

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

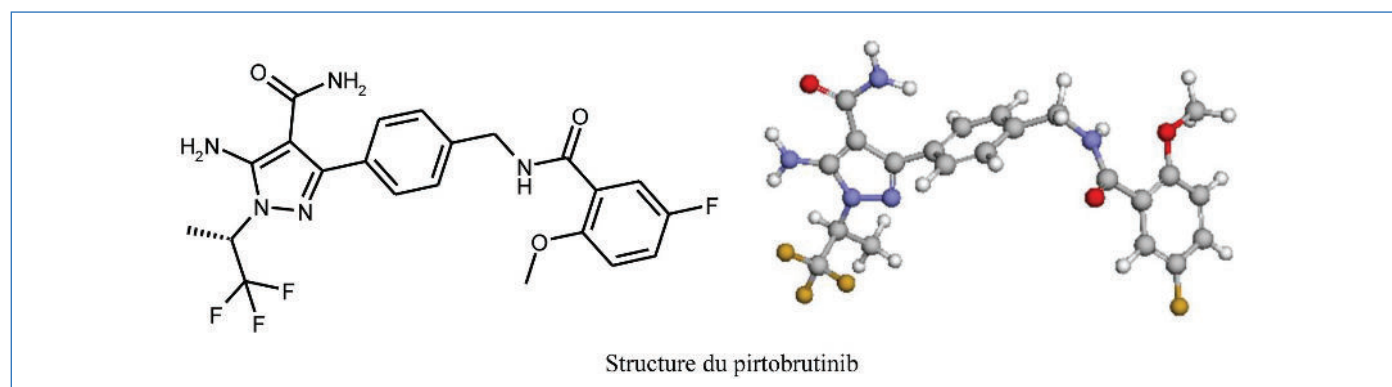
Bilan des approbations FDA en janvier 2023

Au cours de cette période, trois nouvelles molécules de synthèse et une nouvelle molécule d'origine biologique ont été approuvées.

Molécules de synthèse

Principe actif	Compagnie	Indication
Bexagliflozin	Theracosbio	Diabète de type 2
Pirtobrutinib	Loxo Oncol (Eli Lilly)	Lymphome à cellules du manteau
Elacestrant dihydrochloride	Stemline Therapeutics Inc.	Cancer du sein

Le **pirtobrutinib**, un inhibiteur hautement sélectif de kinase de Bruton (BTK), utilise un nouveau mécanisme de liaison et est le premier et le seul inhibiteur de BTK non covalent (réversible) approuvé par la FDA. Les inhibiteurs covalents de la tyrosine kinase sont efficaces dans les tumeurs malignes à cellules B multiples, mais les patients arrêtent souvent les traitements en raison de l'apparition de résistances. Contrairement aux inhibiteurs covalents de BTK, qui se lient à la cystéine 481 (Cys481) dans le site actif de BTK, l'activité inhibitrice du pirtobrutinib est maintenue, même en présence de mutations de Cys481. Le pirtobrutinib peut rétablir l'inhibition de la BTK chez les patients précédemment traités avec un inhibiteur covalent de la BTK (ibrutinib, acalabrutinib ou zanubrutinib), et ainsi étendre les avantages du ciblage de la voie BTK.



Nomenclature : 5-amino-3-(4-[[[5-fluoro-2-methoxyphenyl]formamido]methyl]phenyl)-1-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1H-pyrazole-4-carboxamide ; CAS : 2101700-15-4.

*La représentation 3D provient du site Drugbank⁽¹⁾ (https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB17472).

Le **bexagliflozin** fait partie de la famille des gliflozines (inhibiteurs du SGLT2) ; ces molécules entraînent une augmentation de la glycosurie qui est une voie pour traiter le diabète de type 2.

L'**elacestrant** est un anti-œstrogène, ou un antagoniste des récepteurs aux œstrogènes, cibles biologiques des œstrogènes endogènes comme l'œstradiol.

Molécule d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Lecanemab-irmb	Anticorps monoclonal	Eisai Inc. (Biogen)	Alzheimer

Cet anticorps monoclonal, dirigé contre les protéines de la plaque amyloïde bêta, a été testé chez des patients présentant une déficience cognitive légère ou un stade de démence légère de la maladie et la présence confirmée d'une pathologie bêta-amyloïde. Les patients recevant le traitement toutes les deux semaines ont présenté une réduction significative des plaques amyloïdes bêta par rapport aux patients « placebo » qui n'avaient pas de réduction de ces plaques. Il devient ainsi, malgré l'absence de bénéfice clinique clairement démontré sur les effets cognitifs, le premier traitement disponible contre la maladie d'Alzheimer depuis l'échec relatif de l'aducanumab (autorisé en 2021) dans la même classe thérapeutique.

⁽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-D1082, <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037>

Actualités des substances actives phytopharmaceutiques

Février-mars 2023

Retraits d'autorisation

La benfluraline n'ayant pas été renouvelée sur la liste européenne, les AMM des spécialités qui en contiennent seront supprimées en août prochain ; la vente est limitée au 12 février 2024 et l'utilisation interdite après le 12 mai 2024.

En mars, deux insecticides à base de cyperméthrine et un adjuvant à base d'huile de colza sont retirés du marché.

Nouvelles autorisations

En février, quatre nouvelles AMM ont été accordées. Deux sont des fongicides, respectivement à base de mandestrobin en suspension concentrée pour arboriculture, et à base de prothioconazole en concentré émulsifiable pour grandes cultures. Deux sont des insecticides à base de lambda-cyhalothrine avec action fertilisante sous forme de granulés pour grandes cultures, cultures légumières et ornementales et cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, plantes aromatiques, médicinales et condimentaires.

En mars, un fongicide à base de métalaxyl-M, en concentré soluble, est autorisé en cultures légumières ; un fongicide à base de prothioconazole et un herbicide à base d'halauxifène-méthyl sont autorisés en grandes cultures sous forme de concentré émulsionnable.

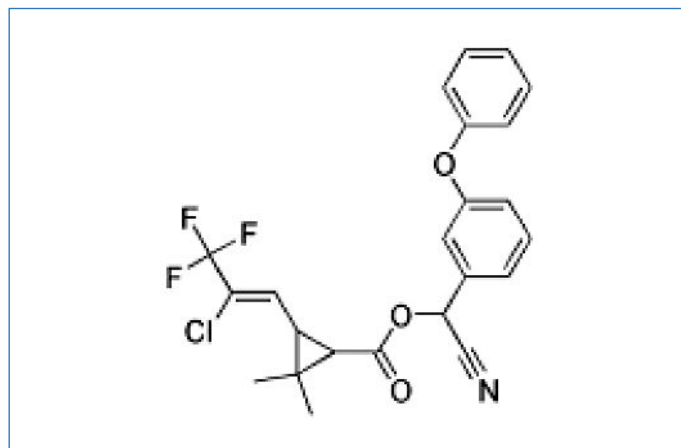
Modifications d'autorisations majeures

En février, six AMM ont été renouvelées : quatre sont des insecticides, deux des herbicides. Deux des insecticides sont à base de lambda-cyhalothrine, l'un avec action fertilisante, après renouvellement de la matière active. L'un est à base de fluorure de sulfuryle, un autre à base d'une souche de *Paecilomyces fumosoroseus*, tous deux avec extension d'usage majeur. Les herbicides sont à base de flurasulame, seul ou associé à l'isoxabène après réapprobation du florasulame.

En mars, dix-sept renouvellements ont été accordés. Cinq sont des herbicides, deux sont à base de mésotrione seule ou associée au dicamba avec modifications des conditions d'emploi, l'un est à base de clomazone avec extension d'usage mineur. Deux autres, l'un à base de mésotrione, l'autre à base de florasulame associé au pyroxulam et au cloquintocet-mexil, sont renouvelés après réexamen faisant suite à la réapprobation d'une substance active. Deux herbicides avec des propriétés d'engrais, à base de dicamba associé au 2,4-D, ont été réexaminés positivement après réapprobation de substance active et modification des conditions d'emploi. Trois fongicides à base de phosphonates de potassium sont renouvelés avec extension d'usage mineur. Deux autres, à base d'une souche de *Clonostachys rosea*, ont été réexaminés

positivement après réapprobation de substance active. Un régulateur de croissance à base de chlorure de mépiquat et prohexadione-calcium est renouvelé avec extension d'usage majeur. Un adjuvant pour bouillies à base de terpinéol est renouvelé avec extension d'usage. Sont aussi renouvelés un acaricide à base d'acéquinocyle avec extension d'usage mineur, un fongicide à base de soufre, et un insecticide à base de flonicamide avec extension d'usage majeur.

La **lambda-cyhalothrine** est une pyréthrianoïde découverte en 1984 et introduite par ICI Agrochemicals (Syngenta). C'est le mélange de quatre stéréoisomères qui perturbe la propagation de l'influx nerveux au niveau des canaux sodium. Insecticide non systémique actif par contact et ingestion sur un grand nombre d'insectes et à très faibles doses, la lambda-cyhalothrine est fortement adsorbée dans les sols et rapidement dégradée par voie bactérienne dans le sol et dans l'eau. Elle est toxique pour les abeilles et les poissons d'eau douce, et pour les œufs de lépidoptères. Elle est utilisée en cultures légumières, grandes cultures, cultures fruitières et ornementales, viticulture... L'Index phytosanitaire 2023 (ACTA) recense plus de vingt spécialités vendues en France.



La lambda-cyhalothrine (CAS n° 91465-08-06).

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).