

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

La chimie toujours omniprésente dans le nouvel arsenal thérapeutique de 2019

La montée en puissance des biomolécules ne doit pas occulter le rôle que joue toujours la chimie dans le domaine de la thérapeutique. Ainsi, sur les 48 entités moléculaires approuvées par la FDA en 2019, on ne compte pas moins de **31 petites molécules chimiques**, soit 66 %. En 2018, sur un total de 59 entités approuvées, le pourcentage de petites molécules chimiques était sensiblement le même, soit 64 %.

Ce sont en premier lieu les **six nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase**, enzyme impliquée dans le processus de signalisation cellulaire comme les zanubrutinib ou Brukinsa™ (lymphome du manteau), l'upadacitinib ou Rinvoq™ (arthrite rhumatoïde modérée), le fedratinib ou Inrebic® (myélofibrose), l'entrectinib ou Rozlytrek™ (cancer du poumon non à petites cellules), le pexidartinib ou Turalio™ (tumeur ténosynoviale) et l'erdafitinib ou Balversa™ (cancer de la vessie métastatique).

Dans la classe des nouveaux antimigraineux, on trouve **deux petites molécules chimiques** : l'ubrogépanit ou Ubrelvy™, agissant comme antagoniste du récepteur au peptide relié au gène calcitonine (CGRP), et le lasmiditan ou Reyvow™, agoniste sélectif des récepteurs sérotoninergiques de type 5HT_{1F} (K_i = 2,2 nM). Administrés par voie orale, ils sont indiqués dans le traitement de patients adultes souffrant de migraine aiguë, mais ne doivent pas être prescrits pour le traitement préventif de la migraine.

La classe des immunoconjugués ou ADC comporte trois composés :

- le fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ou Enhertu® (cancer du sein métastatique), constitué d'un anticorps dirigé contre HER2 et d'un inhibiteur de topoisomérase 1, le deruxtecan ;
- l'enfortumab vedotine ou Padcev™, résultant du couplage d'un anticorps monoclonal, ayant pour cible la nectine-4 (PVRL4, « poliovirus receptor-related 4 »), avec la monométhylauristatine E ou MMAE, agent cytotoxique (carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, préalablement traité par un inhibiteur des points de contrôle immunitaire PD-1 et/ou PD-L1) ;
- le polatuzumab vedotine, immunoconjugué construit à

partir d'un anticorps monoclonal humanisé (IgG1-kappa) relié à la monométhylauristatine E via un bras espaceur clivable.

Parmi les autres nouvelles entités chimiques, signalons le **second ARN interférent**, mécanisme qui permet d'empêcher l'ARN messenger de transmettre l'ordre d'un gène défectueux, et de ce fait de produire des protéines anormales. Après le patisiran ou Onpattro® en 2018, destiné au traitement d'une maladie rare, l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2, c'est le givosiran ou Givlaari™ qui a reçu l'approbation de la FDA en 2019. Il est destiné au traitement des porphyries hépatiques aiguës intermittentes, des maladies héréditaires métaboliques monogéniques, autosomiques dominantes, liées à un déficit de l'une des enzymes de la biosynthèse de l'hème.

Dans la classe des petites molécules chimiques, on retiendra également le voxelotor ou Oxbryta™ et le siponimod ou Mayzent®. L'Oxbryta™ est le 4^e traitement autorisé aux États-Unis pour le traitement de la drépanocytose. Il a obtenu une approbation accélérée, qui permet à la FDA d'approuver des médicaments pour traiter des maladies graves afin de répondre à un besoin médical non satisfait. Quant au siponimod, un modulateur sélectif des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate à usage oral, il est utilisé pour la sclérose en plaques, une maladie auto-immune au cours de laquelle les cellules immunitaires du corps détruisent le revêtement de myéline qui protège ses fibres nerveuses. Le siponimod réduit le risque de progression continue de la maladie et apporte ainsi un espoir dans le traitement de la forme avancée ou progressive secondaire de la maladie, une forme dans laquelle les handicaps ne disparaissent plus complètement.

En conclusion, on voit donc que la chimie a toujours sa place dans la recherche thérapeutique avec des avancées, parfois significatives, dans différents domaines. Parmi ces avancées considérées comme importantes ayant donné lieu à des accélérations de procédure (« breakthrough therapy ») figurent quatre petites molécules : le givosiran (déjà cité dans le numéro de février 2020, p. 21), le voxelotor (cf. numéro de mars 2020, p. 37), le tafamidis méglumine (amyloïdose, cf. le patisiran, numéro de septembre 2019, p. 50) et le brexanolone (dépression post-partum).

Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

Retraits

Après une période de transition jusqu'au 31 décembre 2020, les AMM délivrées par le Royaume-Uni ne seront plus

reconnues sur son territoire par aucun État membre de l'Union européenne.

Le mois de février 2020 est marqué par la décision de retrait de neuf produits à base de chlorpyrifos-méthyl et

chlorpyrifos-éthyl (organophosphorés) dont les substances actives n'ont pas été renouvelées sur la liste européenne ; une date limite de vente et d'utilisation est fixée au 16 avril. Ces insecticides inhibiteurs de l'acétylcholinestérase avaient été introduits par Dow Chemical en 1965-1966.

En outre sont retirées les AMM de soixante-seize autres produits : quatre sont des produits fongicides d'usage amateur à base de sulfate, hydroxyde ou oxychlorure de **cuivre**, seul ou associé au soufre ou (et) à des pyréthrinés (insecticides) ; soixante-douze concernent des usages professionnels : vingt-huit sont des herbicides, cinq sont des adjuvants, onze sont des régulateurs de croissance, dix-huit sont étiquetés substances de croissance, sept sont des fongicides dont un est reconnu aussi bactéricide et un reconnu aussi insecticide, un limite la destruction des germes, deux ne sont pas affectés à une culture définie.

Les substances actives en cause sont des *N*-phényl**carbamates** ou carbanilates (desméthaphame, phénéméthaphame, chlorprophame), seuls ou associés entre eux et à l'éthofumésate (famille des benzofuranes) pour 58 des produits retirés. Sont aussi proscrits les produits à base de **chloridazone** (pyridazine), de lécithine de **soja**, le **chlorméquat** (ammonium quaternaire), l'**imazaquine** et la **quinoclamine**.

Les dérivés du cuivre sont accusés d'être à l'origine de la raréfaction des lombrics des sols.

Les trois carbamates éliminés étaient apparus respectivement en 1969, 1967 et 1951, introduits par Schering (aujourd'hui Bayer CropScience). Ce sont des inhibiteurs de la photosynthèse avec des activités antimétaboliques. Ils étaient utilisés pour les plantes ornementales à bulbes. Le phénéméthaphame a été surtout l'un des herbicides les plus utilisés sur cultures de betteraves.

L'élimination du chlorprophame antigerminatif préoccupe les producteurs de pommes de terre qui devront trouver des alternatives pour la conservation des tubercules et adapter leurs locaux pour éviter des contaminations résiduelles par cette substance désormais interdite et utilisée depuis plus d'un demi-siècle. La France est au second rang des producteurs européens de pommes de terre.

L'éthofumésate inhibiteur de la biosynthèse lipidique, utilisé en complément des phénylcarbamates n'est pas retiré.

La chloridazone était apparue en 1964, introduite par BASF. C'est un herbicide sélectif des cultures de betteraves et cultures légumières, inhibiteur de la photosynthèse. La culture intensive du soja, dont la France est demandeuse, est cause d'une déforestation massive en Amazonie. Le chlorméquat avait été présenté en 1960 comme régulateur de croissance ; c'est un inhibiteur de la biosynthèse de la gibbérelline. L'imazaquine est un herbicide sélectif du soja, inhibiteur de la biosynthèse des acides aminés branchés, introduit au début des années 1980. La quinoclamine introduite au Japon en 1972 est un désherbant, algicide et fongicide du riz.

Approbations récentes

Pour usages professionnels, des AMM sont attribuées à deux herbicides à base respectivement d'aclonifène (diphényl-éther) en suspension concentrée et de florasulame (sulfonamide) associé au diflufenicanil (phénoxy nicotinanilide) en granulés dispersables, ainsi qu'à trois fongicides de la famille

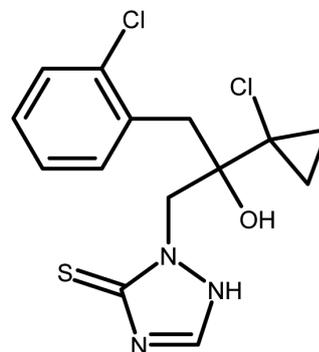
chimique des triazoles, en concentrés émulsionnables, respectivement à base de prothioconazole (2) et de metconazole qui possède aussi des propriétés de régulateur de croissance. L'aclonifène inhibe la biosynthèse des caroténoïdes. Le florasulame, sélectif du blé, inhibe la biosynthèse des acides aminés branchés. Le diflufenicanil, produit par Bayer CropScience, bloque la biosynthèse des caroténoïdes par inhibition de la phytoène désaturase. Les triazoles inhibent la biosynthèse de l'ergostérol, spécifique des champignons. Ils induisent malheureusement des résistances.

Les deux substances actives des produits fongicides nouvellement autorisés sont récentes ; elles ont été présentées respectivement en 2002 et 1992. Le prothioconazole est commercialisé sous forme racémique par Bayer CropScience. Le metconazole est commercialisé par BASF.

Pour usages amateurs en cultures ornementales sont autorisés un insecticide-acaricide à base de pyréthrinés et huile de colza, un acaricide-insecticide-fongicide à base de soufre et sels de potassium d'acides gras C7 à C18 et C18 insaturé, et un fongicide à base de soufre.

Des modifications d'AMM pour extension d'usage majeur sont publiées pour un fongicide professionnel à base de soufre et pour un herbicide professionnel à base de métamitronne et d'éthofumésate. La métamitronne, introduite en France par Bayer en 1975, inhibe la photosynthèse ; elle est sélective des cultures de betteraves.

Nous donnons la formule du **prothioconazole**, actif contre un grand nombre de champignons responsables de maladies des céréales et du colza.



Structure du prothioconazole. N° CAS : 178928-70-6 ; nom IUPAC : (RS)-2-[2-(1-chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophényl)-2-hydroxypropyl]-1,2-dihydro-1,2,4-triazole-3-thione.

Cette rubrique est coordonnée et alimentée par **Josette FOURNIER**, qui a présidé de 2007 à 2010 le comité d'orientation et de prospective scientifique de l'Observatoire des résidus de pesticides (ORP) (josette.fournier4@orange.fr), et **Jean-Marc PARIS**, ancien directeur de recherche pharmaceutique dans le groupe Rhône-Poulenc et ancien directeur scientifique de la chimie organique et biotechnologies de Rhodia (jeanmarc.paris@free.fr). **Claude MONNERET**, président honoraire de l'Académie nationale de pharmacie, directeur de recherche émérite au CNRS, a contribué à cet article (c_monneret@orange.fr).