

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

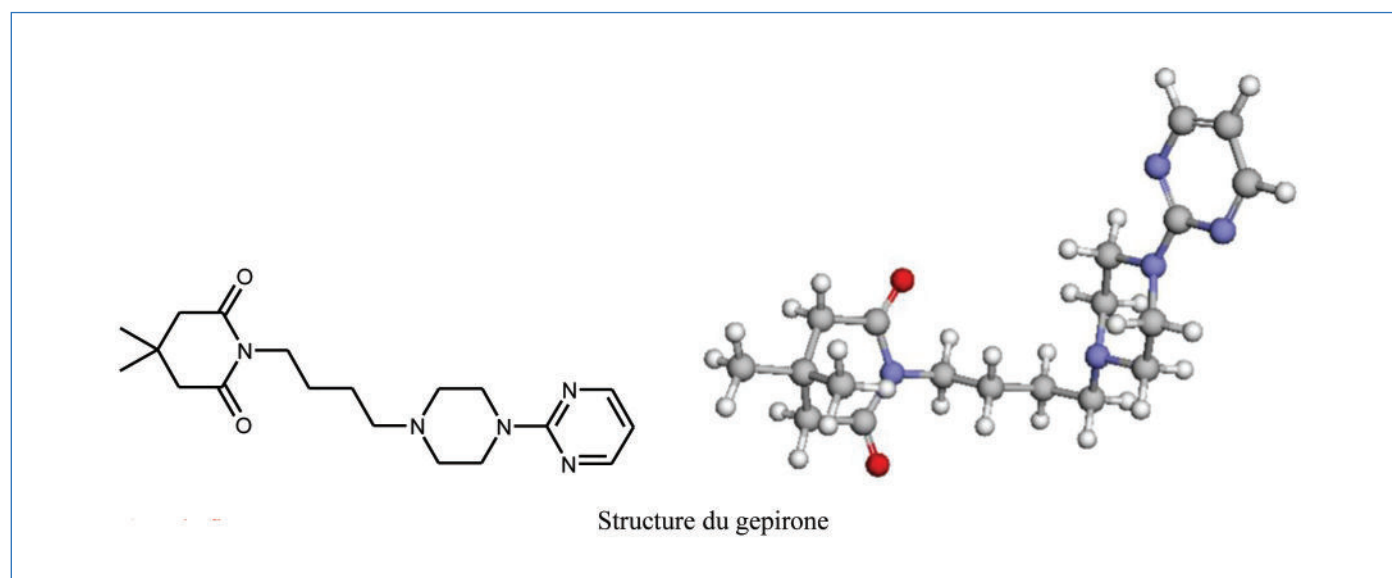
Bilan des approbations FDA en septembre 2023

Au cours de cette période, quatre nouvelles molécules de synthèse et deux molécules d'origine biologique ont été approuvées ; une de ces molécules biologiques n'est pas nouvelle mais bénéficie d'une amélioration notable de son administration.

Molécules de synthèse

Principe actif	Compagnie	Indication
Motixafortide	Biolinerx Ltd	Myélome multiple
Momelotinib dihydrochloride	Glaxosmithkline	Splénomégalie myéloïde
Gepirone hydrochloride	Fabre-Kramer Pharmaceutical Inc.	Dépression
Nedosiran	Novo Nordisk Inc.	Hyperoxalurie de type 1

Le mécanisme d'action du **gepirone**, un agoniste unique du récepteur de la sérotonine 5HT_{1A}, n'est pas encore entièrement élucidé, mais il est théorisé qu'il est lié à la modulation de l'activité de la sérotonine du système nerveux central par le ciblage sélectif des récepteurs. C'est le premier antidépresseur approuvé avec ce mécanisme d'action.



Nomenclature : 4,4-diméthyl-1-[4-[4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]butyl]piperidine-2,6-dione ; n° CAS : 104699-09-4 (base), 83928-69-9 (hydrochloride).

*La représentation 3D provient du site Drugbank : https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB12184

Le **motixafortide** est un peptidomimétique ; c'est un mobilisateur de cellules souches hématopoïétiques et un antagoniste du CXCR4. Les antagonistes du CXCR4 sont particulièrement importants pour freiner la progression du cancer, car l'un des effets initiés par l'activation du récepteur CXCR4 est le mouvement cellulaire qui favorise la propagation du cancer (métastase). Il est administré par injection sous-cutanée.

La splénomégalie myéloïde est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par un envahissement de la moelle osseuse par du tissu fibreux collagène. L'envahissement de la moelle osseuse par une fibrose mutilante empêche la formation normale des éléments sanguins (hématopoïèse). Il y a alors une transformation myéloïde (transformation du tissu normal lymphoïde en tissu myéloïde) de la rate. Il en résulte une aplasie médullaire qui peut être fatale. Le **momelotinib** est un inhibiteur des Janus kinases JAK1 and JAK2, par compétition avec l'ATP.

Le **nedosiran** est utilisé pour le traitement de l'hyperoxalurie primaire. Il s'agit d'un petit ARN interférent double brin (brin antisens de 22 bases et brin sens de 36 bases) dirigé contre la production de la lactate déshydrogénase A (LDHA) au niveau du foie. L'hyperoxalurie est un trouble du métabolisme du glyoxylate caractérisé par un excès d'oxalate entraînant des calculs rénaux, une néphrocalcinose, et finalement une insuffisance rénale.

Molécules d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Vedolizumab	Anticorps monoclonal	Takeda Pharms USA	Inflammations chroniques de l'intestin
Cipaglusosidase alfa-atga	Enzyme	Amicus Therap. US	Maladie de Pompe

Le **vedolizumab** est dirigé contre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, un récepteur d'adhésion cellulaire. Il avait été approuvé en 2014 pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique par exemple) par administration intraveineuse. Il vient d'être approuvé pour ces indications en administration sous-cutanée.

La maladie de Pompe est une maladie génétique héréditaire due à un déficit en alpha glucosidase acide qui touche principalement les muscles. La maladie de Pompe se caractérise par une détérioration des muscles, entraînant une diminution de la fonction respiratoire et de la mobilité. Le **cipaglusosidase** est un traitement enzymatique substitutif (voie intraveineuse) qui doit être administré conjointement avec le miglustat (molécule de synthèse active sur cette maladie, par voie orale).

⁽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

Novembre 2023

Retraits et modifications d'autorisation

Sont retirés du marché un herbicide à base de triallate, deux nématocides à base de la même souche de *Bacillus firmus*, et un insecticide à base de spiromésifène.

Délivrance d'AMM

Des AMM sont accordées à un stimulateur de défenses naturelles à base de cérévisane en suspension concentrée pour grandes cultures ; à quatre herbicides, l'un à base d'aclonifène associé au diflufénican en suspension concentrée pour cultures légumières, deux sont à base d'aclonifène seul en suspension concentrée pour grandes cultures, cultures légumières et cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires, le dernier est à base de propaquizafop en concentré émulsionnable pour toutes cultures agricoles hormis les cultures ornementales ; à deux fongicides, l'un à base de pyraclostrobine en concentré émulsionnable pour grandes cultures, l'autre à base de propa-carbe-HCl en concentré soluble pour cultures légumières et cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires.

Modifications d'AMM (renouvellements, modifications d'usages)

Elles concernent un herbicide à base de mésotrione après réexamen suite à réapprobation de la substance active ; un fongicide à base de méfentrifluconazole avec extension d'usage mineur ; un fongicide à base de bixafène associé au fluopyrame avec modification des conditions d'emploi ; enfin à un fongicide à base de *Trichoderma atroviride* SC1 avec modification des conditions d'emploi.

L'**aclonifène** appartient à la famille des herbicides diphényl-éthers ; il est utilisé en France depuis 1983. Ces molécules sont apparues à la fin des années 1950 aux États-Unis puis en Suisse et au Japon où elles ont eu un succès croissant après 1963 pour la culture du riz à cause de leur faible toxicité pour les poissons. Il est vite apparu qu'un groupe de diphényl-éthers ayant un substituant en position ortho sur l'un des cycles benzéniques requiert l'exposition à la lumière pour développer une activité phytotoxique, les autres montrant cette activité même en l'absence de lumière. C'est l'illustration d'un concept et d'une recherche présentés parfois comme nouveaux (voir n° 486, p. 13).

L'aclonifène est la 2-chloro-6-nitro-3-phénoxyaniline (n° CAS : 74070-46-5).

C'est un herbicide systémique et sélectif qui inhibe à la fois la biosynthèse des caroténoïdes et des chlorophylles ; ce double mode d'action biochimique diminue le risque d'apparition d'espèces résistantes. Son mode d'action est développé dans *Les herbicides* (sous la direction de René Scalla, INRA, 1991). Il est utilisé en préémergence contre les adventices de cultures légumières et en grandes cultures, seul ou associé à la clomazone, au diflufénicanil, flufénacet ou isaxaflutole.

C'est un solide jaune inodore fusible à 81 °C, dont la solubilité dans l'eau (1,4 mg/L à 20 °C) est réduite.

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).