet indésirable.

- Ethambutol
- L-DOPA
- Thalidomide
- Salbutamol

Différences d'activité entre les stéréoisomères

5. Deux énantiomères à activité thérapeutique différente.

- labétalol
- levamisole et dextramisole
- levo et dextromethorphan
- + et – tramadol

6. Le distomère s'oppose à un effet indésirable de l'eutomère.

- indacrinone

Etapes stéréosélectives de la PK: liaison aux protéines (1)

1. Liaison stéréosélective à l'albumine :

- Site 1 (bilirubine) : warfarine
 - fu de R(+) warfarine = 1,2 %
 - fu de S(-) warfarine = 0,9 %
- Site 2 (L-tryptophane) : diazépam

Benzodiazépines chirales : oxazépam, lorazépam, temazépam, tofisopam.

Acides proféniques : rapport des fu atteint 1,5

Etapes stéréosélectives de la PK: liaison aux protéines (2)

2. Liaison stéréosélective à l' α 1 glycoprotéine acide :

	fu (+)	fu (-)	(+) / (-)
Chloroquine	33 %	52 %	0.6
Vérapamil	6.4 %	11 %	0.6
Propranolol	16 %	13 %	1.2
Méxilétine	28 %	20 %	1.4

Etapas stéréosélectives de la PK: liaison aux protéines (3)

3. Liaison stéréosélective aux lipoprotéines :

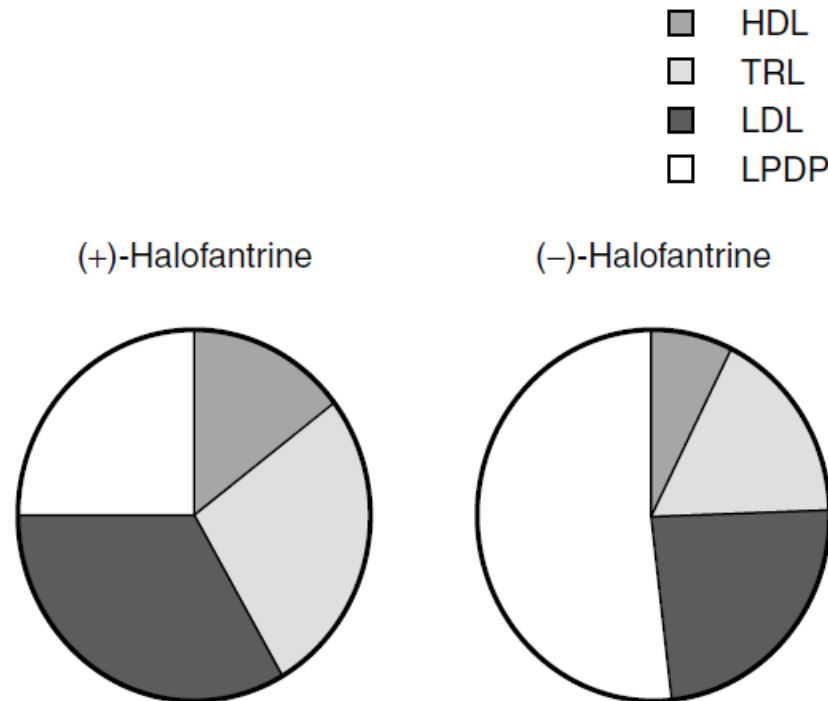


Fig. 3. Stereoselective binding of halofantrine enantiomers to human plasma lipoproteins as a fraction of enantiomer added to plasma. Lipoprotein fractions are high density (HDL), triglyceride-rich (TRL), low density (LDL) and lipoprotein deficient (LPDP). The enantiomers associated stereoselectively with the different lipoprotein fractions. Plot constructed from mean data in Brocks et al. (1993)

Etapes stéréosélectives de la PK: distribution tissulaire

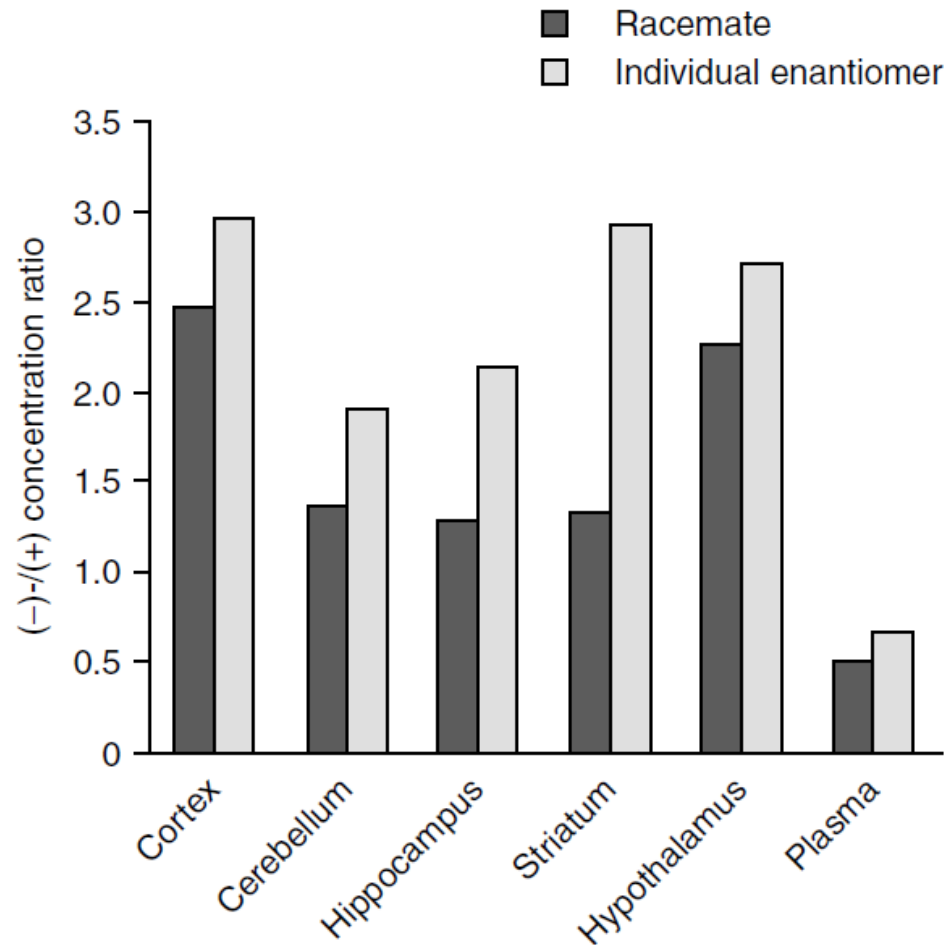


Fig. 5. The (-)-/(+)- concentration ratios of mefloquine enantiomers in different anatomical regions of rat brain and in plasma after repeated administration of racemate (50 mg/kg) or single enantiomers (25 mg/kg). Plot constructed from mean data in Baudry et

Etapes stéréosélectives de la PK: métabolisme stéréosélectif

1. Prochiralité : sélectivité de produit

Une molécule non chirale devient chirale par métabolisme.
Seul l'un des énantiomère est fabriqué.

2. Sélectivité de substrat

Différences quantitatives

Différences qualitatives

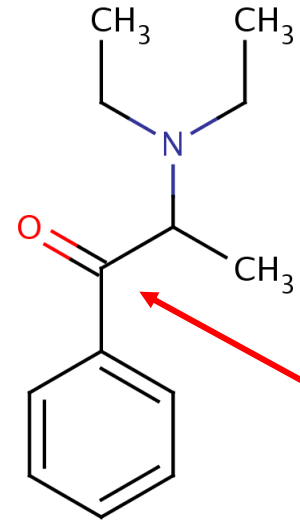
Inversion chirale

Interaction entre les énantiomères

Prochiralité (1)

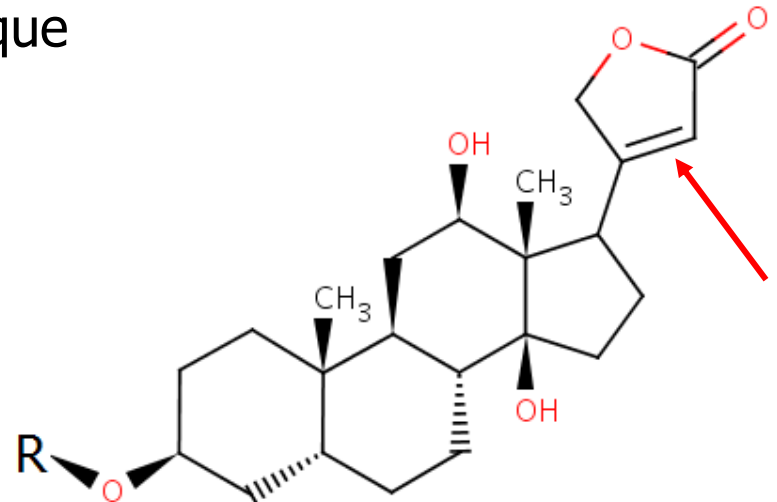
1. Réduction d'une cétone en alcool secondaire

exemple: diethylpropion
oxcarbazépine



2. Réduction d'une double liaison éthylénique

exemple: réduction de la lactone
de la digoxine



Prochiralité : oxcarbazépine

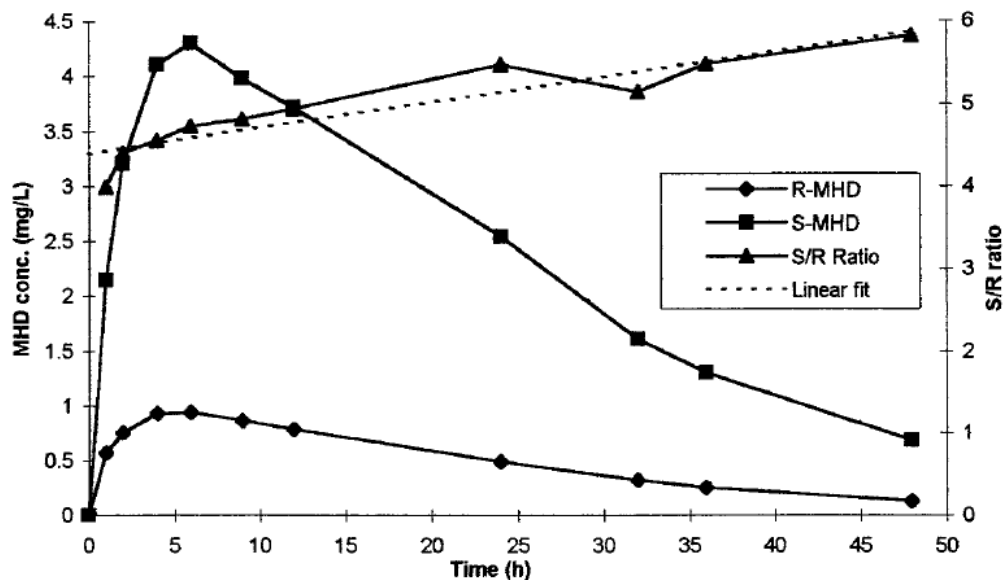
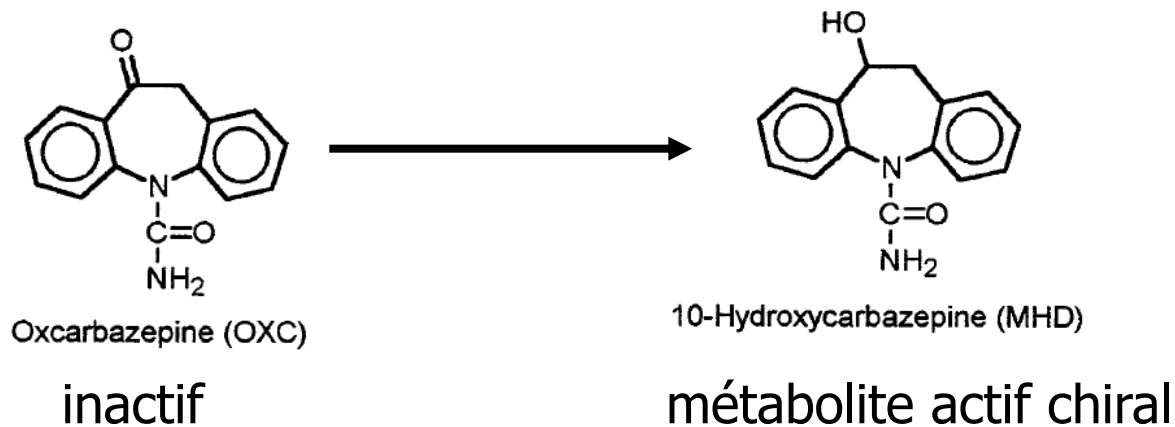


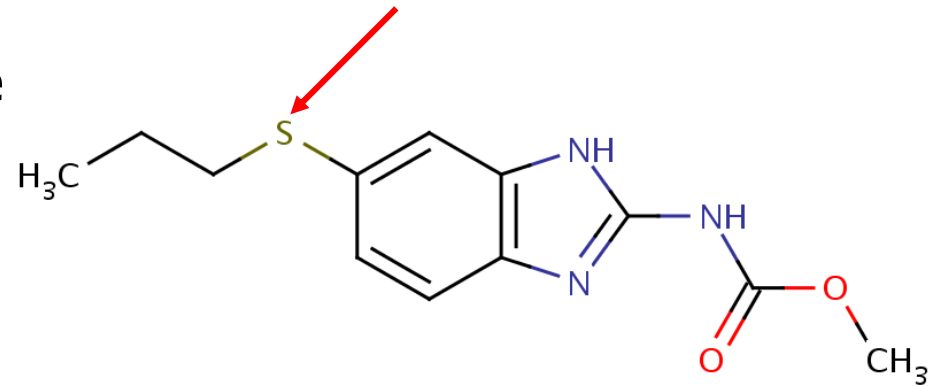
Fig 2. Mean \pm SD serum concentrations of *S*- and *R*-10-hydroxycarbazépine and *S/R* ratios in serum after a single oral dose of 600 mg oxcarbazépine to 12 healthy Chinese subjects.

Formation
préférentielle de
l'énantiomère *S*

Prochiralité (2)

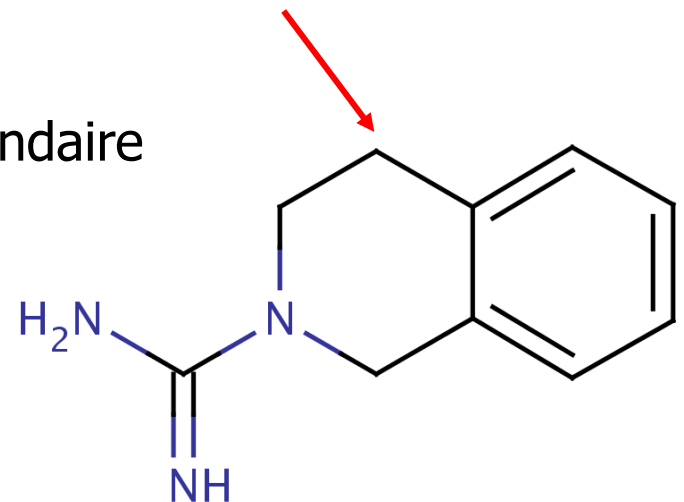
3. Oxydation d'un sulfure en sulfoxyde

exemple: albendazole



4. Oxydation d'un méthylène en alcool secondaire

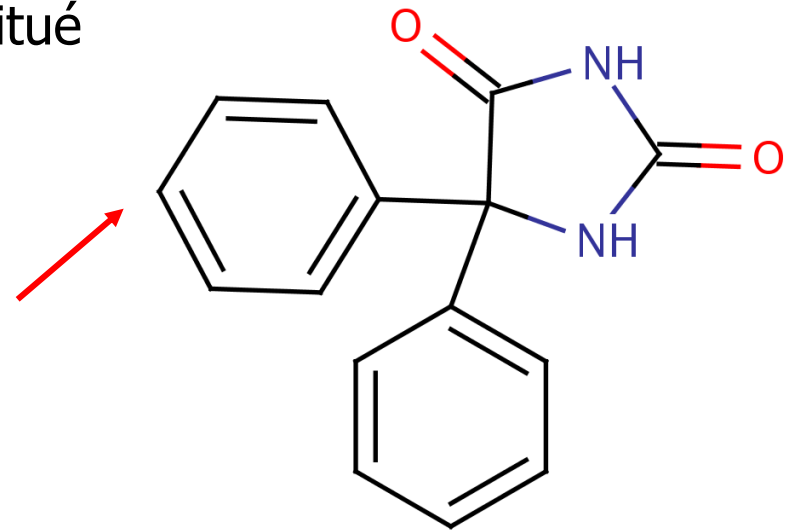
exemple: débrisoquine



Prochiralité (3)

5. Oxydation d'un carbone gem-disubstitué

exemple: hydroxylation de la phénytoïne en para



Les conséquences de la prochiralité sont importantes
si le métabolite est actif

Enantiosélectivité de substrat

Différences quantitatives

$$CL_h = fu \cdot \frac{Q \cdot CL_i}{Q + fu \cdot CL_i}$$

	$CL_h (+)/(-)$ IV	$CL_h (+)/(-)$ VO
Propranolol	1.17	1.42
Vérapamil	1.75	4.33
Nicoumalone	11.5	14.0
Disopyramide	1.28	2.68

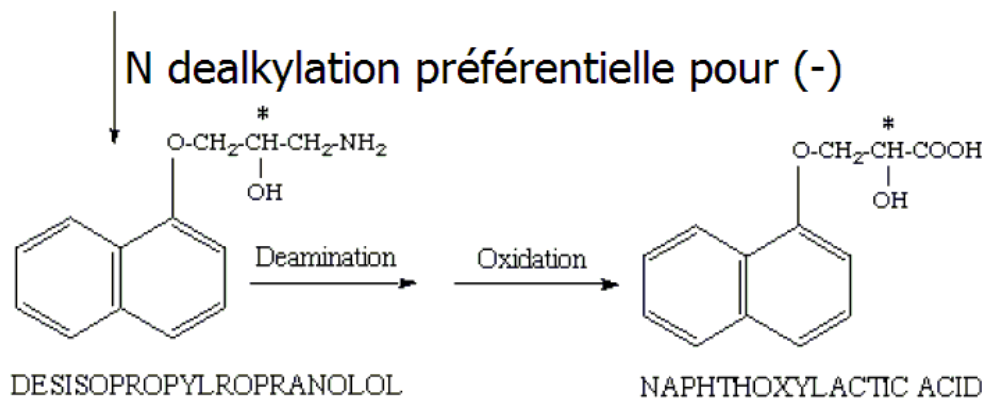
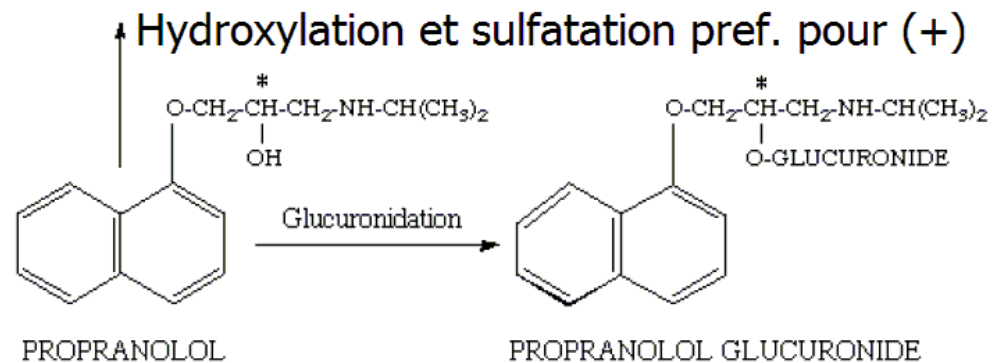
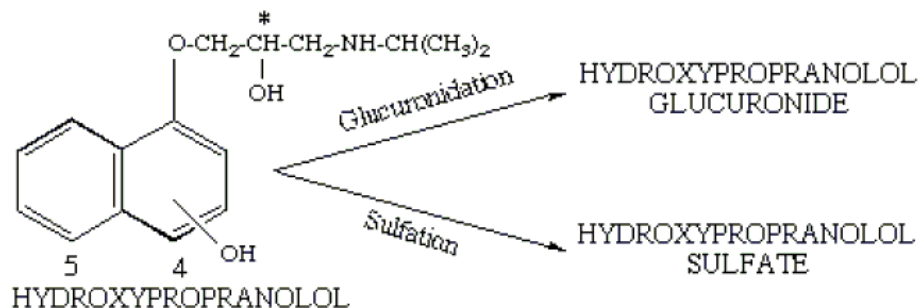
Enantiosélectivité de substrat

Différences qualitatives

- Propranolol
- Warfarine
- Bufuralol
- Perte de stéréosélectivité chez les métaboliseurs lents

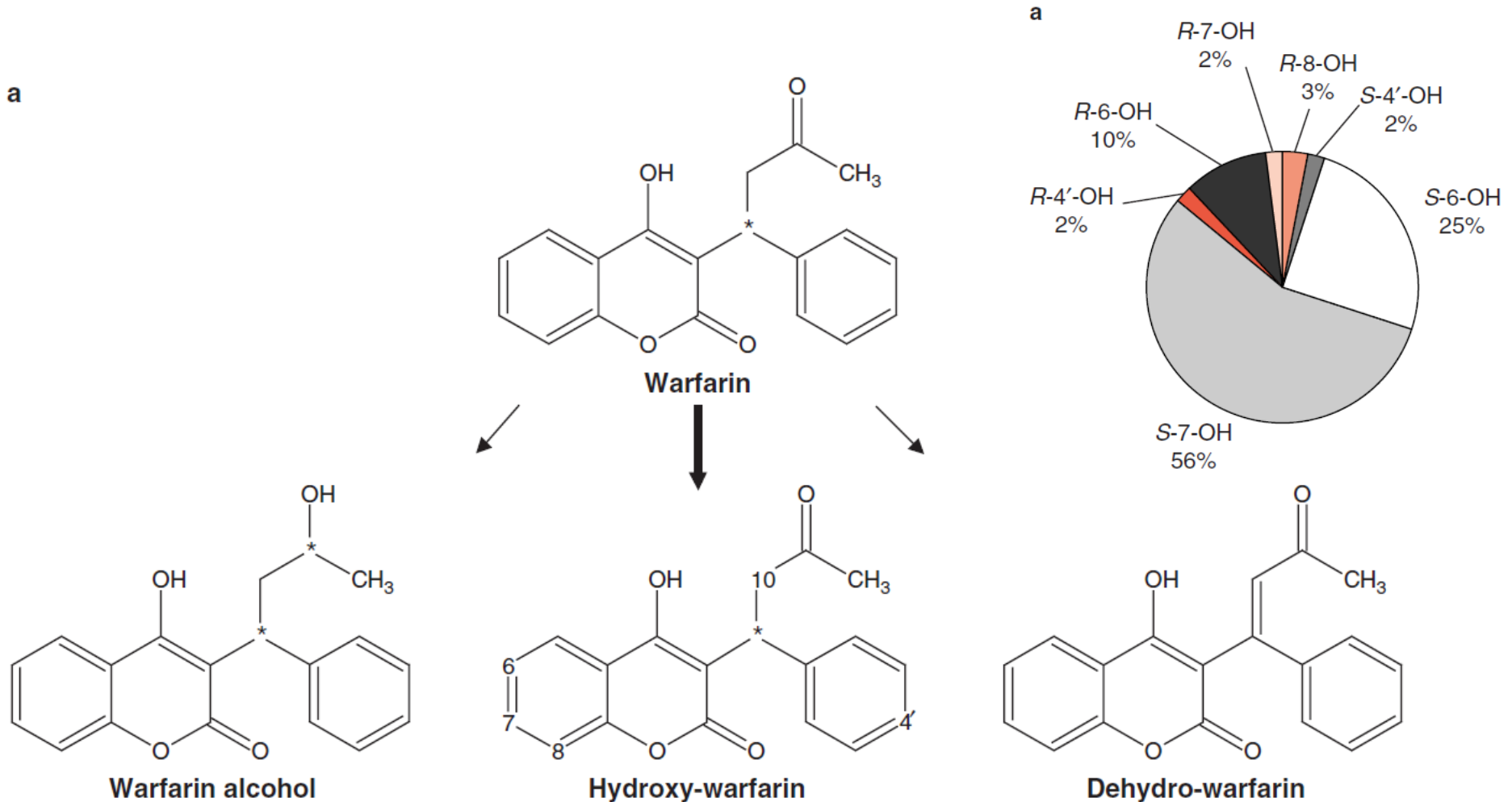
Enantiosélectivité de substrat

Différences qualitatives



Enantiosélectivité de substrat

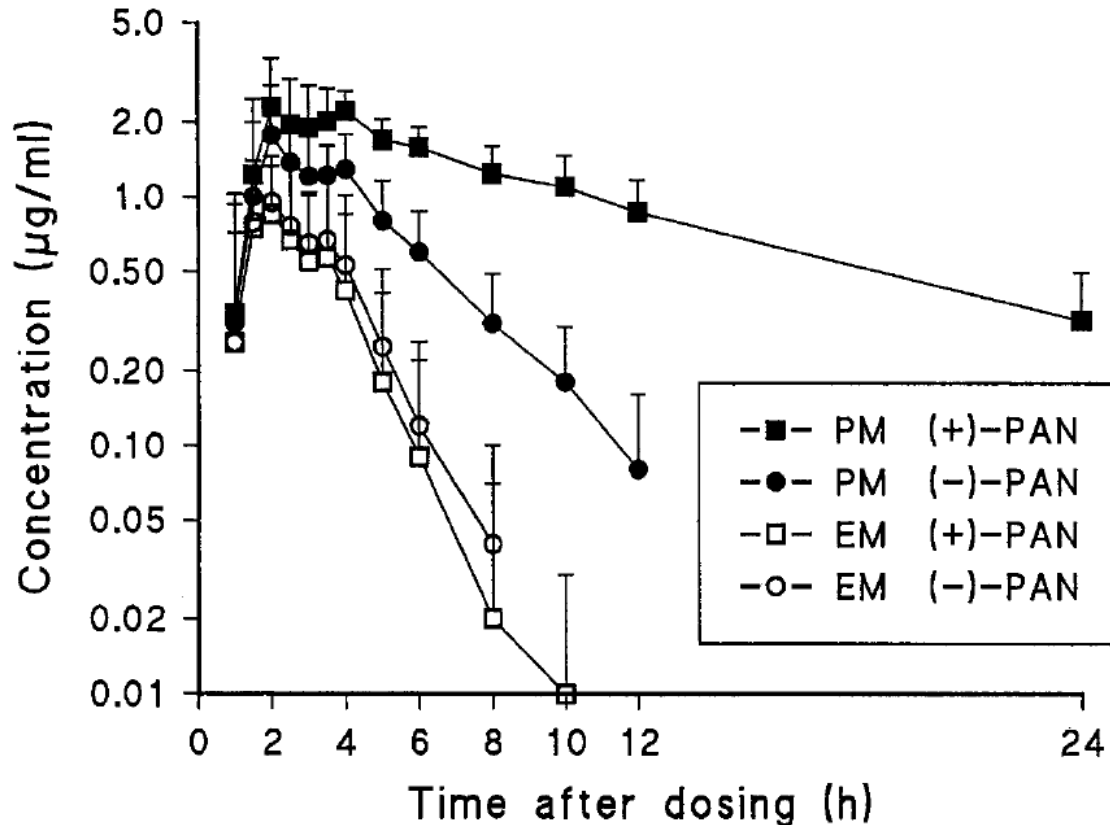
Différences qualitatives



Hydroxylation en position 4', 6, 7 ou 8

Perte de la stéréosélectivité chez les métaboliseurs rapides

Administration de pantoprazole, substrat du CYP2C19



Inversion chirale : acides proféniques

- Isomère S 160 fois plus actif que R *in vitro* sur la PG-synthétase
- Le rapport est de 1,4 *in vivo* : R transformé en S
- Formation de triglycérides mixtes avec isomère R
- Incidence sur la toxicité pour le SNC
- Le pourcentage d'inversion chirale dépend de la vitesse d'absorption

Inversion chirale : salbutamol

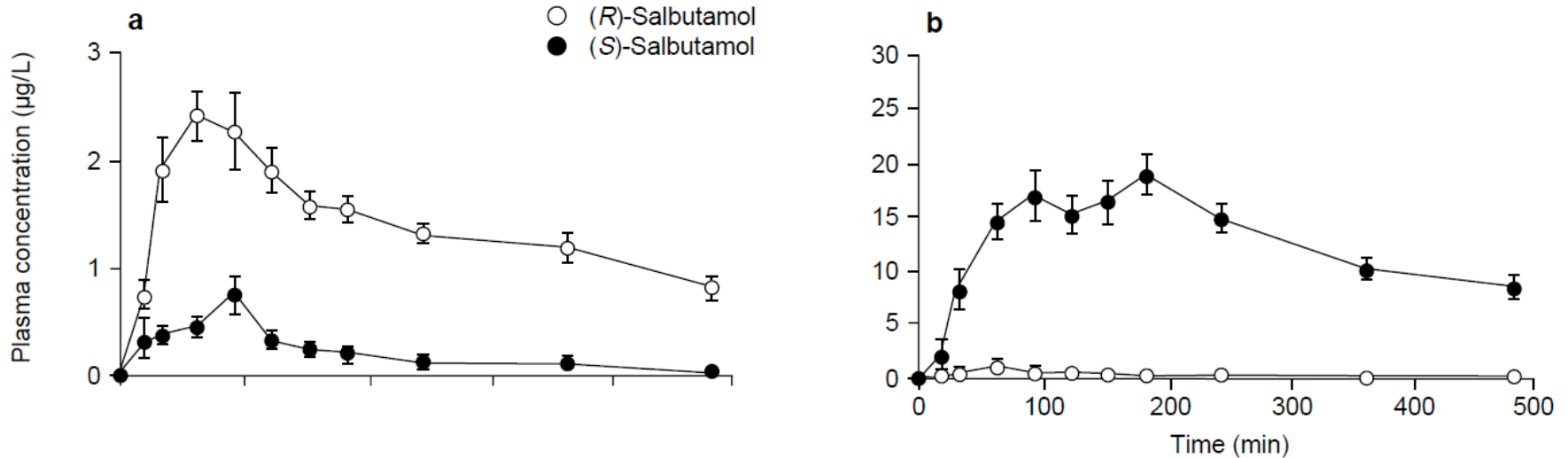
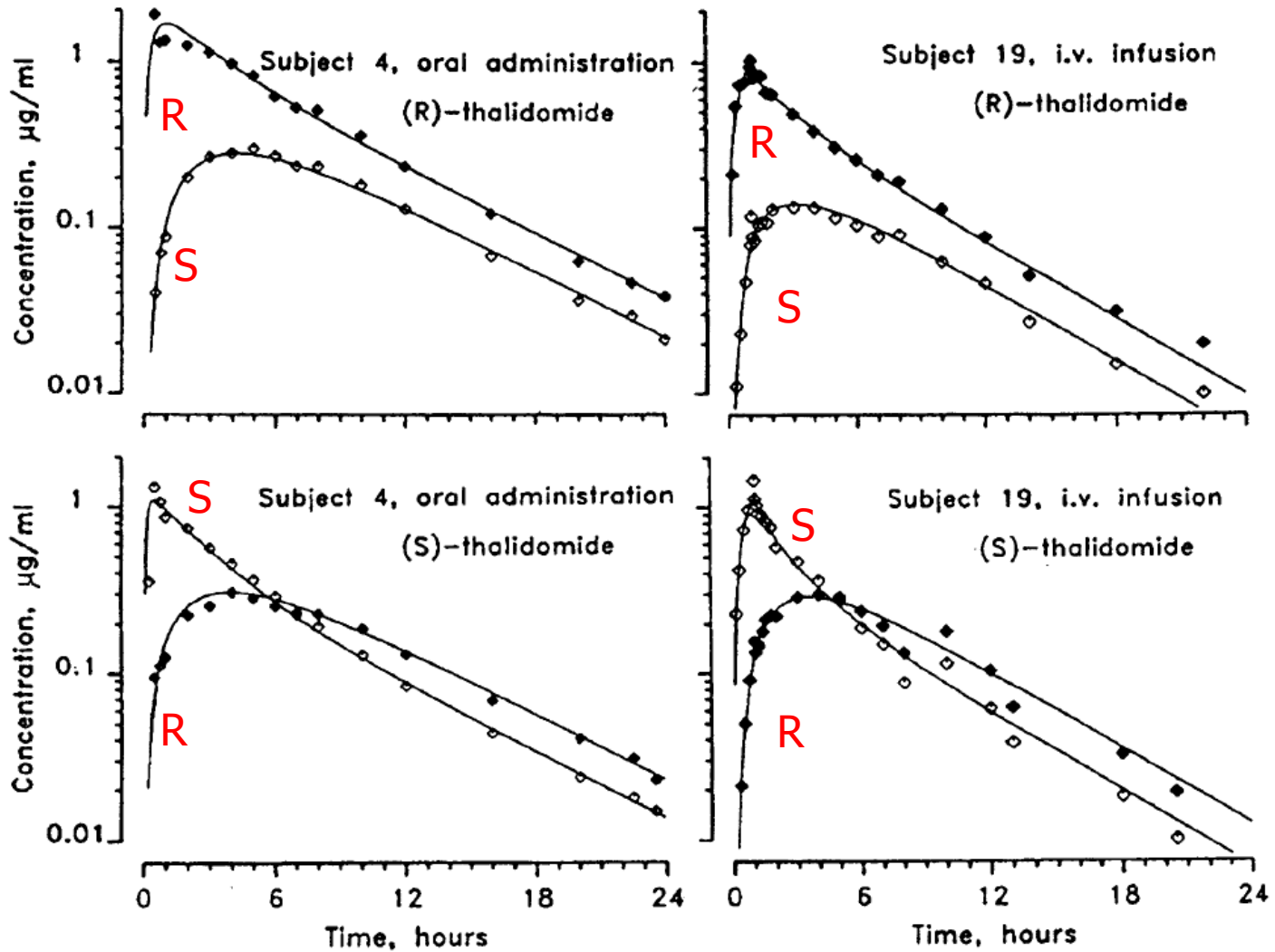


Fig. 4. Plasma concentration-time profiles for (S)- and (R)-salbutamol following oral administration of (a) (R)-salbutamol 5mg and (b) (S)-salbutamol 5mg to 12 healthy males. Data are means \pm SEM (reproduced from Boulton and Fawcett,^[25] with

Inversion chirale : thalidomide

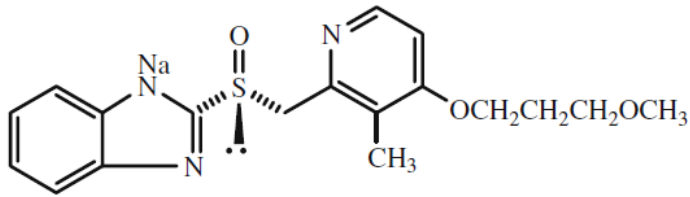
Administration de Thalidomide R ou S seul, par voie orale ou IV



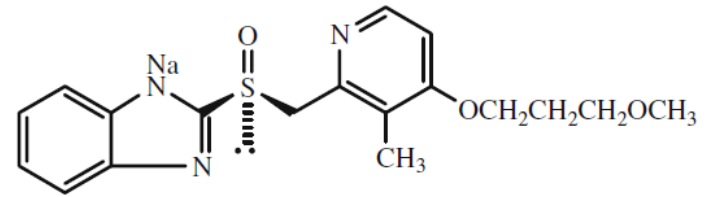
Inversion chirale : rabeprazole

Transformation non enzymatique du sulfoxyde en thioether

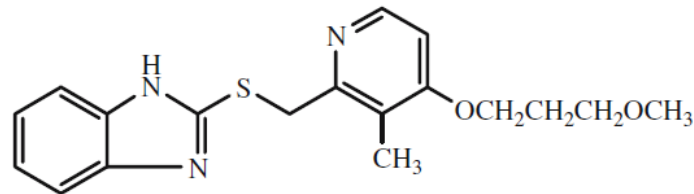
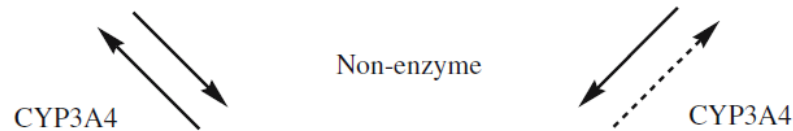
Transformation inverse prochirale par le CYP3A4 en faveur de R



(*R*)-Rabeprazole



(*S*)-Rabeprazole



Rabeprazole-thioether



Etapes stéréosélectives de la PK: transports actifs

1. Secrétion tubulaire rénale

Produit	CLu rénale
Quinidine / Quinine	$100 / 25 = 4$
Terbutaline	$(+) / (-) = 1.8$
Chloroquine	$(+) / (-) = 1.6$

Étapes stéréosélectives de la PK: transports actifs

2. Absorption intestinale

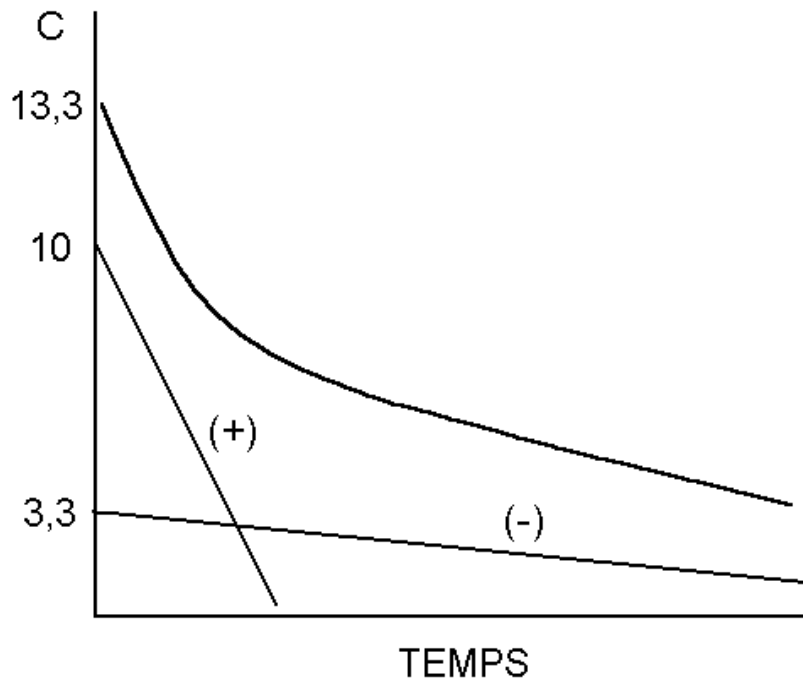
- DOPA : L actif, D passif
- Méthotrexate: L actif, D passif
- Terbutaline

3. Excrétion salivaire

- Tocainide: R actif

Artéfacts produits par le dosage du racémique sur la détermination des paramètres PK

Administration de 200 mg de racémique en IV bolus.



Paramètres des énantiomères:

si $Vd1 = 10$ et $CL1 = 0,1$ alors
 $k1 = 0,01$ et $Co1 = 10$

si $Vd2 = 30$ et $CL2 = 0,03$ alors
 $k2 = 0,001$ et $Co2 = 3,3$

Paramètres du racémique:

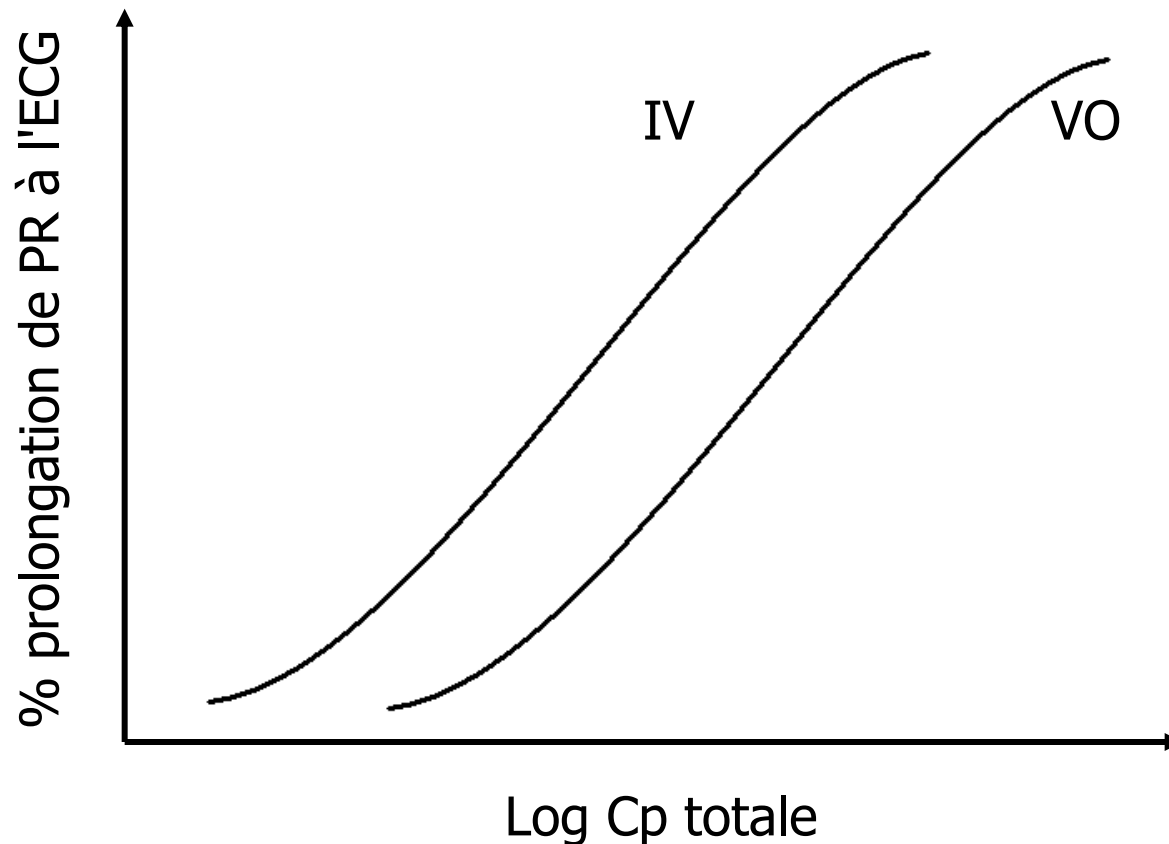
$Co = Co1 + Co2 = 13,3$

$CL = 0,046$ et $Vd = 46$

Artéfacts produits par le dosage du racémique sur la relation concentration-effet

Différence d'activité d'un racémique en fonction de la **voie d'administration**

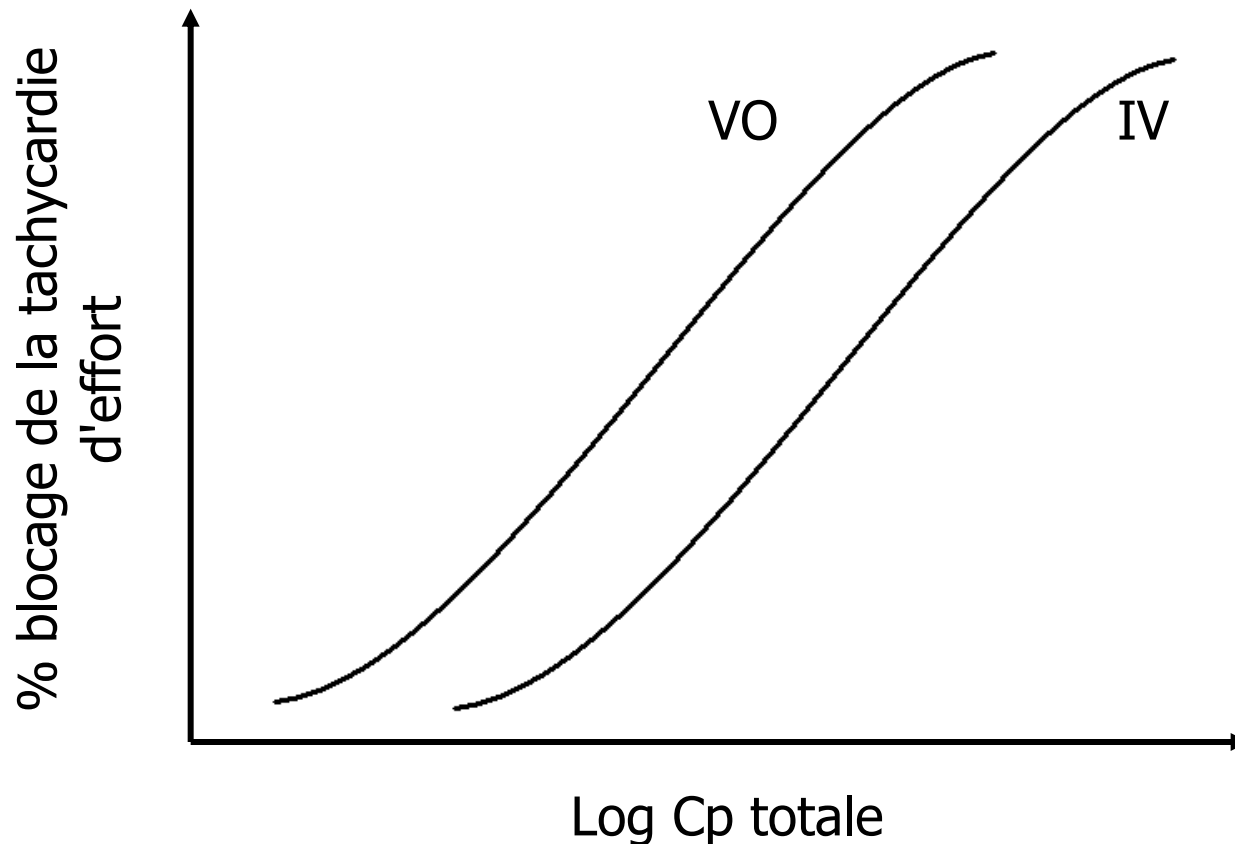
Vérapamil: **l'eutomère** subit un effet de premier passage plus important



Artéfacts produits par le dosage du racémique sur la relation concentration-effet

Différence d'activité d'un racémique en fonction de la **voie d'administration**

Propranolol: le **distomère** subit un effet de premier passage plus important

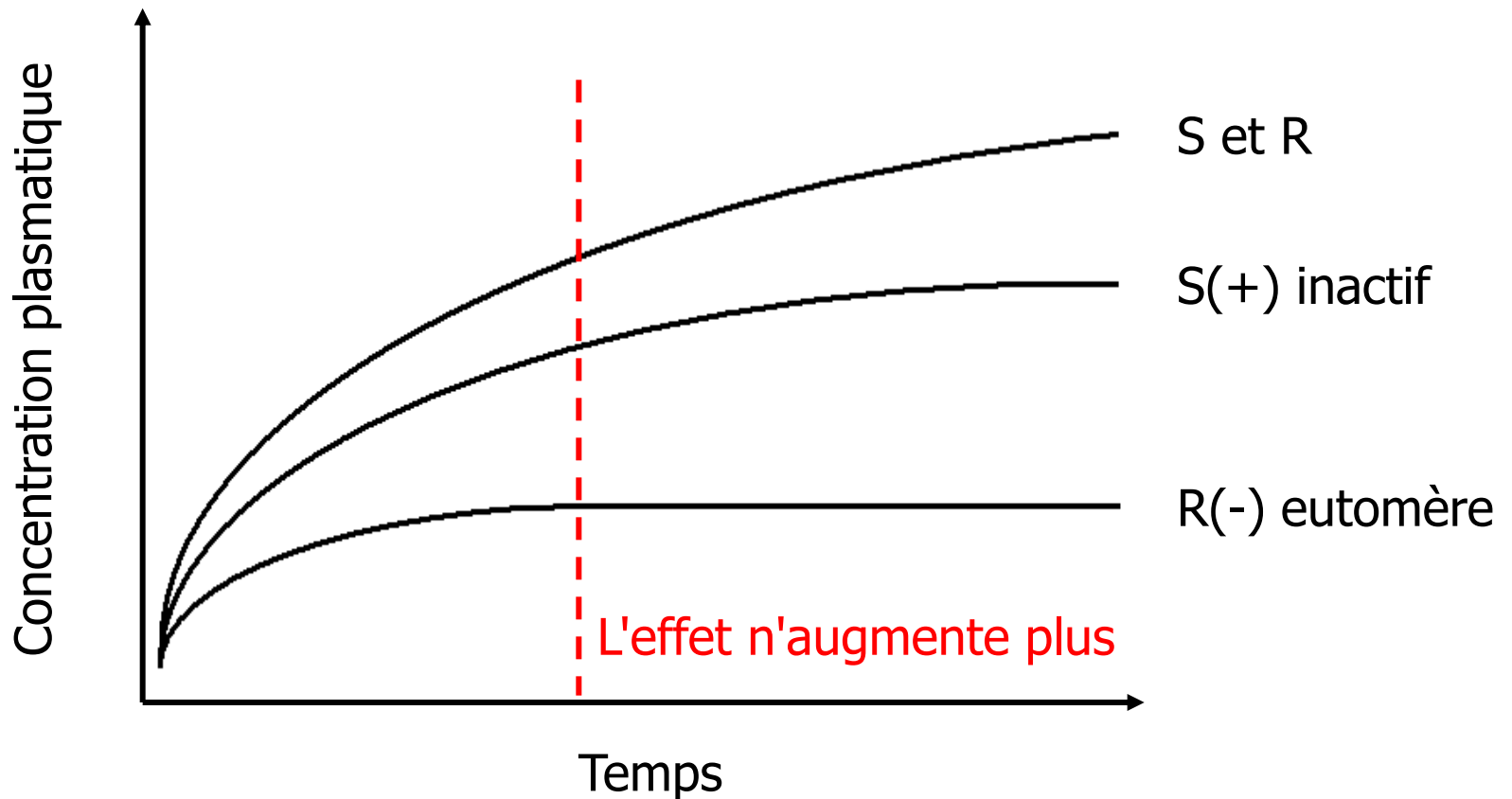


Artéfacts produits par le dosage du racémique sur la relation concentration-effet

Variation de la relation concentration-effet au cours du temps.

Tocainide en perfusion continue: l'eutomère a une demi-vie plus courte

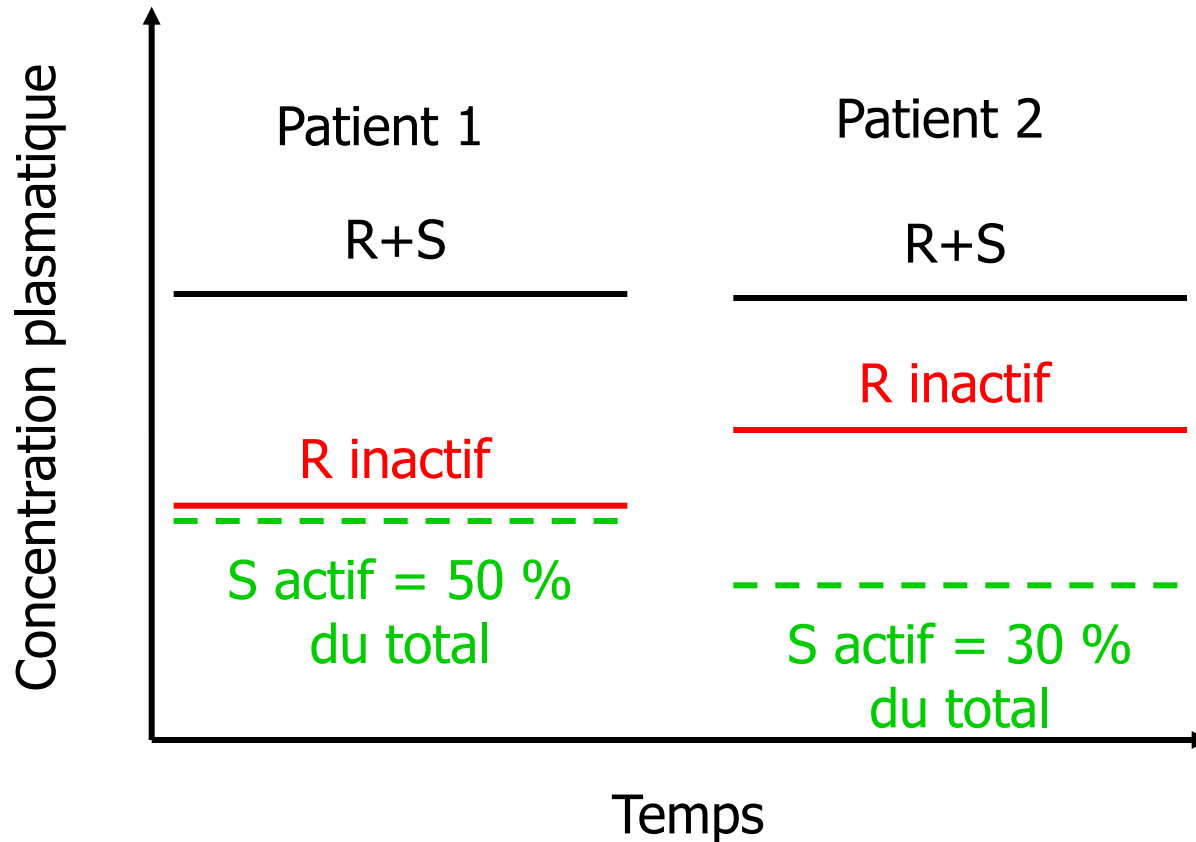
Tolérance apparente



Artéfacts produits par le dosage du racémique sur la relation concentration-effet

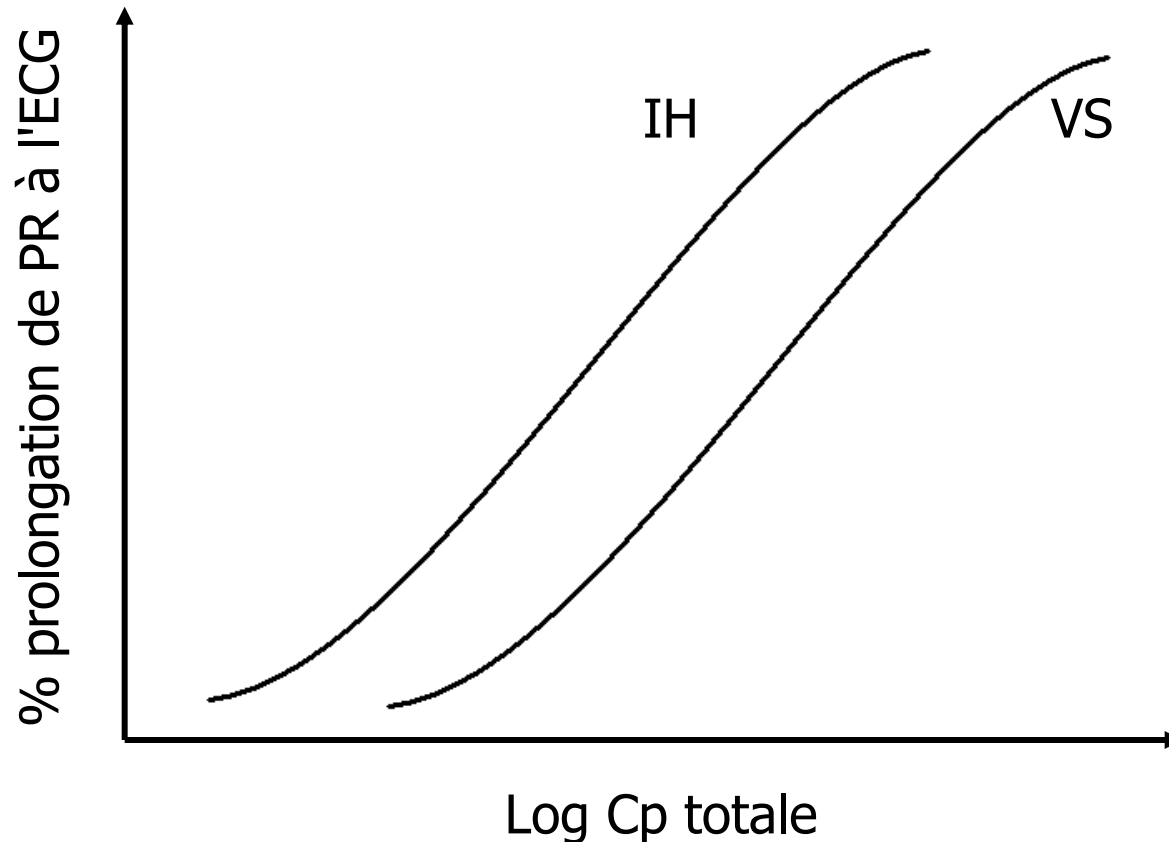
Absence de relation entre concentration totale et effet

Ibuprofène: pour une même concentration totale, la concentration de l'eutomère est variable



Artéfacts produits par le dosage du racémique sur la relation concentration-effet

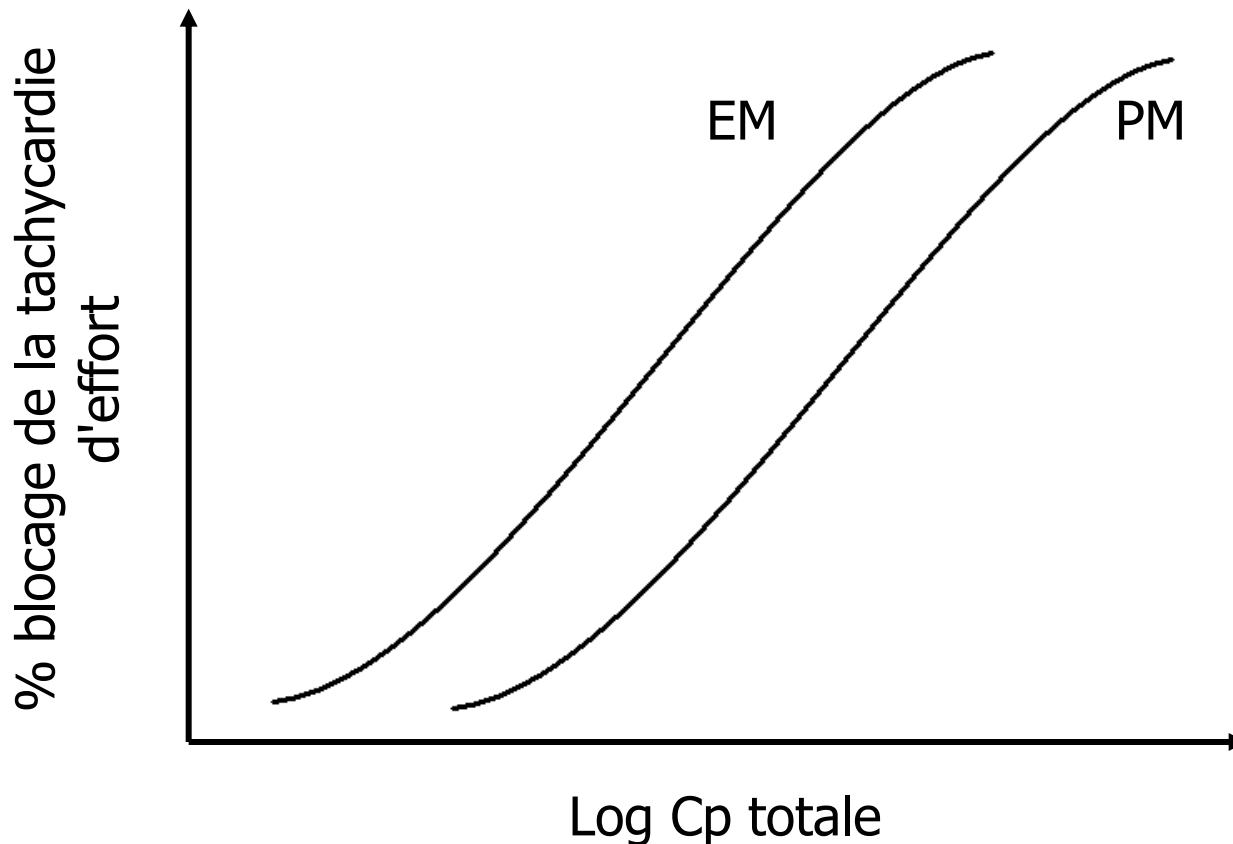
Différence d'activité d'un racémique en fonction de la **pathologie**
Vérapamil chez l'insuffisant hépatique: perte de stéréosélectivité,
l'eutomère subit un effet de premier passage moins important



Artéfacts produits par le dosage du racémique sur la relation concentration-effet

Différence d'activité d'un racémique en fonction du **génotype**

Métoprolol: le **distomère** est métabolisé rapidement chez le EM



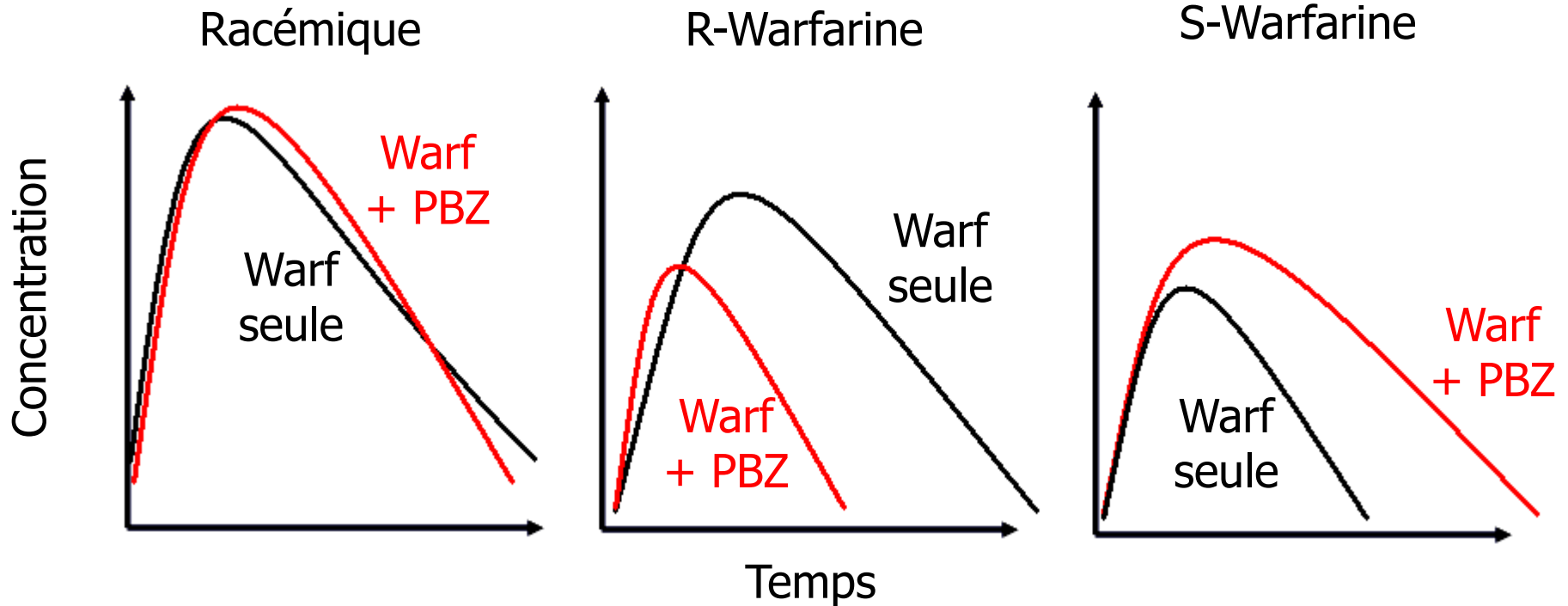
Artéfacts produits par le dosage du racémique

sur l'interprétation des interactions médicamenteuses

- La phénylbutazone majore l'effet anticoagulant de la warfarine.
- Absence de variation de la concentration totale de WAR en présence de PBZ.
- Variations en sens opposés de la clairance de S et R-WAR. Seule S-WAR est active.
- PBZ inhibiteur enzymatique de S et R-WAR.
- PBZ déplace R-WAR de sa liaison à l'albumine.

Artéfacts produits par le dosage du racémique

sur l'interprétation des interactions médicamenteuses



Pas d'interaction PK
apparente

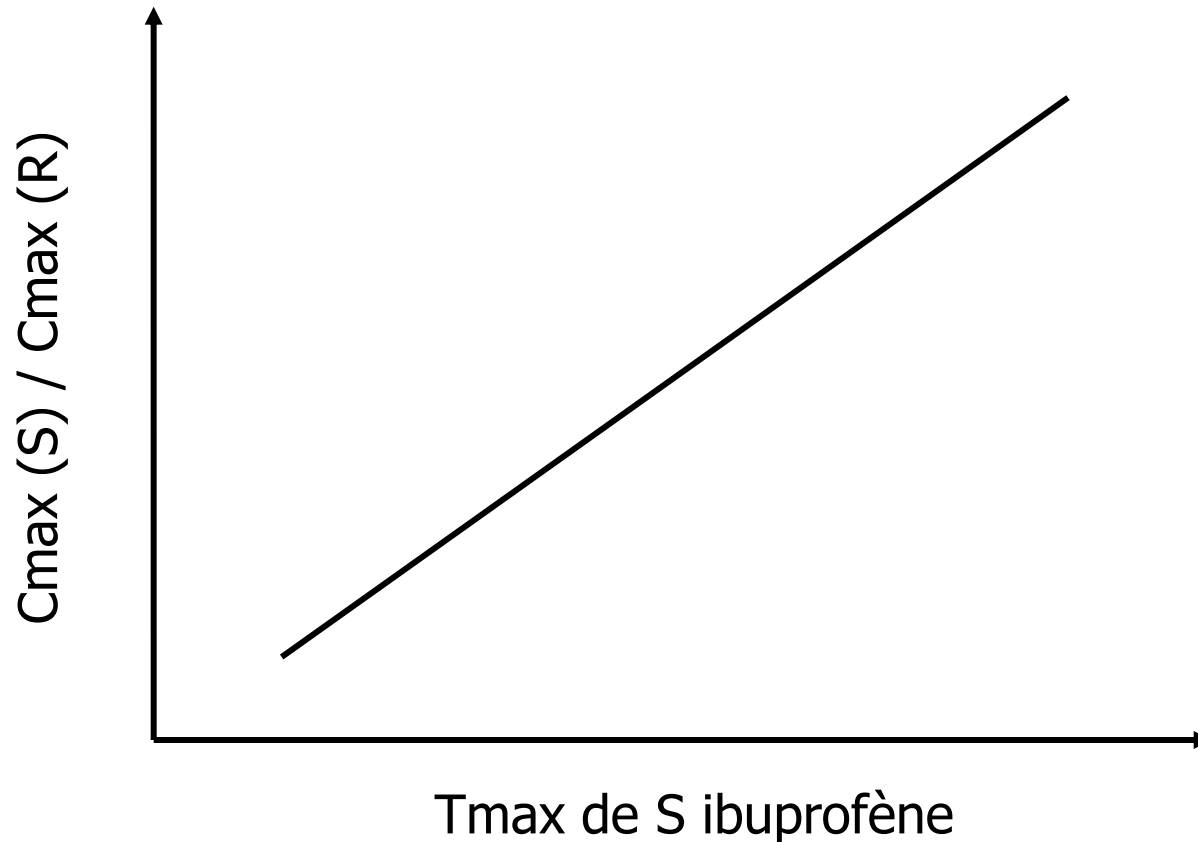
PBZ augmente fu
de R-Warf

PBZ inhibe
métabolisme de
S-Warf

Artéfacts produits par le dosage du racémique

sur l'interprétation de la bioéquivalence

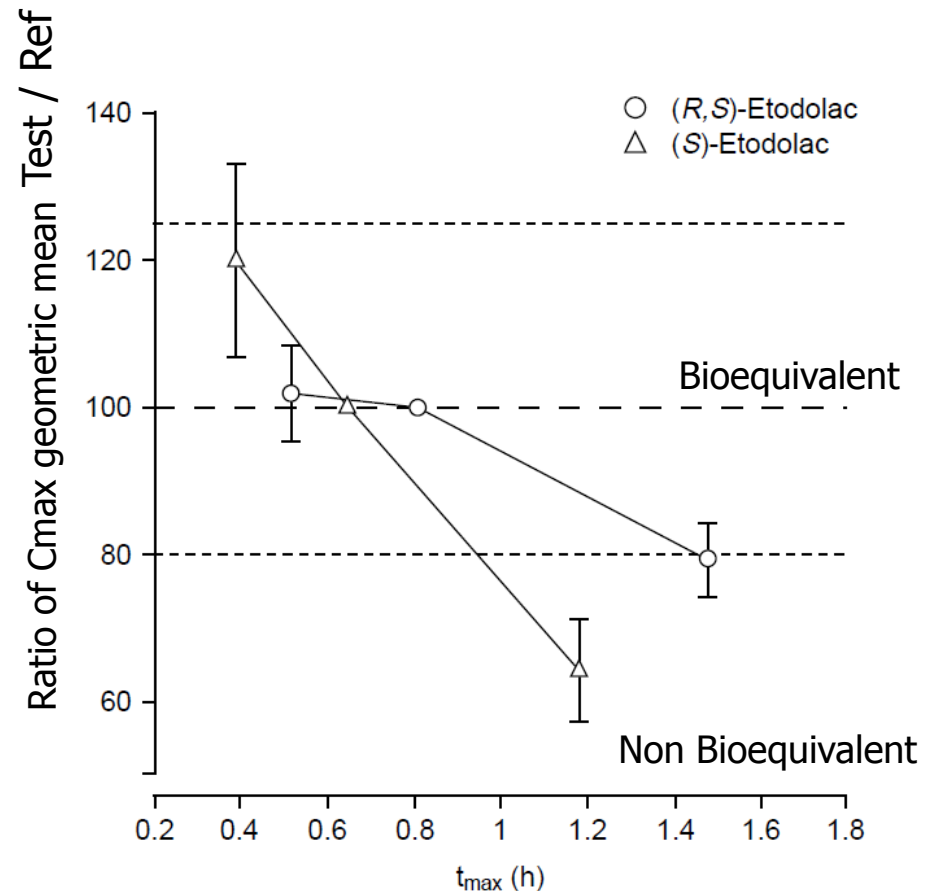
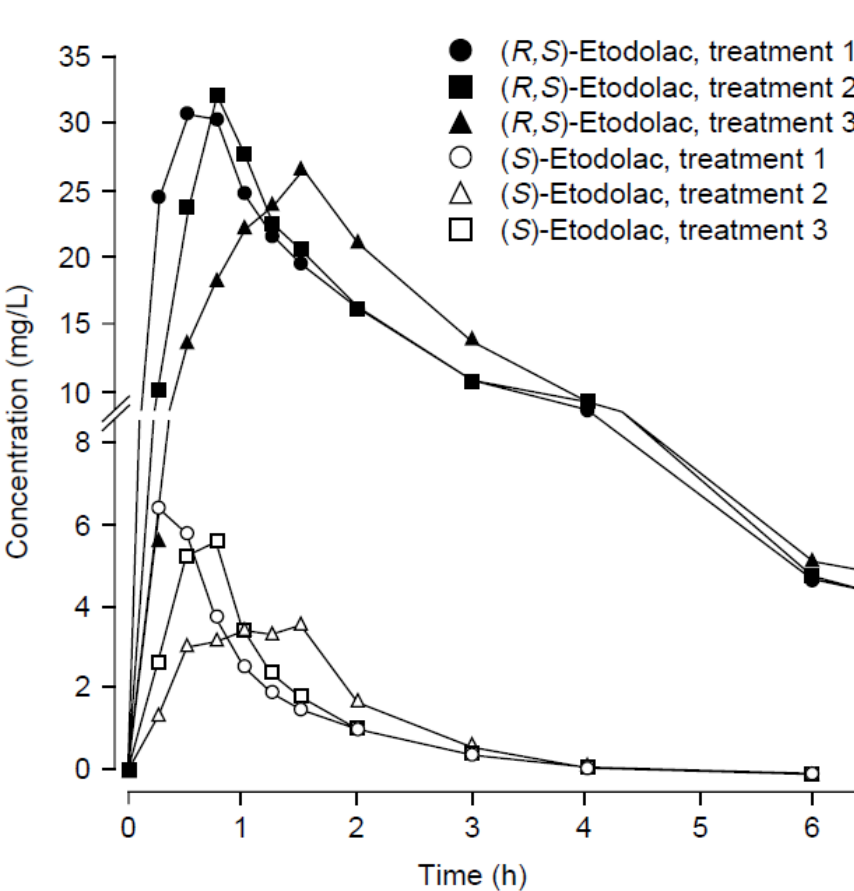
Ibuprofène : l'inversion chirale de R en S est plus efficace avec les formes LP. Pour une même AUC de R+S, la proportion de l'eutomère S est variable.



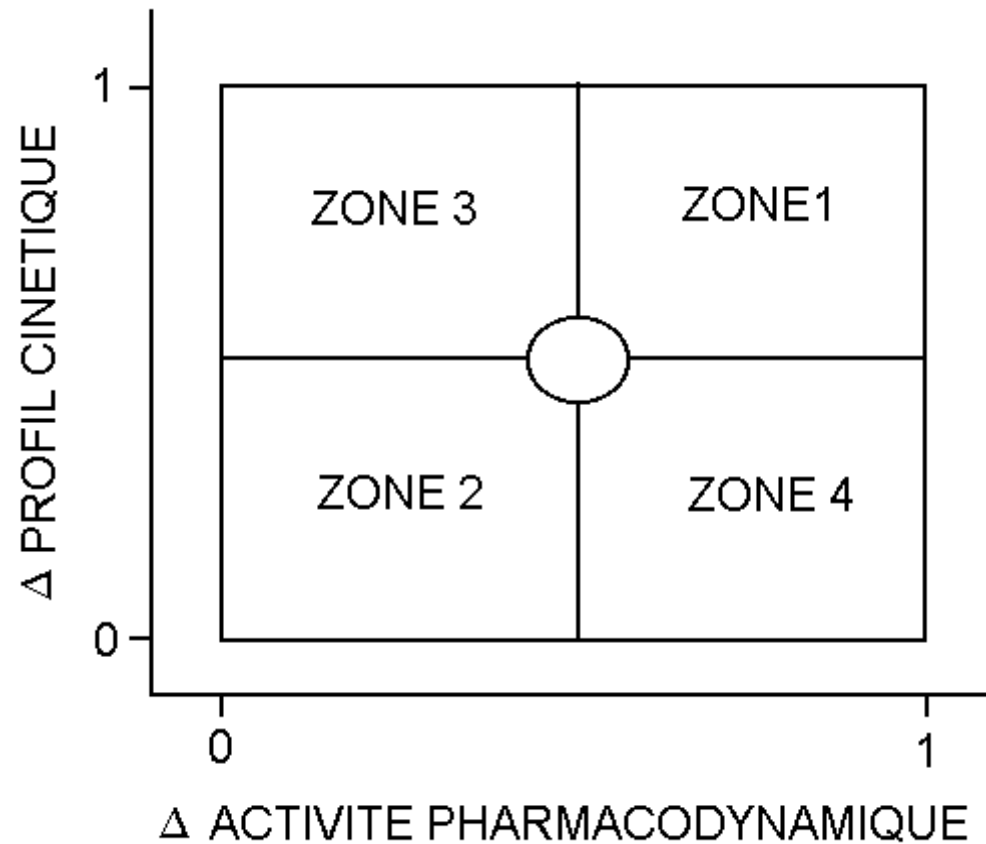
Artéfacts produits par le dosage du racémique sur l'interprétation de la bioéquivalence

Etodolac : essai de bioéquivalence de 3 formulations

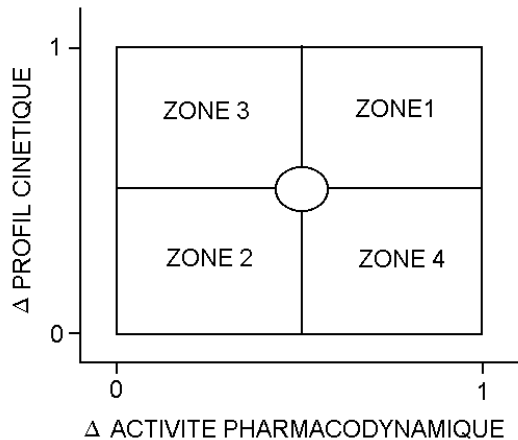
Traitement 2 = référence



Quand faut-il doser séparément les énantiomères ?

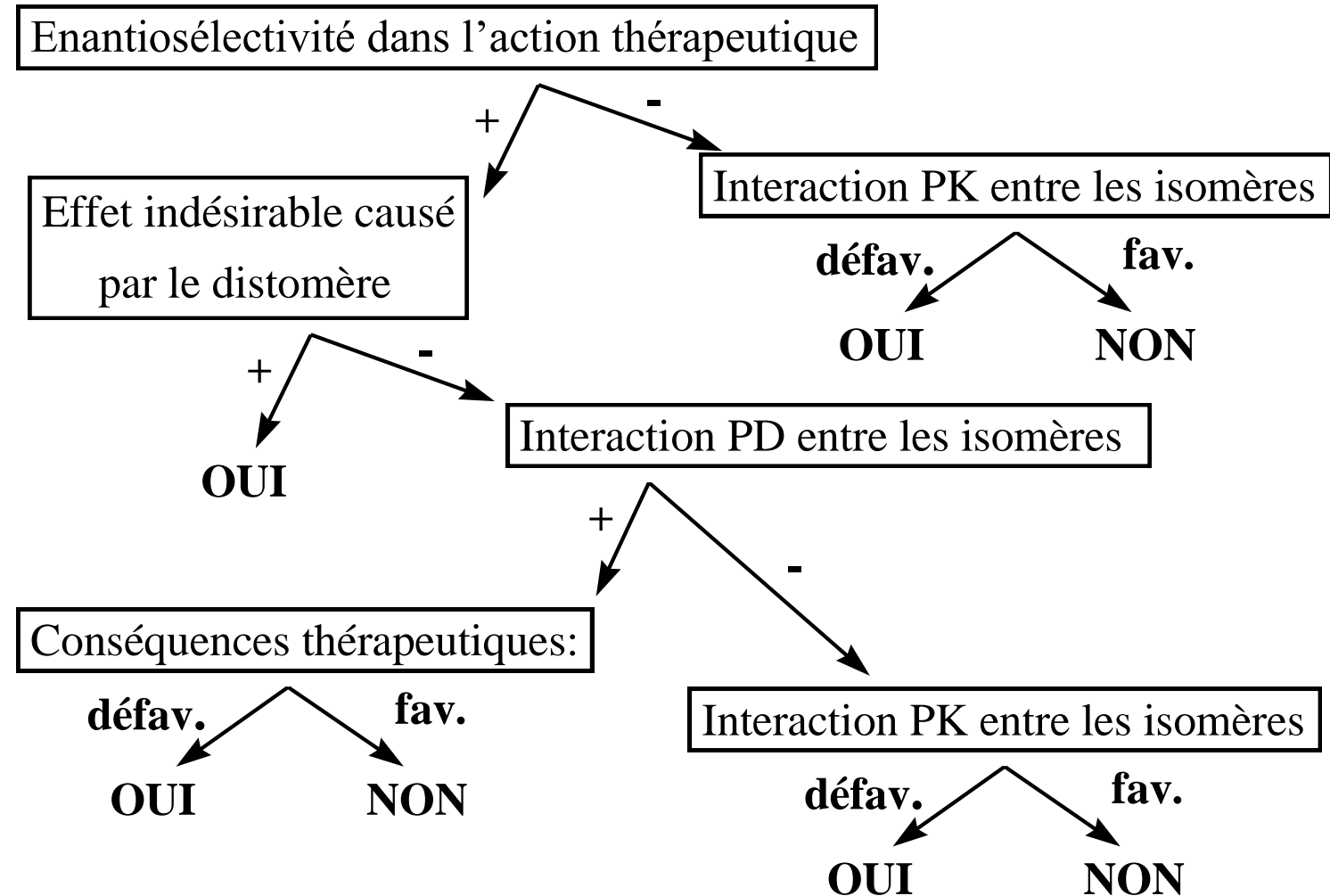


Quand faut-il doser séparément les énantiomères ?



Zone	Doser isomères séparés	Doser racémique
1	Toutes études PK	
2		Toutes études PKPD
3	Estimation CL, V, ... Métabolisme Liaison aux protéines	Etudes C-E Bioéquivalence PK chez IR
4	Etudes C-E Bioéquivalence	Autres études

Quand une molécule chirale devrait-elle être utilisée sous forme d'un seul isomère ?



Exemples d'isomères purs sans intérêt thérapeutique

- levofolinate / folinate
- levofloxacin / ofloxacin
- escitalopram / citalopram
- esomeprazole / omeprazole