

Effet de classe et médicaments

Paul M. Tulkens, Dr Méd.

Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire
& Centre de Pharmacie clinique
Louvain Drug Research Institute

Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique



<http://www.facm.ucl.ac.be>

<http://www.farm.ucl.ac.be/cfcl>

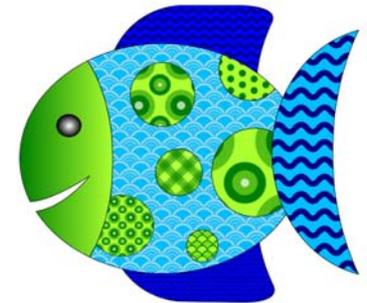
<http://www.uclouvain.be/en-ldri.html>



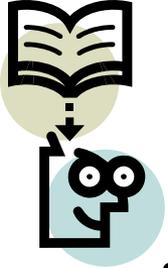
Séminaires de formation générale – année 2010

Demain, la moitié des hopitaux belges auront un pharmacien clinicien ...

Non, ce n'est pas un



- 2000-2002: démarrage de la pharmacie clinique en Belgique...
- 2005: premières Thèses en Pharmacie clinique et grands projets hospitaliers universitaires ...
- 2007: lancement des projets au niveau national (24 hôpitaux)
- 2010: élargissement à près de 65 hôpitaux...



Résumé de la présentation

- Qu'est ce qu'un effet de classe ?
- Comment définit-on une classe de médicaments
- Que trouve-t-on dans une classe ?
 - Pharmacophore
 - Déterminants des paramètres ADME (Administration, Diffusion, Métabolisme, Excrétion)
 - Indications cliniques
- Quatre exemples
 - Les inhibiteurs de la synthèse du cholestérol de la **classe des statines**
 - Les anti-acides de la **classe des inhibiteurs de la pompe à proton**
(avec un commentaire sur les isomères optiques)
 - Les antibiotiques de la **classe des fluoroquinolones**: ciprofloxacine vs moxifloxacine
 - Isomères optiques:
 - **citalopram** et **escitalopram**
 - **lévofloxacine** et **ofloxacine**
 - Conclusions

Effet de classe ?

Une situation "classique" ...

"En tant que pharmacien soucieux du bien-être de vos patients présentant un taux de cholestérol anormalement élevé, vous vous interrogez sur la meilleure statine à suggérer au médecin ou à conseiller au patient s'il vous demande votre avis

Quelle pourrait, parmi les 6 statines disponibles, être celle à recommander ?

Vous demandez l'avis d'un cardiologue et entendez

- la pravastatine: bénéfice démontré dans les essais contrôlés randomisés [ECR])
- la rosuvastatine: abaissement maximal des LDL (mais non testé dans des ECR)

Vous vous interrogez aussi sur

- le profil de sécurité,
- les interactions médicamenteuses, et ...
- les prix

Qu'entend-on par un effet de classe ?

Au niveau de l'**activité intrinsèque**

- Tous les représentants de la classe ont le même activité pharmacologique de base
exemple: les AINS conventionnels
- Leurs propriétés ADME ne les différencient pas de façon significative
contre-exemple: les AINS conventionnels (ibuprofène vs. Piroxicam)

Au niveau de la **tolérance**

- Tous les représentants expriment le même niveau d'effets indésirables
exemple: tous les neuroleptiques "atypiques" induisent une prise de poids
contre-exemple: la clozapine vs olanzapine vis-à-vis de la formule sanguine

Au niveau des **indications**

- Les indications principales sont semblables
exemple: tous les statines sont indiquées dans l'hypercholestérolémie
contre-exemple: la moxifloxacin vs. la ciprofloxacine pour une infection à *Pseudomonas*

Comment définit-on une classe de médicaments ?

- **Livres de pharmacologie ...**

- Problème: classifications en partie "à la carte" suivant les choix des auteurs et la disponibilité/variabilité locale de médicaments et aboutissant à regrouper des médicaments parfois très différents

Définition	Application	Résultat
• structure chimique semblable	antagonistes calciques ayant une structure de dihydropyridine	Amlodipine, Barnidipine, Félodipine, Isradipine, Lacidipine, Lercanidipine, Nicardipine, Nifédipine, Nimodipine, Nisoldipine, Nitrendipine
• même mode d'action général	antihypertenseurs agissant par blocage des canaux calciques voltage-dépendants	Dihydropyridines Vérapamil Diltiazem
• même indication générale	Tous les antihypertenseurs	Antagonistes calciques Inhibiteurs de l'enzyme de conversion antagonistes des récepteurs à l'angiotensine β -bloquants Diurétiques

Adapté de Kunz et al. Chapter 22.5. Drug class effects. In: Guyatt G et al. eds. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. 2nd ed, New York, NY: McGraw-Hill; 2008 - <http://www.jamaevidence.com/content/3349915>.

Comment définit-on une classe de médicaments ?

- Classification ATC (" *Anatomical Therapeutic Chemical* ") de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)
 - Classification internationale
 - Établie par des experts des pays membres de l'OMS
 - Sur base d'une demande effectuée par les utilisateurs (producteurs, agences du médicament, chercheurs) auprès de l'OMS

Attention: non-exhaustive – une des raisons essentielles de ne pas y trouver un médicament est qu'il n'y a pas eu de demande...

- Utilisée par un grand nombre de pays, dont la Belgique, pour
 - La classification des médicaments dans un cadre thérapeutique
 - La mise en place de politiques médicamenteuses et de prix

Structure du code ATC

- **1er niveau** : groupe anatomique: **où le médicament agit-il ?**
 - A Système digestif et métabolisme
 - B Sang et organes hématopoiétiques
 - C Système cardio-vasculaire
 - D Dermatologie
 - G Système génito-urinaire et hormones sexuelles
 - H Préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines
 - J Anti-infectieux (usage systémique)
 - L Antinéoplasiques et agents immunomodulants
 - M Système musculo-squelettique
 - N Système nerveux
 - P Produits antiparasitaires, insecticides et répellants
 - Q Médicaments à usage vétérinaire
 - R Système respiratoire
 - S Organes sensoriels
 - V Divers
- **2e niveau** : groupe thérapeutique principal: **quelle est la pathologie principale visée ?**
- **3e niveau** : sous-groupe thérapeutique/pharmacologique: **comment le médicament agit-il ?**
- **4e niveau** : sous-groupe chimique/thérapeutique/pharmacologique: **quelle est la structure chimique générale**
- **5e niveau** : sous-groupe pour la substance chimique: **quelle molécule exactement ?**

Exemple pour les inhibiteurs de la pompe à proton

Dans le monde...



WHO Collaborating Centre for
Drug Statistics Methodology

News

ATC/DDD Index

Updates included in
the ATC/DDD Index

ATC/DDD methodology

ATC

DDD

ATC/DDD alterations,
cumulative lists

ATC/DDD publications

Use of ATC/DDD

Courses

Meetings/open session

Deadlines

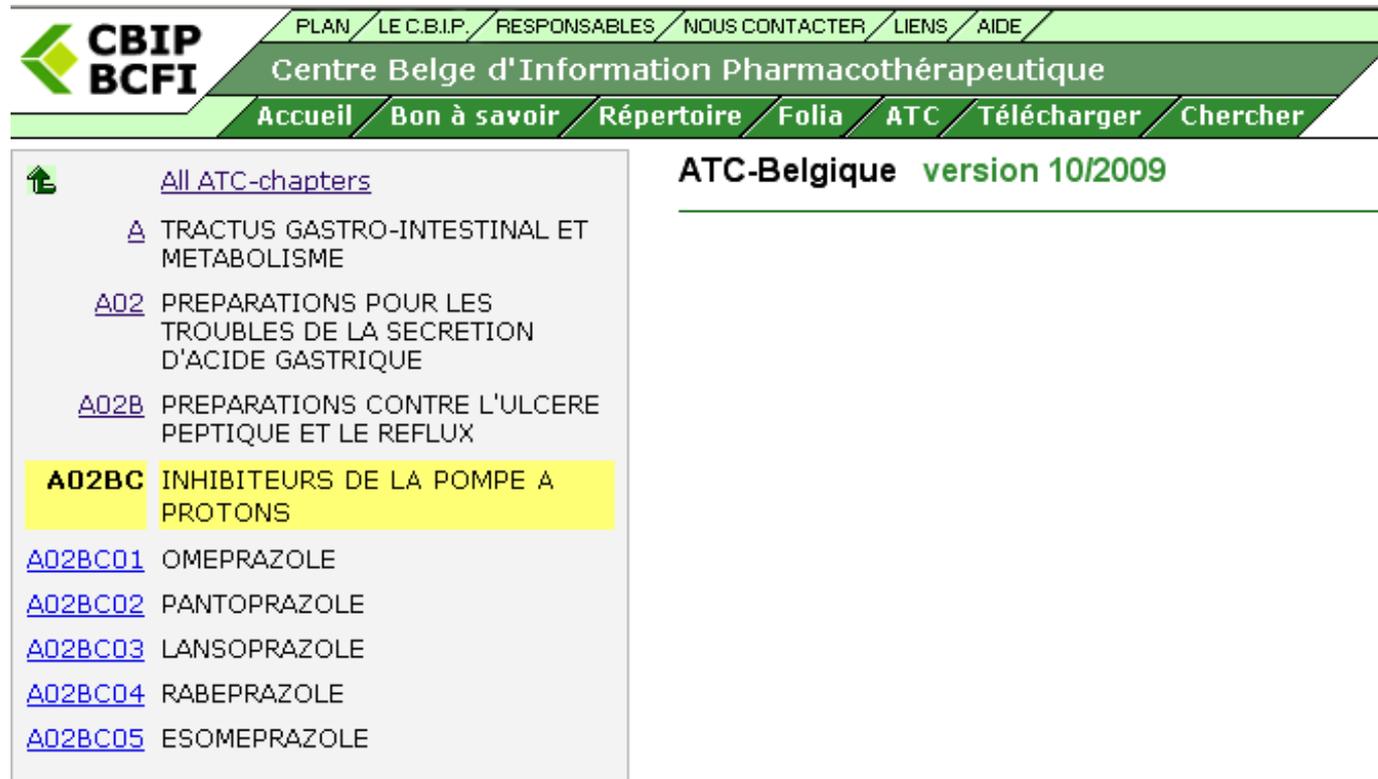
Links

A **ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM**
A02 **DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS**
A02B **DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GORD)**
A02BC **Proton pump inhibitors**

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
A02BC01	omeprazole	20	mg	O	
		20	mg	P	
A02BC02	pantoprazole	40	mg	O	
		40	mg	P	
A02BC03	lansoprazole	30	mg	O	
A02BC04	rabeprazole	20	mg	O	
A02BC05	esomeprazole	30	mg	O	
		30	mg	P	

Exemple pour les inhibiteurs de la pompe à proton

En Belgique pour la thérapie ...



The screenshot shows the website of the Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP BCFI). The navigation menu includes: PLAN, LE C.B.I.P., RESPONSABLES, NOUS CONTACTER, LIENS, AIDE, Accueil, Bon à savoir, Répertoire, Folia, ATC, Télécharger, and Chercher. The main content area displays the ATC classification for proton pump inhibitors, with the following structure:

- [All ATC-chapters](#)
- [A](#) TRACTUS GASTRO-INTESTINAL ET METABOLISME
 - [A02](#) PREPARATIONS POUR LES TROUBLES DE LA SECRETION D'ACIDE GASTRIQUE
 - [A02B](#) PREPARATIONS CONTRE L'ULCERE PEPTIQUE ET LE REFLUX
 - A02BC** INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS
 - [A02BC01](#) OMEPRAZOLE
 - [A02BC02](#) PANTOPRAZOLE
 - [A02BC03](#) LANSOPRAZOLE
 - [A02BC04](#) RABEPRAZOLE
 - [A02BC05](#) ESOMEPRAZOLE

ATC-Belgique version 10/2009

Code ATC et calcul de prix ...

Tableau 3.1.1 Prescriptions des médecins généralistes, spécialistes et dentistes : Répartition entre les groupes anatomiques principaux en 2007

1er niveau ATC	Groupe anatomique principal	Montant brut (milliers EURO)	%	Montant net (milliers EURO)	%	Part personnelle (milliers EURO)	%	DDD/1000 hab/jour	%
A	TRACTUS GASTRO-INTESTINAL ET METABOLISME	294.663	10,4%	240.977	10,5%	53.685	9,7%	107,4	10,5%
B	SANG ET SYSTEME HEMATOPOIETIQUE	160.447	5,6%	136.835	6,0%	23.612	4,3%	21,7	2,1%
C	SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	723.545	25,4%	564.125	24,6%	159.421	28,9%	470,9	46,0%
D	PREPARATIONS DERMATOLOGIQUES	32.118	1,1%	25.226	1,1%	6.892	1,3%	6,0	0,6%
G	SYSTEME URO-GENITAL ET HORMONES SEXUELLES	67.159	2,4%	32.990	1,4%	34.169	6,2%	75,0	7,3%
H	HORMONES SYSTEMIQUES, SAUF LES HORMONES SEXUELLES	71.753	2,5%	66.499	2,9%	5.255	1,0%	35,0	3,4%
J	ANTIINFECTIEUX A USAGE SYSTEMIQUE	269.620	9,5%	213.037	9,3%	56.584	10,3%	28,7	2,8%
L	CYTOSTATIQUES, AGENTS IMMUNOMODULATEURS	263.842	9,3%	261.916	11,4%	1.926	0,3%	9,9	1,0%
M	SYSTEME SQUELETTIQUE ET MUSCULAIRE	132.685	4,7%	100.620	4,4%	32.065	5,8%	56,9	5,5%
N	SYSTEME NERVEUX CENTRAL	494.603	17,4%	398.051	17,3%	96.551	17,5%	104,7	10,2%
P	ANTIPARASITAIRES	934	0,0%	717	0,0%	217	0,0%	0,4	0,0%
R	SYSTEME RESPIRATOIRE	273.551	9,6%	200.458	8,7%	73.092	13,3%	89,3	8,7%
S	ORGANES SENSORIELS	34.918	1,2%	27.816	1,2%	7.103	1,3%	18,3	1,8%
V	DIVERS	26.517	0,9%	26.279	1,1%	238	0,0%	0,4	0,0%
TOTAL		2.846.356	100,0%	2.295.546	100,0%	550.810	100,0%	1.024,6	100,0%

Exemple pour les inhibiteurs de la pompe à proton

En Belgique pour les prix ...

Tableau 3.2.3. 1 Prescriptions des généralistes, spécialistes et dentistes: DU 90%

Rang 2007 (montant)	Rang 2006 (montant)	Code ATC	Sous-groupe chimique	% mnt brut	Montant brut (milliers EURO)	Nbre DDD (milliers)	% DDD	Rang 2007 (DDD)	Rang 2006 (DDD)
1	1	C10AA	INHIBITEURS DE LA HMG-CoA REDUCTASE (STATINES)	8,0%	227.935		13,2%	1	1
2	2	A02BC	INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS	5,2%	148.309		4,1%	5	7
3	4	R03AK	SYMPATHOMIMETIQUES AVEC AUTRES SUB. POUR AFFECTIONS RESP. OBSTRUCTIV	3,7%	104.349		2,0%	11	10
4	3	N06AB	INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE	3,5%	99.322		3,6%	7	6
23	21	J01CR	ASSOCIATIONS DE PENICILLINES, INHIB. DE LA BETALACTAMASE INCLUS	1,2%	33.115		0,7%	37	39
24	22	J01MA	FLUOROQUINOLONES	1,0%	28.598		0,2%	75	70
25	25	L02AE	ANALOGUES DE LA GONADORELINE	1,0%	28.597		0,2%	89	87
26	*	L04AD	INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE	0,9%	26.832		0,1%	122	*
27	24	J02AC	DERIVES TRIAZOLES	0,9%	26.647		0,1%	98	99
28	31	N06DA	INHIBITEURS DE LA CHOLINESTERASE	0,9%	25.993		0,2%	71	73
29	29	G03AA	PROGESTATIFS ET ESTROGENES, ASSOCIATIONS FIXES	0,9%	25.295		4,3%	3	3
30	30	R03BA	GLUCOCORTICOIDES	0,9%	24.695		0,6%	42	42
31	27	J01FA	MACROLIDES	0,8%	23.873		0,2%	73	72
32	32	J01CA	PENICILLINES A LARGE SPECTRE	0,8%	23.757		0,6%	43	48

- Le code ATC permet de regrouper les médicaments de façon raisonnablement cohérente
- Son utilisation est grandissante dans plusieurs applications
 - Hôpital (comparaison entre molécules; mise dans les forfaits; discussion au sein du comité médico-pharmaceutique; mise en œuvre en pharmacie clinique...)
 - Officine: lien avec les recommandations thérapeutiques
 - Pour tous: possibilités de comparaison entre pays à propos d'un même groupe de médicaments

Attention, il y a classes et classes ...

- Le système de classification ATC a été initialement fondé sur la classification anatomique (AC-System) développée par l'**European Pharmaceutical Market Research Association** (Ephmra) et le **Pharmaceutical Business Intelligence and Research Group** (PBIRG).
- MAIS le système de classification ATC a été **modifié et étendu** par l'adjonction d'un sous-groupe **pharmacologique / chimique** (4^{ème} niveau) et un 5^{ème} niveau de la **substance chimique**.
- Dès lors, il existe de nombreuses différences entre la classification Ephmra et de la classification ATC.
- Le système de classification Ephmra est utilisée mondialement par IMS (Intercontinental Medical Statistics) afin de produire des statistiques de recherche en marketing pour l'industrie pharmaceutique

Mais au-delà du code ATC, quels sont les critères à considérer pour comparer des médicaments ?

- leur origine → identification d'une **structure commune**
 - Pharmacophore défini et non ou peu modulable
 - Copie(s) entre découvreurs (**fréquent !**)
- Les propriétés "**ADME**" (**souvent optimisées par l'Industrie**)
 - Absorption / distribution / pharmacocinétique
 - Métabolisme
 - Voies d'élimination
- Les **effets indésirables** liés à des déterminants moléculaires distincts du pharmacophore
(et donc **potentiellement modulables**)
- Les **indications obtenues** en fonction des études réalisées
(**dépendent très largement du demandeur...** mais pas toujours accordées)

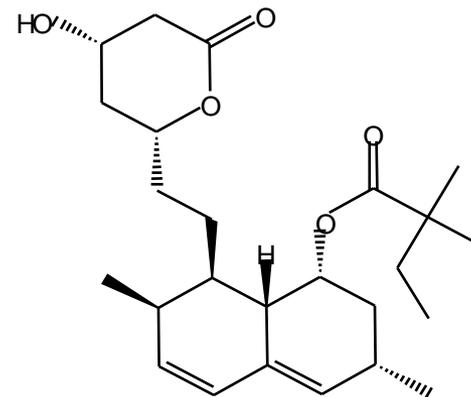
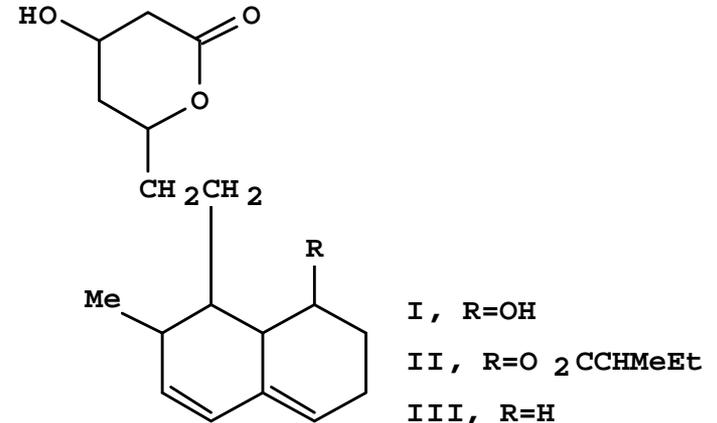
1er exemple: les statines

1. Les origines: un brevet japonais...

Physiologically active compounds. Endo, Akira; Kuroda, Masao; Tsujita, Yoshio; Terahara, Akira; Tamura, Chihiro. (Sankyo Co., Ltd., Japan). Ger. Offen. (1975), 23 pp. CODEN: GWXXBX DE 2524355 19751218 Patent written in German. Application: DE Priority: JP 74-64823 19740607. CAN 84:162877 AN 1976:162877 CAPLUS

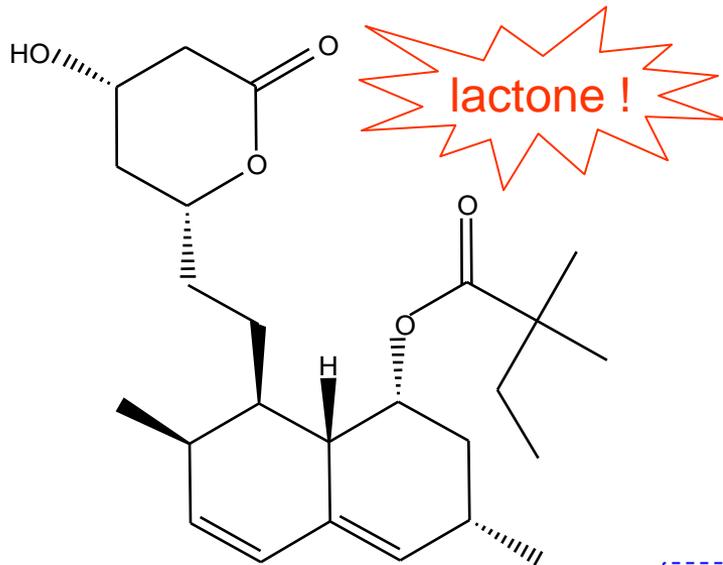
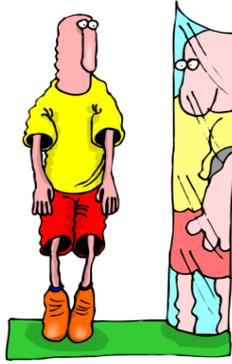
Abstract:

Compds. ML-236A (I) [58889-19-3], ML-236B (II) [58948-09-7], and ML-236C (III) [58889-18-2], **which inhibit the formation of cholesterol [57-88-5] and have activity against atherosclerosis and hyperlipidemia**, were obtained from the culture broth of *Penicillium citrinum* SANK 18,767.

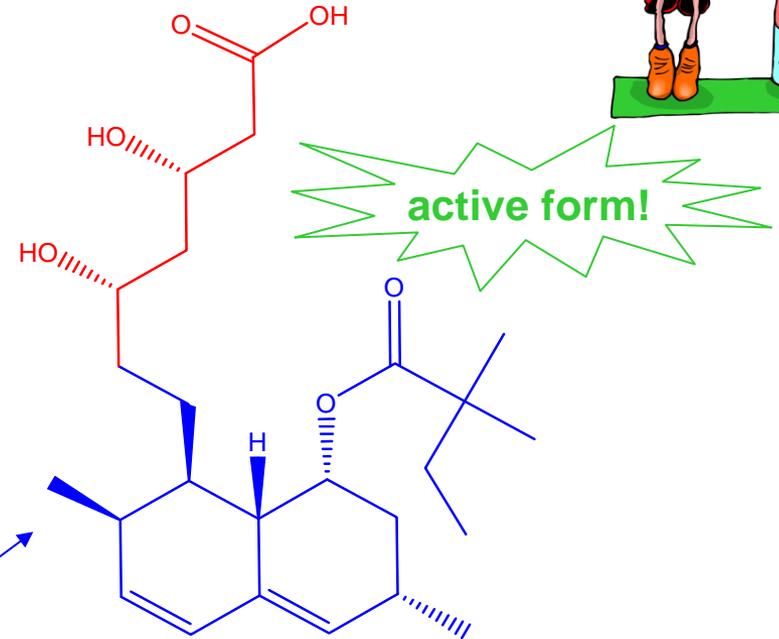


simvastatine

Vous avez dit statine ??



simvastatine

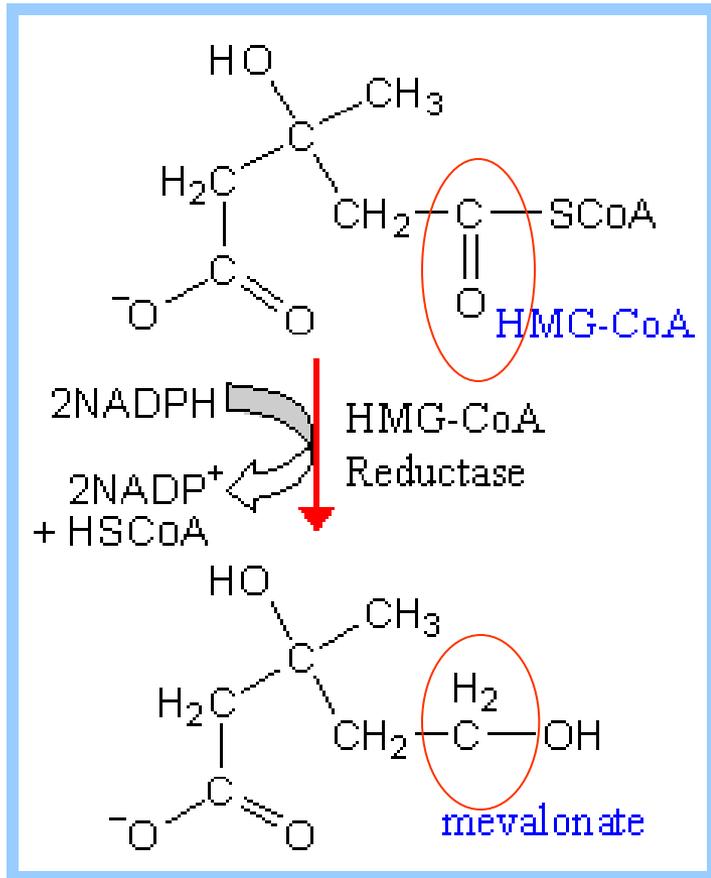


Simvastatine "hydroxyacide"

★ Empêcha
rotation de la
chaîne
hydroxyacide

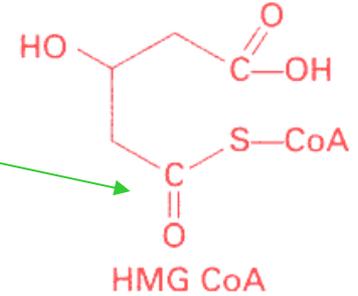
La simvastatine est une pro-drogue

Pourquoi la simvastatine inhibe-t-elle la synthèse du cholestérol ?

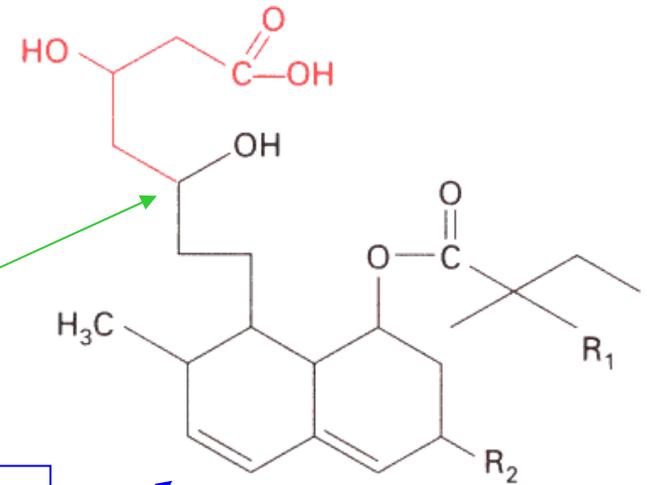


Réduction

substrat



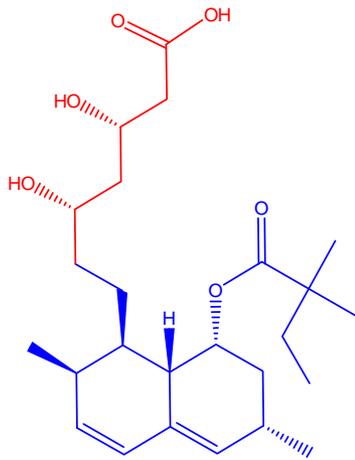
inhibiteur



Mime le CoA et permet l'ancrage dans la membrane

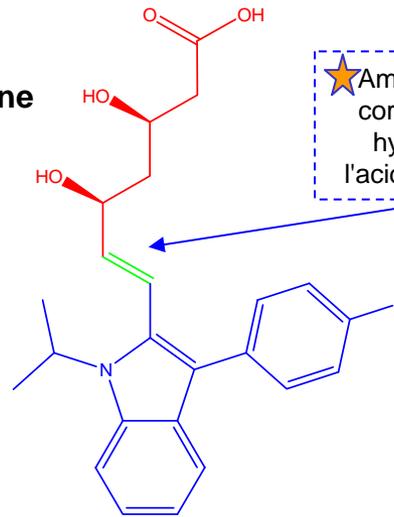
	R ₁	R ₂
Simvastatin	CH ₃	CH ₃
Pravastatin	(H)	OH

Et voici la famille disponible en Belgique



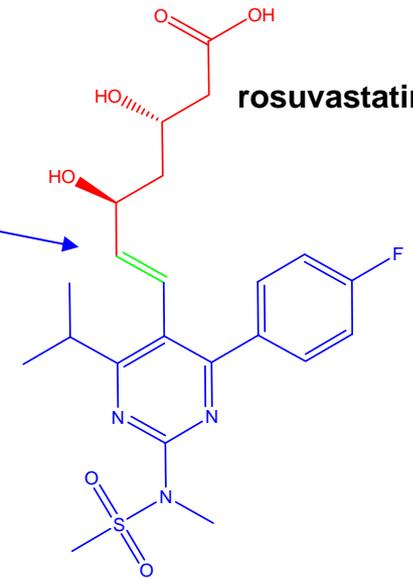
**simvastatine
hydroxyacide**

fluvastatine

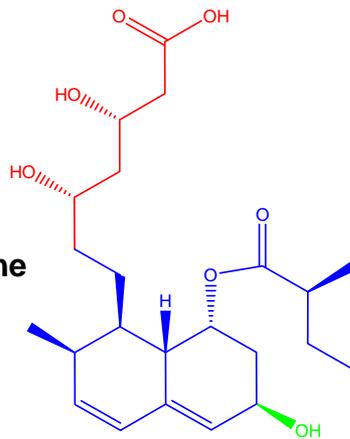


★ Améliore l'orientation
correcte de la chaîne
hydroacide mimant
l'acide α -cétoglutarique

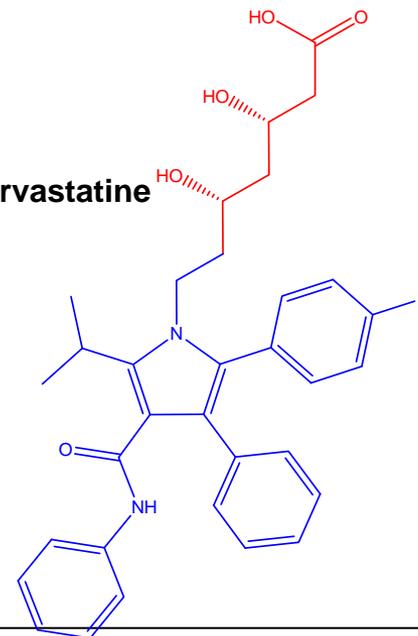
rosuvastatine



pravastatine



atorvastatine



Quels sont les critères à considérer pour comparer des médicaments ?

- leur origine → identification d'une **structure commune**
 - Pharmacophore défini et non ou peu modulable
 - Copie(s) entre découvreurs (fréquent !)

Oui!

Quels sont les critères à considérer pour comparer des médicaments ?

- leur origine → identification d'une **structure commune**
 - Pharmacophore défini et non ou peu modulable
 - Copie(s) entre découvreurs (fréquent !)
- **Les modifications de type ADME**
 - Absorption / distribution
 - Métabolisme
 - Voies d'élimination
- Les **effets indésirables** liés à des déterminants moléculaires distincts du pharmacophore
- Les **indications obtenues** en fonction des études réalisées

Statines: comparaisons pharmacocinétiques

	simvastatine	pravastatine	atorvastatine	rosuvastatine
Absorption orale (%)	60-80% *	17-34	12-30	20
Demi-vie d'élimination (h)	2	1.5-2	14	19
métabolisme	3A4 **	non	3A4 **	non
Élimination urinaire (%)	13	20	5 %	5%

* Au départ de la prodrogue

** métabolites actifs

Statines: comparaisons des indications (et doses typiques)

Simvastatine (5-10 mg → 40 mg)	Hypercholestérolémies Prévention cardiovasculaire
Pravastatine (10-20 mg → 40 mg)	Hypercholestérolémie Prévention primaire Prévention secondaire Post-transplantation
Atorvastatine (10-80 mg)	Hypercholestérolémie Prévention des maladies cardiovasculaires
Rosuvastatine (5-10mg → 20mg)	Hypercholestérolémie primaire Hypercholestérolémie familiale homozygote

Statines: comparaisons d'effets indésirables

Simvastatine	Effets musculosquelletiques Effets hépatiques si alcool Interactions médicamenteuses (3A4)
Pravastatine	Effets musculosquelettiques Effets hépatiques si alcool Pas ou peu d'interactions médicamenteuses
Atorvastatine	Effets musculosquelettiques Effets hépatiques si alcool Interactions médicamenteuses (3A4)
Rosuvastatine	Effets musculosquelettiques si dose > 20mg Effets hépatiques si alcool Pas ou peu d'interactions médicamenteuses

Statines: comparaisons d'études cliniques

- Toutes les études cliniques d'enregistrement montrent une efficacité dans les indications reconnues
- Le seul vrai critère de comparaison est celui d'études comparatives ("*head-to-head*")
- Seules deux études sont disponibles dans ce cadre
 - IDEAL: 80 mg atorvastatine vs. Simvastatine 20mg
 - PROVE-IT: 80 mg atorvastatine vs. 40mg pravastatine

High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction

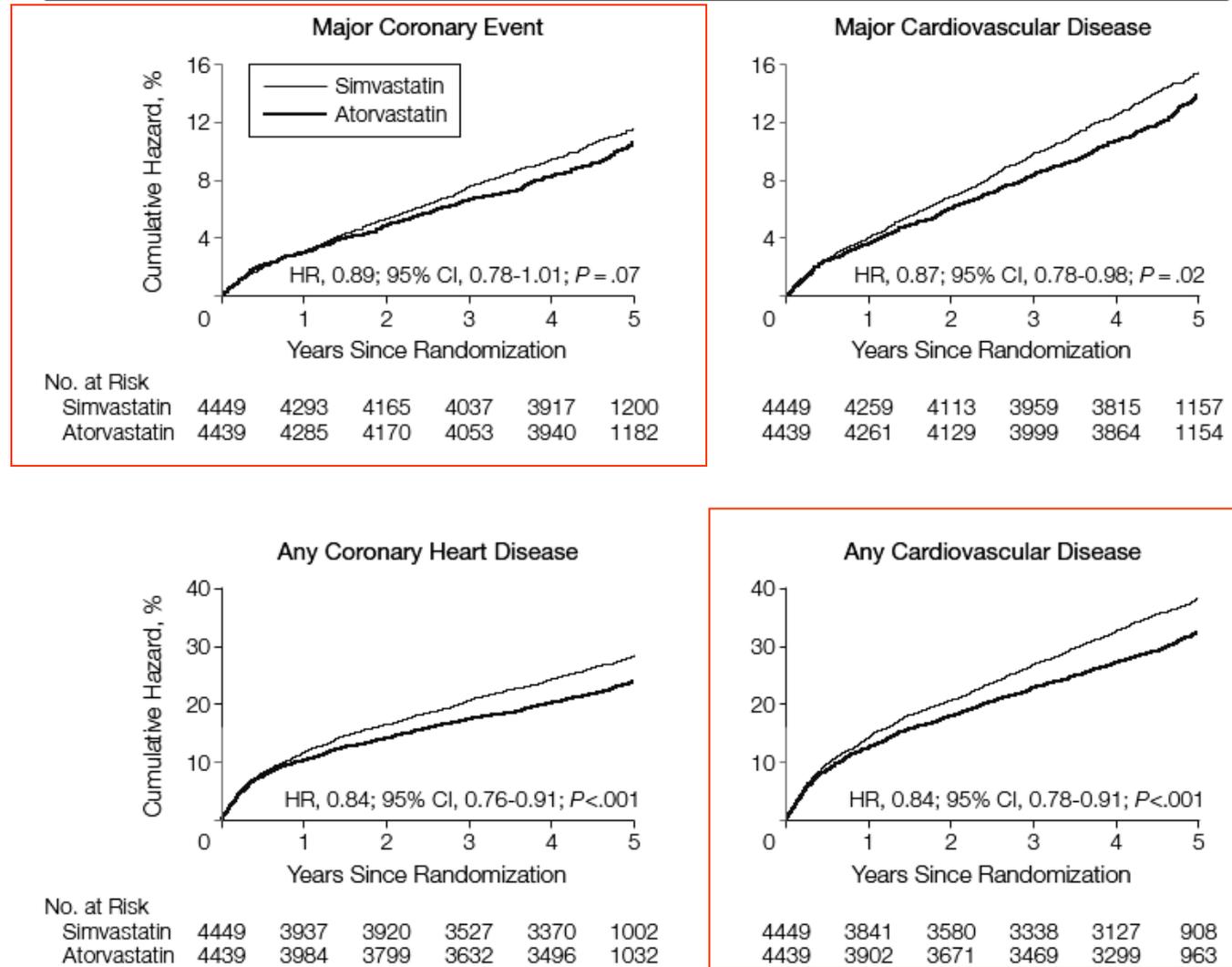
The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial

JAMA, November 16, 2005—Vol 294, No. 19 **2441**

Statines: comparaisons cliniques: l'étude IDEAL

1. efficacité

Figure 2. Cumulative Hazard of Cardiovascular Disease



Major coronary event (MCE) was defined as death from coronary disease, nonfatal myocardial infarction, or cardiac arrest with resuscitation. Major cardiovascular disease indicates MCE plus stroke. Any coronary heart disease indicates MCE plus hospitalization for unstable angina pectoris and coronary revascularization procedures. Any cardiovascular disease indicates any of the above plus peripheral vascular disease and hospitalization for nonfatal congestive heart failure. HR indicates hazard ratio; CI, confidence interval.

**Statines:
comparaisons
cliniques:
l'étude IDEAL**

**2. effets
indésirables**

Table 4. Frequency of Adverse Events and Most Relevant Liver Enzyme Elevations

	Simvastatin, No. (%) (n = 4449)	Atorvastatin, No. (%) (n = 4439)	P Value*
Any adverse event	4202 (94.4)	4204 (94.7)	.62
Any serious adverse event	2108 (47.4)	2064 (46.5)	.42
Any adverse event resulting in permanent discontinuation of study drug	186 (4.2)	426 (9.6)	<.001
Adverse events resulting in permanent discontinuation of study drug with incidence $\geq 0.5\%$ in either treatment group			
Myalgia	51 (1.1)	97 (2.2)	<.001
Diarrhea	9 (0.2)	38 (0.9)	<.001
Abdominal pain	10 (0.2)	37 (0.8)	<.001
Nausea	6 (0.1)	22 (0.5)	.004
Investigator-reported myopathy	11 (0.25)	6 (0.14)	.33
Investigator-reported rhabdomyolysis (subset of coded myopathy)	3 (0.07)	2 (0.05)	>.99
AST $>3 \times$ ULN at 2 consecutive measurements	2 (0.04)	18 (0.41)	<.001
ALT $>3 \times$ ULN at 2 consecutive measurements	5 (0.11)	43 (0.97)	<.001
Myopathy defined as CPK $>10 \times$ ULN at 2 consecutive measurements with muscle symptoms	0	0	

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CPK, creatine phosphokinase; ULN, upper limit of normal.

*P values were calculated by 2-sided χ^2 test.

Statines: l'étude PROVE-IT

Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes

Christopher P. Cannon, M.D., Eugene Braunwald, M.D., Carolyn H. McCabe, B.S., Daniel J. Rader, M.D., Jean L. Rouleau, M.D., Rene Belder, M.D., Steven V. Joyal, M.D., Karen A. Hill, B.A., Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., and Allan M. Skene, Ph.D., for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators*

N Engl J Med 2004;350:1495-504.

Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society.

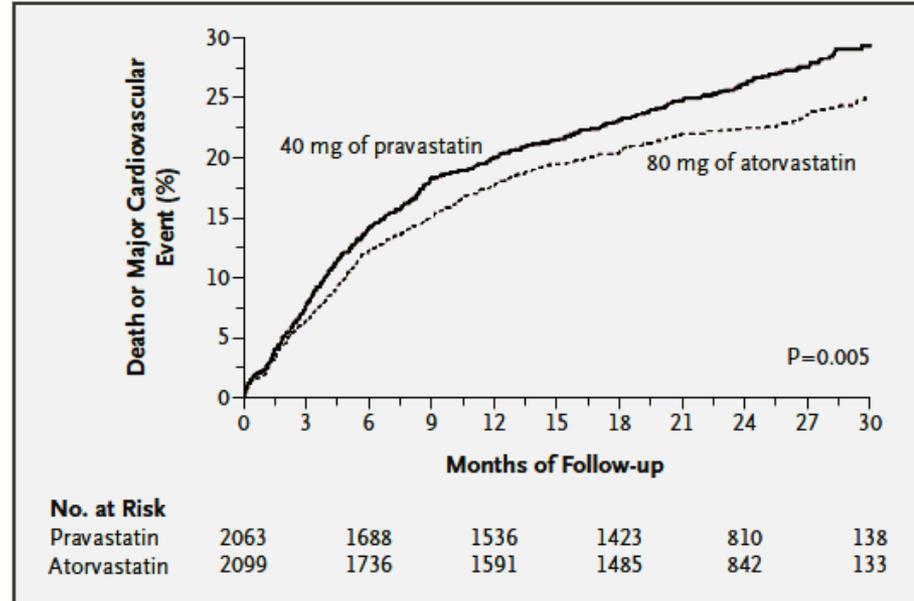


Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of the Incidence of the Primary End Point of Death from Any Cause or a Major Cardiovascular Event.

Intensive lipid lowering with the 80-mg dose of atorvastatin, as compared with moderate lipid lowering with the 40-mg dose of pravastatin, reduced the hazard ratio for death or a major cardiovascular event by 16 percent.

Statines: conclusion des comparaisons

- Elles dérivent du même pharmacophore et ont toutes le même mode d'action primaire (inhibition de la synthèse du cholestérol)
- Elles montrent toutes une efficacité dans leurs indications aux posologies recommandées dans les études d'enregistrement (contre placebo)
- Elles montrent une incidence d'effets indésirables semblables dans les études d'enregistrement et aux doses recommandées (contre placebo)
- Il existe des différences en ce qui concerne les **interactions médicamenteuses**
- Les études **cliniques "head-to-head"** montrent, en fait,
 - qu'une dose plus élevée est légèrement plus efficace pour réduire les risques cardiovasculaires
 - s'accompagne d'une incidence plus élevée d'effets indésirables (effet de la dose)

- Les différences d'efficacité et de toxicité entre statines sont mineures et davantage en relation avec la dose que la molécule elle-même
 - veiller aux doses journalières de chaque molécule (par rapport aux doses standard)
 - Simvastatine: 5-40 mg
 - Pravastatine: 10-20 mg
 - Fluvastatine: 40-80 mg
 - Atorvastatine: 10-80 mg ("*aggressive therapy*")
 - Rosuvastatine: 5-10 mg
- Le choix d'une molécule précise devra s'appuyer sur d'autres considérations:
 - risque d'interactions médicamenteuses:
 - ➔ favoriser la pravastatine ou la rosuvastatine
 - Prix:
 - ➔ favoriser le générique

Inhibiteurs de pompe à proton ...



PLAN / LE C.B.I.P. / RESPONSABLE

Centre Belge d'Informa

Accueil / Bon à savoir / Ré

[↑](#) [All ATC-chapters](#)

[A](#) TRACTUS GASTRO-INTESTINAL ET METABOLISME

[A02](#) PREPARATIONS POUR LES TROUBLES DE LA SECRETION D'ACIDE GASTRIQUE

[A02B](#) PREPARATIONS CONTRE L'ULCERE PEPTIQUE ET LE REFLUX

A02BC INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS

[A02BC01](#) OMEPRAZOLE

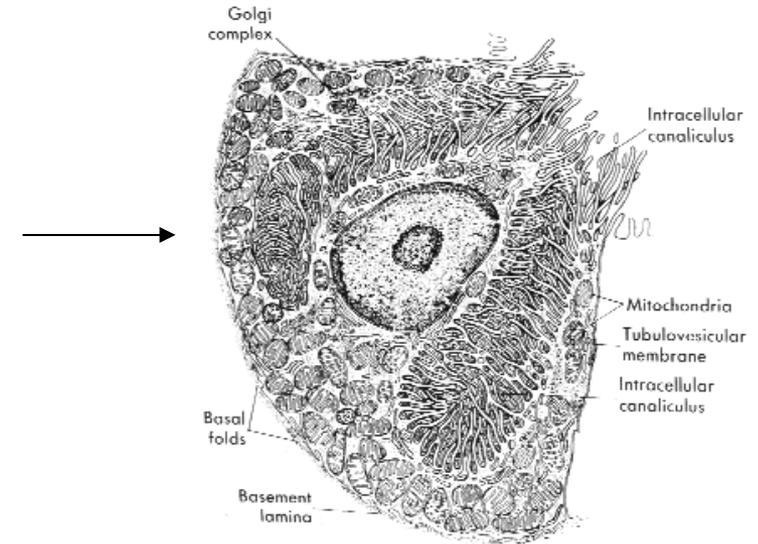
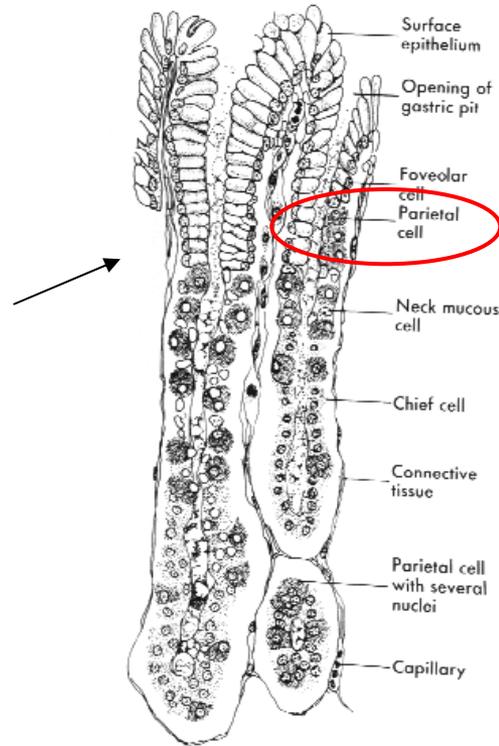
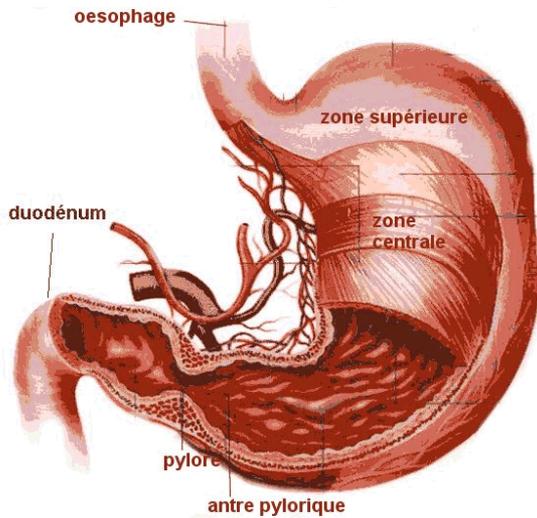
[A02BC02](#) PANTOPRAZOLE

[A02BC03](#) LANSOPRAZOLE

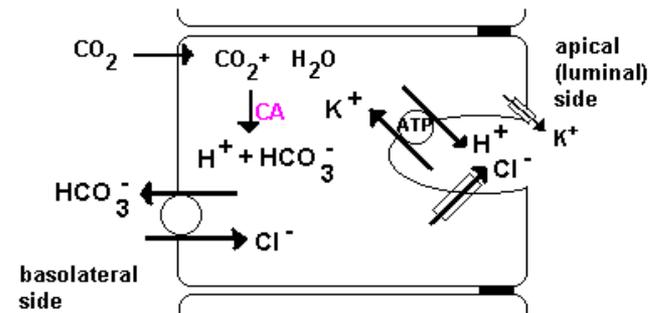
[A02BC04](#) RABEPRAZOLE

[A02BC05](#) ESOMEPRAZOLE

Sécrétion acide de l'estomac: rappel

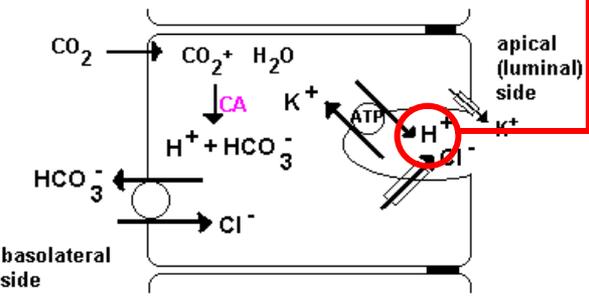
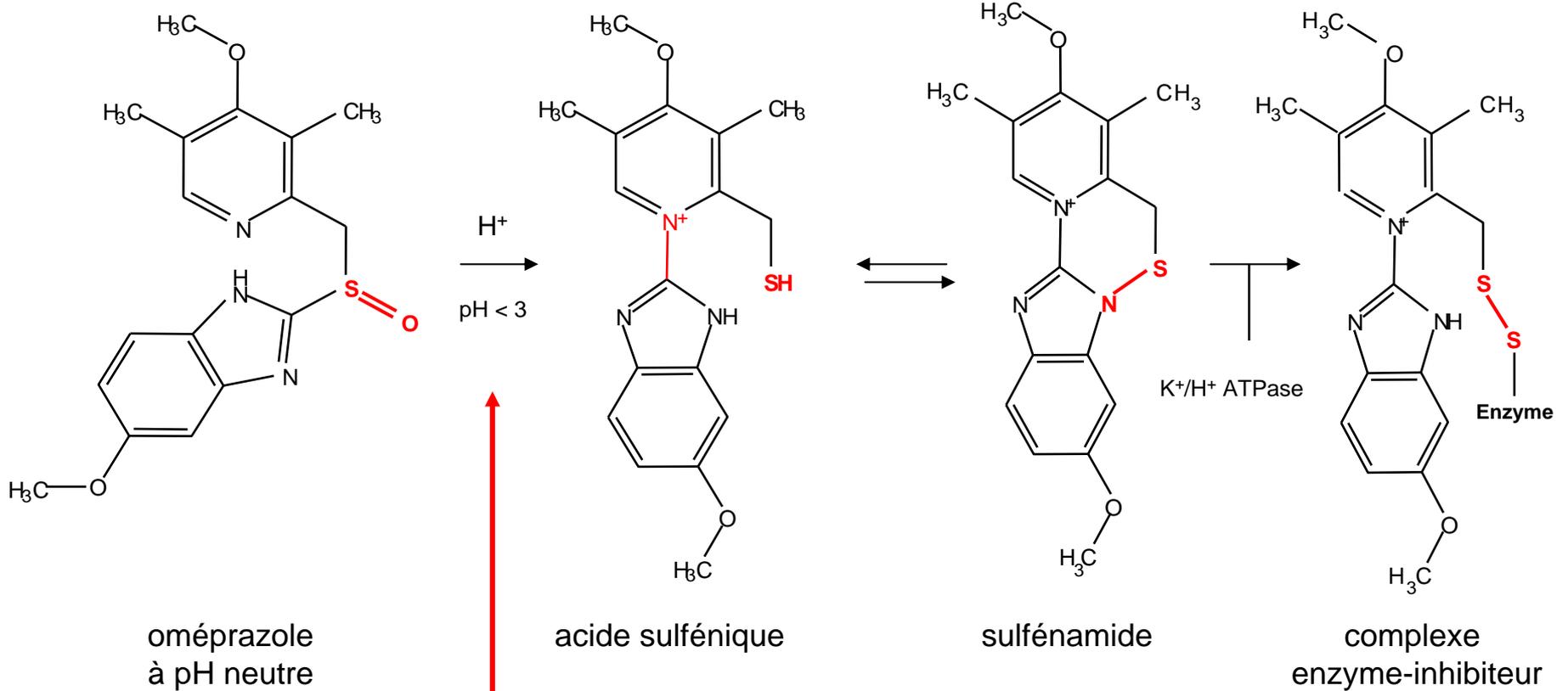


Acid secretion mechanisms in the parietal cell



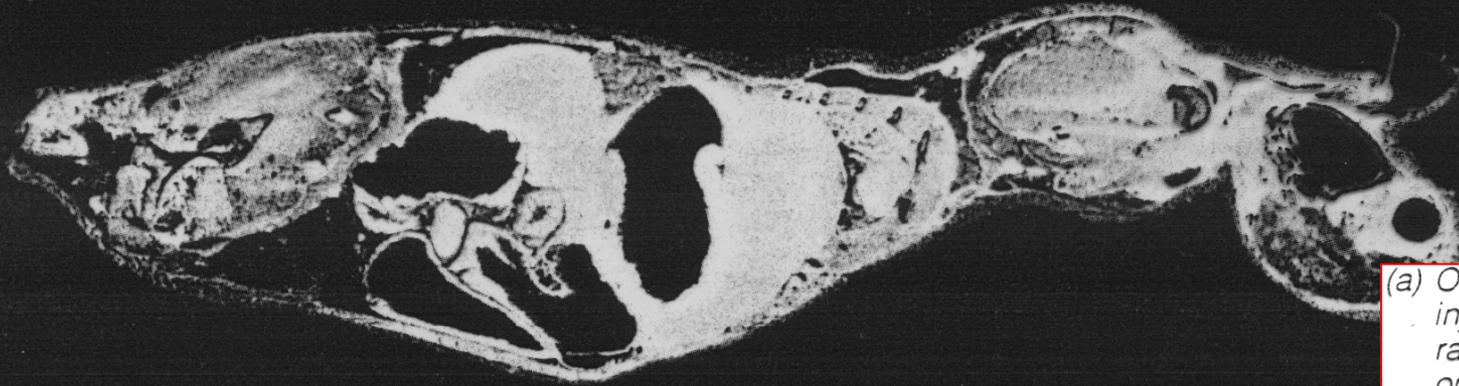
L'estomac réalise une production nette d'HCl à partir de CO_2 et de Cl^- grâce à un échange $\text{HCO}_3^- / \text{Cl}^-$ et K^+ / H^+ (énergisé par l'ATP)

Oméprazole: mode d'action...



L'oméprazole est une **prodrogue base faible** qui s'accumule en milieu acide où elle s'active en **sulfénamide réactionnel** si le pH est très bas (≤ 3 ; canalicule sécrétoire des cellules pariétales de l'estomac). Ce dernier établit un pont S-S avec les cystéines ... cys 813 de la K^+/H^+ ATPase)

Oméprazole: liaison covalente à la cible ... (visible)



(a)

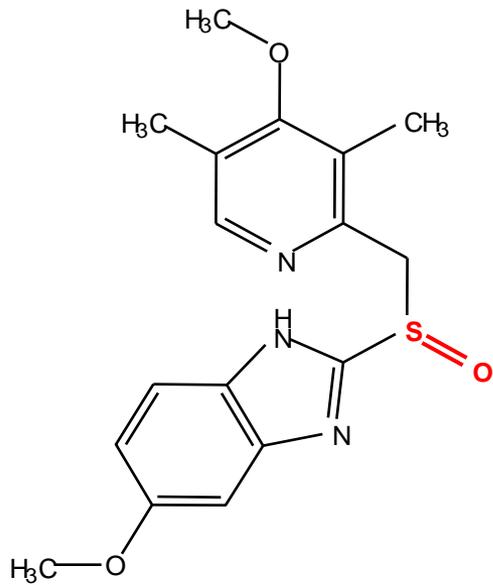
(a) One minute after i.v. injection in the mouse, radiolabelled omeprazole (light areas) is found mainly in the stomach, liver, kidneys and lungs²⁰.



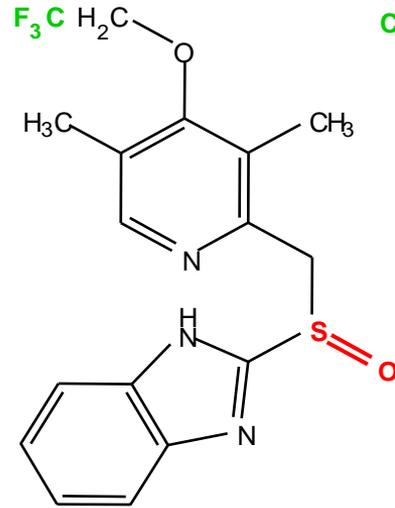
(b)

(b) Sixteen hours after i.v. injection, high levels of radiolabelled omeprazole (acid-activated form) are found only in the stomach²⁰.

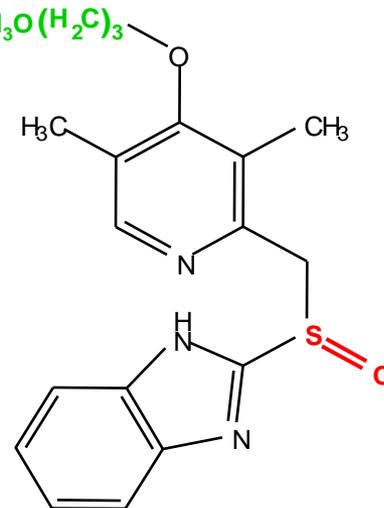
Oméprazole et compagnie ...



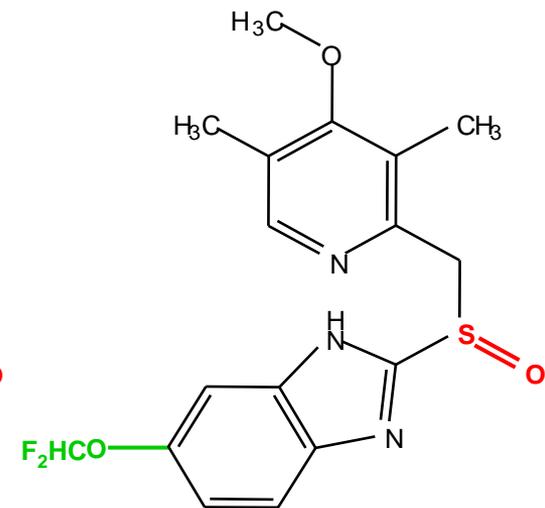
oméprazole



lansoprazole



rabéprazole



pantoprazole

- efficacité intrinsèque équivalente étant donné l'identité de structure au niveau du pharmacophore (seul le médicament fixé à la pompe à proton est efficace)
- faibles interactions médicamenteuses pour l'oméprazole (diazépam, warfarine, phénytoïne), et probablement très faibles avec les autres IPP (en raison des modifications structurales)

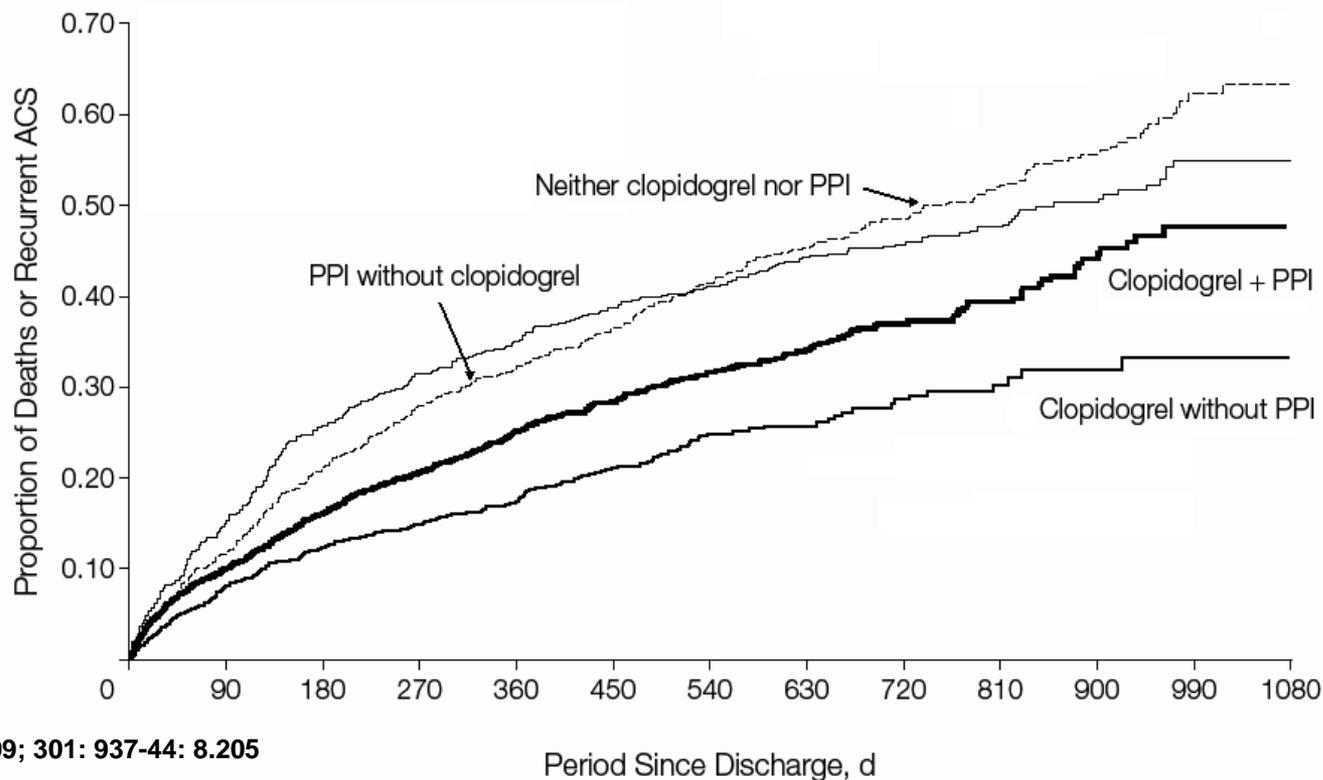
IPP et risque cardiovasculaire (en cas de co-administration de clopidogrel)

Folia Pharmacothérapeutica – Février 2009:

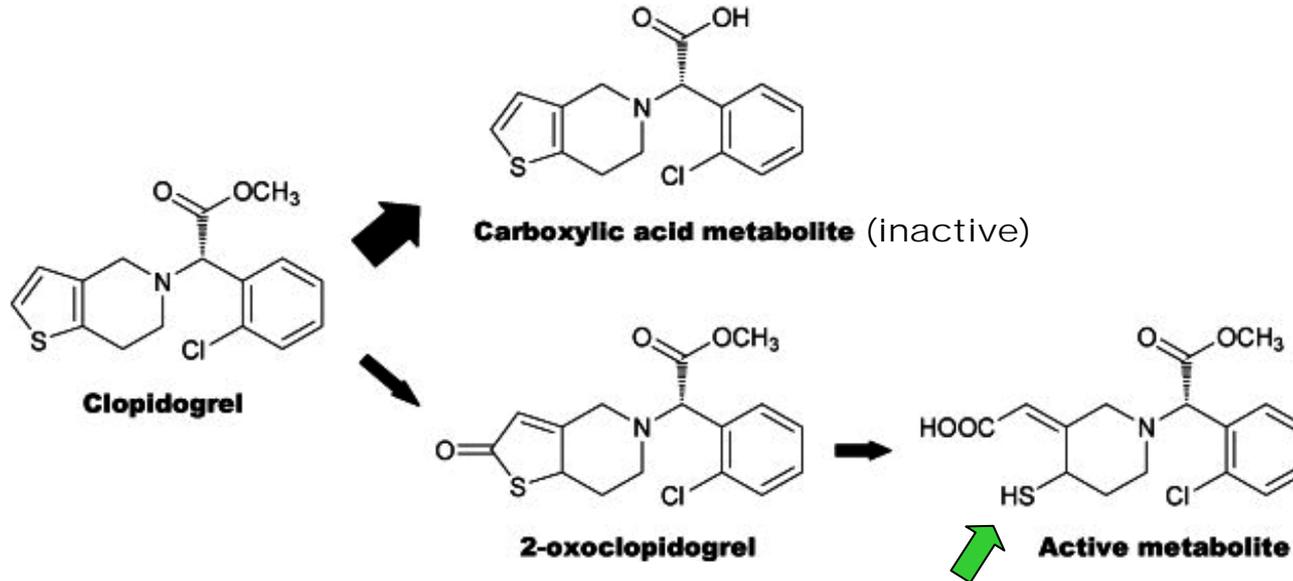
Une étude de cohorte rétrospectives suggère que le clopidogrel pourrait être moins efficace chez les patients recevant un IPP.

- risque accru de décès ou de réhospitalisation en raison d'un syndrome coronarien aigu (critère d'évaluation primaire combiné) chez les patients traités par le clopidogrel et un IPP (**dans 59,7% des cas, il s'agissait de l'oméprazole**)

Figure. Cumulative Risk of All-Cause Mortality and Recurrent Acute Coronary Syndrome (ACS) Among Patients Taking Clopidogrel After Hospital Discharge for ACS and Prescribed a Proton Pump Inhibitor (PPI) at Hospital Discharge or During Follow-up (n=5244)



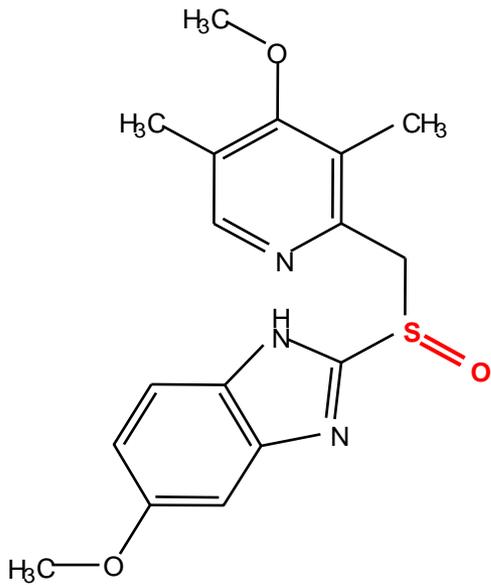
IPP et risque cardiovasculaire (en cas de co-administration de clopidogrel)



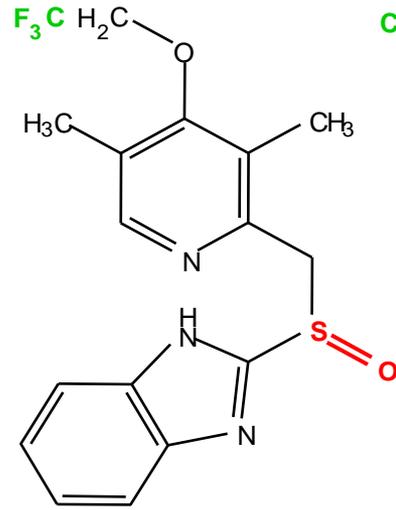
- Le clopidogrel est une prodrogue
- Il doit être métabolisé par les cytochromes cytochrome P450 (CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, **CYP2C19**) pour être transformé en produit actif (➡)
- Une inhibition de ce métabolisme par les IPP, et l'oméprazole en particulier, pourrait expliquer la perte d'activité par réorientation vers un dérivé majeur inactif

Takahashi *et al.*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2008; 48:1219-1224

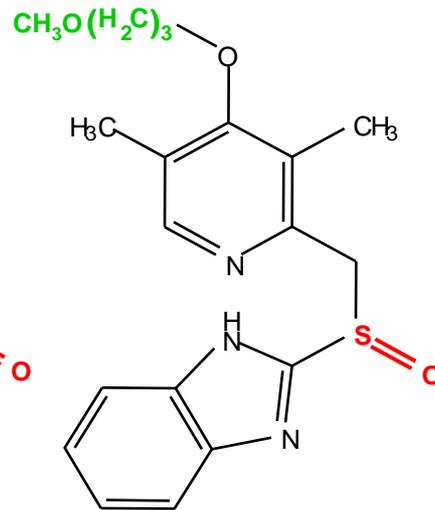
Oméprazole et compagnie ...



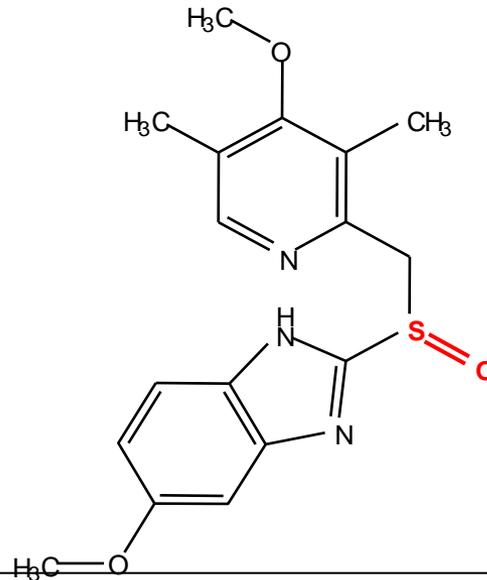
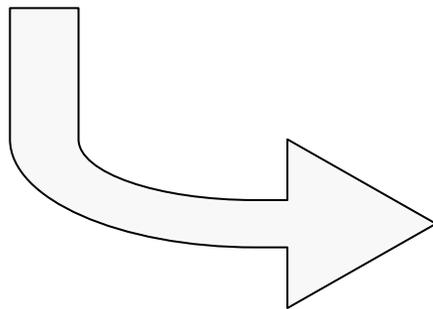
lansoprazole



rabéprazole

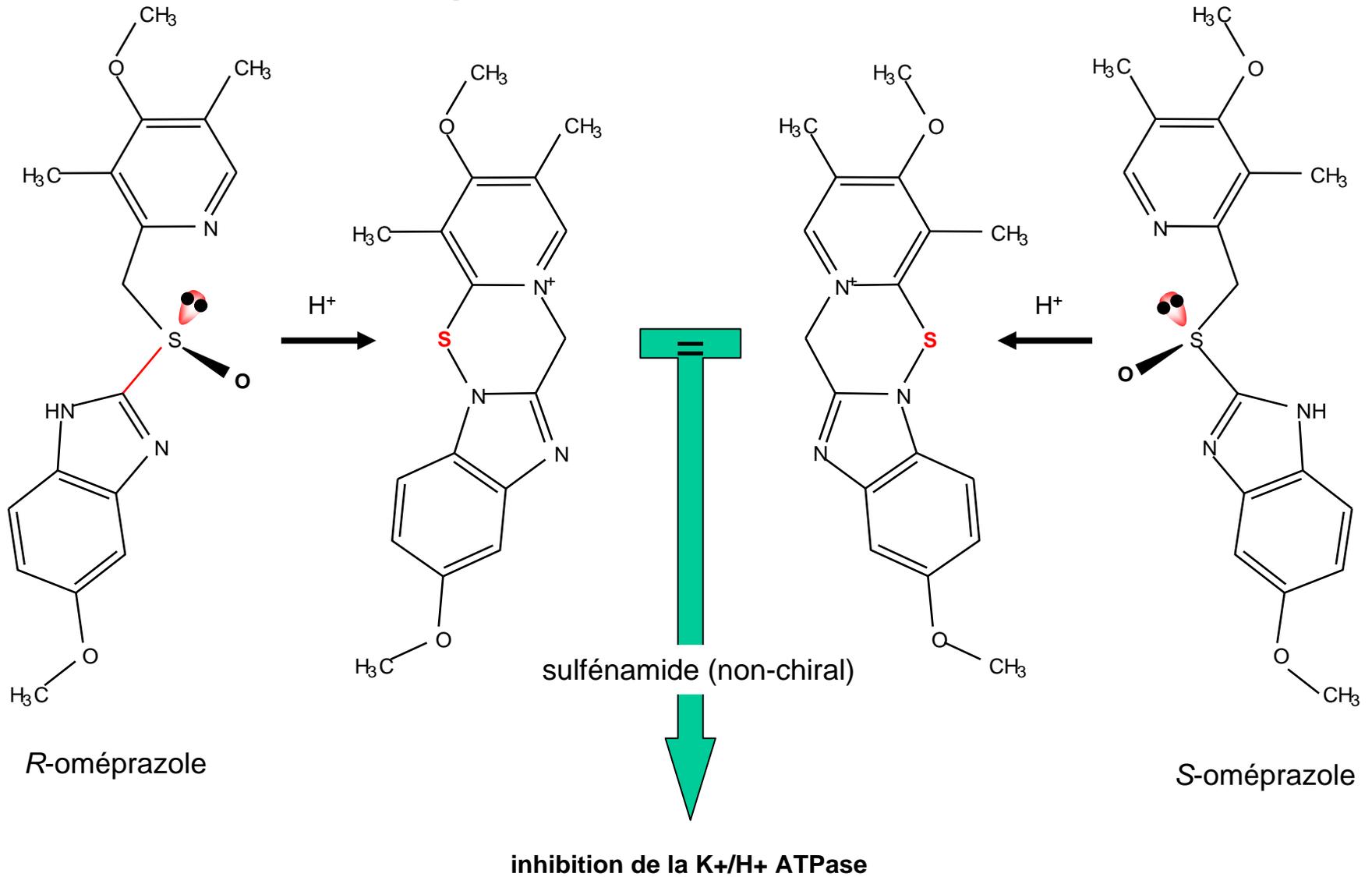


pantoprazole



ésoméprazole
(ou S-oméprazole)
???

Oméprazole *R* et *S*: même combat ...



Oméprazole – ésoméprazole - quelle différence ?

- L'oméprazole (toutes les formes commerciales) est un mélange racémique des formes *R* et *S* qui sont toutes les deux actives après transformation en sulfénamide (car l'atome chiral à considérer est le soufre (S) qui n'est asymétrique que dans la pro-drogue).
- La forme *S* pure (ésoméprazole) présente uniquement un léger avantage pharmacocinétique qui ne se manifeste qu'avant sa transformation en sulfénamide.
- L'ésoméprazole n'est donc PAS deux fois plus active que le mélange racémique (à l'inverse de la plupart des autres médicaments présentés sous forme de mélange racémique où une forme est active et l'autre pas (exemple: lévocétirizine vs. cétirizine, ou la plupart des β -bloquants), ce qui explique que les doses d'ésoméprazole nécessaires ne sont jamais plus faibles que celles de l'oméprazole



Nexiam (AstraZeneca) ▲

[ésoméprazole]
compr. entér.

€ 14 x 20 mg	Rx b!	€ 24,02
€ 28 x 20 mg	Rx b!	€ 38,23
€ 56 x 20 mg	Rx b!	€ 67,50
€ 14 x 40 mg	Rx	€ 43,53
€ 28 x 40 mg	Rx b!	€ 50,35

flacon i.v. - perf.

€ 10 x 40 mg poudre		U.H.
---------------------	--	------

(énantiomère actif de l'oméprazole)

Losec (AstraZeneca) ▲

[oméprazole]
compr. Mups entér. (disp.)

€ 28 x 10 mg	Rx b!	€ 24,53
€ 56 x 10 mg	Rx b!	€ 33,73
€ 28 x 20 mg	Rx b!	€ 35,08
€ 56 x 20 mg	Rx b!	€ 50,75
€ 28 x 40 mg	Rx b!	€ 58,22

flacon perf.

€ 5 x 40 mg poudre		U.H.
--------------------	--	------

IPP: études cliniques

- Eradication d'*Helicobacter pylori* (ulcère)
 - rabeprazole (20 mg BID; n=211) = esoméprazole (40 mg QD: n=209))
Helicobacter 2007; 12:633-637
 - Rabeprazole (20 mg QD) = oméprazole (20 mg QD) -- n=345
Aliment. Pharm. Ther. 2003; 17:1065-1073
- Oesophagite (reflux gastro-œsophagien)
 - pantoprazole > rabeprazole > lansoprazole > omeprazole
(succès clinique: 81.5 – 95.6 to 65.0 – 84.0 %)
World J. Gastroenterol. 2007; 13:4467-4472
 - esoméprazole > pantoprazole
(76 vs 70 % at day 21)
Aliment. Pharm. Ther. 2005; 21:739-746
 - pantoprazole (n=113) = esomeprazole (n=114) (40mg each)
J. Clin. Gastroenterol. 2004; 38:332-340

Inhibiteurs de pompe à proton: conclusion des comparaisons

- Comme dans le cas des statines, tous dérivent du même pharmacophore et ont tous le même mode d'action primaire (inhibition irréversible de la pompe à proton)
- les différences pharmacocinétiques sont mineures (l'action n'est pas liée au taux sérique), mais une différence d'interaction médicamenteuse est possible en défaveur de l'oméprazole et de l'ésooméprazole
- dans les études cliniques "*head-to-head*",
 - pas de différence dans l'indication "ulcère"
 - différences faibles et en sens divers pour l'indication œsophagite

Application pour le pharmacien

- Les différences d'efficacité et de toxicité entre IPP sont mineures et probablement sans impact significatif sur l'usage clinique potentiel
- Le choix de la molécule devra s'appuyer principalement sur des considérations de prix
 - ➔ Favoriser les génériques pour les patients aux moyens limités
- En cas de risque important d'interaction médicamenteuse liée au CYP2C19 *, éviter l'oméprazole ET l'ésooméprazole

Substrats

CYP2C19 Citalopram, clomipramine, diazépam, ésomeprazole, oméprazole, phénytoïne, proguanil

Inhibiteurs

Cimétidine, ésomeprazole, fluoxétine, **fluvoxamine**, oméprazole, ticlopidine

Inducteurs

Phénobarbital, phénytoïne

Source: <http://www.cbip.be>

Fluoroquinolones...

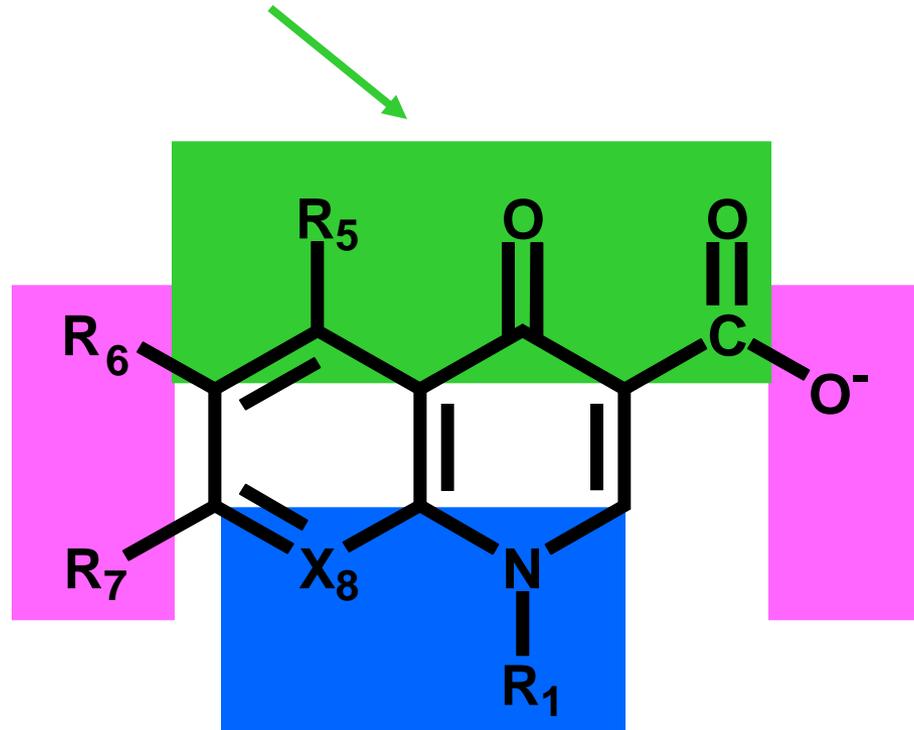
↑	All ATC-chapters
J	ANTI-INFECTIEUX A USAGE SYSTEMIQUE
J01	ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE
J01M	QUINOLONES
J01MA	FLUOROQUINOLONES
J01MA01	OFLOXACINE
J01MA02	CIPROFLOXACINE
J01MA03	PEFLOXACINE
J01MA04	ENOXACINE
J01MA05	TEMAFLOXACINE
J01MA06	NORFLOXACINE
J01MA07	LOMEFLOXACINE
J01MA08	FLEROXACINE
J01MA09	SPARFLOXACINE
J01MA10	RUFLOXACINE
J01MA11	GREPAFLOXACINE
J01MA12	LEVOFLOXACINE
J01MA13	TROVAFLOXACINE
J01MA14	MOXIFLOXACINE
J01MA15	GEMIFLOXACINE
J01MA16	GATIFLOXACINE
J01MA17	PRULIFLOXACINE
J01MA18	PAZUFLOXACINE
J01MA19	GARENOXACIN



Fluoroquinolones :le pharmacophore...

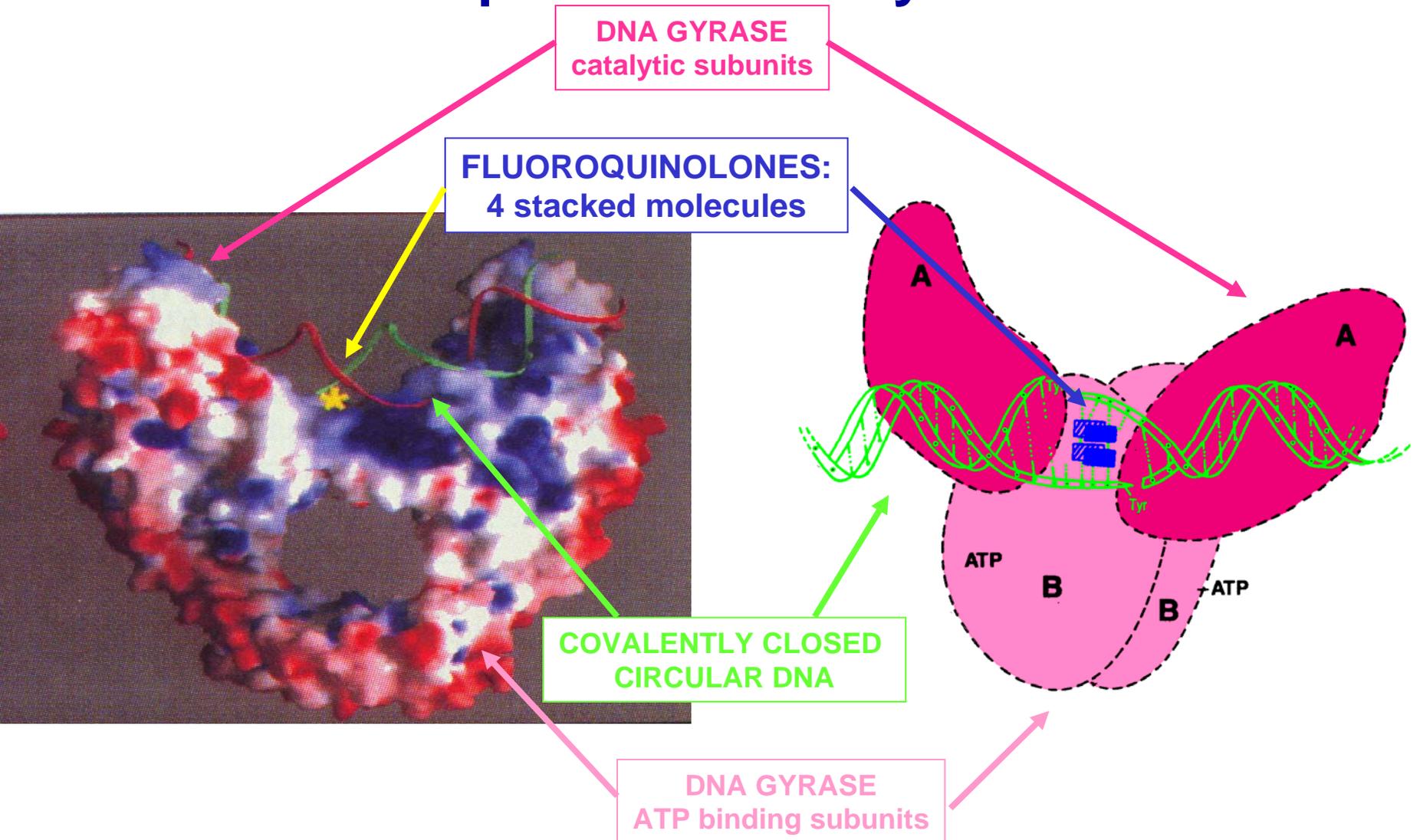
LIAISON A L'ADN

LIAISON A L'ENZYME



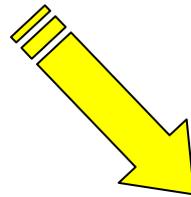
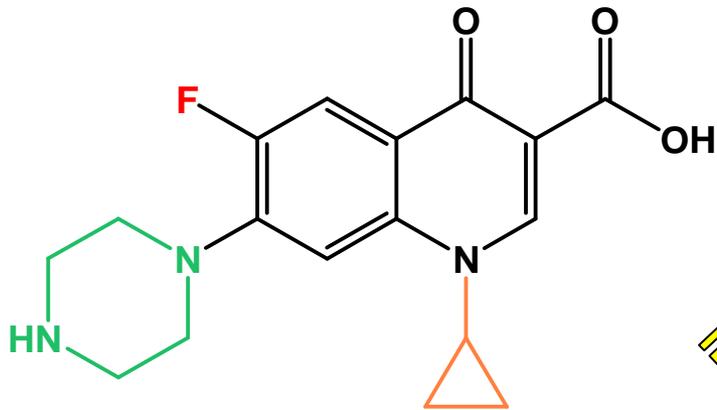
DOMAINE D'AUTO-ASSEMBLAGE
("stacking")

Formation d'un complexe ternaire fluoroquinolone – enzyme - ADN

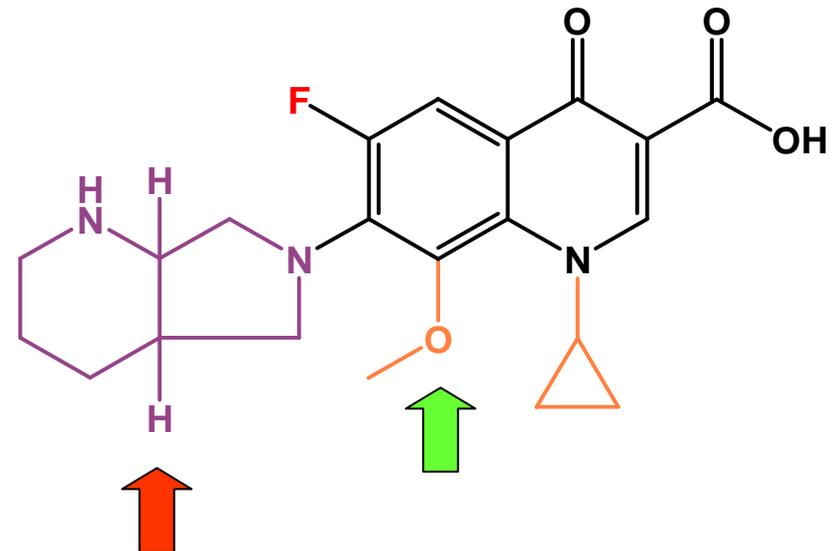


Fluoroquinolones: de la 1^{ère} à la dernière génération

ciprofloxacin

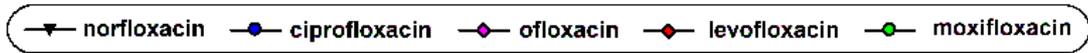


moxifloxacin

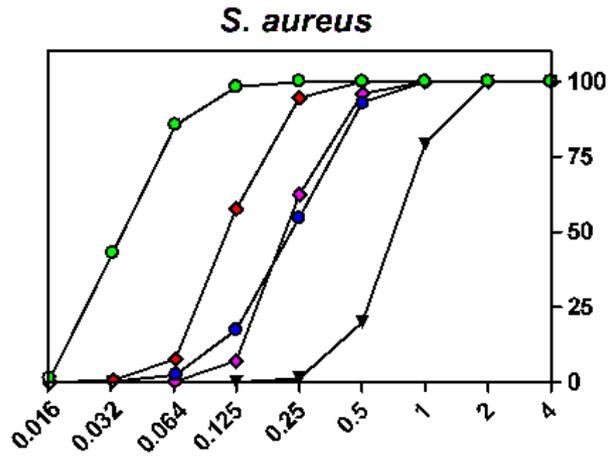
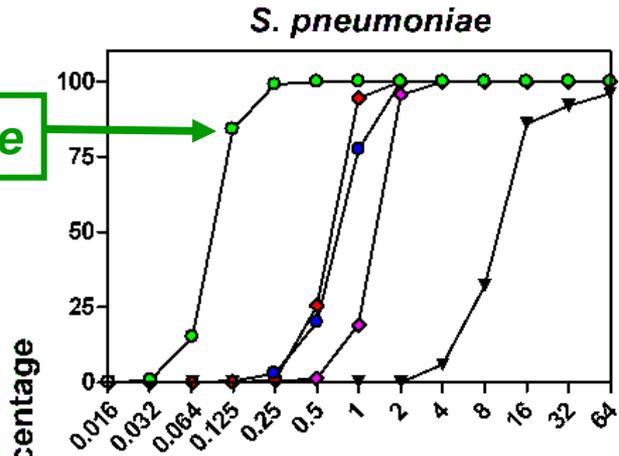


Fluoroquinolones: pourquoi un changement de génération ?

1. Spectre

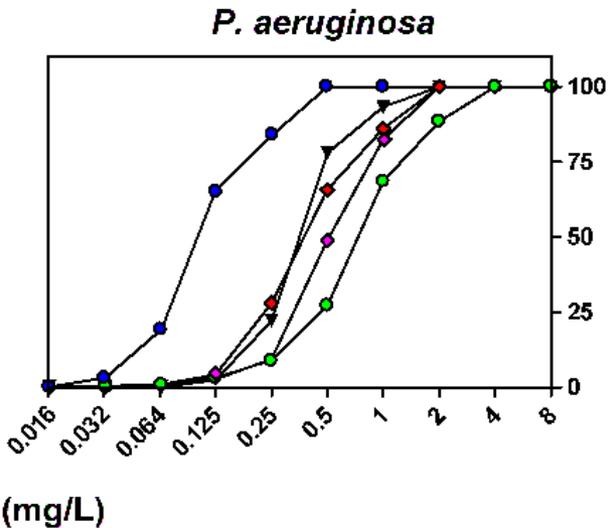
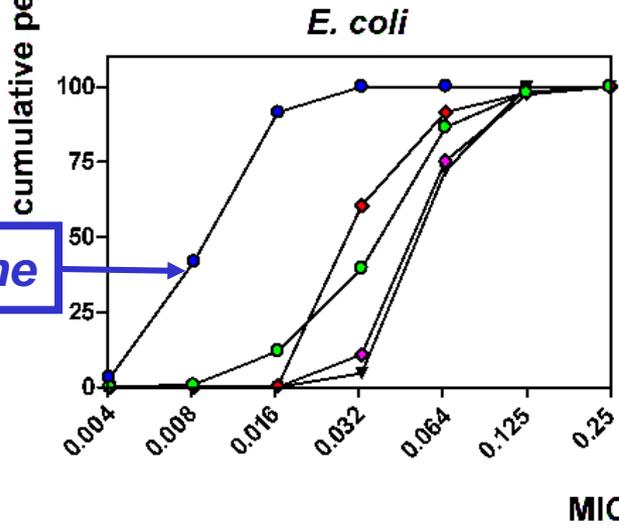


moxifloxacin



Gram +

ciprofloxacin



Gram -

Fluoroquinolones: pourquoi un changement de génération ?

2. Pharmacocinétique

Tableau 18: paramètres pharmacocinétiques des (fluoro)quinolones

	dose p.o. (mg)	posologie	pic sérique (mg/l)	t _{1/2} (h)	voie d'excrétion
1. Quinolones					
ac. pipémidique	400	2 x 400			
ac. oxolinique	750	2 x 750			
cinoxacine	500	2 x 500			
2. Fluoroquinolones de première génération					
norfloxacine	400	2 x 400	1.6	3-4	foie/rein
ciprofloxacine	500	2 x 500	1.5-2.5	3-4	foie/rein
péfloxacine	400	2 x 400	4.6	10	foie/rein
ofloxacine	200	2 x 400	3-4.5	7	
lévofloxacine *	500	1 x 500	5-6	7	
fléroxacine	400	1 x 400	4.2-6.1	12	
3. Fluoroquinolones de deuxième génération					
moxifloxacine	400	1 x 400	3.6-4.5	10	foie/rein

courte
durée de
vie...

longue
durée de
vie...

* la lévofloxacine est l'isomère lévogyre, c'est-à-dire l'isomère actif de l'ofloxacine, mélange racémique. Elle présente donc le même spectre d'activité, la même pharmacocinétique, mais des CMI 2X plus basses.

Fluoroquinolones: pourquoi un changement de génération ?

3. Indications typiques et dosages

<p>Ciprofloxacin (200-500 mg - 2 à 3 X /jr)</p>	<p>infections urinaires (Gram -) infections à <i>Pseudomonas</i> (Gram -)</p> <ul style="list-style-type: none">- pneumonie compliquée- pneumonie nosocomiale <p>infections intracellulaires à germes sensibles (<i>Legionella, Chlamydia, Salmonella</i>) maladies sexuellement transmissibles</p>
<p>Moxifloxacin (400 mg - 1 x jr)</p>	<p>infections respiratoires à <i>S. pneumoniae</i></p> <ul style="list-style-type: none">- pneumonie communautaire <p>mais limiter l'usage</p> <ul style="list-style-type: none">- aux infections des voies respiratoires basses- aux patients allergiques aux β-lactames- en cas de suspicion de co-infection par des intracellulaires- aux patients chez lesquels un effet bactéricide rapide est souhaité

Fluoroquinolones: pourquoi un changement de génération ?

4. Recommandations thérapeutiques officielles

GUIDE BELGE DES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX EN PRATIQUE AMBULATOIRE BAPCOC

Exacerbation aiguë de bronchopneumopathie chronique obstructive

Choix de l'antibiotique

En première intention: (level IV, grade C)

- **amoxicilline**

3 x 1 g par jour pendant 8j

En cas d'allergie à la pénicilline non IgE médiée: (level IV, grade C)

- **céfuroxime axétil**

3 x 500 mg par jour pendant 8j

En cas d'allergie à la pénicilline de type I: (level IV, grade C)

- **moxifloxacin**

1 x 400 mg par jour pendant 8j

En cas d'amélioration insuffisante dans les 48 heures avec l'amoxicilline: (level IV, grade C)

Remplacer **amoxicilline** par l'**amoxicilline clavulanate**.

3 x 875/125 mg par jour

Prostatite

Indications et remarques

En cas de prostatite aiguë un traitement antibiotique est recommandé (level III, grade B). Dans un contexte de maladie sexuellement transmissible, il est recommandé de traiter le partenaire sexuel.

En cas de prostatite chronique, le rôle d'un traitement antibiotique est controversé.

Choix de l'antibiotique

En première intention: (level IV, grade C)

- **ciprofloxacine**

2 x 500 mg par jour pendant 21j

- **ofloxacine**

2 x 200 mg ou 1 x 400 mg par jour pendant 21j

- **lévofloxacine**

1 x 500 mg par jour pendant 21j

Alternatives: (level IV, grade C)

- **amoxicilline clavulanate**

3 x 500/125 mg par jour pendant au moins 21j

- **co-trimoxazole** (uniquement si germe sensible, pas d'activité contre *Chlamydia* spp.)

2 x 800/160 mg par jour pendant 21j

Fluoroquinolones: pourquoi un changement de génération ?

3. Effets indésirables fréquents

- toxicités de classe
 - altération des tendons et cartilages (contre-indiqué chez l'enfant)
 - interactions avec les cations di- et tri-valents (Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, Fe⁺⁺⁺, Al⁺⁺⁺, ...)
 - troubles du SNC (confusion, aggravation de l'épilepsie, troubles du sommeil [antagonistes des récepteurs GABA])
- toxicités propres ayant mené au retrait de certaines molécules
 - phototoxicité (sparfloxacinine → halogène en C8)
 - hépatotoxicité (trovafloxacinine → cyclopropylamine)
 - torsades de pointes (grepafloxacinine, sparfloxacinine)



Fluoroquinolones (ciprofloxacin / moxifloxacin): Sont-elles une classe homogène?

- Comme dans le cas des statines, toutes dérivent du **même pharmacophore** et ont tous le **même mode d'action primaire** (inhibition irréversible de gyrase et de la topoisomérase bactérienne)
- MAIS ...les **spectres** antibactériens sont **très différents**
- MAIS ... les **pharmacocinétiques** sont **différentes**
- ET ...les **indications** sont **différentes**
- aucune étude clinique "*head-to-head*" ne serait éthiquement acceptable...

Application pour le pharmacien

- Moxifloxacin, ciprofloxacin (et lévofloxacin...) sont chacune efficaces dans leurs indications
 - Elles partagent des toxicités de classe ... mais il y a des différences...
- Le choix de LA molécule est essentiellement fonction de la **pathologie** et du **germe en cause** (et nettement moins la tolérance).
- NON, il ne peut **pas** y avoir substitution dans la classe... et la prescription doit être respectée (si correcte) ou réorientée vers la molécule adaptée (si incorrecte)

Et les isomères optiques ?



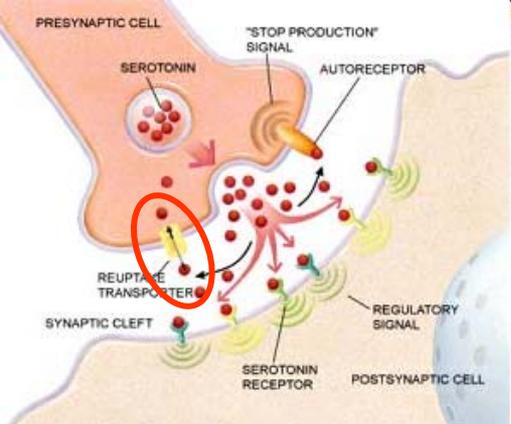
déjà vu

- oméprazole – ésoméprazole (LOSEC® vs NEXIAM®)
- citalopram – escitalopram (CIPRAMIL® vs SPIRALEXA®)
- lévofloxacin – ofloxacin (TAVANIC® vs TARIVID®)

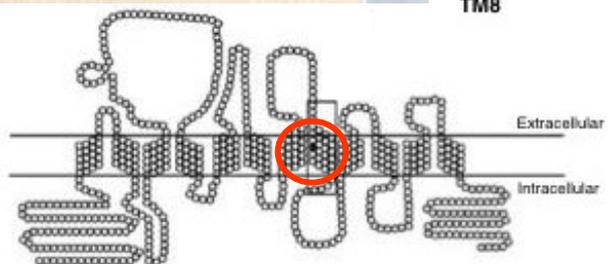
Principes

1. Seul un isomère est actif ... sauf si métabolisme (voir oméprazole...)
2. L'isomère inactif est inactif ... sauf s'il est toxique ou antagoniste (peut-être est-ce le cas du citalopram...)
3. Permet de prolonger le brevet (fréquent) ... sauf si correspond à un progrès technologique (plus rare)
4. Demande une comparaison *head-to head* ... rarement faite
5. Mais attention aux indications ...

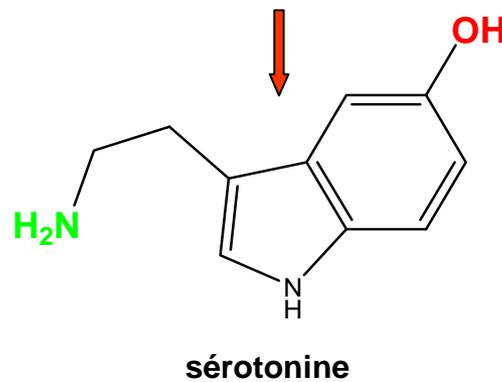
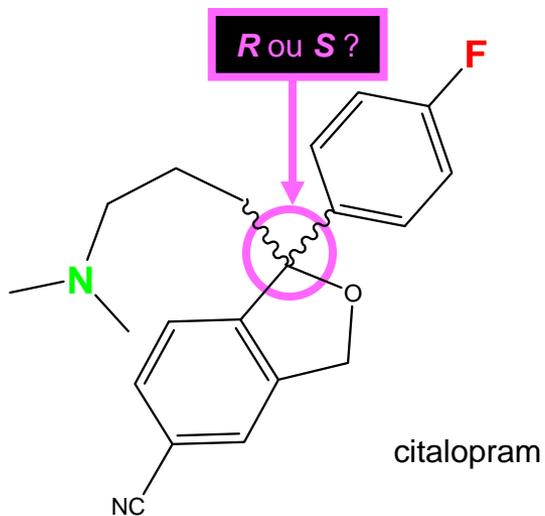
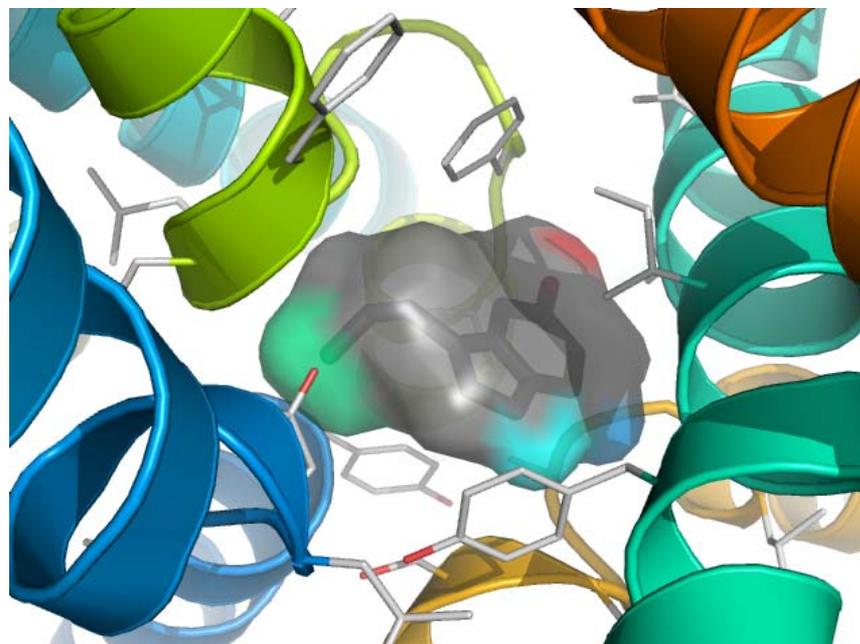
citalopram et dépression...



TM8

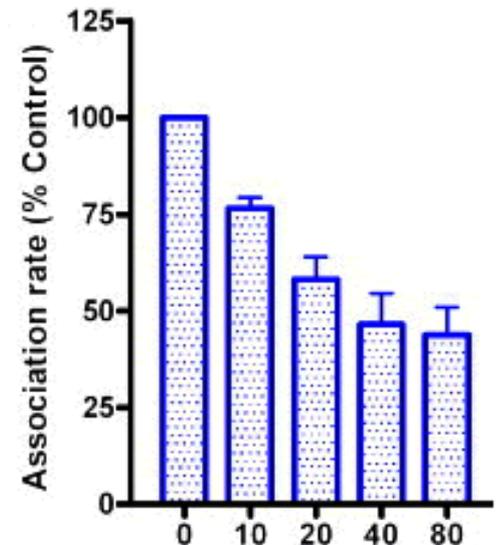
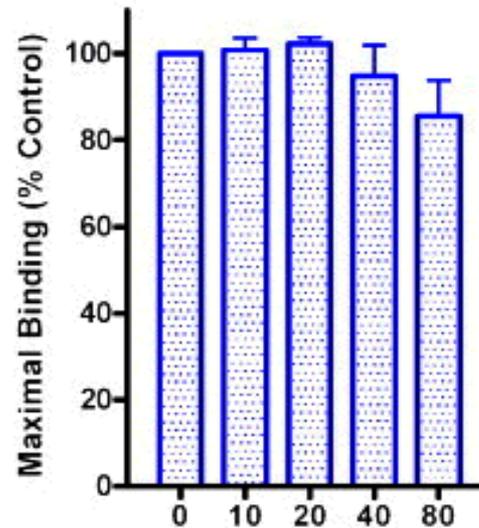
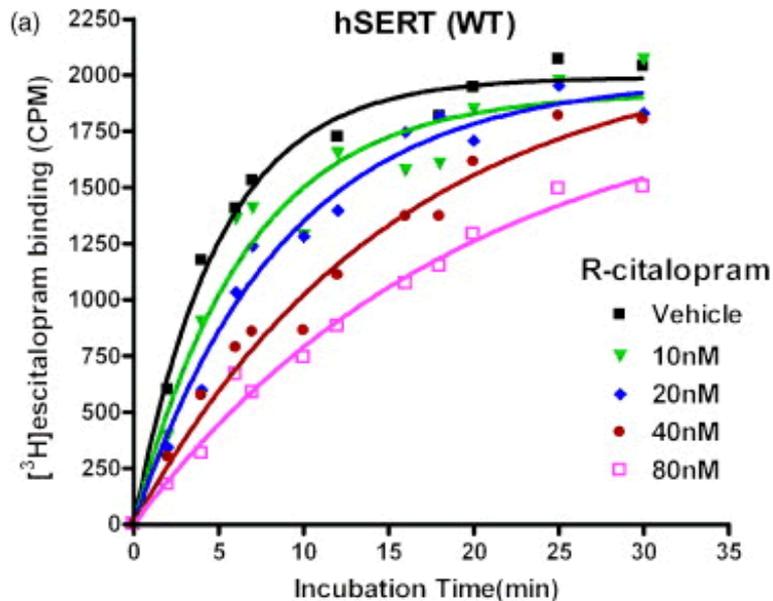


Transporteur de la sérotonine



citalopram = escitalopram ?

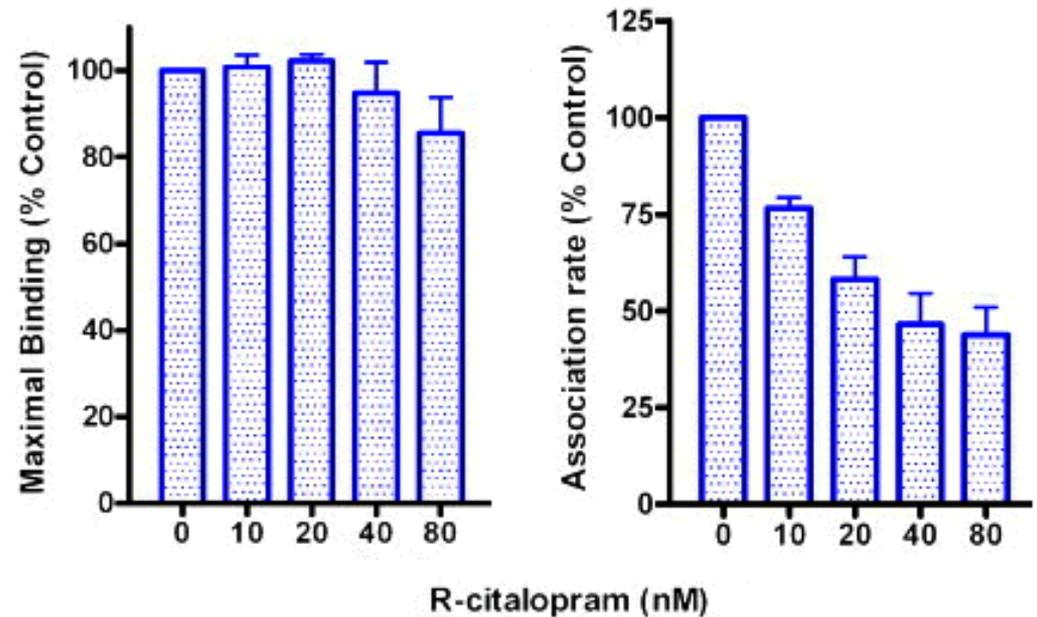
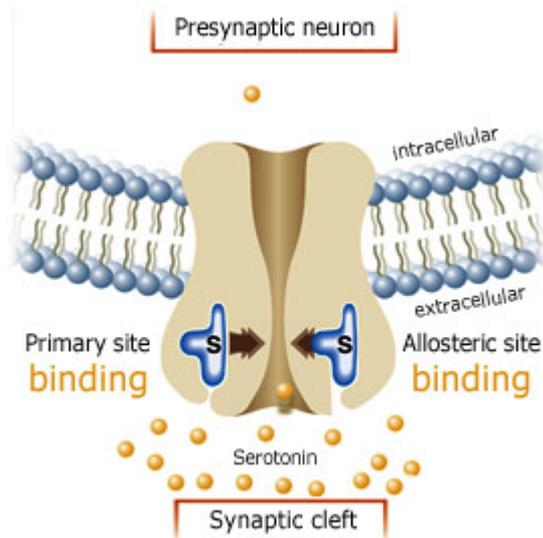
- Les études cliniques et précliniques montrent que l'escitalopram est plus efficace que le mélange racémique en comparaison 1:2 w/w
- Le R-citalopram (inactif) diminue à des concentrations cliniquement pertinentes la vitesse d'association du [³H]escitalopram au transporteur de la sérotonine



Zhong et al. Neurosci Lett. 2009 Oct 25;462(3):207-12

citalopram = escitalopram ?

- Le mécanisme proposé est une liaison du R-citalopram (inactif) à un site allostérique qui diminue l'affinité du site primaire vis-à-vis du S-citalopram (actif)
- Ceci réduit **réduit l'activité pharmacologique** du S-citalopram (inhibition de la recapture de la sérotonine)



Zhong et al. Neurosci Lett. 2009 Oct 25;462(3):207-12

Conséquence thérapeutique possible ?

- Le R-citalopram antagonise les effets antidépresseurs de l'escitalopram, par affinité pour le site allostérique du transporteur de la sérotonine
- Ce mécanisme biochimique expliquerait que la présence de R-citalopram limite l'effet thérapeutique et réduise la rapidité d'action du citalopram.
- L'escitalopram (isomère S), contrairement au citalopram (mélange racémique), a une action pharmacologique non entravée par le R-citalopram (isomère R), ce qui optimise l' action thérapeutique.

Jacquot et al. Encéphale. 2007; 33:179-87.

En pratique...

Mais les doses et le prix ?

10 mg d'escitalopram ... pour 20 mg de citalopram ? ou < 10 mg ?

Cipramil (Lundbeck) ▲			
[citalopram] compr. (séc.) € 28 x 20mg	R _x	b ○	€ 27,64
amp. perf. € 10 x 40mg / 1ml	R _x		€ 71,69

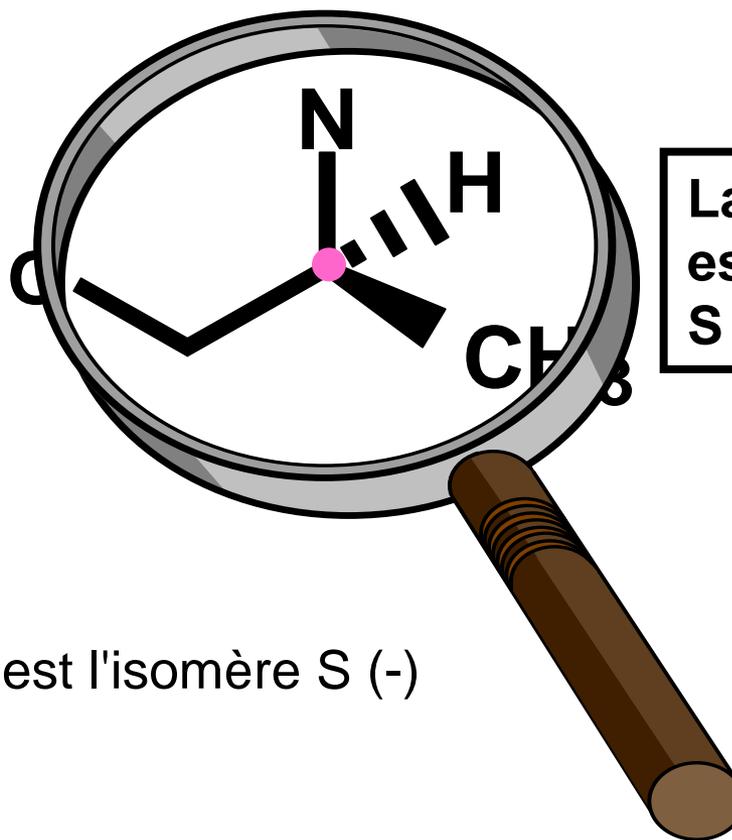
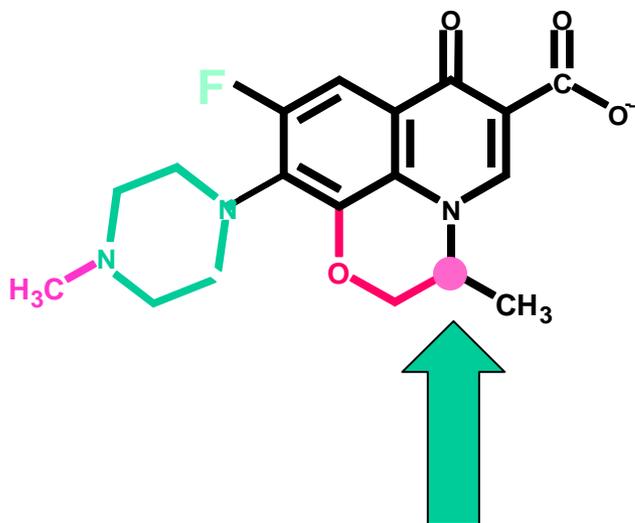
Sipralexa (Lundbeck) ▲			
[escitalopram] compr. (séc.) € 28 x 10mg	R _x	b ○	€ 29,92
€ 56 x 10mg	R _x	b ○	€ 42,23

Le patient
(et la Sécu)
accepteront-ils
de payer ?

L'intérêt de l'escitalopram n'est pas exploité dans sa présentation commerciale...
Probablement un point à revoir à l'avenir ...

Levofloxacin vs Ofloxacin

L'ofloxacin est un mélange racémique de forme R (+) et S (-)



La lévofloxacin est l'isomère S (-) pur

Mais la seule forme active est l'isomère S (-)

* Eur. pat. 206,283 to Daiichi, 1987

Levofloxacin vs Ofloxacin

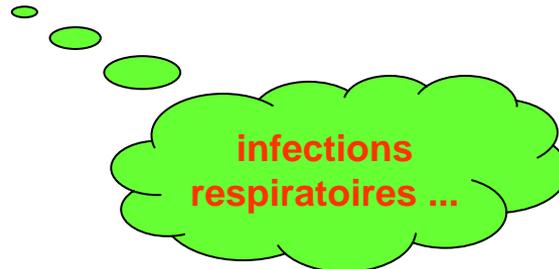
Pourquoi l'isomère pur est-il supérieur au mélange racémique ?

– toxicité:

- l'isomère R est davantage neurotoxique et a montré davantage de risque de génotoxicité (préclinique)
- la toxicité tendineuse est égale entre les deux isomères ... mais est proportionnelle à la dose
→ une dose double (R + S) sera plus toxique que une dose simple (S)

– activité

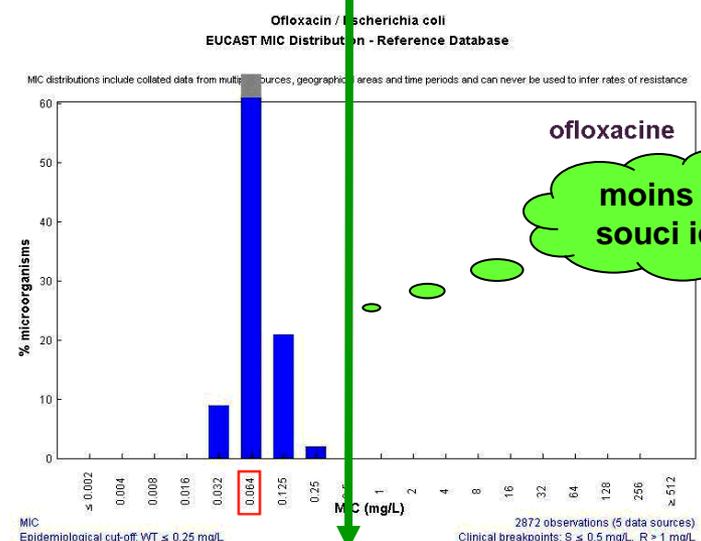
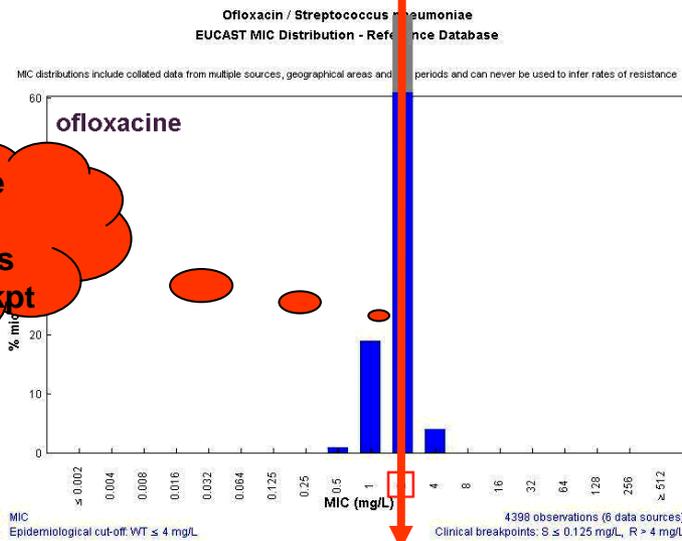
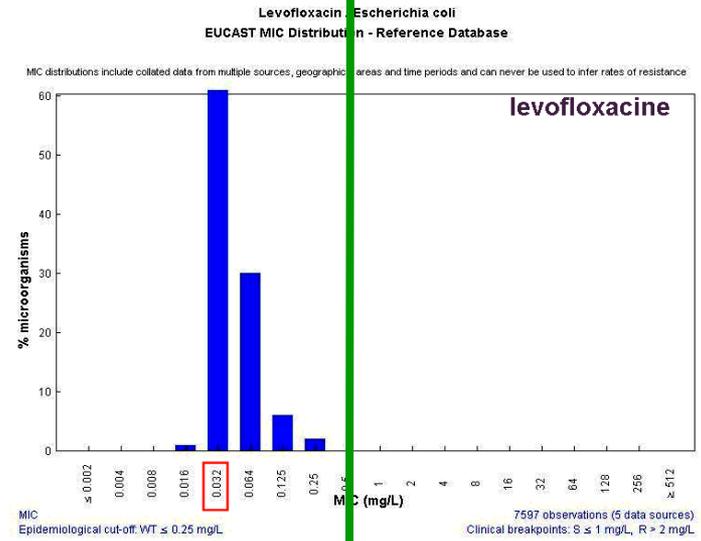
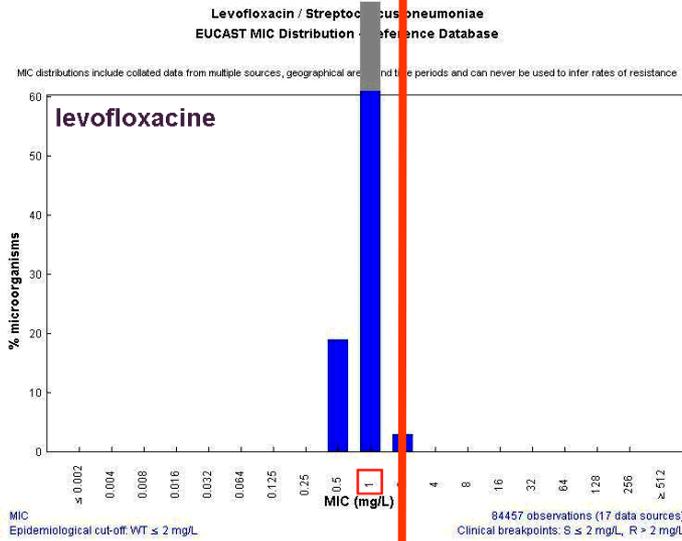
- la lévofloxacin est 2 fois plus active que l'ofloxacin
- à dose égale, elle pourra donc mieux agir contre des bactéries sensibles
- or, le **pneumocoque** est peu sensible à l'ofloxacin ...



Levofloxacin vs Ofloxacin

breakpoint S – R européen pour le pneumocoque

breakpoint S – R européen pour *E. coli*



**problème évident:
~ 40 % des isolats > bkpt**

moins de souci ici !

Levofloxacin vs Ofloxacin

Item	Différences ofloxacin - lévofloxacin		Commentaire
	pas ou faible	importantes	
toxicité préclinique		X	- forme R (+) plus toxique que la forme S (-)
toxicité au cours des essais cliniques	X		- si doses pondérales égales (mg); dose plus élevée = plus toxique
recommandations (guidelines)		X	- ofloxacin: non recommandée pour la pneumonie
breakpoints européens		X	- <i>S. pneumoniae</i> : toutes les souches sont intermédiaires pour l'ofloxacin
épidémiologie belge		X	- <i>S. pneumoniae</i> : < 50 % de souches couvertes par l'ofloxacin 400 mg vs. > 90 % pour la lévofloxacin 500 mg
risque d'émergence de résistance		X	- <i>S. pneumoniae</i> : risque élevé pour l'ofloxacin (toutes les souches intermédiaires au départ)

Arguments acceptés par la Commission de Remboursement des médicaments en février-mars 2010 ...

- **Non**, l'ofloxacinine et la lévofloxacinine ne sont pas interchangeables...
- Pour des infections urinaires simples, l'ofloxacinine sera largement suffisante ...

N.B. Ceci n'est pas vrai pour des infections compliquées (c.à.d. demandant une intervention du chirurgien [hôpital]) et en cas d'infection par *Pseudomonas aeruginosa* (prostatite chronique) – recommander dans ce cas la lévofloxacinine ou, peut-être mieux, la ciprofloxacine...

- Pour une infection respiratoire (surout la pneumonie), la lévofloxacinine sera très nettement supérieure à l'ofloxacinine qui n'est **pas** recommandée...
(mais on peut recommander la moxifloxacinine [voir plus haut])

Conclusions

- Les classes médicamenteuses existent ... et existeront toujours
- Il peut y avoir "tentation" à considérer comme similaires des molécules de la même classe
- Pour aborder le problème de façon rationnelle, il faut examiner
 - le **pharmacophore** et le **mode d'action**
(y compris la pharmacologie de base)
 - les **propriétés ADME**
 - les **profils toxicologiques**
 - les **indications** accordées par les autorités d'enregistrement
 - les **recommandations thérapeutiques** fondées sur l'analyse des données cliniques

Déclaration de transparence

Soutiens financiers

- du *Fonds (belge) de la Recherche Scientifique* (et autres agences fédérales et régionales) pour le soutien à la recherche de base en pharmacologie et toxicologie des antibiotiques et domaines connexes
- du *Service fédéral belge "Santé publique"* dans le cadre d'études et de campagnes pour le bon usage des antibiotiques
- de l'Industrie pharmaceutique (y compris, mais pas exclusivement, Bayer, Sanofi-Aventis, AstraZeneca, Janssen-Cilag, Pfizer) pour des études spécifiques à leurs molécules

Notes:

- Tous nos travaux, quelle que soit la source de financement, sont publiés dans des revues à comité de lecture ("*peer-reviewed*") disponibles sur notre site web *
- P. Tulkens est membre
 - du comité organisant les campagnes publiques pour un usage approprié des antibiotiques en Belgique depuis 2000 **
 - Commission de Transparence (1997-2001) et de la Commission de Remboursement des Médicaments (CRM; 2001-2007)
 - expert pour l'Industrie auprès de l'OMS pour la fixation des codes ATC et des DDD

* <http://www.facm.ucl.ac.be/>

** <http://www.antibiotiques.org/>