

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

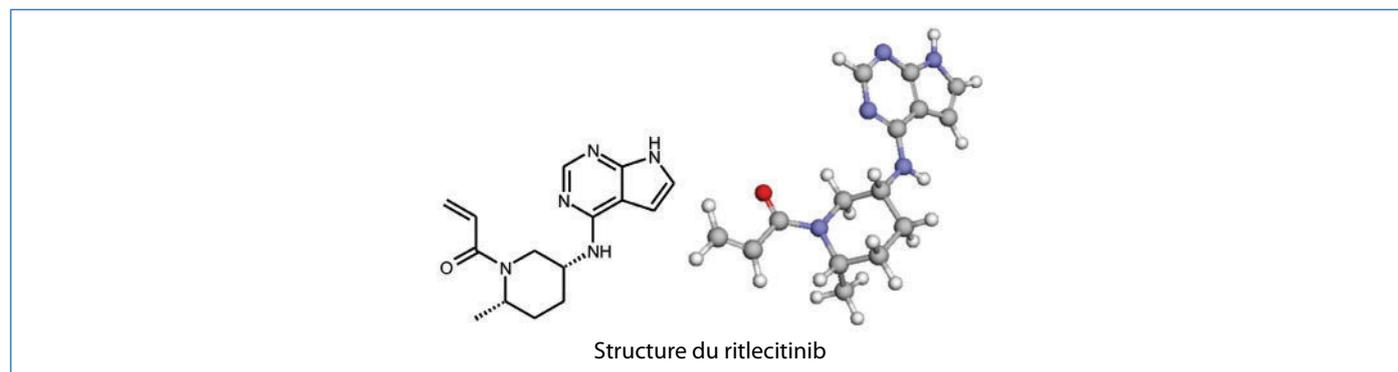
Bilan des approbations FDA en mai et juin 2023

Au cours de cette période, sept nouvelles molécules de synthèse et six nouvelles molécules d'origine biologique ont été approuvées.

Molécules de synthèse

| Principe actif | Compagnie | Indication |
|------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Fezolinetant | Astellas | Bouffées de chaleur (ménopause) |
| Perfluorohexyloctane | Bausch and Lomb Inc. | Sécheresse oculaire |
| Sulbactam/durlobactam | Entasis Therapeutics Inc. | Pneumonie nosocomiale |
| Flotufolastat F-18 | Blue Earth Diagnostics Ltd | Agent d'imagerie radioactif |
| Ritonavir/nirmatrelvir | Pfizer Inc. | Covid-19 |
| Sotagliflozin | Lexicon Pharmaceuticals Inc. | Diabète de type 1 |
| Ritlecitinib tosylate | Pfizer | Pelade |

Le **ritlecitinib** est indiqué dans le traitement de la pelade, une maladie, probablement d'origine auto-immune, provoquant la chute des cheveux et/ou des poils sur des zones délimitées. Il inhibe de manière irréversible la Janus kinase 3 (JAK3) et la tyrosine kinase exprimée dans la famille des kinases du carcinome hépatocellulaire (TEC) en bloquant le site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP). La sélectivité envers JAK3 est due à l'interaction covalente du résidu acrylamide de la molécule avec un résidu cystéine unique dans le domaine catalytique de JAK3. Le ritlecitinib présente un nouveau mode d'action, une action rapide et un profil de sécurité supérieur à celui des autres inhibiteurs de JAK.



Nomenclature : 1-[(2S,5R)-2-méthyl-5-({7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}amino)piperidin-1-yl]prop-2-en-1-one ; CAS : 1792180-81-4.

*La représentation 3D provient du site Drugbank⁽¹⁾ https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB14924

Le **fezolinetant** est un médicament utilisé pour le traitement des bouffées de chaleur dues à la ménopause. C'est un antagoniste sélectif du récepteur neurokinine-3.

Le **sulbactam/durlobactam** est une nouvelle association du sulbactam (un carbapénème) avec un nouvel inhibiteur de β -lactamase, le durlobactam, approuvée pour le traitement des pneumonies nosocomiales causées par des souches résistantes d'*Acinetobacter baumannii*.

Le **flotufolastat F-18** est un agent d'imagerie médicale PET destiné aux patients suspectés de cancer de la prostate métastasé ou non.

L'association **ritonavir/nirmatrelvir** pour le traitement de la Covid-19, qui avait reçu une approbation d'urgence fin 2021, est maintenant complètement approuvée pour administration aux patients à risque.

La **sotagliflozine** est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose 1 (SGLT1) et du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2) ; il inhibe l'absorption intestinale du glucose et la réabsorption rénale du glucose. Il est utilisé contre le diabète en association avec de l'insuline pour traiter les adultes présentant un diabète de type 1 qui sont en surcharge pondérale lorsque l'insuline seule ne permet pas de réguler suffisamment la glycémie.

Molécules d'origine biologique

| Principe actif | Type de molécule | Compagnie | Indication |
|--------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| Pegunigalsidase alfa-iwxj | Enzyme | Chiesi Farmaceutici Spa | Maladie de Fabry |
| Epcoritamab-bysp | Anticorps monoclonal bispécifique | Genmab Us Inc. | Lymphome diffus à grandes cellules B |
| Glofitamab-gxbm | Anticorps monoclonal bispécifique | Genentech Inc. | Lymphome diffus à grandes cellules B |
| Efgartigimod alfa/hyaluronidase-qvfc | Protéine/enzyme | Argenx Bv | Myasthénie |
| Rozanolizumab-noli | Anticorps monoclonal | Ucb Inc. | Myasthénie |
| Somatrogon-ghla | Protéine | Pfizer Ireland Pharmaceuticals | Déficit en hormone de croissance |

La **pegunigalsidase alfa** est une thérapie enzymatique substitutive pour le traitement de la maladie de Fabry, une maladie héréditaire du métabolisme causée par un déficit en alpha-galactosidase A.

L'**epcoritamab** et le **glofitamab** sont des anticorps monoclonaux bispécifiques (« bi-specific T-cell engager ») utilisés pour le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B. Ce sont des protéines de fusion constituées de deux fragments variables à chaîne unique d'anticorps différents.

La myasthénie est une maladie neuromusculaire auto-immune chronique, qui se manifeste par une faiblesse et une fatigabilité excessive des muscles striés squelettiques (ceux qui sont activés volontairement). Deux nouvelles thérapies ont été approuvées pour le traitement de cette maladie : l'**efgartigimod alfa/hyaluronidase** est un médicament de coformulation de l'efgartigimod alfa, un bloqueur néonatal des récepteurs Fc, et de la hyaluronidase (enzyme recombinante humaine), et le **rozanolixizumab** est un anticorps monoclonal humanisé bloqueur néonatal des récepteurs Fc.

Le **somatogon** est une protéine glycosylée construite à partir de l'hormone de croissance humaine et d'une petite partie de la gonadotrophine chorionique humaine. Il permet de corriger le déficit en hormone de croissance.

⁽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

Juillet-août 2023

Retraits d'autorisation

En juillet, quatre herbicides et deux nématicides sont retirés du marché. Les premiers sont respectivement l'un à base de phenmédi-phame associé à l'éthofumésate, deux sont à base de flufénacet associé au diflufénican, un à base de fluzasulfuron. Les nématicides sont à base d'oxamyl.

En août, deux produits insecticide-acaricide à base d'abamectine sont retirés du marché.

Nouvelles AMM

En juillet, deux fongicides sont mis en marché, respectivement à base d'une souche de *Clonostachys rosea* pour arboriculture en granulés dispersables, et à base de propamocarbe HCl en concentré soluble pour cultures légumières.

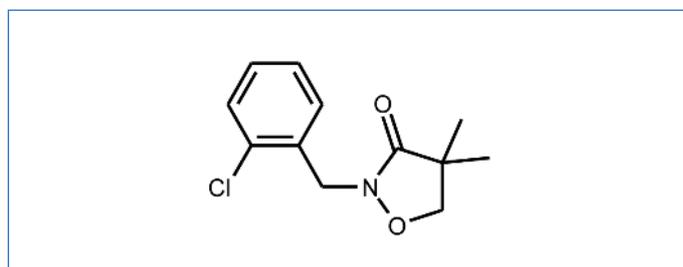
En août, trois nouvelles autorisations sont accordées, à un attractif phéromone à base d'acétate de (E,Z)-7,9-dodécadien-1-yl en viticulture sous forme de produit diffuseur de vapeur, à un régulateur de croissance à base d'acide 1-naphtylacétique en arboriculture sous forme de poudre hydrosoluble, et à un fongicide à base de valifénalate associé au cyazofamide en cultures légumières sous forme de suspension concentrée.

Modifications d'autorisations majeures

En juillet, des modifications touchent deux herbicides, cinq fongicides, un fongicide-acaricide-insecticide et un insecticide-acaricide. Les herbicides sont l'un à base de clomazone avec extension d'usage majeur, l'autre à base de florasulame associé au fluroxypyr-meptyl réexaminé après réapprobation de substance active. Les fongicides sont trois à base de soufre et deux à base d'acide phosphoreux, tous avec modifications des conditions d'emploi. Le fongicide-acaricide-insecticide est une huile essentielle d'orange avec extension d'usage majeur. L'insecticide-acaricide est à base de terre de diatomées, réexaminé après réapprobation de substance active.

En août, des retraits d'usage sont imposés à deux insecticides-acaricides à base d'abamectine et un fongicide à base d'acide phosphoreux est renouvelé avec modification des conditions d'emploi.

Il existe de multiples modes de protection des plantes : on parle de lutte biologique, de biocontrôle, de mesures prophylactiques, de protection agroécologique, conventionnelle ou classique, durable, intégrée ou biologique intégrée, raisonnée, chimique, physique... La commission de terminologie de l'Association française de protection des plantes fondée en 1984, aujourd'hui Végéphil [1] s'efforce de clarifier les termes avec des définitions acceptées par tous les acteurs de l'activité de protection des plantes.



La clomazone (CAS : 81777-89-1).

Nom IUPAC : 2-(2-chlorobenzyl)-4,4-diméthyl-1,2-oxazolidin-3-one.

La **clomazone** est un herbicide de prélevée du maïs, betterave, choux, carotte, céleri..., qui inhibe la DOXP-synthase, une enzyme impliquée dans la synthèse des caroténoïdes, terpénoïdes et chlorophylles.

Nous rappelons les objectifs du désherbage : « Les mauvaises herbes ou adventices sont d'abord des pique-assiettes, qui entrent en compétition avec la culture, **pour l'eau** – le chénopode blanc absorbe plus d'eau que le blé et le maïs pour produire le même poids de matière sèche –, **pour les éléments nutritifs** – le vulpin profite mieux que le blé des apports d'azote –, **pour l'espace** – une moutarde des champs peut occuper une surface foliaire de 7 300 cm² contre 140 cm² pour un pied de blé – et **pour la lumière** » [2]. Pendant des siècles, les cultivateurs ont lutté manuellement contre les adventices par le sarclage et le binage. L'apparition des herbicides a indéniablement simplifié leur travail et contribué à l'accroissement des rendements. Il faut évidemment trouver le moyen de réduire le mal sans produire d'autres maux ou en ne produisant que des maux identifiés et évalués à un certain moment comme supportables relativement aux avantages.

[1] www.vegephil.fr

[2] J. Fournier, *Chimie des pesticides*, Cultures et techniques et Agence de coopération culturelle et technique, 1988.

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).