

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

Bilan des approbations FDA en janvier 2021

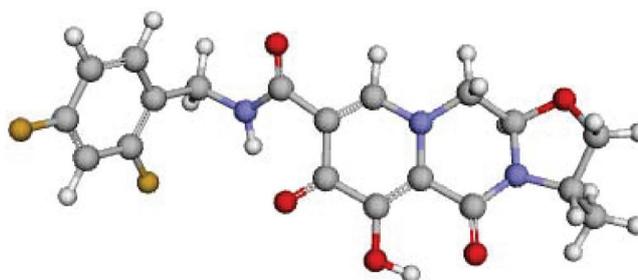
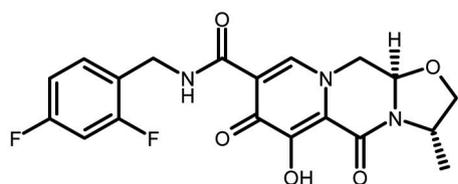
Au cours de cette période, trois nouvelles molécules de synthèse ont été approuvées (une avec une double approbation, seule et en association). Aucune nouvelle molécule biologique n'a été approuvée.

Molécules de synthèse

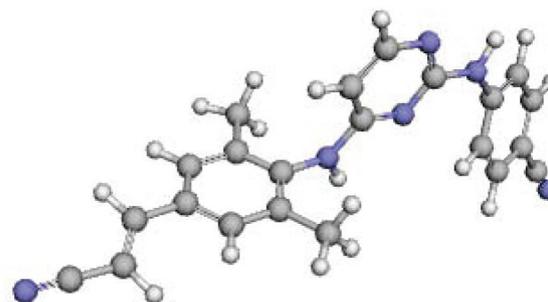
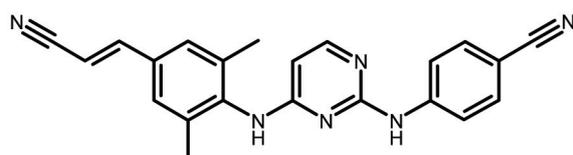
Principe actif	Compagnie	Indication
Vericiguat	Merck Sharp and Dohme	Insuffisance cardiaque
Cabotegravir sodium	ViiV Healthcare	Sida
Cabotegravir ; rilpivirine	ViiV Healthcare	Sida
Voclosporin	Aurinia Pharmaceuticals Inc.	Néphrite lupique

Le **cabotégravir**, un inhibiteur de la reverse transcriptase du virus VIH, a obtenu deux approbations : une pour une administration isolée dans un contexte de trithérapie, l'autre en association avec la **rilpivirine**, une autre molécule inhibitrice de la reverse transcriptase déjà sur le marché. L'association avec la rilpivirine en injection mensuelle est comparable à une trithérapie par voie orale quotidienne classique. L'association de cabotégravir et de rilpivirine en injection est destinée au traitement d'entretien des adultes dont le taux de VIH dans le sang est indétectable.

⁽¹⁾ DrugBank est une banque de données sur les principes actifs accessible sur Internet : D.S. Wishart et al., DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018, *Nucleic Acids Res.*, 2018, 46, p. D1074-82, <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037>



Structure du cabotégravir. N° CAS : 1051375-10-0 ; nom IUPAC : (3S,11aR)-N-(2,4-difluorobenzyl)-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazine-8-carboxamide. La représentation 3D provient du site Drugbank⁽¹⁾ (https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB11751).



Structure de la rilpivirine. N° CAS : 500287-72-9 ; nom IUPAC : 4-[[4-[(E)-(2-Cyanovinyl)]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile. La représentation 3D provient du site Drugbank⁽¹⁾ (https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB08864).

Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

Retraits d'AMM

Le *Bulletin* du mois de février de l'ANSES rapporte un très grand nombre de suppressions dans les substances phytopharmaceutiques. La mesure, amorcée depuis plus d'une décennie, touche en effet ce mois-ci cinquante herbicides, cinq adjuvants, vingt-huit fongicides, deux substances de croissance, un régulateur de croissance aussi fongicide, cinq insecticides et un molluscicide, tous à usages professionnels.

Les substances actives des produits retirés du marché sont la pendiméthaline, le métazachlore, l'ester 1-méthylheptylique du fluroxypyr, le florasulame, le cloquintocet-mexil, l'halauxifène-méthyl, le difénoconazole, le propizamide, le prothioconazole, le fludioxonil, le captane, la trifloxystrobine, le flufenacet, l'amidosulfuron, l'iodosulfuron-méthyl-sodium, le prosulfocarbe, le propaquizafop, la fluoxastrobine, le krésoxime-méthyl, la prohexadione-calcium, le chlorure de mépiquat, le quinmérac, le metconazole, le metsulfuron-méthyl, le tébuconazole, le diflufénicanil, la zéta-cyperméthrine, la bêta-cyfluthrine, le fluaziname, l'isoxabène, le mésosulfuron-méthyl, le méfenpyr, la fluxapyroxade, le benzovindiflupyr, la lambda-cyhalothrine, le fludioxonil, la métribuzine, le pyrimicarbe, le napropamide, le cyazofamide, la propoxy-carbazone, le prothioconazole, l'imazalil, l'aminopyralide sous forme de triisopropanolammonium, le phenmédiphame, le fluopyram, le bixafène, le rimsulfuron, le trinépac-éthyl, la fluxapyroxade, le phosphate de Fe(III) hydraté (molluscicide), les amines grasses de sulf éthoxylées, la triéthanolamine associée à des polymères complexes d'éthylène et de propylène, et une préparation à base de *Laminaria digitata* (algue) comme adjuvants.

Nouvelles autorisations

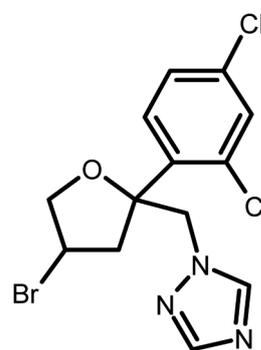
Elles concernent des usages professionnels. Sont autorisés six nouveaux fongicides, un attractif phéromone agissant par confusion sexuelle et un herbicide. Les fongicides sont à base de boscalide associé à la pyraclostrobine (2) (en granulés dispersables pour toutes cultures autres que grandes cultures et viticulture, et en suspension concentrée pour grandes cultures, cultures légumières et cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires), de difénoconazole (concentré émulsionnable pour toutes cultures), de dithianon (en granulés dispersables pour l'arboriculture), de bromuconazole (sous forme de concentré émulsionnable, en grandes cultures), et tébuconazole (émulsion aqueuse pour grandes cultures, cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires); l'herbicide est à base de fluroxypyr-meptyl associé au flurasulame en suspo-émulsion pour grandes cultures; l'attractif est à base d'acétate de (E,Z)-7,9-dodécadién-1-yle sous forme de diffuseur de vapeur utilisable en viticulture.

Cinq modifications d'AMM concernent un herbicide à base de metsulfuron-méthyl associé au diflufénicanil pour réexamen après renouvellement d'approbation d'une substance active; un fongicide à base d'azoxystrobine pour extension d'usage mineur; un fongicide à base de fluopicolide associé au fosétyl-Al, prolongé; un régulateur de croissance à base

d'ester méthylique d'acide 2,5-dichlorobenzoïque, prolongé. Le seul produit pour usages amateurs est un insecticide à base d'abamectine et cinérine, qui est prolongé.

Nous donnons la formule du **bromuconazole**, fongicide systémique utilisé en applications foliaires, de la famille des triazoles (classe des oxolanes). C'est un mélange de deux diastéréoisomères (54/46). Développé par Rhône-Poulenc Agrochimie, il a été commercialisé pour la première fois en France en 1992. Il agit comme inhibiteur de la C-14 alpha-déméthylase qui intervient dans la biosynthèse de l'ergostérol.

Associé au tébuconazole, le produit est déjà utilisé en France en grandes cultures et cultures porte-graines de maïs, contre les fusarioses, rouilles, septoriose... Il est commercialisé par Nufarm SAS/Philagro France.



Formule du bromuconazole. N° CAS : 116255-48-2; nom IUPAC : 1-[(2RS,4RS;2RS,4SR)-4-bromo-2-(2,4-dichlorophényl) tétrahydrofuryle]-1H-1,2,4-triazole ou 1-[[4-bromo-2-(2,4-dichlorophényl)oxolan-2-yl]méthyl]-1,2,4-triazole.

Les lecteurs me permettront d'ajouter, en hommage à tous les chimistes qui ont œuvré à la synthèse et à la formulation de pesticides, que pendant les quelque soixante-dix ans que l'agriculture professionnelle et les institutions en charge de la santé publique ont utilisé des pesticides de synthèse, et la pharmacologie des médicaments de synthèse, nos santé et longévités se sont plutôt globalement beaucoup améliorées. Sans les progrès de productivité auxquels la protection chimique des cultures a contribué et sans la limitation des vecteurs de maladies parasitaires due aux insecticides, beaucoup de personnes dans le monde n'auraient jamais atteint l'âge adulte, encore moins le grand âge qu'on constate aujourd'hui.

Je m'interroge aussi sur le caractère écologique du biocontrôle qui implique des déplacements et concentrations d'espèces en dehors de leurs densités et habitats naturels. Un numéro en préparation de *L'Actualité Chimique* sur les substances naturelles et la chimie durable nous proposera un bilan informé et des réponses à nos questions.

Josette Fournier

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).